

Radyasyon Retinopati İki Olguda İntravitreal Enjeksiyon Tedavisi*

Intravitreal Injection Treatment in Two Cases with Radiation Retinopathy

Özlem BARUT SELVER¹, Aylin YAMAN², F. Hakan ÖNER³, Meltem F. SÖYLEV⁴, A. Osman SAATCİ⁴

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Radyasyon retinopatisinde, intravitreal enjeksiyon tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla kliniğimizde tedavi edilen iki hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları 28 ve 53'tü. Radyoterapi ile radyasyon retinopatisi ortaya çıkması arasında geçen süre ilk hastada 3 yıl, ikinci hastada ise 1 yıldır. İlk hastamız herhangi bir tedavi görmemişken, ikinci hastamız dış merkezde sol gözünden santral retinal ven oklüzyonu sanılarak vitrektomi cerrahisi geçirmişti. Görme keskinliği ilk hastada sağda 2/10 solda 4/10, ikinci hastada ise sağda 4 mps, solda 2 mps olarak ölçüldü. Fundus muayenesinde her iki hastada da radyasyon retinopatisi ile uyumlu değişiklikler vardı. Disk veya retina neovaskülarizasyonu gözlenmedi. İkinci hastada ilave olarak solda optik nöropati bulguları vardı. Her iki hastaya da triamsinolon asetonid, bevacizumab ve pegaptanib sodyum olmak üzere çoklu intravitreal enjeksiyonlar uygulandı. Tedavi sonrası erken dönemde görme keskinlikleri ve klinik görünümde düzelme izlenirken, zamanla maküla ödemindeki nüks nedeniyle her iki hasta da enjeksiyonların tekrarlanması ihtiyacı ortaya çıktı. Radyasyon retinopatisi tedavisinde halen bir fikir birliği yoksa da intravitreal enjeksiyonlar hastalığın şiddetini geçici olarak da olsa azalttıkları için, maküla ödemi tedavisinde bir role sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, pegaptanib sodyum, radyasyon retinopatisi, triamsinolon asetonid.

ABSTRACT

Medical records of two patients treated for radiation retinopathy in our clinic were evaluated retrospectively to assess the efficacy of various intravitreal injections. Age of the patients was 28 and 53. The time interval between radiotherapy and radiation retinopathy was 3 years in the first patient and one year in the second. First patient received no prior treatment. Second patient had a history of left vitrectomy for a presumed diagnosis of retinal vein occlusion at another institute. First patient's visual acuity was 2/10 in the right eye and 4/10 in the left eye while second patient's visual acuity was counting fingers at 2 meters in the right eye and counting fingers at 4 meters in the left eye. Their posterior segment examinations revealed changes compatible with radiation retinopathy. There was no retinal or disc neovascularization. Second patient had also signs of optic neuropathy in the left eye. Both patients had multiple intravitreal injections of triamcinolone acetonide, bevacizumab and pegaptanib sodium. Early after injections visual acuity and clinic manifestations became slightly better but re-injections deemed necessary due to recurrent macular oedema. There is no consensus on treatment of radiation retinopathy but intravitreal injections may limit the damage and have a role in the treatment of macular oedema due to radiation retinopathy.

Key Words: Bevacizumab, pegaptanib sodium, radiation retinopathy, triamcinolone acetonide.

Ref-Vit 2009;17:136-140

Geliş Tarihi : 14/01/2008

Received : January 14, 2008

Kabul Tarihi : 28/05/2008

Accepted : May 28, 2008

- * Bu makale TOD 41. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.
1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Araş. Gör.
2- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Uzm. Dr.
3- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Doç. Dr.
4- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Prof. Dr.

- 1- M.D. Assistant, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
SELVER Ö.B., ozlem.barut@deu.edu.tr
2- M.D., Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
YAMAN A., aylinyaman@gmail.com
3- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
ÖNER H., hakan.oner@deu.edu.tr
4- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology İzmir/TURKEY
SÖYLEV M., meltem.soylev@deu.edu.tr
SAATCİ A.O., osman.saatci@deu.edu.tr

Correspondence: M.D., Aylin YAMAN
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
İzmir/TURKEY

GİRİŞ

Radyasyon retinopatisi; kuru göz, ektropion, skleral nekroz, katarakt, glokom ve optik nöropati gibi radyoterapiye bağlı gelişen oküler komplikasyonlardan biridir. Yavaş ilerleyen, karakteristik fundus değişiklikleri ile birlikte görülen retinal vasküler bir hastalıktır.¹ Oftalmoskopik bulguları, diyabetik retinopatinin vasküler bozuklukları ile benzerlik gösterir. Mikroanevrizmaları takiben retinal hemorajiler, kapiller nonperfüzyon ve sinir lifi tabakasında infarktlar görülür. Hastalık sürecinde retinal ödem, sert eksudalar, telenjiektaziler, vasküler kılıflanma görülebilmektedir. Geç dönemde, vitreus hemorajilerine ve traksiyonel retina dekolmanına yol açan neovaskülarizasyon gelişebilir.²

Radyasyon retinopatisi; plak radyasyonu gibi lokal tedavilere veya baş boyun tümörlerinin tedavisi için kullanılan eksternal radyasyona bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.² Radyasyona maruziyetle, hastalığın bulgularının ortaya çıkışı arasındaki latent süre üç haftadan yedi yıla kadar değişmekle beraber, en sık altı ay ile üç yıl arasında görülür.³ Radyasyon retinopatisinin insidansını etkileyen iki temel faktör alınan total radyasyon miktarı ve günlük fraksiyone dozdur. Diyabetik, hipertansif veya daha önce kemoterapi görmüş hastalar radyasyon retinopatisi gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir.¹

Radyasyon retinopatisi tedavisinde, lazer fotokoağülasyon, fotodinamik tedavi, oral pentoksifilin tedavisi, intravitreal triamsinolon, intravitreal ve sistemik bevacizumab tedavileri tek başına veya kombine uygulamalar şeklinde kullanılmıştır.⁴⁻⁸

Biz de bu çalışmada iki olgu ile radyasyon retinopatisinin tedavisinde günümüzde gittikçe popülerite kazanan intravitreal steroid ve anti-VEGF uygulamalarının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Yirmi sekiz yaşında 1998 yılında evre 2 nazofarenks karsinomu tanısı ile kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış olan bayan hasta, Eylül 2005'te her iki gözde görme



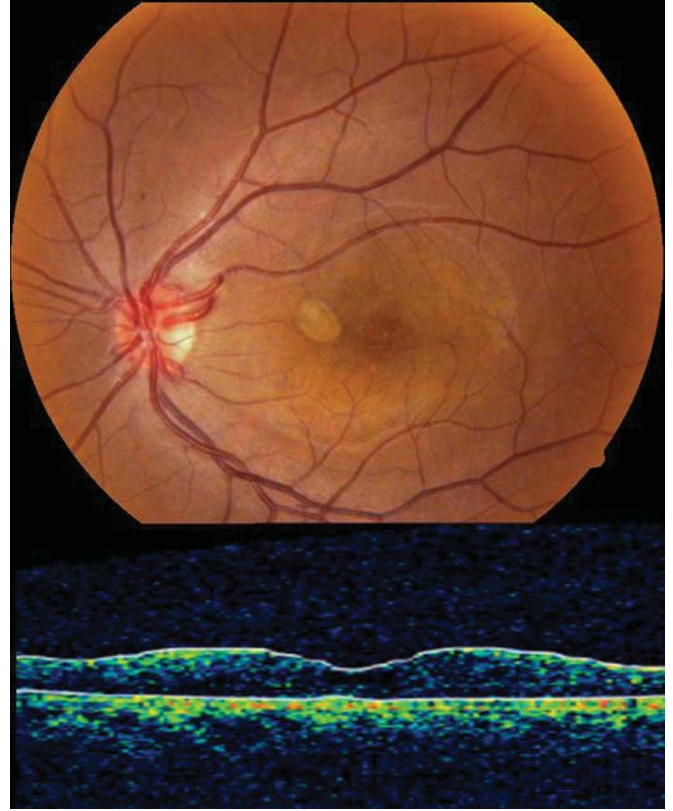
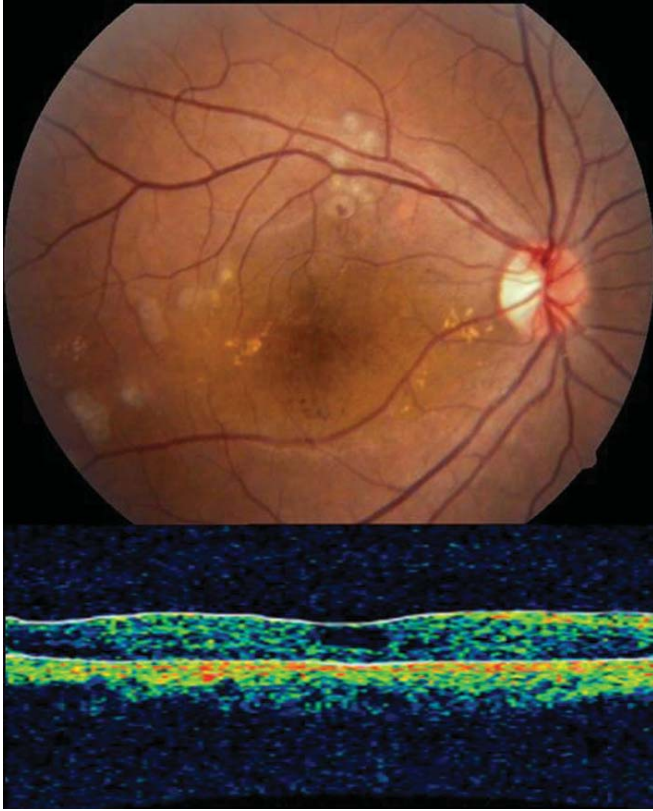
azlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinden şikayetlerinin 2001 yılında başladığı, başvurduğu dış merkezlerde herhangi bir tedavi almadığı öğrenildi. Oftalmolojik muayenesinde düzeltilmiş görme keskinlikleri sağ gözde 2/10, sol gözde 4/10 idi. Ön segment bulguları doğaldı. Göz içi basınçları normaldi. Fundus bakışı, radyasyon retinopatisi ile uyumlu bulundu (Resim 1a). Çekilen floresein anjiyografi (FA) tetkikinde bilateral maküla ödemi saptandı (Resim 1b). Her iki göze önce fokal lazer tedavisi uygulandı. Altı ay sonra sağ gözde maküla ödeminin arttığı saptanarak (599 μ) bu göze intravitreal bevacizumab (1.250 mg Altuzan-Roche) uygulandı (12.04.2006). Hastanın düzeltilmiş görme keskinliği sağda 1/10 olarak ölçüldü. Enjeksiyon sonrası maküla kalınlığının 242 μ 'a düştüğü izlendi. İzlemin 8. (28.08.2006) ve 21. (31.07.07) ayında sağ intravitreal bevacizumab enjeksiyonu aynı dozda toplam üç kez olacak şekilde tekrarlandı. En son yapılan 24. ay kontrolünde düzeltilmiş görme keskinlikleri her iki gözde 4/10 olarak tespit edildi. Optik koherans tomografi (OKT) ile ölçülen maküla kalınlığı sağda 269 μ , solda 191 μ idi (Resim 2a-b).

Olgu 2

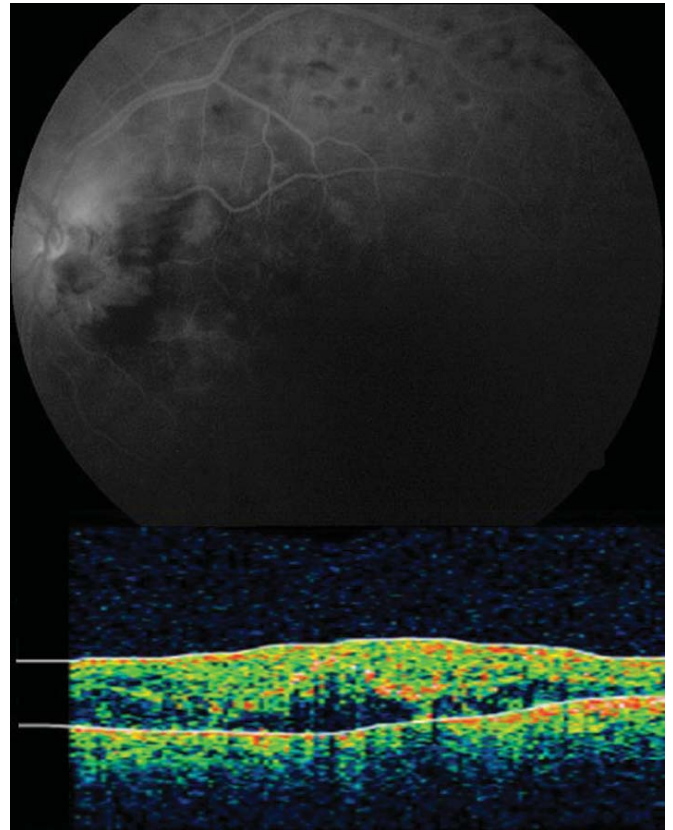
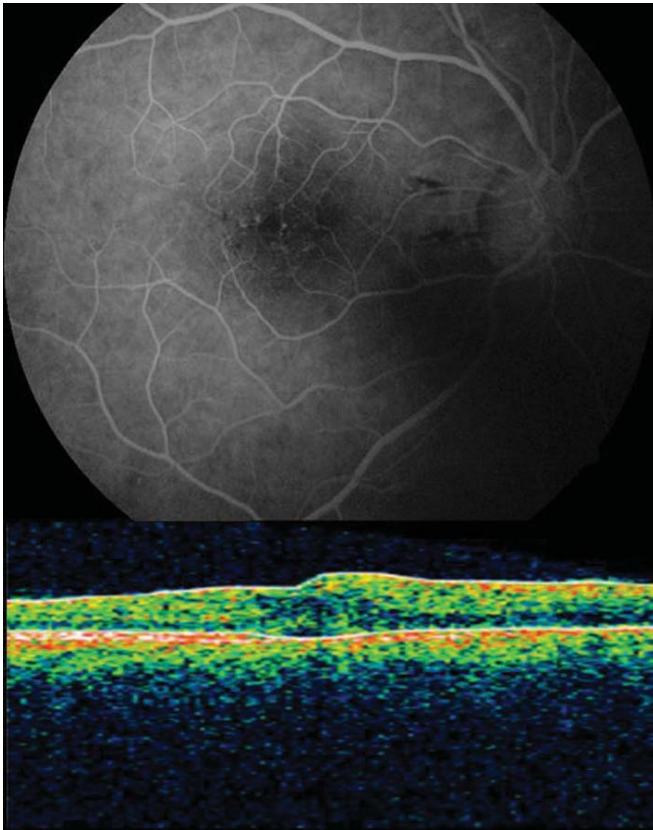
Elli üç yaşında 2003 yılında tiroid oftalmopati nedeniyle radyoterapi almış erkek hasta, Mart 2006'da her iki gözde görme azlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinden şikayetlerinin 2004 yılında başladığı başvurduğu dış merkezde sol göze ocak 2005'te santral retinal ven oklüzyonu tanısıyla vitrektomi uygulandığı öğrenildi. Oftalmolojik muayenesinde düzeltilmiş görme keskinlikleri sağ gözde 4 mps, sol gözde 2 mps idi. Biomikroskopik muayenede, ön segment yapıları normal olarak değerlendirildi. Göz içi basınçları her iki gözde normal olarak ölçüldü. Fundus bakışında her iki gözde arka kutupta ödem, eksudalar ve yer yer noktasal hemorajilerin varlığı saptandı. Sol gözde optik sinirde solukluk, ilave optik nöropati olduğunu düşündürdü. Çekilen FA'sında bilateral maküla ödemi saptandı. OKT'sinde maküla kalınlığı sağ gözde 417 μ , sol gözde 585 μ olarak ölçüldü (Resim 3a, b). Bilateral intravitreal triamsinolon asetonid (2



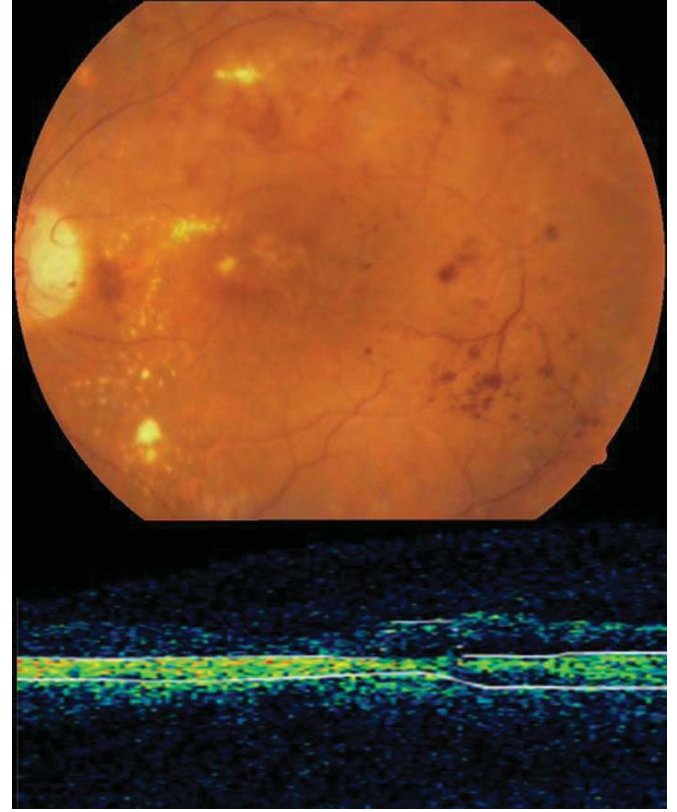
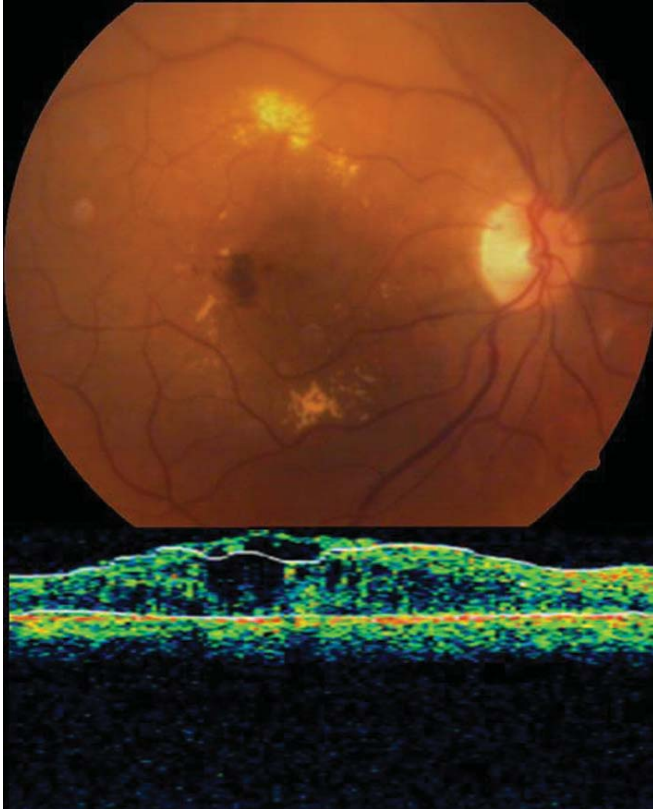
Resim 1a: Sağ gözün renkli fundus fotoğrafı. Noktasal hemorajiler ve arka kutupta yer yer sert eksudalar (Olgu 1). **1b:** Sol gözün FA görünümü. Geç venöz fazda sızıntıya ait hiperfloresan alanlar ve makülada foveal avasküler zonda kırılma (Olgu 1).



Resim 2a: Sağ gözün renkli fundus fotoğrafı ve OKT'si. Maküla ödemi ve eksüdasyonda azalma izlenmektedir (Olgu 1). **2b:** Sol gözün renkli fundus fotoğrafı ve OKT'si. Normale yakın fundus görünümü (Olgu 1).



Resim 3a: Sağ gözün FA ve OKT görünümü. Erken arteriovenöz faz foveada iskemi ve sızıntıya ait hiperfloresans. OKT'de maküla ödemi izlenmektedir (Olgu 2). **3b:** Sol gözün FA ve OKT görünümü. Erken arteriovenöz faz foveada iskemi ve sızıntıya ait hiperfloresans. OKT'de maküla ödemi izlenmektedir (Olgu 2).



Resim 4a: Sağ gözün renkli fundus fotoğrafı ve OKT'si. Noktasal hemorajiler, maküla çevresinde yaygın eksüdasyon ve ödem izlenmekte (Olgu 2). **4b:** Sol gözün renkli fundus fotoğrafı ve OKT'si. Noktasal hemorajiler, maküla çevresinde yaygın eksüdasyon ve ödem izlenmekte (Olgu 2).

mg/0.1ml Kenakort-A-BRISTOL MYERS SQUIBB)+1.25 mg bevacizumab tedavisi uygulanan hastanın 2.hafta izleminde görme keskinlikleri sağ gözde 10/10'a solda 3/10'a yükseldi. OKT'sinde maküla kalınlığı sağ gözde 291 μ , sol gözde 629 μ olarak ölçüldü. İzleminde sağ gözde maküla ödeminin arttığı, görme keskinliğinin tekrarlayıcı bir şekilde düştüğü görülen hastaya 4, 8, 11, 14 (Resim 4a, b) ve 19. ayda olmak üzere bir kez 2 mg intravitreal triamsinolon asetonid ve 1.25 mg bevacizumab, bir kez 2 mg intravitreal triamsinolon asetonid ve pegaptanip sodyum (Macugen-Pfizer), bir kez intravitreal 1.25 mg bevacizumab, iki kez intravitreal pegaptanip sodyum uygulandı. 20. aydaki son kontrolünde, düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 4/10, sol gözde 1/10 olarak ölçüldü. OKT ile sağ göz maküla kalınlığı 214 μ olarak saptandı.

TARTIŞMA

Gözün arka segmenti, çok miktarda kan damarı ve yüksek kan akım hızına sahip olması nedeniyle radyasyondan etkilenen bir bölgedir. Radyasyon retinopatisi plak radyasyonu gibi lokal tedaviler veya retinoblastom, koroidal melanom, nasofaringeal karsinom, paranasal sinüs tümörleri, periorbital basal hücreli karsinom ve tiroid oftalmopatisi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan eksternal radyoterapiye bağlı olarak retinal kan damarlarındaki hasarlanma sonucu gelişir.³

Histopatolojik olarak retinopati yaratan etki akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut değişiklikler hayvan ça-

lışmalarında ağırlıklı olarak rod nukleuslarında piknoz ve dış retina katlarında ödem, kronik değişiklikler temel olarak kapiller endotel hücre incinmesi, kapiller kapanmayı takip eden retinal iskemik, sinir tabakası nekrozu ve fibrovasküler proliferasyondur.³

Etiyoloji, patogenezi ve klinik görünümle ilgili bir çok araştırmacı ortak görüşe sahipse de tedavi ile ilgili bir çok farklı yaklaşım denenmektedir. Geçmişteki tedavi modalitelerine baktığımızda argon lazer tedavisi panretinal fotokoagülasyon şeklinde proliferatif evredeki retinopati tedavisinde kullanılmıştır.^{9,10} Fokal argon lazer fotokoagülasyonda maküla ödemi olan radyasyon retinopatili hastalarda denenmiştir.¹¹ Günümüzde ise fotodinamik tedavi ve çeşitli intravitreal steroid ve antianjiyojenik uygulamalar gibi yeni yöntemler ilerleyici ve dirençli bir hastalık olan radyasyon retinopatisi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Saatci ve ark.⁶ ait bir olgu sunumunda ise bilateral radyasyon retinopatisi nedeniyle intravitreal 4 mg triamsinolon enjeksiyonunu takiben klasik parametrelerle fotodinamik tedavi yapılmış. Ancak izleminde bilateral rubeozis gözlenmesi nedeniyle panretinal fotokoagülasyon ve fokal lazer tedavileri kombine olarak uygulanmıştır. Onsekiz aylık takip sonucunda her iki gözdeki retinopati bulguları stabilize olmuş ve görme sağ gözde 0.1, sol gözde el hareketleri düzeyinde kalmıştır.

Shields ve ark.¹² yaptıkları bir çalışmada koroidal melanom tedavisi için kullanılan plak radyoterapisine bağlı gelişen radyasyon retinopatisindeki maküla öde-

mi için 31 hastaya 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde stabilizasyonun veya artışın 1. ayda %91, 6. ayda %45 oranında olduğu, ortalama 417 mikron olan maküla kalınlığının ise 1. ayda 207, 6. ayda ise 297 olarak ölçüldüğü saptanmıştır. Bizim 2. olgumuzda da benzer şekilde enjeksiyon sonrası erken dönemde maküla kalınlığı azalıp görme artışı izlenmesine rağmen takipte görmede azalma ve makülada ödemin artmasına bağlı olarak tekrarlayan enjeksiyonların gerekli olduğunu gözlemledik.

Mason ve ark.⁷ yaptıkları bir çalışmada koroidal melanom tedavisi için kullanılan plak radyoterapisine bağlı gelişen radyasyon retinopatisindeki maküla ödemi için 10 hastaya tek doz bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Kısa dönemde bevacizumabın radyasyonla indüklenen maküla ödeminde retinal kalınlığı azalttığı bununla birlikte düzeltilmiş görme keskinliğinde ılımlı düzelme yaptığı saptanmıştır.

Solano ve ark.⁸ ait bir olgu sunumunda ise koroidal melanom ve kolorektal karsinomu olan hastaya melanom için eksternal radyasyon, kolorektal karsinomu içinse leukovorin/5-Fu tedavisi uygulanmıştır. Hastada 8 ay sonra maküla ödeminin eşlik ettiği radyasyon retinopatisi ortaya çıkmıştır. Sistemik olarak tedaviye 5 mg/kg bevacizumab eklenmesinin ardından OKT'de maküla ödemi ve subretinal sıvıda tamamen rezolüsyon saptanmıştır.

Finger ve ark.¹³ ise, koroidal melanom tedavisi amacı ile plak tedavisi uygulanmış ve takiplerinde radyasyon retinopatisi gelişen 21 hastalık serilerinde, tekrarlayan 1.25 mg bevacizumab tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastalara 6-12 hafta aralarla 2 enjeksiyon yapılmıştır. Bu hastalardan tedaviye yanıt alınanlara klinik durum ve görme keskinliğine göre sayı ve sıklığı değişen şekilde tedavi uygulamışlardır. Ortalama enjeksiyon sayısı 3.8 (min:1, mak:7) olduğu çalışmada, 18 hastada görmenin stabil kaldığı veya arttığını, 3 hastada ise 2 veya daha fazla sıra görme kazancı olduğunu göstermişlerdir. 3 hasta ise görme kaybının artması, hasta uyumunun kötü olması sebebi ile tedavinin kesildiği belirtilmiştir. Anjiografik olarak hastaların tedaviye cevapları karşılaştırıldığında, retinal hemoraji ve eksüdasyonda rezolüsyonla birlikte intraretinal mikroanjiopatide düzelme izlendiği, ödemin azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak anti-VEGF kullanımı ile neovaskülarizasyon engellendiği gibi permeabilityyi azaltmak yolu ile makülada sinir lifi katında fonksiyonel anatomiyi koruyarak görme keskinliğinde stabilizasyon ve hatta artışın sağlanabileceğini vurgulamışlardır.

Biz de bu inatçı hastalığın tedavisinde hastalarımızda fokal argon laser tedavisi, intravitreal triamsinolon asetonid, intravitreal bevacizumab ve pegaptanib sodyum olmak üzere çeşitli güncel ve klasik tedavi modalitelerini tek başına veya kombine olmak üzere tekrarlayan uygulamalar şeklinde kullanmak zorunda kaldık. Kısa dönemde maküla ödemi üzerine olumlu etkisi bulunmasına rağmen uzun dönemde hastalığın kronik ve inatçı karakteri nedeniyle tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç olduğunu tespit ettik. Yine de ilerleyici ve tedaviye dirençli bir hastalık olan radyasyon retinopatisinin tedavisi amacı ile farklı intravitreal tedavi ajanları uygulanabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gupta A, Dhawahir-Scala F, Smith A, et al.: Radiation retinopathy: case report and review. *BMC Ophthalmol.* 2007;7:6.
2. Segal S, Sharma S.: Ophthalmic problem. Radiation retinopathy. *Can Fam Physician.* 2006;52:175-183.
3. Zamber RW, Kinyoun JL.: Radiation retinopathy. *West J Med.* 1992;157:530-533.
4. Finger PT, Kurli M.: Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:730-738.
5. Bakri SJ, Beer PM.: Photodynamic therapy for maculopathy due to radiation retinopathy. *Eye.* 2005;19:795-799.
6. Kocak N, Saatci AO, Arıkan G, et al.: Combination of photodynamic therapy, intravitreal triamcinolone injection, and standard laser photocoagulation in radiation retinopathy: a case report. *Ann Ophthalmol.* 2006;38:243-247.
7. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Persaud TO, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2007;27:903-907.
8. Solano JM, Bakri SJ, Pulido JS.: Regression of radiation-induced macular edema after systemic bevacizumab. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:748-749.
9. Chaudhuri PR, Austin DJ, Rosenthal AR.: Treatment of radiation retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1981;65:623-625.
10. Kinyoun JL, Chittum ME, Wells CG.: Photocoagulation treatment of radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1988;15;105:470-478.
11. Amoaku WM, Archer DB.: Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye.* 1990;4:657-667.
12. Shields CL, Demirci H, Dai V, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2005;25:868-874.
13. Finger PT.: Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:974-977.