

Retinitis Pigmentoza'ya Bağlı Kistoid Maküla Ödeminde Topikal Brinzolamid Tedavisi*

Brinzolamide Therapy in Cystoid Macular Edema Secondary to Retinitis Pigmentosa

Zeynep ALKIN¹, Abdullah ÖZKAYA¹, Gönül KARATAŞ², Ahmet Taylan YAZICI¹, Ahmet DEMİROK³

ÖZ

Amaç: Retinitis pigmentozaya (RP) bağlı gelişen kistoid maküla ödeminde (KMÖ) %1'lik topikal brinzolamid tedavisinin etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Retinitis pigmentoza dışında göz hastalığı bulunmayan ve RP'ye bağlı kistoid maküla ödemi nedeni ile günde 3 kez %1'lik topikal brinzolamid (Azopt™; Alcon) tedavisi uygulanan 6 olgunun 8 gözü retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ile tedavinin 1 ve 3. aylarında Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) ve Stratus optik koherens tomografi ile santral maküla kalınlığı (SMK) ve maküla hacmi (MH) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 38.2±9.7 yıldır. Tedavi öncesi, 1. ve 3. aydaki ortalama EDGK (LogMAR) değerleri sırasıyla 0.68±0.36, 0.77±0.39 ve 0.76±0.41 idi. Tedavi öncesine göre 1 ve 3. aylarda görmeye istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görüldü (sırasıyla p=0.109, p=0.144). Tedavi öncesi ile 1. ve 3. aylardaki ortalama SMK ölçümleri sırasıyla 326.1±48.2 µm, 292.6±40.5 µm, 284.3±46.5 µm idi. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 1 ve 3. aylarda ortalama SMK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla p=0.017, p=0.025). Tedavi öncesinde 7.3±1.1 µm³ olan ortalama MH, 1 ve 3. aylarda sırasıyla 6.9±0.9 µm³ ve 3. ayda 6.8±0.4 µm³ olarak ölçüldü (hepsi için p=0.128).

Sonuç: Topikal %1'lik brinzolamid tedavisi ile RP'ye bağlı KMÖ'de SMK'de azalmaya bağlı anatomik bir düzelme sağlanmasına karşın; görme keskinliğinde artış elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Retinitis pigmentoza, kistoid maküla ödemi, brinzolamid tedavisi.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the efficacy of 1% brinzolamide therapy in cystoid macular edema (CME) secondary to retinitis pigmentosa (RP).

Materials and Methods: Eight eyes of 6 patients who had no ocular disease other than RP, and who underwent 1% topical brinzolamide therapy (Azopt™; Alcon) three times a day for macular edema secondary to RP were retrospectively evaluated. Best corrected visual acuity (BCVA) measurements with Snellen chart and, central macular thickness (CMT) and macular volume (MV) measurements with Stratus optical coherence tomography were performed at the baseline, in the first, and third months of therapy.

Results: Mean age was 38.2±9.7 years. Mean BCVA (LogMAR) at the baseline, in the first and third months of therapy were 0.68±0.36, 0.77±0.39 and 0.76±0.41, respectively. No statistically significant difference was observed in visual acuity change, in the first and third months compared with the baseline. (p=0.109, p=0.144, respectively). Mean CMT at the baseline, in the first and third months of therapy were 326.1±48.2 µm, 292.6±40.5 µm and 284.3±46.5 µm, respectively. A statistically significant reduction was observed in the mean CMT in the first and third months compared with the baseline (p=0.017, p=0.025, respectively). Mean MV was 7.3±1.1 µm³ at the baseline, and changed to 6.9±0.9 µm³ and 6.8±0.4 µm³ in the first and third months, respectively (p=0.128 for all).

Conclusion: Although an anatomical improvement with a reduction in CMT was achieved, no improvement was obtained in visual acuity with topical 1% brinzolamide therapy in CME secondary to RP.

Key Words: Retinitis pigmentosa, cystoid macular edema, brinzolamide therapy.

*Bu çalışma TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D., Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY
ALKIN Z., zeynepalkin@gmail.com
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com
YAZICI A.T., ahmettaylan19@gmail.com
- 2- M.D. Asistant, Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY
KARATAŞ G., gonulkaratas86@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY
DEMİROK A., ahdemirok@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 16.09.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 01.03.2013
Ret-Vit 2013;21:82-86

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Zeynep ALKIN
Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Kuledibi-İstanbul/TURKEY

Phone: +90 505 270 36 58
E-Mail: zeynepalkin@gmail.com

GİRİŞ

Retinitis pigmentosa (RP) fotoreseptörlerin ilerleyici hasarı sonucu gece körlüğü ve görme alanı kaybı ile seyreden bir grup herediter retina hastalığıdır.¹ İncelmiş retina damarları, optik diskte atrofik değişiklikler, kemik spikülleri tarzında pigment kümelenmeleri ve kistoid maküla ödemi (KMÖ) hastalığa eşlik eden bulgulardır.^{2,3}

Kistoid maküla ödemi, RP olgularında %10-40 arasında değişen oranlarda bildirilen ve ciddi santral görme kaybına neden olan bir komplikasyondur.³⁻⁵ Retinitis pigmentozada maküla ödeminin etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, retina pigment epitelinin (RPE) pompa mekanizmasının bozulması sonucu sıvı ve iyonların koroid tarafına aktarılamaması ile oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca dolaşımdaki anti-retinal antikorların ya da kan-retina bariyerinin bozulmasının da KMÖ gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir.^{6,7} Literatürde oral asetazolamid, oral metazolamid ve topikal dorzolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörlerinin (KAİ) RP'ye bağlı KMÖ tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.⁸⁻¹⁰

Brinzolamid, dorzolamid ile benzer etki mekanizmasına sahip diğer bir topikal KAİ'dür. Çeşitli çalışmalarda dorzolamidin arka segmentteki konsantrasyonunu daha yüksek bulunmuş olsa da¹¹; topikal uygulamadan sonra elde edilen retina oksijen saturasyon artışının her iki ilaçta da benzer oranlarda bulunması, brinzolamidin arka segmentte yeterli tedavi düzeylerine ulaşabildiğini göstermektedir.^{12,13}

Ayrıca dorzolamid ile benzer etki profiline sahip bulunması ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile brinzolamid glokom tedavisinde kullanım alanı bulmuştur.¹² Her iki ilacın da çoklu dozda topikal uygulamalarından sonra sklera, retina ve posterior vitreusda yüksek oranda birikme özelliği gösterdiği hayvan deneyleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹

Bu çalışmada, arka segmentte brinzolamidin dorzolamid ile benzer etki profiline sahip olması ve literatürde RP'li olgularda brinzolamid uygulaması ile ilgili bir bilgi bulunmamasından hareketle, %1'lik topikal brinzolamid tedavisinin RP'ye bağlı KMÖ'de optik koherens tomografi (OKT) bulguları ve görme keskinliğine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde RP tanısı ile takip edilen olguların bilgileri retrospektif olarak analiz edilerek, RP'ye bağlı KMÖ nedeni ile topikal %1'lik brinzolamid tedavisi almış ve düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelmiş 6 olgunun 8 gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- $\geq 20/400$ DEGK,
- 2- ≥ 6 hafta süreli %1'lik topikal brinzolamid (Azopt™; Alcon) tedavisi,
- 3- ≥ 3 ay takip süresi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1- Kistoid maküla ödeminde yol açabilecek üveit, diabetik retinopati, vitreomaküler yüzey patolojileri gibi oküler hastalıklar,
- 2- Geçirilmiş intraoküler cerrahi,
- 3- Afaki ya da psöfaki,
- 4- Retinitis pigmentosa dışında görme azlığına sebep olabilecek ambliyopi, makülopati, yüksek miyopi ya da hipermetropi ile orta ya da ileri düzeyde katarakt gibi nedenlerin bulunması,
- 5- Kistoid maküla ödemi için daha önce tedavi uygulanmış olması,
- 6- Arteriyel hipertansiyon dışında sistemik hastalık varlığı.

Tüm olgulara Snellen eşeli ile DEGK ölçümü, Goldmann tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü (GİB), yarıklı lamba ile ön segment muayenesi ve 90 D lens ile dilate fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı.

Olguların tümüne günde 3 kez %1'lik topikal brinzolamid tedavisi verilmişti. Optik koherens tomografi tetkiki time-domain OKT (Stratus OCT 3000, Carl Zeiss, Meditec Inc., Dublin, CA, USA) ile fast macular thickness map modunda uygulandı. Görme keskinliği değerleri istatistiksel analiz için LogMAR'a dönüştürüldü.

İstatistiksel analizlerde SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası DEGK ve OKT parametreleri non-parametrik Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ekim 2007-Aralık 2011 tarihleri arasında RP'ye bağlı KMÖ nedeniyle %1'lik topikal brinzolamid tedavisi alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 6 olgunun 8 gözü incelendi. Yaş ortalaması 38.2 ± 9.7 yıl (32-50) olarak saptanan olguların 2'si (%33) kadın, 4'ü (%67) erkekti.

Olguların demografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama DEGK tedavi öncesinde 0.68 ± 0.36 logMAR iken, 1. ayda 0.77 ± 0.39 ve 3. ayda 0.76 ± 0.41 olarak bulundu. Ortalama görme keskinliğinde tedavi öncesine göre 1 ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.109$, $p=0.144$).

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

Sayı (olgu/göz)	6/8
Yaş (ort±SS) (aralık)	38.2±9.7 (32-50)
Cinsiyet (%)	
Erkek	4 (%33)
Kadın	2 (%67)
Göz tarafı (sağ/sol)	5/3
Arteryel hipertansiyon (%)	2 (%33)

Üç aylık izlem sonucunda görme keskinliğinde, 8 gözün 1'inde 2 sıra artış, 1'inde 2 sıra azalma, 2 gözde 2 sıradan fazla azalma izlenirken, 4 gözde görme keskinliğinde değişiklik olmadığı görüldü (Tablo 2).

Ortalama santral maküla kalınlığı (SMK) tedavi öncesinde $317.1 \pm 49.3 \mu\text{m}$ iken, 1. ayda $290.6 \pm 46 \mu\text{m}$ ve 3. ayda $285.6 \pm 45.6 \mu\text{m}$ olarak bulundu (Resim).

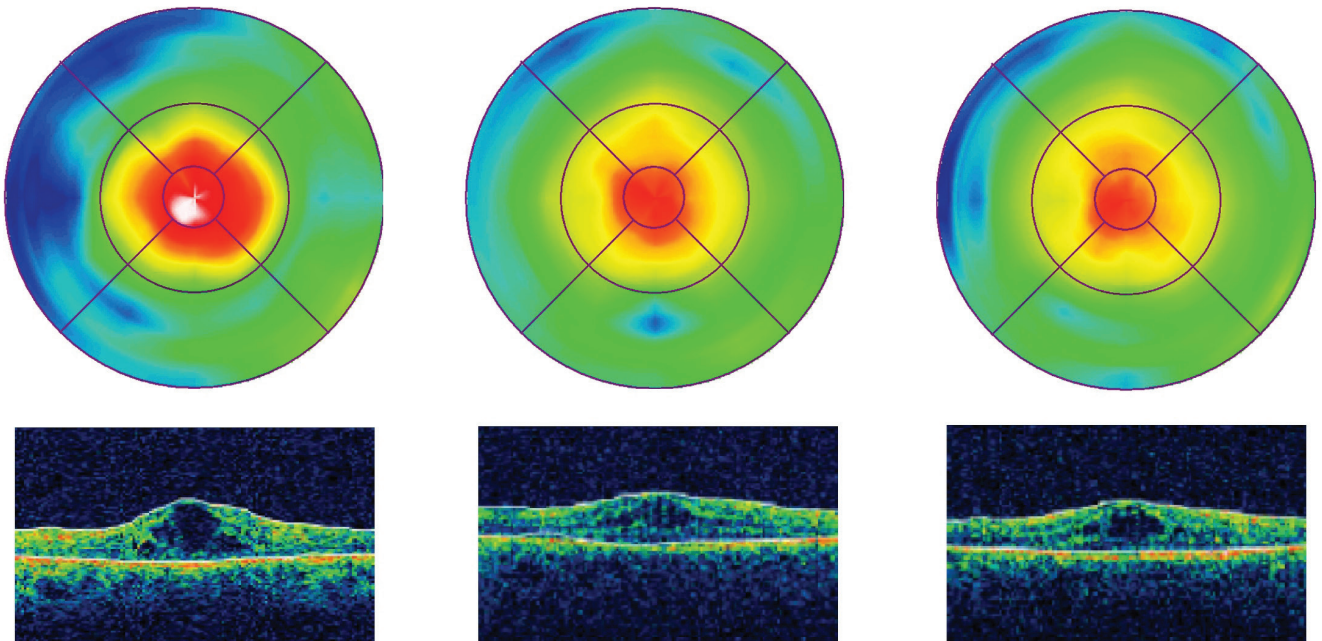
Ortalama SMK'de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.025$). Sekiz gözün tedavi öncesi ve 3. ay kontrollerinde yapılan OKT sonuçları karşılaştırıldığında 7 gözde SMK'de azalma izlenirken, 1 gözde SMK'de tedavi öncesine göre artış bulundu.

Tedavi öncesinde $7.3 \pm 1.1 \mu\text{m}^3$ olan macula hacmi (MH), 1. ayda $6.9 \pm 0.9 \mu\text{m}^3$ ve 3. ayda $6.8 \pm 0.4 \mu\text{m}^3$ olarak ölçüldü; tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 1 ve 3. aylarda MH'deki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (hepsi için $p=0.128$).

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, santral maküla kalınlığı ve maküla hacmi değerleri.

Göz	DEGK (LogMAR)			SMK (μm)			MH (μm^3)		
	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay
1	1.3	1.3	1.3	405	364	360	9.9	8.9	7.7
2	0.3	0.3	0.2	326	296	285	7.2	7.4	6.8
3	0.52	0.8	0.8	259	225	201	6.1	5.6	6.6
4	1.0	1.0	1.0	338	297	320	6.4	6.6	6.2
5	1.0	1.3	1.3	372	324	288	7.4	7.1	7.3
6	0.52	0.7	0.7	269	270	278	6.9	6.9	6.7
7	0.4	0.4	0.4	323	290	292	7.7	6.5	6.5
8	0.4	0.4	0.4	317	275	251	6.8	6.7	6.8

DEGK;Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği, SMK;Santral Maküla Kalınlığı, MH; Maküla Hacmi.



Resim: Olgu 1'in tedavi öncesi (sol) ile tedavinin 1. ayı (orta) ve 3. ayındaki (sağ) time-domain optik koherens tomografi kalınlık haritası (üst) ile kesit (alt) görüntüleri. Özellikle tedavinin birinci ayında santral maküla kalınlığında belirgin azalma ve kistlerde küçülme görülmektedir. Olgunun görmesi takip dönemi boyunca değişmemiştir.

TARTIŞMA

Retinitis pigmentozaya bağlı KMÖ'de oral ve topikal KAİ tedavilerinin⁸⁻¹⁰ yanısıra lazer¹⁴ ve cerrahi¹⁵ yöntemler, intravitreal steroid, bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonları¹⁶⁻¹⁸ gibi pek çok tedavi yöntemi denenmiş ve özellikle OKT parametrelerinde değişen oranlarda düzelme saptanmıştır. Yüzbaşıoğlu ve ark.,¹⁶ çalışmasında intravitreal bevacizumab uygulanan 7 olgunun 13 gözünde ortalama SMK'nin 370 µm'den 142 µm'ye indiği, görme düzeyi aralığının ise 5/400-20/100'den 20/200-20/63'e yükseldiği bildirilmiştir.¹⁶

Artunay ve ark.,¹⁷ intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladıkları çalışmalarında, 478 µm olan ortalama SMK değerinin tedavinin 6. ayında 272 µm'ye gerilediği ve maküla ödeminde bu süre içinde tekrarlama olmadığı belirtilmiştir.¹⁷ İntravitreal trim-sinolon asetonidin kullanıldığı bir başka çalışmada, tedavi öncesi ortalama 459 µm olan SMK değerinin, tedavinin 3. ayında 272 µm'ye indiği ve 20 olgunun 12'sinde görmede artış sağlandığı bildirilmiştir.¹⁸

Bizim çalışmamızda ise, tedavi öncesindeki ortalama SMK değerinde 317 µm'dan tedavinin 3. ayında 285 µm'a istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmasına karşın; ortalama görme düzeyinde herhangi bir artış saptanmadı.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin RPE seviyesindeki sıvı transportunu RPE hücrelerinde membrana bağlı bulunan KA IV reseptörlerinin modülasyonu yoluyla arttırdığı gösterilmiştir.¹⁹ Sistemik olarak uygulanan asetazolamid ya da metazolamid gibi oral KAİ'leri iştah kaybı, yorgunluk ve böbrek taşı oluşumu gibi yan etkilere sahiptir.⁸ Topikal dorzolamid kullanılan çalışmalarda gösterildiği üzere; tedavi olguların önemli bir kısmında retina kalınlığında ve kistlerin büyüklüğünde azalma sağlanmaktadır.¹⁰ Ancak foveadaki hücre kaybı nedeni ile görme keskinliğinde artış bu anatomik düzelmeye eşlik etmemektedir.

Ayrıca topikal dorzolamid ile yapılan daha önceki çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki ile benzer şekilde gösterildiği gibi; tedavi bazı olgularda OKT bulgularında düzelme sağlayamamaktadır.¹⁰ Tedavi cevabının olgular arasında farklılık göstermesi tedavi öncesindeki fotoreseptör kaybının miktarına¹⁰ ve farklı protein disfonksiyonlarına neden olan farklı genetik mutasyonların varlığına bağlanmaktadır.²⁰

Ayrıca maküla kalınlığındaki artış ödemin yanısıra farklı olgularda değişen oranlarda sekonder glial hücre proliferasyonunun da bir sonucu olabilir.⁴ Grover ve ark.,²⁰ günde 3 kez %0.2'lik topikal dorzolamid uygulaması ile 15 gözün 13'ünde SMK'de azalma, 3'ünde ise görmede artış elde etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da 8 gözün 7'sinde SMK'de düzelme olmasına karşın, yalnızca 1 gözde görme keskinliğinde artış sağlanabildi. OKT'nin kullanıldığı çalışmalarda KMÖ sıklığı yalnızca fundus floresein anjiyografi (FA) kullanılanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.⁴ OKT'de kistik boşluklar bulunan bazı RP olgularında FA'da floresein sızıntısı olmayabileceği bilinmektedir.

OKT oftalmoskopik olarak ya da FA ile gösterilemeyen kistik lezyonların saptanmasında ve tedavi cevabının izlenmesinde FA'den daha hassas olduğundan KMÖ'nün takibi için önerilen bir yöntemdir. Ayrıca invaziv olmaması ve uygulama zamanı açısından da avantaj sağlaması bakımından biz de olgularımızda tam ve takipte OKT görüntülemesini tercih ettik.

Sonuç olarak, çalışmamızda topikal brinzolamid uygulamasının dorzolamid ile benzer sonuçlara sahip olduğu ve RP'ye bağlı KMÖ'de OKT ile elde edilen retina kalınlığı ölçümlerinde azalma sağladığı saptanmıştır. Ancak görme keskinliğinde düzelme elde edilememiştir.

Çalışmamızın zayıflıkları retrospektif olması, az sayıda olgu içermesi, kontrol grubunun bulunmaması ve takip süresinin kısa oluşudur. Bazı olguların uzun dönem takipleri düzensiz olduğundan yalnızca 3. aya kadar olan bulgulara yer verilmiştir. Daha çok olgu sayısı ile yapılacak, uzun dönem takipli ve kontrollü çalışmalar ile tedavinin görme keskinliğine etkileri daha objektif olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Marmor MF, Aguirre G, Arden GB, et al. Retinitis pigmentosa: a symposium on terminology and methods of examination. *Ophthalmology* 1983;90:126-31.
2. Fishman GA, Fishman M, Maggiano J. Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1977;95:798-803.
3. Fishman GA, Maggiano JM, Fishman M. Foveal lesions seen in retinitis pigmentosa *Arch Ophthalmol* 1977;95:1993-6.
4. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1065-8.
5. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, et al. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999;128:185-91.
6. Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Association of anti-retinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999;127:565-73.
7. Vinorez SA, Küchle M, Derevjanik NL, et al. Blood-retinal barrier breakdown in retinitis pigmentosa: light and electron microscopic immunolocalization. *Histol Histopathol* 1995;10:913-23.
8. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, et al. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1445-52.

9. Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ, et al. Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1994;101:687-93.
10. Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, et al. The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:809-14.
11. Kadam RS, Jadhav G, Ogidigben M, et al. Ocular Pharmacokinetics of dorzolamide and brinzolamide after single and multiple topical dosing: implications for effects on ocular blood flow. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:1529-37.
12. Siesky B, Harris A, Cantor LB, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:500-4.
13. Tsukamoto H, Noma H, Matsuyama S, et al. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:170-3.
14. Newsome DA, Blacharski PA. Grid photocoagulation for macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1987;103:161-6.
15. Garcia-Arumi J, Martinez V, Sararols L, et al. Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2003;110:1164-9.
16. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Research* 2009;34:231-7.
17. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:545-50.
18. Scorolli L, Morara M, Meduri A, et al. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2007;125:759-64.
19. Walia S, Fishman GA, Molday RS, et al. Relation of response to treatment with dorzolamide in X-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2009;147:111-5.
20. Grover s, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006;141:850-8.
21. Oishi A, Otani A, Sasahara M, et al. Photoreceptor integrity and visual acuity in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Eye* 2009;23:1411-6.