

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fotodinamik Tedavi Uygulamasının Klasik Koroid Neovaskularizasyonlu Olgular ile Klasik+Gizli Koroid Neovaskularizasyonlu Olgulardaki 6 Aylık Takip Sonuçları

Murat Karaçorlu (*), Serra Karaçorlu (*), Engin Bürümcek (**), Hakan Özdemir (*)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen subfoveal koroid neovaskularizasyonlarının farklı iki tipinde (klasik, klasik+gizli) verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin 6 aylık sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Fotodinamik tedavi sonuçları değerlendirilirken olguların her kontrolde görme keskinliği ve oftalmolojik muayenesi yapıldı; renkli fundus fotoğrafları, floresein ve indosiyenin yeşili anjiyografileri çekildi. Tedavi sonrası olgular birinci ve üçüncü aylarda ve daha sonraki takiplerde ise üçer ay aralar ile kontrollere alındı. Tedavi sonrası üçüncü aydaki muayenesinde koroid neovaskularizasyonunda orta derecede sızıntı ya da ilerleme izlenen olgularda tedavi protokolü tekrarlandı. Tüm olguların 6 aylık takipleri tamamlandı.

Sonuçlar: Klasik koroid neovaskularizasyonu olan 15 olgu (grup A) ile klasik+gizli koroid neovaskularizasyonu olan 11 olgu (grup B) karşılaştırıldı. Altıncı aydaki muayenede grup A'da 13 (%87) olguda, grup B'de 9 (%82) olguda görme keskinliği korunduğu ya da arttığı gözlemlendi. Grup A'da 4 (%26) olguda, grup B'de 3 (%27) olguda koroid neovaskularizasyonunun tamamıyla geriledi. Altıncı ayda yapılan muayenede Grup A'da 2 (%13) olguda, grup B'de 1 (%9) olguda koroid neovaskularizasyonunda ilerleme izlendi. Grup A'da 6 (%40) olguya, grup B'de 5 (%45,5) olguya tekrar tedavi uygulandı. Hiçbir olguda sistemik komplikasyona rastlanmadı.

Tartışma: Fotodinamik tedavi sonrası 6 aylık takiplerde klasik subfoveal koroid neovaskularizasyonu ya da klasik+gizli subfoveal koroid neovaskularizasyonu bulunan yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında görme keskinliğinin korunması açısından benzer yanıtlar elde edilmiştir. Görme keskinliğinde elde edilen olumlu sonuçlar anjiyografik olarak elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Her iki gruptaki tekrar tedavi gereksinimi birbirine yakındır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, subfoveal koroid neovaskularizasyonu, klasik koroid neovaskularizasyonu, gizli koroid neovaskularizasyonu, fotodinamik tedavi.

SUMMARY

A Comparison of 6 Months Results of Photodynamic Therapy for Classic Versus Classic and Occult Choroidal Neovascularization in Patients With

Purpose: The aim of this study is to compare the 6 months results of photodynamic therapy with verteporfin in two different groups of choroidal neovascularization (classic versus classic and occult) caused by age-related macular degeneration.

(*) İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul
(**) SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İstanbul

Methods: Visual acuity testing, systemic ophthalmologic examination, color photographs, fluorescein and indocyanine green angiography were used to evaluate the results of photodynamic therapy with verteporfin. Follow-up examination were scheduled at 1 month, at 3 months after the treatment and thereafter every 3 months. Retreatments were considered when moderate leakage or the progression of the leakage was observed at 3 months intervals. All patients completed the month 6 examination.

Results: Fifteen patients with classic choroidal neovascularization (group A) and 11 patients with classic and occult choroidal neovascularization (group B) were compared. At the month 6 examination in group A 13 (%87) patients and in group B 9 (%82) patients showed same or increased visual acuity. In group A 4 (%26) patients, in group B 3 (%27) patients showed no choroidal neovascularization within the area of the lesion noted at baseline at the month 6 examination. Progression of choroidal neovascularization beyond the area of the lesion identified at baseline at the month 6 examination occurred in 2 (%13) patients in group A compared with 1 (%9) patients in group B. Retreatment was required in 6 (%40) patients in group A and in 5 (%45,5) patients in group B. Photodynamic therapy with verteporfin did not cause any systemic complication.

Conclusion: Visual acuity benefit through 6 months of follow-up was very similar in subfoveal lesion that classic versus classic and occult. These positive outcomes were also accompanied by fluorescein angiography outcome at 6 months of follow-up. Both groups have also almost the same retreatment rates at 6 months.

Key Words: Age related macular degeneration, subfoveal choroidal neovascularization, classic choroidal neovascularization, occult choroidal neovascularization, photodynamic therapy.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YMD) batı toplumlarında 50 yaşın üzerinde görülen en önemli görme kaybı nedenidir (1). Olguların sadece %10'unda görülen eksüdatif tipteki YMD retinada geri dönüşümü olmayan değişikliklere neden olur. Eksüdatif YMD'nunda koroid neovaskularizasyonunun (KNV) tedavisi açısından lezyonun yeri önem kazanmaktadır. Ekstrafoveal ve iyi sınırlı KNV izlenen olgularda laser fotokoagulasyonu başarılı sonuçlar elde edildiği bilinmektedir (2,3). Ancak bu olguların yaklaşık olarak yarısında iki sene içerisinde nüks ortaya çıkmaktadır. Bunun yanısıra, subfoveal yerleşimli KNV'larına laser fotokoagulasyonu uygulanması foveada geri dönüşümü olmayan hasara yol açacaktır (4). Eksüdatif YMD olgularının çoğunda neovaskular membranın sınırlarını anjiyografik olarak belirlemek mümkün değildir. Bu gizli KNV'larının tedavisindeki sonuçlar iyi değildir (5). Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı subfoveal KNV'larının tedavisi için daha etkili ve daha seçici tedavi yöntemleri arayışı ortaya çıkmıştır.

Verteporfin KNV gibi hızlı proliferen olan dokularda seçici birikim gösteren lipofilik yapıya sahip bir ilaçtır. İlacın aktivasyonu için 690 nm dalga boyundaki diod laser ışınlarının tedavi edilecek bölgeye uygulanması gerekmektedir. Bu dalga boyundaki laser ışınının termal etkisi yoktur. İlacın aktivasyonu sonrasında sitotoksitesite

ile sonuçlanan bir seri fotokimyasal reaksiyon zinciri başlayarak damarların oklüzyonu gerçekleşir (6,7). Fotodinamik tedavi ile sadece istenilen bölgelerde ilacın aktivasyonu sağlanarak çevre retina ve koroid dokulara zarar vermeden neovaskularizasyonda gerileme elde edilmektedir. Ancak bu tedavi uygulamasının belli aralıklarla aralıklarla tekrarlanması gerekebilir (8-10)

Bu nonrandomize çalışmada YMD'na bağlı klasik ve klasik+gizli KNV'larına uygulanan fotodinamik tedavinin 6 aylık sonuçları değerlendirilmiştir.

MATERYAL METOD

YMD'na bağlı olarak gelişen subfoveal KNV nedeniyle FDT uygulanan ve en az 6 ay takip edilen 26 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Şu kriterlere uygun olgular seçildi: Foveal avasküler zonu içine alacak şekilde klasik ya da klasik+gizli KNV bulunması, KNV'nun en büyük lineer çapının (GLD) 9 MPS disk alanından (makula fotokoagulasyon çalışma grubu disk alanı) küçük olması (ortalama 5400µm), tedavi edilecek gözün tashihli görme keskinliğinin en az 1/10 (Snellen eşeli ile) seviyesinde olması.

Daha önce oküler cerrahi geçirmiş, yoğun lens kemasafeti ya da başka bir retina patolojisi olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Olguların görme keskinlikleri Snellen eşeli kullanılarak tespit edildi. Olguların göz

muayenelerinin yanısıra standart fundus kamera ile monokromatik ve renkli fundus fotoğrafları, Heidelberg Tarayıcı Laser Oftalmoskop (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile simultane floresein ve indosiyanın yeşili anjiyografileri çekildi.

6 mg/m² verteporfin (Visudyne; Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger, Switzerland), %5 dekstroz içersinde 30 ml solüsyon şeklinde 3ml/dakika hızla intravenöz olarak verildi. İnfüzyonun başlamasından 15 dakika sonra diod laser uygulandı. Laser ışınının spot büyüklüğü tedavi edilecek lezyonun en büyük lineer çapına (GLD) 1000µm eklenerek hesaplandı. Lezyonun en büyük lineer çapı floresein angiografinin venöz fazında, dijital anjiyografi sistemi kullanılarak ölçüldü. 50 J/cm² şiddetindeki diod laser 83 saniye süresince uygulandı.

Olguların kontrol muayeneleri fotodinamik tedavi sonrası birinci ve üçüncü aylarda ve sonraki muayenelerde üçer ay ara ile yapıldı. Her kontrolde floresein ve indosiyanın yeşili anjiyografi çekilerek KNV'daki değişimler kaydedildi. Lezyonların floresein sızdırma özelliklerine göre KNV'daki değişimler dört gruba ayrıldı: 1) İlerleme (KNV'da ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olması) 2) Orta derece sızıntı (ilk muayenedeki lezyonun %50'sinden büyük ama lezyonun tüm sahasından küçük bir alanda sızıntı varlığı) 3) Az sızıntı (İlk muayenedeki lezyonun %50'sinden küçük bir alanda sızıntı varlığı) 4) Sızıntı olmaması (İlk muayenedeki lezyon sahasında sızıntı olmaması) (10). Üç aylık kontrol muayenelerinde KNV'nda orta derecede sızıntı ya da ilerleme gözlenen olgularda FDT tekrarlandı.

SONUÇLAR

YMD'na bağlı subfoveal KNV tespit edilen 26 olgunun, 26 gözü değerlendirildi. Olguların 15 tanesinde klasik KNV (grup A), 11 tanesinde ise klasik+gizli KNV (grup B) izlenmekteydi. Erkek/kadın oranı grup A için 9/6, grup B için 8/3 idi. Tablo 1'de her iki gruba ait ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara içicilik oranları gösterilmiştir. Bu veriler karşılaştırıldığında her iki gruptaki olguların benzer özelliklere sahip olduğu gözlenmektedir.

Tedavi öncesi görme keskinlikleri grup A'da 1/10 ile 5/10, grup B'de 1/10 ile 8/10 arasında; altıncı aydaki kontrollerde ise grup A'da 1/10 ile 6/10, grup B'de el hareketi ile 8/10 arasında değişmekteydi. B grubundaki bir olguda FDT sonrası birinci ayda hemorajik makula dekolmanı ve bunu takiben vitreus içi kanama gelişti ve

Tablo 1. Olguların ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara içicilik oranları

	Grup A (n=15)	Grup B (n=11)
Ortalama yaş	70,5	71,2
Erkek/kadın	9/6	8/3
Sistemik hipertansiyon	8	6
Diabetes Mellitus	1	2
Sigara içiciliği	3	3

Tablo 2. Altıncı aydaki floresein anjiyografide KNV'ların sızdırma özelliklerine göre dağılımı

	Grup A (n=15)	Grup B (n=11)
İlerleme	2	1
Orta sızıntı	2	2
Az sızıntı	7	5
Sızıntı olmaması	4	3

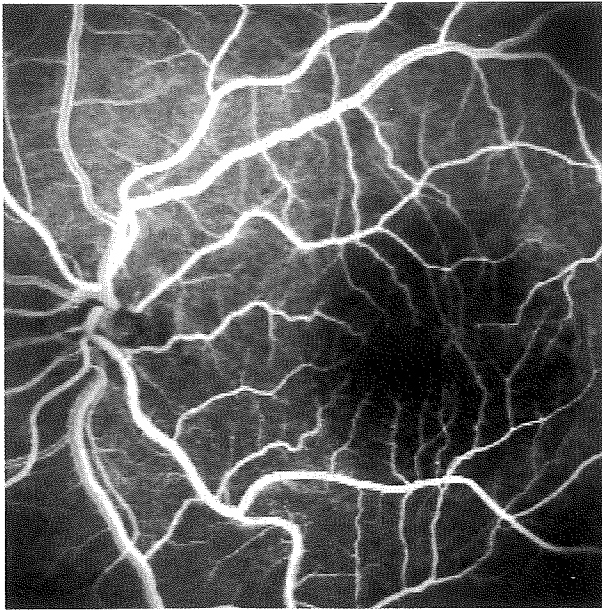
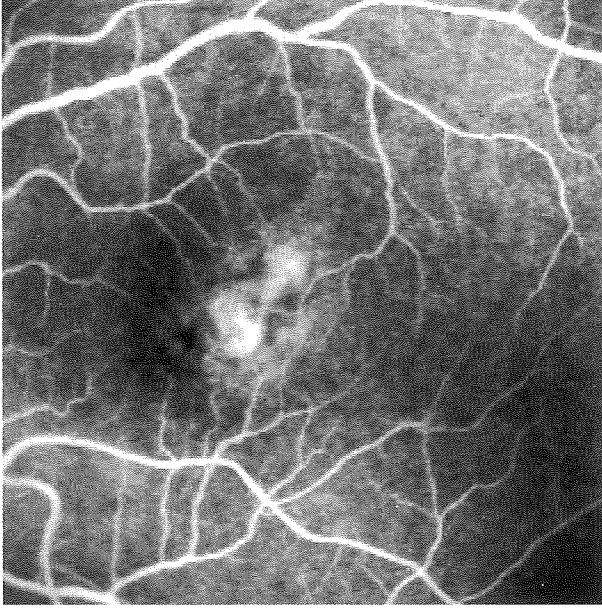
hastanın görme keskinliği el hareketi seviyesine indi. Bu hastaya daha sonra pars plana vitrektomi uygulandı. Altı aylık takip sonucunda grup A'da ve grup B'de ikişer (sırasıyla %13 ve %18) olguda görme keskinliğinde azalma gözlemlendi. Diğer tüm olgularda görme keskinliği korundu ya da arttı. Grup A'da 4 (%26), grup B'de 3 (%27) olguda altıncı aydaki muayenede KNV'nun tamamıyla gerilediği görüldü. Grup A'da 2 (%13) olguda, grup B'de 1 (%9) olguda KNV'nunda ilerleme izlendi (Tablo 2). Resim 1 ve 2'de sırasıyla grup A ve grup B'deki olgulardan birine ait PDT öncesi ve PDT sonrası floresein anjiyografiler gösterilmiştir.

Altı aylık takiplerde A grubunda 9 olguda (%60) 1 kere, 6 olguda (%40) 2 kere; B grubunda 6 olguda (%54,5) 1 kere, 5 olguda (%45,5) 2 kere FDT uygulandı. Hiçbir olguda sistemik komplikasyona rastlanmadı. Gruplardaki olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

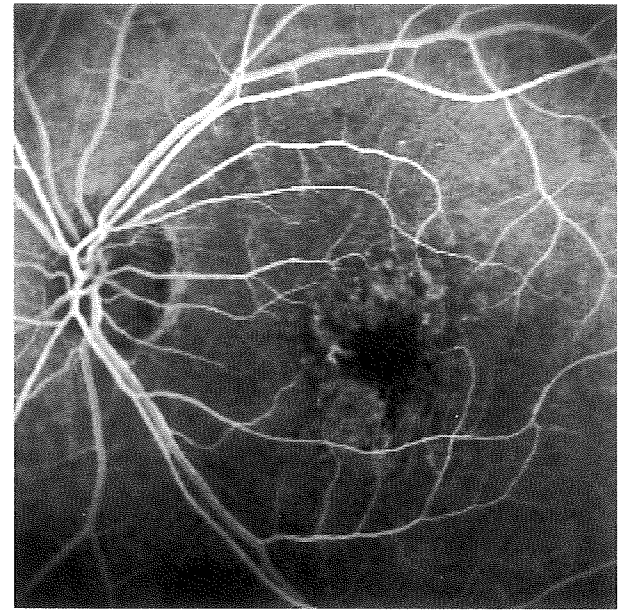
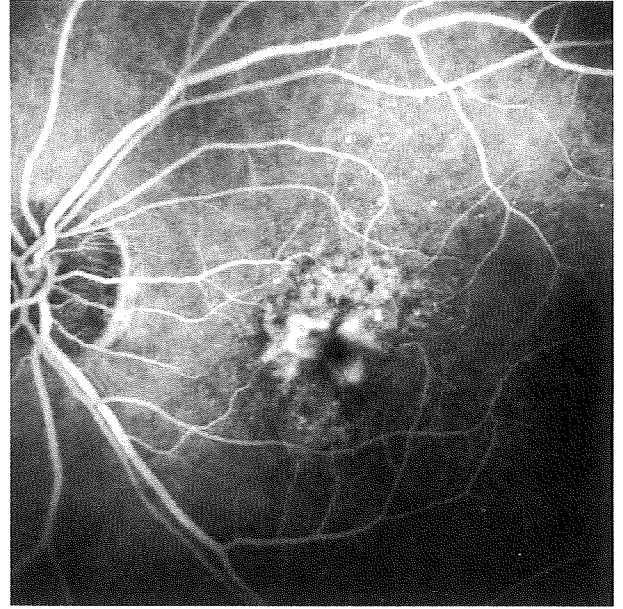
TARTIŞMA

Fotodinamik tedavide intravenöz olarak verilen ilaç laser ışınları ile aktive edilerek pıhtılaşma mekanizması uyarılır. Elde edilmek istenen yeni damarlarda seçici bir tıkanma oluşturarak KNV'nunda küçülmeyi sağlamaktır

Resim 1. A. Klasik KNV bulunan olgularımızdan (Grup A) birine ait PDT öncesi floresein anjiyografi.
B. Aynı olgunun PDT sonrası 1. aydaki floresein anjiyografisi



Resim 2. A. Klasik+gizli KNV bulunan olgularımızdan (Grup B) birine ait PDT öncesi floresein anjiyografi.
B. Aynı olgunun PDT sonrası 1. aydaki floresein anjiyografisi



(11,12). Bir çok olguda ilk FDT uygulamasında elde edilen KNV'daki gerileme ve sızıntıdaki azalma geçicidir (6). Tedavi sonrası KNV'nundaki nüks nedenleri günümüzde kesin olarak anlaşılmış değildir. Nüks olgularındaki sızıntı sahalarının tedavi öncesi ile uyum göstermesi besleyici damar ağının ilk tedavi ile yeterince kapanmadığını ya da kapanan damarların yeniden açıldığını düşündürmektedir (13,14).

Tekrar tedavi uygulanan olguların incelenmesi ile FDT gereksinim sıklığı hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. FDT uygulamasını takiben 3 aylık süre içinde görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir. Bu nedenle FDT sonrası KNV'da izlenen sızıntıların çok kısa zaman aralıkları ile tedavi edilmesi doğru değildir (7). Sık FDT uygulaması ya da 100 J/cm^2 gibi yüksek laser dozlarının kullanılması retina pigment epitelinde (RPE) at-

rofik değişikliklere neden olabilir. RPE ve koryokapillaris birbirine yakın komşuluğu olan yapılardır. KNV genellikle reaktif RPE proliferasyonunun içerisinde bulunmaktadır (15,16). KNV'na yapılan herhangi bir müdahalenin komşu RPE yapılarına da etkisi olacağı bilinmektedir. RPE'deki atrofik değişiklikler RPE tarafından salgılanan büyüme faktörlerinde azalmaya neden olacağı için KNV'da gerileme gözlenebilir (14). Bununla birlikte, sık aralarla uygulanan FDT seanslarının RPE'ne vereceği hasar sonucunda fotoreseptör hücre fonksiyonlarının da etkileneceği düşünülmektedir. FDT seanslarının RPE'nin kendini yenileyebileceği zaman aralıkları verilerek yapılması gerektiği deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir (17).

Koroid dolaşımındaki yüksek kan akımı besin maddelerinin sağlanması, artık ürünlerin ortamdaki uzaklaştırılması ve ısı dengesinin sağlanması gibi bir çok fizyolojik mekanizmanın işleyişinde önemli rol oynamaktadır. YMD olgularında koroid kan akımında değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada YMD olgularında aynı yaş grubundaki kontrol olguları ile karşılaştırıldığında koroid kan dolaşımında %37 oranında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (18). Başka bir çalışmada da RPE atrofi izlenen bölgelerin koryokapillaris lobül yüküklükleri ile uyum gösterdiği gözlenmiştir (19). Bu verilerin ışığında koroid kan akımındaki azalmanın YMD patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir. Diğer FDT çalışmalarında vurgulandığı gibi olgularımızda da tedavi sonrası çekilen anjiyografilerde koryokapillaris geçici oklüzyon tespit edilmiştir (20). Bunların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Çalışmamız sonucunda YMD'nda yalnız klasik subfoveal KNV bulunan olgular ile klasik+gizli subfoveal KNV bulunan olguların FDT sonrası 6 aylık takiplerinde görme keskinliğinin korunması açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her iki grupta da takip sürelerinde uygulanması gereken FDT sayısı birbirine yakındır. Yapılacak çalışmalarla tekrar tedavi uygulaması için gerekli zaman aralığı ve tekrar tedavi kriterleri yerleşecektir. Ayrıca tekrar tedavilerde ortaya çıkabilecek koryokapillaris ve RPE hasarını ortadan kaldırmak için FDT ile birlikte uygulanabilecek besleyici damar ağına laser fotokoagülasyonu gibi yardımcı tedavi yaklaşımlarının uygun biçimde kullanılması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
2. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986;104:694-671.
3. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-509.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-1231.
5. Soubrane G, Coscas G, Francais C, Koenig F: Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990;97:649-657.
6. Allison BA, Pritchard PH, Levy JG: Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994;69:683-689.
7. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al: Photodynamic therapy of experimental melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994;101:89-99.
8. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-1173.
9. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of retreatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-1187.
10. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials- TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
11. Panagopoulos JA, Svitra PP, Puliafito CA, Gragoudas ES: Photodynamic therapy for experimental intraocular melanoma using chloroaluminium sulfonated phthalocyanine. *Arch Ophthalmol* 1989;107:886-890.
12. Hussain D, Miller JW, Michaud N, et al: Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:978-985.
13. Luty GA, McLeod DS, Mergers C, Diggs A, Plounet J: Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-977.
14. Kvanta A, Agrevere PV, Berglin L, Seregord S: Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-1934.

15. Van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al: Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1992;99:278-286.
16. Spraul CW, Lang GF, Grossniklaus HE: Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2724-2735.
17. Miller H, Miller B, Ryan SJ: The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1644-1652.
18. Grunwald JE, Hariprasad SM, Du Pont J, et al: Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:385-390.
19. Maguire P, Vine AK: Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986;102:621-625.
20. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-374.