

DERLEME REVIEW

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı ve Maküla Ödemi Tedavisinde Yeni Geliştirilmekte Olan Tedaviler

Emerging Therapies for the Treatment of Central Retinal Vein Occlusion and Macular Edema

Murat Serkan SONGUR*/ORCID No: 0000-0001-6234-3680, Mehmet ÇITIRIK**/ORCID No: 0000-0002-0558-5576

*Dr. Öğrt. Üyesi, Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

**Doç. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 11.10.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Serkan SONGUR, Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı No: 42 Yozgat Tel./Phone: +90 354 212 70 60 E-posta/E-mail: mssongur@yahoo.com

ÖZ

Santral retinal ven tıkanıklıkları ve komplikasyonlarının güncel tedavisinde birçok ajan kullanılmaktadır. Bu tedavilerin başında Anti-VEGF ajanlar ve steroidler yer almaktadır. Lazer tedavisi de halen güncelliğini korumaktadır. Ayrıca rutin dışında geliştirilmekte olan birçok tedavi üzerinde çalışılmaktadır. Bu derlemede santral retinal ven tıkanıklığı ve maküla ödemi tedavisinde rutinde kullanılan anti-VEGF, steroid ve lazer dışındaki tedaviler ve yeni uygulamalar gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Santral retina ven tıkanıklığı, izovolemik hemodilüsyon, karbojen, kök hücre tedavisi, şitotomi.

ABSTRACT

Many agents are used in the current treatment of central retinal vein occlusion and its complications. These treatments include anti-VEGF agents and steroids. Laser treatment is still up to date. In addition, many treatments are being developed outside the routine. In addition, many treatments are being developed outside of the routine. In this review, treatments and new applications other than anti-VEGF, steroids and laser used in the treatment of central retinal vein occlusion and macular edema will be reviewed.

Keywords: Central retinal vein occlusion, isovolemic hemodilution, carbogen, stem cell therapy, sheathotomy,

GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı (RVO) dünyada diyabetik retinopatiden sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır.^[1-3] RVO, 50 yaş ve üzerinde majör bir görme kaybı sebebidir. RVO 60 yaş altındaki bireylerin yaklaşık yüzde birini etkilerken bu oran 80 yaş üstünde yüzde beşe çıkmaktadır.^[4]

RVO'da farklı sınıflamalar yer almaktadır. Tıkanıklığın yerine göre; santral, hemisantral ve ven dal tıkanıklığı olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır.^[5-7] Perfüzyon durumuna göre ise iskemik ve noniskemik olarak iki sınıfa ayırım yapılmaktadır. Her durumda retina ven tıkanıklığında görme kaybının en önemli sebebi maküla ödemidir.^[8]

RVO tedavisinde önceki yıllarda tedavi olarak sadece fotokoa-gülasyon kullanılabilirken, günümüzde anti VEGF ajanlar ve intravitreal kortikosteroidler temel tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Lazer tedavisi iskemik vakalar başta olmak üzere bazı olgularda kullanılmaya devam etmektedir.

Bunların yanı sıra birçok yeni denenen tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu başlıktaki tedavilerin bir kısmı girişimsel ve/veya cerrahi uygulama, diğer kısmı deneysel çalışmalardır.

A- Girişimsel ve/veya cerrahi uygulamalar

1. İntravitreal doku plasminojen aktivatörü (tPA) ve Tromboliz
2. Ocriplasmin (rekombinant plasmin)
3. İntravitreal tenecteplase
4. İzovolemik hemodilüsyon
5. Karbojen (%95 O₂, %5 CO₂) ve intravenöz asetozolamid infüzyonu
6. Şitotomi
7. Radyal optik nörotomi

B- Deneysel çalışmalar

1. Nöroprotektif Ajanlar
2. Kök hücre tedavisi

A1. İntravitreal Doku Plasminojen Aktivatörü (tPA) ve Tromboliz

Doku plasminojen aktivatörünün (tPA) vasküler trombotik olaylarda sistemik kullanımı ciddi kanama ve yan etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle retina ven tıkanıklığında sistemik kullanımı önerilmemektedir. Fakat tPA'nın direkt olarak retinal vene hepa-

rinle birlikte uygulanması denenmiş ve retinal perfüzyonda artış olduğu görülmüştür. Yine tPA'nın intravitreal olarak uygulanması durumunda da % 36-71'inde görme keskinliğinde artış ve foveal kalınlıkta azalma sağlandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik uygulamada RVO için trombolizi etkin gösterecek yeterli kanıtın olmadığı düşünülmektedir.^[9-16]

A2. Ocriplasmin (Rekombinant Plasmin)

Retinal ven tıkanıklığında tıkanıklığın sebebi çoğunlukla fibrin ve plateletin oluşturduğu trombustur.^[17-19] Ocriplasmin, semptomatik vitreomaküler adhezyonun tedavisinde FDA tarafından onaylanmış bir üründür. Vitreomaküler adhezyon gibi traksiyonun kalıcı maküla ödemeine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ocriplasmin, vitrektomi gerektirmeden traksiyonu serbestleştirerek ödemin çözülmesinde katkı sağlayabilir.^[20]

Bir çalışmada domuz modelinde optik sinirin üst venöz dalına rose bengalle 532 nm endolazer yapılarak retina ven oklüzyonu oluşturulmuştur. Sonrasında oklüzyonun proksimalinden veya oklüzyondan önceki ilk ven dalından kanüle edilerek ocriplasmin verilmiştir. Tekrarlayan infüzyonlarla trombusun eritilebildiği gösterilmiştir.^[20]

A3. İntravitreal Tenecteplase

Retinal ven tıkanıklığında meydana gelen submaküler hemorajinin tedavisinde üçüncü jenerasyon trombolitik olan tenecteplase intravitreal olarak domuz modelinde uygulanmıştır. Tenecteplase yapılan gözlerde trombusta azalma meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca tenecteplase tPA'ya göre daha az toksik, daha hızlı kan pıhtı teması zamanıyla etkili olması ve retinaya serbest penetre olabilmesi nedeniyle daha etkili ve güvenli bulunmuştur.^[21-23]

A4. İzovolemik Hemodilüsyon

Retinal ven tıkanıklığı patogenezinde santral retinal arterde geçici tıkanıklık olması nedeniyle intraoküler basıncın artması, buna bağlı olarak retinal kapillerlerde sızdırma ve kırmızı kan hücrelerinin damar dışına çıkışı meydana gelmektedir. Bu da hemotokritin yükselmesiyle kan viskozitesinde lokal artışa yol açmaktadır. Sonuçta viskozitenin güçlenmesi stazı arttırmakta ve bu da iskemik kapilleropatiye yol açmaktadır. Bu nedenle de artmış viskoziteyi düşürmek, retinal kan akımını artırarak retinal iskemiyi ve retinal ven tıkanıklığının diğer sekellerini azaltabilmek önem kazanmıştır.^[24] Bu teorilerden yola çıkılarak heparin ve dekstran kullanılarak hastanın kanının bir kısmının alınması ile izovolemik hemodilüsyon tanımlanmıştır ve bu tedavinin tıkanıklık sonrası ilk üç ayda daha etkili olduğu gösterilmiştir.^[25,26] Tedavi sonrası görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir.^[27] Ancak izovolemik hemodilüsyon ile yapılan çalışmalarda bu yöntemin neovasküler glaukom gelişimine engel olamadığı görülmüştür.^[28] Bu nedenle izovolemik hemodilüsyonla beraber panretinal fotokoagülasyonun birlikte kullanılması önerilmiştir. Ayrıca izovolemik hemodilüsyonda baş ağrısı, letarji, hipotansiyon, nefes darlığı ve derin ven trombozu gibi yan etkiler ortaya çıktığı için bu yöntem RVO'nun tedavisinde genel bir kabul görmemiştir.^[29-31]

A5. Karbojen (%95 O₂, %5 CO₂) ve İntravenöz Asetozolamid İnfüzyonu

Bu tedavide amaç sistemik hiperoksiyi sağlayarak koroidden iç retinaya doğru oksijen geçişini artırarak iç retina parsiyel oksijen basıncını yükseltebilmektir.^[32] Ayrıca karbojen inhalasyonu retinal arteriyoller vazodilatasyonu sağlayarak, oksijenin iç retinaya difüzyonunu arttırabilmektedir. Ancak bu tedavinin ilk 48 saatte etkili olduğu bildirilmektedir.^[33] Bu tedavide birlikte kullanılan intravenöz asetozolamid de farelerde optik diskte oksijen basıncını arttırdığı bildirilmektedir.^[34]

A6. Şitotomi

Cerrahi şitotomi, arteryovenöz çaprazlaşma noktasında, adventisyal bir insizyonla adezyonun kaldırılarak retinal arterin retinal venden ayrılmasıdır.^[35] Yapılan çalışmalarda şitotomi sonrası, görme keskinliğinde artış, maküla ödeminde azalma ve retinal perfüzyonda artış görülmüştür.^[36,37]

A7. Radyal Optik Nörotomi

Radyal optik nörotomi,^[38] santral retinal venin lamina cribrosa seviyesinde obstrüksiyonu neticesinde kullanılabilen cerrahi bir yöntemdir.^[39] Buna ek olarak bu seviyede optik sinirdeki şişme, arter ve vende baskıya yol açmaktadır. Radyal optik nörotomi pars plana vitrektomi sonrası optik disk kenarına iki veya üç radyal insizyon yapılarak gerçekleştirilir.^[40] Radyal optik nörotomi sonrası görme keskinliği ve retina perfüzyonunda artış bildirilmiştir.^[41]

B1. Nöroprotektif Ajanlar

Minosiklin, aktive protein-C, glutamat antagonistleri ve serbest radikal toplayıcılar gibi nöroprotektif ajanların etkinliği RVO'lu hastalarda çalışılmaktadır.^[42]

Minosiklin, nöroprotektif etkilere sahip olan ve şu sıralarda RVO'lu hastalarda araştırılan geniş spektrumlu bir tetrasiklin antibiyotiktir. Deneyisel çalışmalarda elde edilen ön sonuçlar, minosiklinin retina ganglion hücrelerinin apoptozisini inhibe edebildiğini ve hastalığın akut aşamasında minosiklin kullanılması retinal fonksiyonu koruyabildiğini öne sürmektedir.^[42,43]

İntravitreal aktive protein-C kullanılarak yapılan deneyisel ve klinik çalışmalar kaspaz-3, -8 ve -9'un aktivasyonunu bloke ederek RVO'ya sekonder retinal hücre apoptozunda azalma olduğunu göstermiştir. RVO'ya sekonder maküla ödemi olan on hastaya yapılan prospektif girişimsel bir çalışmada, intravitreal aktive protein-C uygulamasının ardından tüm hastalarda santral foveal kalınlıkta anlamlı azalma, hastaların % 60'ında görme keskinliğinde belirgin olarak düzelme ve perfüze olmayan retinada tedaviden sonraki bir yıl içinde % 30 oranında reperfüzyonunun olduğu bildirilmiştir.^[42,44]

B2. Kök Hücre Tedavisi

Retinal vaskülopatide hücre tedavisinin amacı, retinal iskemik ve retinal dejenerasyonun neden olduğu görme kaybını düzeltmek veya azaltmaktır. Klinik çalışmalar embriyonik kök hücre ve uyarılabilir pluripotent kök hücreyle başlatılmıştır. Bu kök hücrelerin submaküler boşluğa enjekte edilerek retina pigment epitel hücrelerine dönüşmesinin sağlanması hedeflenmektedir. Retina pigment epitelinden üretilmiş embriyonik kök hücre çalışmasının faz 1 ve 2 tedavisinde bazı vakalarda görmede düzelme tespit edilmiştir.^[45] Bu klinik çalışmalarda transplante edilen hücrenin rejeksiyonunu engellemek için üç ay immünsüpresif tedavi kullanılması gerekmektedir.

SONUÇ

RVO'nun erken döneminde çeşitli tedavi modaliteleri ile hücre hasarını önlemek birincil amaçtır. Hücre hasarı durumunda rejenerasyona katkı sağlamak ise ikincil amaç olarak öne çıkmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde bahsi geçen konularda çalışmalara

ihtiyaç vardır ve bu konudaki bir kısım çalışmalar halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-141.
- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986;104(1):34-41.
- Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-131.
- Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10): 1243-1247.
- Bessette A, PK. Branch Retinal Vein Occlusion. *Ryan's Retina*, Sixth Edition. Published January 1, 2018. Chapter 56, P;1155-1165. Clinical Key. Erişim tarihi 03.02.2018.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(4):429-441.
- Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: Classification and treatment. *Ophthalmologica* 2009; 223(5):298-305.
- Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010; 363(22):2135-2144.
- Kreutzer A, Brunner R, Schäfer HJ, Sickel W, Auel H, Hossmann V. [Thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with branch or central vein occlusion of the retina]. *Fortschr Ophthalmol*. 1988;85(5):511-3.
- Steinkamp GW, Hattenbach LO, Scharrer I, Ohrloff C. Front-loading RT PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. *Ophthalmologie* 1994; 91(3): 280-282
- Weiss JN. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):142-144
- Hattenbach LO, Steinkamp G, Scharrer I, Ohrloff C. Fibrinolytic therapy with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1998;212(6):394-398
- Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29(7):932-40.
- Murakami T, Takagi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, Ohashi H, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):318-20.
- Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Larson E. Three treatments for macular edema because of branch retinal vein occlusion: intravitreal bevacizumab or tissue plasminogen activator, and vitrectomy. *Retina*. 2012;32(3):520-9.
- Tagami M, Kusuhara S, Imai H, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Impact of intravitreal injection of tissue plasminogen activator on full-field electroretinogram in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2011;226(2):81-6.
- Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:371-422.
- Bowers DK, Finkelstein D, Wolff SM, Green WR. Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. *Retina* 1987;7(4):252-9.
- Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982;100(7):1132-40.
- de Smet MD, Stassen JM, Meenink TC, Janssens T, Vanheukelom V, Naus GJ, et al. Release of experimental retinal vein occlusions by direct intraluminal injection of ocriplasmin. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1742-1746.
- Kwan AS, Vijayasekaran S, McAllister IL, Yu PK, Yu DY. A study of retinal penetration of intravitreal tenecteplase in pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2662-7.
- McAllister IL, Vijayasekaran S, Khong CH, Yu DY. Investigation of the safety of tenecteplase to the outer retina. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(8):787-793.
- Rowley SA, Vijayasekaran S, Yu PK, McAllister IL, Yu DY. Retinal toxicity of intravitreal tenecteplase in the rabbit. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(4):573-578.
- Ring CP, Pearson TC, Sanders MD, Wetherley-Mein G. Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(6):397-410.
- Arsene S, Giraudeau B, Le Lez ML, Pisella PJ, Pourcelot L, Tranquart F. Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(11): 1243-1247.
- Ozbek Z, Saatci AO, Durak I, Kaynak S, Ergin MH, Oner B, et al. Color Doppler assessment of blood flow in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2002; 216(4): 231-234.
- Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, Saissi G, Bloise L, Arnaud B, et al. [Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5(3):229-33.
- Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):108-16.
- Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Schoenberger SD, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1412-23.
- Demircan N. Retina Ven Tikanıklığı Tedavisi. *Ret-Vit* 2010;18:Özel Sayı:101-107.
- Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(2):85-107.
- Dollery CT, Bulpitt CJ, Kohner EM. Oxygen supply to the retina from the retinal and choroidal circulations at normal and increased arterial oxygen tensions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1969;8(6):588-59436.
- Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Riva CE, Roth A. Diffusion of O₂ in normal and ischemic retinas of anesthetized miniature pigs in normoxia and hypoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(2):138-142.
- Taki K, Kato H, Endo S, Inada K, Totsuka K. Cascade of acetazolamide-induced vasodilatation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1999;103(3):240-248.
- Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-31.
- Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1469-1471
- Skevas C, Wagenfeld L, Feucht M, Richard G, Zeitz O. Functional and morphological long-term results after arteriovenous crossing sheathotomy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(4):e374-5.
- Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina*. 2001;21(5):408-15.
- Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1(1):27-55.
- Wrede J, Varadi G, Volcker HE, Dithmar S. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion – how deep should it be? *Ophthalmologie* 2006;103(4):321-324.
- Callizo JI, Kroll P, Mennel S, Schmidt JC, Meyer CH. *Ophthalmologica*. 2009;223(5):313-9.
- Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol*. 2018 Apr 27. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.005. [Epub ahead of print]
- Sun C, Li XX, He XJ, Zhang Q, Tao Y. Neuroprotective effect of minocycline in a rat model of branch retinal vein occlusion. *Exp Eye Res*. 2013;113:105-16.

44. Kamei M, Matsumura N, Suzuki M, Sakimoto S, Sakaguchi H, Nishida K. Reperfusion of large ischemic areas associated with central retinal vein occlusion: a potential novel treatment with activated protein C. JAMA Ophthalmol. 2014;132(3):361-2.

45. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet. 2015;385(9967):509-16.



Dr. Öğrt. Üyesi Murat Serkan SONGUR

2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2003 yılında Sağlık Bakanlığı Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başladığı uzmanlık eğitimini 2008 yılında tamamladı. 2008 ve 2018 yılları arasında Yozgat Yerköy Devlet Hastanesinde görev yaptı. 2018 yılı ağustos ayında Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesinde Doktor Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı.