

Akut Santral Retinal Arter Tıkanıklıklarında Selektif İntraarteriel Fibrinolitik Tedavi

Şengül ÖZDEK¹, Sergin AKPEK², Gökhan GÜRELİK³, Beyhan GÖL⁴, Erhan ILGIT⁵, Berati HASANREİSOĞLU¹

ÖZET

Amaç: Akut santral retinal arter tıkanıklığında yeni ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak selektif intraarteriyel fibrinolitik tedavi etkinlik ve sonuçlarının değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Görme kaybı başlangıcından itibaren 7-16 saat içinde başvuran 4 olgu çalışmaya dahil edildi. Görme düzeyleri tüm hastalarda 1mps idi. Tüm olgulara tedavi öncesi ve sonrası flöresein anjiyografi çekildi. Koaksiyel kateter sistemi ile femoral arterden oftalmik artere ulaşıldı ve fibrinolitik ajanlar (urokinaz veya tPA) yavaş infüzyon şeklinde verildi.

Bulgular: Olgular ortalama 26 ay süreyle takip edildiler. Bir olgu haricinde tüm olgularda görme düzeyinde artış oldu. Bir olguda trombolitik tedavi sonrası 2. gün başlayan ve bir haftada düzelen hemipeji oldu.

Sonuç: Selektif intraarteriyel fibrinolitik tedavi özellikle erken dönemde başvuran akut santral retinal arter tıkanıklıklarının tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir. Fakat muhtemel komplikasyonlar nedeniyle hasta seçim kriterlerine dikkatle uyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Santral retinal arter tıkanıklığı, fibrinolitik tedavi.

SELECTIVE INTRAARTERIAL FIBRINOLYTIC TREATMENT FOR ACUTE CENTRAL RETINAL ARTERY OCCLUSIONS

SUMMARY

Purpose: To determine the effectiveness of selective intraarterial fibrinolytic treatment which is a new alternative method for the treatment of acute central retinal artery occlusions.

Materials and Methods: Four patients with an acute visual loss starting 7 to 16 hours

1 Öğr. Gör. Dr.; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.

2 Doç. Dr.; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

3 Doç. Dr.; Gazi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

4 Uzm. Dr.; Gazi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

5 Prof. Dr.; Gazi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

6 Prof. Dr.; Gazi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

before were included in the study. Visual acuities were less than counting fingers form 1 meter in all of them. Pre- and post-treatment fluorescein angiography was performed in all of the cases. Coaxial catheter sistem was used to reach the ophthalmic artery via femoral artery and fibrinolytic agents (tPA and urokinase) were infused slowly.

Results: Patients were followed up for 26 months. Visual acuities increased in all cases except one. One case experienced transient hemiplegia starting on second day of therapy which resolved within a week.

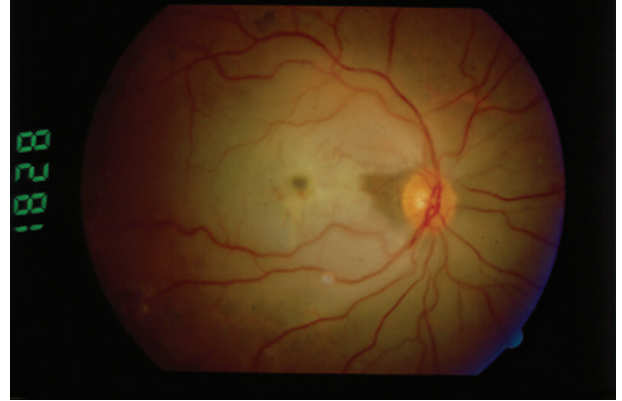
Conclusions: Selective intraarterial fibrinolytic therapy is an alternative method for the treatment of acute central retinal artery occlusion cases especially when applied at an early stage. Possible complications, however, should be kept in mind during patient selection.

Key Words: Central retinal artery occlusion, fibrinolytic treatment.

Ret - Vit 2003; 11 : 30-35

GİRİŞ

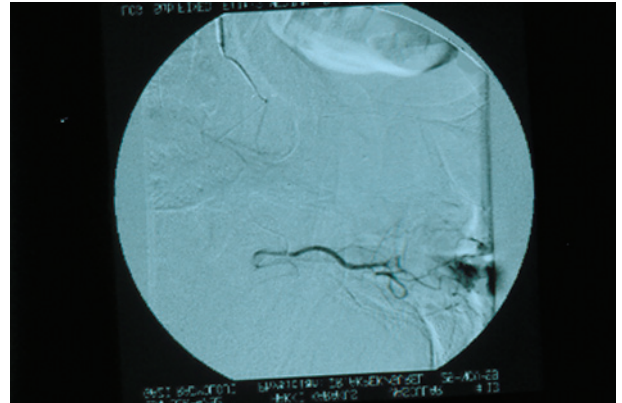
Santral retinal arter (SRA) retinanın iç nükleer tabakaya kadar olan iç retina katmanlarını besleyen bir uç arter sistemidir ve bu nedenle tıkanıklığa yatkındır. En sık tıkanıklık nedeni lamina kribroza hizasında atheroskleroz ve trombüs oluşumudur ve olguların büyük bir bölümünde atherosklerozu arttıran sistemik hipertansiyon (%60) ve diabetes mellitus (%25) gibi hastalıklar mevcuttur. Retinal arter dal tıkanıklıklarında en sık neden olan emboli SRA tıkanıklıklarının %20'sinden sorumludur. Emboli olan vakalarda mortalite riski, olmayanlara göre daha yüksektir. İlk tanıda hastaların %90'ında görme parmak sayma düzeyindedir¹ ve görsel



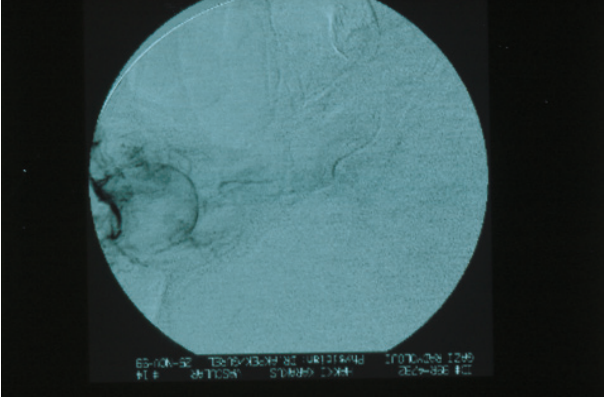
Resim 1: 4 nolu olguda akut dönemde retinal ödeme bağlı japon bayrağı görünümü

prognoz genellikle oldukça kötüdür. Hayreh ve ark, deneysel olarak, SRA 90-100 dakikadan daha uzun süre tıkalı kaldığında geri dönüşümsüz hasarların ortaya çıktığını göstermiştir². Fakat klinikte SRA'in tam tıkanıklığı çok ender rastlanılan bir durumdur ve SRA tıkanıklığının oluşumundan 3 gün sonra dahi iyi görme düzeyine ulaşılan vakalar bildirilmektedir. Bu nedenlerle ilk 24 saat içinde başvuran tüm arter tıkanıklıklarında tedavi önerilmektedir.

Konvansiyonel tedavide, retinal arter kan akımını arttırmak amacıyla; göz içi basıncı (GİB)'nin parasentez, oküler masaj veya oküler antihipertansif ilaçlar ile düşürülmesi, ve retinal oksijenasyonu arttırmak amacıyla;



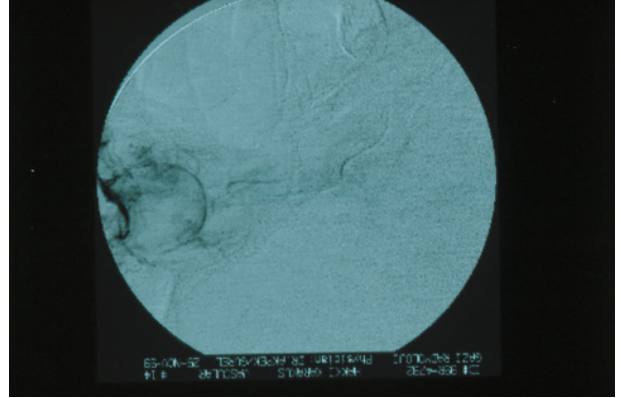
Resim 2: Femoral arter kateterizasyonu ile ulaşılan oftalmik arterin anjiyografik görünümü



Resim 3: Koroid ve retinal dolaşımı birlikte temsil eden "choroidal blush" görünümü; bu şekilde bulbus sınırlarının net olarak görüldüğü dikkat çekiyor.

%95O₂ + %5CO₂ karışımının sistemik olarak uygulanması söz konusudur. Ayrıca yine retinal arter dilatasyonunu sağlamak amacıyla sublingual nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri, pentoxifilin ve beta blokerler gibi ajanlar da denenmiştir¹. Bu tedavilerle hastaların %15'inde 3 sıra veya daha fazla görme artışı bildirilirken, tedavisiz olguların doğal gidişinde de yaklaşık %20'sinde minimal görme artışı, %5'inde ise 3 sıra veya daha fazla görme artışı elde edilebildiği bildirildiğinden, konvansiyonel tedavinin muhtemelen prognoz ve sonucu değiştirmedeği veya doğal gidişi minimal etkilediği düşünülmektedir³⁻⁶. Bu nedenle yeni tedavi arayışları sürmektedir.

Yeni tedavi yöntemleri arasında hipoksik retina hasarının önlenmesi için superoksit dismutaz gibi antioksidanların veya NMDA inhibitörlerinin kullanımı da henüz üzerinde çalışılan konulardandır. Diğer taraftan arter tıkanıklığını düzeltmek amacıyla yapılabilecek tedavi yöntemleri ise antikoagülanlar veya fibrinolitik ajanların (heparin, doku plazminojen aktivatörü-tPA, streptokinaz, ürokinaz) kullanımınıdır. Bu ajanların ilk aşamada sistemik olarak kullanımı denenmiş fakat serebral



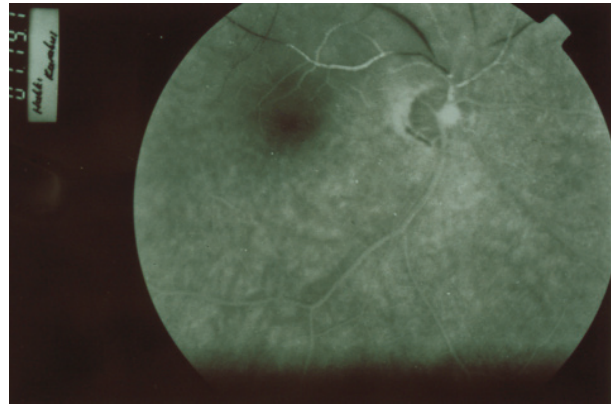
Resim 4: 1 nolu olguda SİF sonrası retinal dolaşımın düzeldiği izleniyor.

hemorajiler sık rastlanan bir komplikasyon olduğundan bu ajanların selektif olarak oftalmik artere intraarteriel verilmesi gündeme gelmiştir⁶⁻¹³.

Bu çalışmada kliniğimizde SRA tıkanıklığı tanısı alan 4 olguya uyguladığımız selektif intraarteriyel fibrinolizis (SİF) tedavisinin yöntem ve sonuçları sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1999- Kasım 2000 arasındaki bir yıllık dönemde kliniğimize ani görme kaybı ile başvuran ve akut santral retinal arter tıkanıklığı tanısı alan 4 olguya SİF uygulandı.



Resim 5: 2 nolu olguda SİF sonrası özellikle üst yarıda retinal dolaşımın halen sağlanamadığı izleniyor.

Tablo 1: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Olgu	Yaş/Cins	Risk Faktörü	Süre (saat)	Fibrinolitik Ajan	Görme Keskinliği İlk	Görme Keskinliği Son	Takip Süresi
1/ sol	60y/E	HT	16	Urokinaz	EH	4 mps	28ay
2/ sağ	76y/E	-	6	Urokinaz	P+P+	0.05	28ay
3/ sol	24y/E	KKH	9	rtPA	EH	EH	25ay
4/ sağ	41y/E	-	4	rtPA	P(-)	2mps	23ay

HT: Hipertansiyon

KKH: Kalp kapak hastalığı

EH: El hareketi

ps: parmak sayma

P+P+: Persepsiyon+, Projeksiyon+

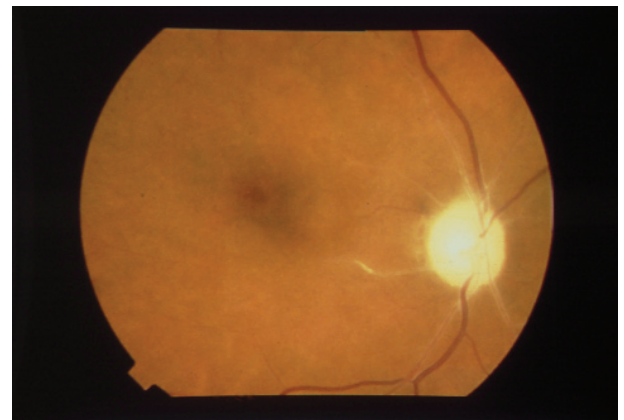
Olgulara ait demografik ve klinik bilgi tabloda izlenmektedir. Yaşları 24 ila 76 arasında değişen bu olguların tümünde japon bayrağı görünümü mevcuttu (Resim 1) ve ilk başvuru da görme düzeyi 1mps (metreden parmak sayma) düzeyinden az idi. Görme kaybı süreleri 8 ila 16 saat arasında değişmekteydi. Bir olguda arter tıkanıklığına predispozisyon yaratan kalp kapakçık hastalığı ve kalsifikasyon, bir olguda ise hipertansiyon mevcuttu.

Tüm olgulara tam bir oftalmolojik muayeneyi takiben flöresein anjiyografi (FFA) çekilerek SRA tıkanıklığı tanısının konması sonrasında SİF tedavisi ve muhtemel komplikasyonları hakkında bilgi verildikten ve hasta onay formu alındıktan sonra, Radyoloji Anabilim Dalı'nda, koaksiyel kateter sistemi ile femoral arterden kateterizasyon yapılarak oftalmik artere mikrokater yardımıyla ulaşıldı (Resim 2) ve fibrinolitik ajanlar 30-60 dakika süreyle, yavaş infüzyon şeklinde, aynı anda 5 dakika aralarla hastanın görme düzeyini ölçerek ve ilk iyileşme ortaya çıkana kadar verildi. Fibrinolitik ajan olarak 2 olguda urokinaz (300.000U ve 500.000U), iki olguda ise rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA-Actilys, Germany) (50cc sodyum klorür

içinde 15mg rTPA infüzyonu şeklinde) kullanıldı. Olgulara trombolitik tedavi sonrasında 1-2 gün süreyle heparinizasyon (20.000-25.000IU/gün) uygulandı. Trombolizis öncesi ve sonrasında supraselektif anjiyografi yapılarak retinal dolaşımın kontrolü amacıyla "choroidal blush" olarak tarif edilen boyanma değerlendirildi (Resim 3). Tedavinin 24 saat sonrasında tüm olgulara FFA tekrarı yapılarak retinal dolaşım değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların tümünde kateterizasyon başarıyla yapıldı ve oftalmik artere ulaşıldı.



Resim 6: 1 nolu olgunun tedavi sonrası 28.aydaki fundus görünümü: optik atrofi ve boş damar yapıları izleniyor.

İşlem sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Tüm vakalarda trombolitik ajan infüzyonu sonrası koroidal blush'ın arttığı görüldü. Tedavi sonrası çekilen FFA'de 1. ve 4. vakalarda minimal bir gecikme ile retinal dolaşımın tamamen restore olduğu (Resim 4), 2. vakada kol-retinal arter süresinde tedavi öncesine göre bir miktar azalma olmasına rağmen belirgin gecikmenin sebat ettiği ve özellikle üst yarıda retinal arter dolaşımının halen yetersiz olduğu (Resim 5), 3. vakada ise arteryel dolaşımda hiçbir düzelme olmadığı görüldü. Görme keskinliğine göre değerlendirildiğinde, vakaların 3'ünde (3. olgu dışındakiler) belirgin artış olduğu (tablo), bu artışın 1. aydan itibaren ortaya çıktığı ve ancak eksantrik fiksasyonla elde edilebildiği görüldü. SRA tıkanıklık süresi veya kullanılan fibrinolitik ajan ile görme keskinliğindeki artış arasında herhangi bir ilişki kurulamadı.

İkinci olguda trombolitik tedavi sonrası 2. gün sol tarafında güçsüzlük, konuşmada bozukluk ve stupor gelişmesi üzerine çekilen kraniyel tomografisinde sağ parietal lobda intraparenkimal hemoraji saptandı. Heparinizasyona son verilerek I.V mannitol ve deksametazon tedavisine başlandı ve bulguların bir hafta içinde gerileyerek tamamen düzeldiği görüldü.

Olgular ortalama 26 ay süreyle takip edildiler. Geç dönemde tüm olgularda optik atrofi ve retinal arterlerde kılıflanma ve inceltme izlendi (resim 6).

TARTIŞMA

Lokal intra-arteriyel fibrinolizis (LIF) SRA tıkanıklıklarının tedavisinde gelecek vaadeden yöntemlerden biri gibi görünmektedir. LIF'in amacı lümeni tıkayan tromboembolinin çözülmesini ve böylece retinal kan akımının

tekrar restore edilmesini sağlamaktır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar, streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür. Özellikle rt-PA kısa yarı ömrü ve fizyolojik pıhtılaşma üzerindeki etkilerinin minimal olması nedeniyle en tercih edilen fibrinolitik ajandır. Bu tedavinin temeli retinal iskemiye bağlı hasarın geri dönüşümlü olduğu varsayımına dayanır. Hayreh tam arter tıkanıklığı durumunda retinal tolerans süresinin 105 dakika olduğunu, fakat residüel dolaşım varlığında, ki bu durum klinikteki vakaların pekçoğunda sözkonusudur, bu sürenin 4 saate kadar uzayabildiğini göstermiştir^{2,6}.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde Schmidt ve ark⁷ kontrol grubuna oranla tedavi grubunda anlamlı derecede daha yüksek görme artışları bildirilmiş, ve iyi prognostik faktörleri; ilk 4-6 saat içinde müdahale edilebilmesi, ilk görme düzeyinin 1mps den daha iyi düzeyde olması ve retinal ödemin çok yoğun olmaması olarak belirlemişlerdir. Çalışmaların çoğunluğunda, vakaların 1/3'ünde tam veya belirgin görme artışı izlenirken kontrol grubunda belirgin görme artışı olan vaka olmadığı bildirilmektedir⁷⁻⁹. Diğer taraftan, Hayreh⁶, SRA tıkanıklığında 210 gözde yaptığı bir doğal seyir çalışmasında olguların %20'sinde 20/100 veya daha iyi görmenin spontan olarak elde edildiğini dolayısıyla yapılan fibrinolitik tedavinin aslında bir fark yaratmadığını savunmaktadır. Ayrıca Hayreh⁶ SRA tıkanıklığında en sık nedenin yine emboli olduğunu, embolilerin %85'inin kolesterol veya kalsifiye materyal kaynaklı olduğunu ve fibrinolitik ajanların bunları çözemeyeceklerini bu nedenle de fibrinolitik tedavinin anlamsız olduğunu iddia etmektedir.

Fibrinolitik tedavinin tüm SRA tıkanıklıklarında uygulanabilecek bir tedavi olmadığı aşıkardır. Tedavi uygulanacak hastaların seçiminde şiddetli sistemik hastalığı olanlar, myokard enfarktüsü geçirenler, kalp yetmezliği ve hemorajik diyatez gibi durumların varlığı araştırılmalı ve eğer varsa fibrinolitik tedaviden kaçınılmalıdır⁷. Bunların dışında kalsifik veya kolesterol embolisine sekonder gelişen arter tıkanıklığı durumlarında tedaviden faydalanılmama ihtimali yüksek olduğundan bu tedaviden kaçınılmalıdır.

Bizim çalışmamızda 3 nolu olguda kalp kapakçık hastalığının varlığı etiolojide kalsifik emboli varlığını düşündürmekte idi fakat hastanın bu konuda bilgilendirilmesine rağmen fibrinolitik tedavi konusunda istekli olması nedeniyle SİF tedavi uygulandı ve beklendiği gibi görme artışı sağlanamadı. Diğer olgulardaki görme artışı belirgin olmakla birlikte çok dramatik olmadığından doğal seyirden ayırmak güç gibi görünmektedir.

Oftalmik arter kateterizasyonu ve fibrinolitik tedavi sırasında çeşitli komplikasyonlar bildirilmektedir. Seyrek olarak işlem sırasında geçici hemipleji, yerinden ayrılan emboli ile oftalmik arter tıkanması, serebral hemorajiler olabilmektedir^{6,8}. Bizim çalışmamızda iki nolu olguda gelişen parietal hemoraji de her ne kadar çok sınırlı ve kolay kontrol edilebilir düzeyde ise de SİF tedavisinin invaziv bir girişim olup çeşitli riskler taşıdığı bir göstergesidir.

Sonuç olarak SİF tedavi SRA tıkanıklıklarının bir bölümünde; emboli kaynaklı olmayan ve ilk 3-4 saat içinde başvuran olgularda etkin olabilecek gelecek vaadeden bir tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Uygun hasta seçimi ile tedavi başarı oranları artırılıp komplikasyon oranları düşürülebilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Sharma S, Brown GC: Retinal artery obstruction. In Retina 3rd edition, Ryan SJ ed. St. Louis, Mosby, Chapter 74.,;2001:p1350-1367.
2. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. Ophthalmology 1980;87:75-78.
3. Atebara NH, Brown GC, Cater J. Efficacy of anterior chamber paracentesis and carbogen in treating acute nonarteritic central retinal arter occlusion. Ophthalmology, 1995;102:2029-35.
4. Neubauer AS, Mueller AJ, Schriever S, et al: Minimally invasive therapy for clinically complete central retinal artery occlusion--results and meta-analysis of literature. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000; 217:30-6.
5. Ausburger JJ, Magargal LE: Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. Br J Ophthalmol 1980;64:913-7.
6. Hayreh SS: Retinal arterial occlusion with LIF using rTPA. Ophthalmology 1999;106:1236-8.
7. Schmidt D, Schumacher M, Wakhloo AK: Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. Am J Ophthalmol 1992;113:429-34.
8. Richard G, Lerche RC, Knosp V et al: Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. Ophthalmology 1999;106:768-73.
9. Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK: Intra-arterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. Neuroradiology 1993;35:600-5.
10. Weber J, Remonda L, Mattle HP et al: Selective intra-arterial fibrinolysis of acute central retinal artery occlusion. Stroke 1998;29:2076-9.
11. Framme C, Spiegel D, Roeder J et al: Central retinal artery occlusion. Importance of selective intra-arterial fibrinolysis. Ophthalmologie 2001;98:725-30.
12. Beatty S, Au Eong KG: Local intra-arterial fibrinolysis for acute occlusion of the central retinal artery: a meta-analysis of the published data. Br J Ophthalmol 2000;84:914-6.
13. Wirostko WJ, Pulido JS, Hendrix LE: Selective thrombolysis of central retinal artery occlusion without long-term systemic heparinization. Surg Neurol 1998;50:408-10.