

Psödofakik ve Afakik Gözlerde Uzun Süre Kullanılan Latanoprostun Kistoid Maküler Ödem Üzerine Etkisi

Tülay Şimşek (*), Emel Soykan (**), Orhan Zilelioğlu (***), Nilüfer Berker (**), Arsen Akıncı (****)

ÖZET

Amaç: Psödofak ve afak gözlerde latanoprostun uzun dönem kullanıldığında kistoid maküler ödem üzerine olan etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Daha önce latanoprost ile tedavi edilmemiş 55 psödofak veya afak olgunun 55 gözü çalışmaya alındı. Kırk beş göz (%82) psödofakik, 10 göz (%18) afakik idi. Olgulara (%0.005) Latanoprost gece yatarken bir damla olacak şekilde, ilk tedavi olarak veya hastanın almakta olduğu tedaviye ilave olarak başlandı. Olgulara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü ve fundus muayenesini de içine alan rutin göz muayenesi yapıldı. İzlem süresi sırasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, 1 Snellen sırasından daha fazla azaldı ise flöressein anjiyografi çekildi.

Bulgular: Olgular en az 5, en fazla 36 ay olmak üzere ortalama 17.0 ± 8.1 ay izlendi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 11 (%22) olguda azaldı, 44 (%78) olguda değişmedi. Görme keskinliği azalan 11 olgunun üçünde klinik olarak ve flöressein anjiyografi ile kistoid maküler ödem tespit edildi. Kistoid maküler ödem görülen olguların 2'sinde non proliferatif diabetik retinopati, 1'inde santral retinal ven tıkanıklığı eşlik ediyordu.

Sonuç: Kan retina bariyeri normal olan afakik ve psödofakik olgularda latanoprostun makula üzerine yan etkisi bulunmamaktadır. Latanoprost ve diğer prostaglandin analogları güçlü oküler hipotensif ilaç oldukları için, psödofak ve afak olgularda kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Diyabet veya diğer retinal vasküler hastalığı olan olgular daha yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, kistoid maküler ödem, psödofaki.

SUMMARY

Effect of Latanoprost on Cystoid Macular Oedema in Aphakic Or Pseudophakic Eyes in Long Term Use

Purpose: To evaluate the effect of latanoprost on cystoid macular oedema in aphakic or pseudophakic eyes.

Materials and Methods: Fifty five eyes of 55 aphakic or pseudophakic patients, none previously treated with latanoprost, were enrolled in this study. Forty five (82%) eyes were pseudophakic and 10 (18%) eyes aphakic. Latanoprost 0.005% a dosage of one drop was given at

(*) Ankara SSK Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası II. Göz Kliniği Glokom

(**) Ankara SSK Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası, Retine Birimi

(***) Ankara SSK Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası II. Göz Klinik Şefi

(****) Araştırma Görevlisi, Ankara SSK Göz Hastalıkları Merkezi ve Göz Bankası

Yazışma adresi: Tülay Şimşek, Turan Güneş Bulvarı, 41.Sokak, I. Aktürk Sitesi, 8/20
06450 Oran Yolu - Ankara E-posta: tulaysimsek@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 24.02.2005

Kabul Tarihi: 14.07.2005

bedtime, as a first line therapy or added onto the patients' current regimen. All of the patients underwent a complete ophthalmic examination, including best corrected visual acuity, intraocular pressure measurement and funduscopy. During the follow-up, if best corrected visual acuity was found to have decreased by more than one Snellen line, a fluorescein angiography was performed.

Results: Patients were followed up for a minimum of 5 and a maximum of 36 months (mean 17.0 ± 8.1 months). Best corrected visual acuity had deteriorated in 11 (22%) patients, and maintained in 44 (78%) patients. Cystoid macular oedema was documented by fluorescein angiography in 3 patients. Two of them were associated with non proliferative diabetic retinopathy and the other was associated with central retinal vein occlusion.

Conclusion: Latanoprost has no adverse effect on macula in aphakic or pseudophakic eyes with normal functioning blood retinal barrier. As latanoprost and the other prostaglandin analogues are the most powerful glaucoma medications, ophthalmologists could prescribe this medication to aphakic or pseudophakic patients. Patients with diabetes mellitus or other retinal vascular disease should be followed up more frequently.

Key Words: Latanoprost, cystoid macular oedema, pseudophakia.

GİRİŞ

Kistoid maküler ödem (KMÖ) retinanın dış pleksiform ve iç nükleer tabakaları arasında sıvı birikimi ile karakterize olan, ve sık görülen bir makula hastalığıdır (1). Göz içi cerrahiden sonra, retinanın çeşitli vasküler hastalıkları ve üveite bağlı gelişebileceği gibi, çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak da gelişebilir (2). Bu ilaçlar arasında KMÖ yaptığı eskiden beri bilinen epinefrin olup diğer antiglokomatöz ilaçlara bağlı olarak da KMÖ geliştiği bildirilmiştir (3,4,5).

Afak ve psödo fak olgularda KMÖ gelişme riski daha fazladır. Bu olgularda KMÖ gelişiminin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte prostaglandinlerin (PG) önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2). Prostaglandin analogları güçlü ve en sık kullanılan glokom ilaçları olup kan retina bariyerini bozarak KMÖ'e neden olabilir (5). Çeşitli çalışmalarda latanoprost veya diğer PG analoglarının kullanımına bağlı KMÖ gelişebileceği bildirilmiştir (6,7). Latanoprostun uzun dönem kullanımında, afak ve psödo fak gözlerdeki KMÖ gelişimine olan etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Primer açık açılı glokomu (PAAG) olan afakik veya psödo fakik 55 olgunun 55 gözü çalışmaya alındı. İki taraflı afak veya psödo fak olan olguların tek gözleri çalışmaya dahil edildi. Aplanasyon tonometrisi ile ölçüm yapmayı önleyen kornea hastalığı olanlar, ön kamara ve fundusun muayenesini önleyecek ortam opasitesi olanlar, keratit, üveit, KMÖ ve son üç ay içinde göziçi cerra-

hi geçirenler ile laser fotokoagülasyon yapılanlar çalışmaya alınmadı.

Olgulara %0.005 Latanoprost (Xalatan Pharmacia N.V/S.A.-Belçika), ilk tedavi seçeneği olarak veya kullanılmakta olduğu tedavi protokolüne ilave olarak, gece yatarken bir damla dozunda başlandı. Tüm olgular en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç (GİB) ölçümü (Goldmann aplanasyon tonometrisi) ve fundus (90 dioptri lens ile indirekt oftalmoskopi) muayenesini de içine alan rutin göz muayenesi yapıldı. İzlem süresi sırasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 1 Snellen sırasından daha fazla azaldı ise, olgu retina biriminde ayrıca muayene edilerek flörescein anjiyografi (FA) çekildi. Kontroller ilk muayeneden bir ay sonra ve daha sonra her üç ayda bir yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede deskriptif analiz ile birlikte Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 olgunun 34'ü erkek (%62), 21'i kadındı (%38). Yaşları 20-81 arasında olup ortalama 59.4 ± 12.6 (yıl) idi. Olgular en az 5 ve en çok 36 olmak üzere ortalama 17.0 ± 8.1 ay izlendi. Olguları 44'ünde (%80) arka kamara lensi, 1'inde (%2) ön kamara lensi vardı, 10 olgu (%18) afakik idi (Tablo 1). Otuz altı olguda (%65.5) ayrıca KMÖ gelişimi için arka kapsül açıklığı, geçirilmiş trabekülektomi, dekolman ve pars plana vitrektomi ameliyatları, katarakt ameliyatı sırasında ön vitrektomi yapılması gibi risk faktörleri vardı (Tablo 2).

Tedaviye başlamadan önceki ortalama GİB 20.3 ± 6 mmHg, ve tedavi sonrası ortalama GİB 15.1 ± 3.7 mmHg

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	No	%
Cinsiyet		
Erkek	34	(62%)
Kadın	21	(38%)
Yaş	20-81	(59.4±15.6)
İzlem	5-36	(17.0±8.1 ay)
Tanı		
Arka kamara lensi	44	(80%)
Ön kamara lensi	1	(2%)
Afaki	10	(18%)

Tablo 2. İlave risk faktörleri

Risk faktörleri	No	%
Arka kapsül açıklığı	17	31
Trabeküektomi	11	20
Cerrahi sırasında ön vitrektomi	4	7
Travma	2	3.5
Skleral çökertme	1	2
İntravitreal silikon	1	2
Toplam	36	65.5

idi. Ortalama GİB düşüş miktarı 5.4 mmHg olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 44 gözde (%78) değişmedi ve 11 gözde (%22) bir snellen sırasından fazla azaldı. Görme azalması, olguların 5'inde (%9.2) arka kapsül kesafetine, 4'ünde (%7.3) glokomatöz hasarın ilerlemesine, 3'ünde (%5.5) KMÖ'e bağlı gelişti. Görmesi azalan olguların retina birimince yapılan muayenesi ve çekilen FA sonucunda 3 (%5.5) olguda klinik ve anjiyografik olarak KMÖ gösterildi. KMÖ gelişen olguların 2 sinde diyabetes mellitus mevcuttu, 1 olguda ise çalışmaya başladıktan 9 ay sonra santral retinal ven tıkanıklığı gelişti. Bu olguların sadece 1'inde KMÖ gelişimini tetikleyebilecek oküler risk faktörü vardı. Olgu sayısı az olmakla birlikte risk faktörlerinin KMÖ gelişimi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.001$). Latanoprost tedavisine katarakt ameliyatından sonra en az 4, en çok 240 ay sonra (median 23 ay) başlandı.

TARTIŞMA

Latanoprost bir PG analogu olup, glokomlu olgularda GİB'ni etkin olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Günde tek doz uygulanıyor olması, GİB çok iyi düşürmesi, yan etkilerinin nispeten az ve güvenilir olması nedeni ile tüm dünyada glokom tedavisinde birinci seçenek olarak yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Konjonktiva hiperemisi, topikal iritasyon, yüzeysel punktat keratopati, iris renginde değişiklik, hipertrikozis, üveit aktivasyonu ve KMÖ başlıca görülen komplikasyonudur (9).

Kistoid makuler ödem latanoprostun en ciddi yan etkisidir. Psödo fak veya afak olmayan glokom olgularında KMÖ prevalansı düşüktür. Faz III çalışmasında latanoprost kullanımına bağlı KMÖ insidansı %0.7 bir başka çalışmada ise %0.05 olarak bildirilmektedir (8,10). Lima ve arkadaşları latanoprost ile tedavi edilen 212 afakik veya psödo fakik gözden 3'ünde KMÖ saptamıştır (7). Wand ve arkadaşları ortalama 5.7 aylık izlem süresi olan bir çalışmada, latanoprost kullanan yüksek riskli 38 afakik veya psödo fakik gözden 2'sinde (%5) klinik KMÖ bildirmektedir (11). Bizim olgularımızın %65.5'i yüksek risk özellikleri taşımakla birlikte, sadece üç olguda (%5.5) ortalama 17 aylık uzun süre latanoprost kullanımına bağlı KMÖ izlenmiştir. Bu üç olgunun ikisinde aynı zamanda diyabetes mellitus vardı, birinde ise izlem süresi sırasında santral retinal ven tıkanıklığı gelişmişti. Latanoprost ve KMÖ ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda ve anekdotal olgu sunumlarında da, KMÖ gelişen olguların komplike göz içi cerrahisi, afaki, arka kapsül açıklığı, retinanın vasküler ve inflamatuvar hastalıkları, diyabetik retinopati ve üveit gibi çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (7,10,11).

Miyake ve arkadaşları latanoprostun erken postoperatif dönemde, kan retina bariyerinin yıkılmasını hızlandırdığını ve KMÖ gelişimini tetiklediğini bildirmiştir. Miyake bu çalışmada, latanoprostun bu etkisinin topikal non steroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİ) inhibe edildiğini göstermiştir (2). Çalışmamızda latanoprost tedavisi, olgulara katarakt cerrahisinden median 23 ay gibi uzun süre sonra başlanmıştır. Latanoprostu postoperatif erken dönemde başlamamız KMÖ az gelişmesinde etkili olmuş olabilir.

Furuichi ve arkadaşları, kan retina bariyeri normal fonksiyon gösteren glokom olgularında KMÖ saptamıştır (12). Hyong ve arkadaşları kan retina bariyeri bozuk olan afakik veya psödo fakik maymun gözlerinde, yüksek doz latanoprost kullanılmasına rağmen KMÖ gelişmediğini bildirmektedir (13). Çalışmamızda kontrol grubumuz olmamakla birlikte, bu çalışmalardan çıkarılan sonuçlar ve bizim çalışmamızın verilerine dayana-

rak, afak ve psödofovak gözlerde latanoprost kullanımına bağlı KMÖ gelişiminde, sistemik vasküler hastalıkların oküler risk faktörleri kadar, hatta daha fazla önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Çeşitli PG'ler ve inflamatuvar mediatörler arasında etkileşim sözkonusudur. Latanoprost ve diğer PG analogları kan retina bariyerini direkt olarak etkilediği gibi endojen PG ler üzerinden dolaylı olarak da etkileyebilir. Arcieri ve arkadaşları latanoprost, travoprost ve bimatoprostun psödofovak gözlerde KMÖ gelişimine etkisini araştırmış, 6 ay içinde latanoprost kullan 4 olguda, diğer gruplardan birer olguda anjiyografik KMÖ geliştiğini bildirmiştir (6). Miyake antiglokoma ilaçlarındaki prazvan maddelerin erke postoperatif dönemde KMÖ gelişimine katkıda bulunduğunu bildirmektedir (4).

Sonuç olarak kan retina bariyeri normal olan psödofovak ve afak olgularda uzun dönem latanoprost kullanımına bağlı KMÖ gelişme oranı oldukça düşüktür. Katarakt cerrahisi sonrası latanoprost tedavisine başlama zamanının, KMÖ gelişiminde önemli rolü vardır. Sistemik vasküler hastalıklar oküler risk faktörleri kadar önem taşımaktadır. Hem sistemik vasküler hastalığı hem de oküler risk faktörü olan olgulara latanoprost tedavisi dikkatli başlanmalı, daha sık aralarla kontrol edilmelidir. Bu olgularda latanoprost tedavisi zorunlu ise KMÖ gelişimini önlemek için tedaviye topikal NSAİ ilaçlar ilave edilebilir. Bundan sonra yapılacak kontrollü klinik çalışmalar, katarakt cerrahisi sonrası KMÖ gelişimi için riskli dönemi belirlemeye ve hangi tip olguların KMÖ gelişimine daha yatkın olduğunu araştırmaya yönelik olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tso MO: Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmol.* 1982; 89:902-915.
2. Miyake K, Ibaraki N: Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:203-218.
3. Kolker AE, Becker B: Epinephrine maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1968; 79:552-562.
4. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S: Enhanced disruption of the blood aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:387-394.
5. Kitaya N, Mori F, Hikichi T, Takahashi J, Yoshida A: Effects of latanoprost on blood retinal permeability in rabbits. *Ophthalmic Res.* 2003; 35:276-280.
6. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP: Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:186-92.
7. Lima MC, Parantos A, Salim S: Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma* 2000; 9:317-321.
8. Sjoquist B, Stjernschantz J: Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:6-12.
9. Susanna R, Chew A, Kitazawa Y: Current status of prostaglandin therapy: latanoprost and unoprostone. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:97-104.
10. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK: Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:94-100.
11. Wand M, Gaudio AR, Shields MB: Latanoprost and cystoid macular edema in high risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001;27;1397-1401.
12. Furuichi M, Chiba T, Abe K, Kogure S, Iijima H, Tsukahara S, Kashiwagi K: Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood ocular barrier. *J Glaucoma* 2001;10:233-236.
13. Hoyng PFJ, Rulo AH, Greve EL, Astin M, Gjotterberg M: Fluorescein angiographic evaluation of the effect of latanoprost treatment on blood-retinal barrier integrity: A review of studies conducted on pseudophakic glaucoma patients and on phakic and aphakic monkeys. *Surv Ophthalmol* 1997;41:83-88.