

Klasik Koroid Neovaskülerizasyonlu ve Gizli Koroid Neovaskülerizasyonlu Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olgularındaki Fotodinamik Tedavi Uygulamasının 12 Aylık Takip Sonuçları

Murat KARAÇORLU¹, Serra KARAÇORLU¹, Hakan ÖZDEMİR¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen subfoveal koroid neovaskülerizasyonlarının farklı iki tipinde (klasik, gizli) fotodinamik tedavinin 12 aylık sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Fotodinamik tedavi sonuçları değerlendirilirken olguların her kontrolde görme keskinliği ve sistemik oftalmolojik muayenesi yapıldı; renkli fundus fotoğrafları, floresein ve indosiyanın 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 neovaskülerizasyonunda orta derecede sızıntı ya da ilerleme izlenen olgularda tedavi protokolü tekrarlandı.

Bulgular: Klasik koroid neovaskülerizasyonu olan 15 olgu (grup A) ile gizli

koroid neovaskülerizasyonu olan 15 olgu (grup B) karşılaştırıldı. Tüm olgular 12 aylık takip sürelerini tamamlamışlardı. Onikinci aydaki muayenede grup A'da 3 olguda (%20), grup B'de 4 olguda (%26.6) görme keskinliğinde artış olduğu gözlemlendi. Grup A'da 2 (%13.3), grup B'de 3 olguda (%20) görme keskinliği geriledi. Onikinci aydaki kontrol anjiyografilerinde Grup A'da 3 olguda (%20), grup B'de 2 olguda (%13.3) olguda koroid neovaskülerizasyonunda sızıntı olmadığı tespit edildi. Grup A'da 1 olguda (%6.6), grup B'de 2 olguda (%13.3) koroid neovaskülerizasyonunda ilerleme izlendi. Ortalama tedavi sayısı grup A'da 1.6, grup B'de 1.5 idi.

Sonuç: Fotodinamik tedavi sonrası 12 aylık takiplerde klasik subfoveal koroid neovaskülerizasyonu ya da gizli subfoveal koroid neovaskülerizasyonu 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 neovaskülerizasyonu, klasik koroid neovaskülerizasyonu, gizli koroid neovaskülerizasyonu, fotodinamik tedavi.

TWELVE MONTHS RESULTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR CLASSIC VERSUS OCCULT CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to compare the 12 months results of photodynamic therapy in two different groups of choroidal neovascularization (classic versus occult) caused by age-related macular degeneration.

Materials and 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 12 examination.

Results: Fifteen patients with classic CNV (group A) and 15 patients with occult CNV (group B) were compared. All patients completed the month 12 examination. At the month 12 examination, in group A, 3 (20%) patients, in group B 4 (26,6%) patients had improved in visual acuity. In group A, 2 (13,3%) patients, in group B 3 (20%) patients had some deterioration in visual acuity. In group A, 3 (20%) patients, in group B, 2 (13,3%) patients show no CNV within the area of the lesion noted at baseline at the month 12 examination. Progression of CNV beyond the area of the lesion identified at baseline at the month 12 examination occurred in 1 (6,6%) patients in group A, compared with 2 (13,3%) patients in group B. Mean treatment sessions were 1.6 in group A, 1.5 in group B.

Conclusion: Visual acuity benefit through 12 months of follow-up was very similar in both group. These outcomes were also accompanied by fluorescein angiography outcome at 12 months of follow-up. Both groups have also almost the same retreatment rates.

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

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YMD) geri dönüşümü olmayan görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir¹⁻². Çoğu YMD olgusunda görme kaybı subfoveal bölgede gelişen koroid neovasküleri-zasyonuna (KNV) bağlı olarak ortaya çıkar³. KNV gelişiminde, Bruch membranındaki çatlaktan fibrovasküler dokunun retina altı boşluğa doğru ilerlemesi önemli bir basamaktır⁴. Bu fibrovasküler yapının neden olduğu sıvı birikimi, kanama ve fibrosis neticesinde fotoreseptör hücrelerinde kalıcı hasar gelişir⁵.

KNV'larını buldukları bölgeye (ektrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal) ve fundus floresein anjiografideki (FFA) karakteristik özelliklerine göre (klasik, gizli) sınıflandırmak mümkündür⁶. Klasik KNV'ları retina pigment epitelinin (RPE) iyi sınırlı kabarıklıkları şeklinde görünebilirler. Eşlik edebilecek retina altı kanama ya da seröz sıvı nedeni ile lezyonda eksüdatif özellik gösteren alanlar bulunabilir. Bazı olgularda erken FFA'daki hiperfloresan karakter, anjiografinin geç fazlarında yerini artan sızıntıya bırakabilir. Gizli KNV'larının ise tipik anjiografik özellikleri yoktur. Kanama, seröz eksüstasyon, RPE atrofisi ya da hiperplazisi gibi bir çok faktör gizli KNV'nun klinik görünümünü belirler⁷. Farklı klinik ve anjiografik görünümlere sahip bu iki farklı KNV tipinin klinik seyirleri de farklılıklar göstermektedir⁷.

Fotodinamik tedavi (FDT) KNV'larının tedavisinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu tedavi ile retina, RPE ve koroide etki etmeden KNV'nun geriletilmesi amaçlanmaktadır⁸. FDT toksik olmayan fotosensitif özelliğe sahip bir ilacın intravenöz olarak vücuda verilmesi ve bu ilacın istenilen bölgede termal etkisi olmayan

lazer ışınları ile aktive edilmesinden oluşur. İnaktif olan ilacın hedef bölgede aktivasyonu ile serbest radikaller ve diğer sitotoksik ürünler ortaya çıkar. Bu da, neovasküler damarlarda lokalize bir tromboz oluşumuna neden olarak KNV'unun kapanmasını sağlar⁹⁻¹⁰. Ortaya çıkan vasküler tromboz geçici olduğu için FDT'nin belli aralıklarla tekrar edilmesi gerekebilir¹⁰. Çalışmamızda YMD sonucu gelişen ve klinik seyirleri farklı iki KNV tipinde (klasik, gizli) FDT uygulamasının 12 aylık sonuçları incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

YMD'na bağlı olarak gelişen subfoveal KNV nedeniyle FDT uygulanan ve 12 aylık takip sürelerini tamamlamış 30 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Şu kriterlere uygun olgular seçildi: Foveal avasküler zonu içine alacak şekilde sadece klasik ya da sadece gizli KNV bulunması, KNV'nun en büyük lineer çapının (GLD) 9 MPS disk alanından (makula fotokoagülasyon çalışma grubu disk alanı) küçük olması (ortalama 5400mm), tedavi edilecek gözün tashihli görme keskinliğinin 1/10 ile 5/10 (Snellen eşeli ile) seviyeleri arasında olması.

Daha önce oküler cerrahi müdahale geçirmiş, yoğun lens kesafeti ya da başka bir retina patolojisi olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Olguların görme keskinlikleri Snellen eşeli kullanılarak tespit edildi. Olguların sistemik göz muayenelerine ilaveten standart fundus kamera ile monokromatik ve renkli fundus fotoğrafları, Heidelberg Tarayıcı Lazer Oftalmoskop (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile simultane floresein ve indosiyanın yeşili anjiografileri çekildi.

Altı mg/m² verteporfin (Visudyne; Novartis

Tablo 1 . Grupların onikinci aydaki kontrol anjiyografi sonuçları.

Onikinci aydaki FFA sonucu	Group A (olgu sayısı)	Group B (olgu sayısı)
Sızıntı olmaması *	3	2
Az sızıntı*	8	7
Orta derecede sızıntı*	3	4
İlerleme*	1	2

FFA = Fundus floresein anjiyografi.

* Gereç ve Yöntem bölümünde tanımlanmıştır.

Ophthalmic AG, Hettlinger, Switzerland), %5 dekstroz içersinde 30 ml solüsyon şeklinde 3ml/dakika hızla intravenöz olarak verildi. İnfüzyonun başlamasından 15 dakika sonra diod lazer uygulandı. Lazer ışınının spot büyüklüğü tedavi edilecek lezyonun en büyük lineer çapına (GLD) 1000mm eklenerek hesaplandı. 50 J/cm² şiddetindeki diod lazer 83 saniye süresince uygulandı.

Olguların kontrol muayeneleri FDT sonrası birinci ve üçüncü aylarda ve sonraki muayenelerde üçer ay ara ile yapıldı. Her kontrolde floresein ve indosiyenin 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 (ilk muayenedeki lezyonun %50'sinden küçük bir alanda sızıntı varlığı) 4) Sızıntı olmaması (ilk muayenedeki lezyon sahasında sızıntı olmaması). Üç aylık kontrol muayenelerinde KNV'nda orta derecede sızıntı ya da ilerleme gözlenen olgularda FDT tekrarlandı.

BULGULAR

YMD'na bağlı subfoveal KNV tespit edilen 30 olgunun, 30 gözü değerlendirildi. Olguların 15 tanesinde sadece klasik KNV (grup A), 15 tanesinde de sadece gizli KNV (grup B) izlenmekteydi. Grup A'da 8 olgu (%53.3), grup B'de 7 olgu (%46.6) erkekti. Ortalama yaş, grup A'da 70.4 (±7.6), grup B'de 71.7 (±7.7) idi. Grup A'da 2 olguda (%13.3), grup B'de 3 olguda (%20) diabet vardı. Çalışma kapsamına dahil edilen olguların tümü 12 aylık takiplerini tamamlamışlardı. Tekrar tedaviler, olguların son tedavilerinden en az 12 hafta sonra uygulandı.

Tedavi öncesi ortalama görme keskinlikleri grup A'da 0.21(±0.1), grup B'de 0.24(±0.2) idi. Onikinci aydaki kontrollerde ortalama görme keskinlikleri grup A'da 0.25(±0.1), grup B'de 0.26(±0.1) idi. Grup A'da 3 olguda (%20), grup B'de 4 olguda (%26.6) görme keskinliğinde artış elde edildi. Onikinci ayda çekilen kontrol anjiyografilerinde grup A'da 3 olguda (%20), grup B'de 2 olguda (%13.3) KNV'da sızıntı olmadığı tespit edildi. Yine aynı anjiyografilerde grup A'da 1 olguda (%6.6), grup B'de 2 olguda (%13.3) KNV'nunda ilerleme izlendi. Her iki grupta da onikinci aylarda çekilen anjiyografilerde grup A'da 8 olguda (%53.3), grup B'de 7 olguda (%46.6) KNV'nda minimal sızıntı vardı (Tablo 1).

Takip süresince A grubunda 6 olguya (%40) bir kez, 8 olguya (%53.3) iki kez, 1 olguya da (%6.6) 3 kez FDT uygulandı. B grubunda ise 7 olguya (%46.6) bir kez, 7 olguya (%46.6) iki kez ve 1 olguya da (%6.6) üç kez FDT uygulandı. Bir yıllık takip süresinde ortalama FDT sayısı A grubunda 1.6(±0.6), B grubunda 1.5(±0.6) idi. Hiçbir olguda sistemik ya da oküler komplikasyona rastlanmadı.

TARTIŞMA

FDT subfoveal yerleşimli KNV'larının tedavisinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu yöntemle retina, koroide ve RPE zarar vermeyecek şekilde KNV'unun geriletilmesi amaçlanmaktadır¹¹. Lazer ışınları ile hedef dokuda uyarılan ilacın etkisi ile pıhtılaşma mekanizması tetiklenir. Bu sayede seçici bir şekilde yeni damarlarda oklüzyonlar oluşturulur¹²⁻¹³. İnjekt edilen ilacın miktarı, uygulanan lazer ışınlarının dalga boyu, lazerin uygulandığı alan, ilacın verilmesi ile lazerin uygulanması arasındaki zaman aralığı ve lazerin uygulama süresi tedavi etkinliğini ve güvenirliliğini belirleyen faktörlerdir¹⁴. FDT'de uygulanan lazer ışınlarının fototermal etkisi yoktur. Lazer ışınlarının KNV'daki etkisini ışınların dalga boyu ve ışınların dokulardaki penetrasyonu belirler. 630nm dalga boyundaki kırmızı ışık 2-3 mm'lik penetrasyon yeteneğine sahiptir. 700-800 nm dalga boyundaki ışınlar ise 5-6 mm gibi daha derin katmanlara kadar penetre olabilir¹⁵. Düşük dalga boyundaki ışınlar retina, RPE ya da koroideki melanin pigmenti, maküler lutein ya da hemoglobin tarafından absorbe edilebileceği için daha derin katmanlara geçişi düşük kalabilir. Bu bağlamda, mevcut lezyonun yapısının da lazer ışınlarının penetrasyonunda etkili olabileceği düşünülebilir. Gizli KNV'nın, klasik KNV'a göre FDT'ye daha kötü yanıt vermesi lezyondaki pigment ve protein içeriği yüksek sıvıların mevcudiyeti ile açıklanmaya çalışılmıştır¹⁴. FDT etkinliğini belirleyen en önemli faktörün tedavi edilen lezyonun yapısı olduğuna şüphe yoktur¹⁶⁻¹⁷.

Faz I-II çalışmalarında FDT'nin YMD ya da başka nedenlerle ortaya çıkan subfoveal KNV olgularında normal retina ve koroide zarar vermeden sızıntıyı engellediği gösterilmiştir¹⁸⁻¹⁹.

Doz belirleme çalışmalarında elde edilen ideal tedavi protokolü ile Faz III klinik çalışmaları başlatılmıştır. "The Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy" (TAP) çalışma grubunun 1 yıllık sonuçlarına göre FDT, YMD'na bağlı olarak gelişen subfoveal predominant klasik KNV olgularında etkili bir tedavi yöntemidir. Bu çalışma grubunda predominant klasik KNV'li olgular yanında, minimal KNV'lu olgularda değerlendirilmiştir. Bu alt grup için hem 12 aylık, hem de 24 aylık takiplerde FDT uygulanan grupta plasebo gruplarına göre daha iyi anjiyografik sonuçlar elde edilmiştir. FDT grubunda yaklaşık iki yıl boyunca kontrast sensitivite korunmuştur¹⁶⁻¹⁷.

"The Verteporfin In Photodynamic Therapy Trial" (VIP) çalışma grubunda ise patolojik miyopili olguların yanında, YMD sonucu sadece gizli KNV gelişen olgular da değerlendirme kapsamına alınmışlardır²⁰. Bu çalışmanın birinci yılındaki sonuçlarında sadece gizli KNV bulunan olgularda FDT uygulanan grup ile plasebo uygulanan grup arasında görme değişiklikleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmazken, ikinci yılda elde edilen sonuçlarda FDT uygulanan grupta daha olumlu görme keskinliği değişiklikleri tespit edilmiştir²⁰.

FDT etkinliğini belirleyen faktörlerin başında lezyona ait özelliklerin geldiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da YMD nedeni ile ortaya çıkan iki farklı KNV tipinde (klasik-gizli) FDT etkinliği araştırılmıştır. Gruplar seçilirken tedavi sonuçlarını etkileyebilecek yaş, cinsiyet, diabet mevcudiyeti ve görme keskinliği gibi faktörlerin uyumlu olmasına dikkat edilmiştir. FDT sonrası bir yıllık düzenli takipleri olan olgulardaki her iki lezyon tipinde de görme keskinliği değişiklikleri

ve anjiyografik değişiklikler birbirine oldukça yakındır. Yine her iki grupta da bir yıl süresince uygulanan tedavi sayısında anlamlı boyutlarda farklılık bulunmamıştır. Hiç şüphe yoktur ki, lezyonun klasik ya da gizli olmasının yanında diğer klinik ve anjiyografik özellikleri de tedavi etkinliğini ve klinik seyrini belirlemede son derece önemlidir. FDT sonrası elde edilecek yanıtın belirlenmesi açısından, daha çok sayıda olguların yer aldığı ve daha uzun süreli takip sonuçları bulunan çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris F III, et al: Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-227.
- Klein R, Klein B, Linton K: Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1992;99:933-942.
- Ferris F III, Fine SL, Hyam LG: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
- Vingerling J, Dielemans I, Hofmann A: Prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-210.
- Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180-254.
- Maguire MG: Natural History. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG editors. *Age-related Macular Degeneration*. St Louis: Mosby, 1999:17-30.
- Kwun RC, Guyer DR: Indocyanine Green Angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MC editors. *Age-related Macular Degeneration*. St Louis: Mosby, 1999:237-247.
- 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.
- Richter AM, Cerruti-Sola S, Sternberg ED, et al: Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPH-MA), a new potent photosensitizer in normal and tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B* 1990;5:231-144.
- Weishaupt UR, Gorner CJ, Dougherty TJ: Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumour. *Cancer Res* 1976;36:2326-2329.
- Gelişken F, Inhoffen W, Partsch M, et al: Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-520.
- 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.
- Lutty GA, McLeod DS, Mergers C, et al: Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-977.
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T: Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
- Henderson BW, Dougherty TJ: How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992;55:145-157.
- 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.
- 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: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- 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.
- Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-1187.
- Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization. Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.