

Angioid Streak'e Bağlı Submaküler Koroid Neovaskülarizasyonunda İntravitreal Bevacizumab İnjesiyonu

Intravitreal Bevacizumab Injection in Submacular Choroidal Neovascularization due to Angioid Streaks

Fevzi ŞENTÜRK¹, Hakan ÖZDEMİR², Serra ARF KARAÇORLU², Murat KARAÇORLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı anjioid streak (AS) sonucu gelişen submaküler koroid neovaskülarizasyonlarında (KNV) uygulanan intravitreal bevacizumab (İVB) enjesiyonunun sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: AS sonucu gelişen KNV'si olan 6 olgunun 6 gözü değerlendirildi. İVB (2.5 mg/0.1 ml) tedavi sonuçları değerlendirilirken olguların görme keskinliği ve sistemik oftalmolojik muayeneleri yapıldı; fundus flöresein anjiyografileri (FFA) ve optik koherens tomografileri (OKT) çekildi. Tedavi sonrası olgular birer ay aralar ile takip edildi ve FFA'da sızıntı gözlenen ve OKT'de retina altı sıvı tespit edilen olgulara tekrar tedavi uygulandı.

Bulgular: Ortalama takip süresi 6.6 aydı ve bu süre içinde ortalama 3 enjesiyon uygulandı. 0.36 logMAR olan başlangıç ortalama görme keskinliği son kontrolde 0.30 logMAR'a yükseldi. Son kontrollerde 2 hastada (%33) 1 sıra ve 3 hastada (%50) 2 sıra görme keskinliği artışı oldu. Bir olguda (%16) ise son kontrolde görme keskinliği aynı seviyede kaldı. Takip süresinde sistemik ya da lokal komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç: Altı hastayı kapsayan bu kısa dönem çalışmamız AS nedeniyle gelişen KNV'lerin tedavisinde İVB enjesiyonunu desteklemektedir. Bu hasta grubunda İVB'nin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğini tespit etmek için daha uzun takip süreli geniş çalışma serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anjioid streak, koroid neovaskülarizasyonu, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate the results of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment in patients with submacular choroidal neovascularization (CNV) due to angioid streaks (AS).

Materials and Methods: Six eyes of 6 patients with CNV due to AS were enrolled. Visual acuity testing, systemic ophthalmologic examination, fluorescein angiography (FA) and optical coherence tomography (OCT) were used to evaluate the results of IVB treatment 2.5 mg/0.1 ml. Follow up examination were scheduled at each month and retreatments were considered when leakage was observed at FA and subretinal fluid observed in OCT.

Results: Mean follow-up time was 6.6 months, during which eyes received an average of 3 injections. The baseline visual acuity was a mean of 0.36 logMAR and improved to 0.30 logMAR at the last visit. By the last follow-up there were 1 line increased in visual acuity in 2 patients (33%) and 2 lines in 3 patients (50%). One patient (16%) had the same visual acuity at the last follow-up. During follow-up no systemic or local complications were noted.

Conclusions: Our short-term results in 6 patients support the use of IVB for the management of CNV in patients with AS. Further study with longer follow-up and large series is warranted to assess the long term efficacy and safety of IVB in this population.

Key Words: Angioid streaks, choroid neovascularization, intravitreal bevacizumab.

Ret-Vit 2008;16:278-281

Geliş Tarihi : 19/06/2008

Kabul Tarihi : 17/10/2008

Received : June 19, 2008

Accepted : October 17, 2008

- 1- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Uzm. Dr.
- 2- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Doç. Dr.
- 3- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
ŞENTÜRK F., retina@pobox.com
- 2- M.D. Associate Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
ÖZDEMİR H., retina@pobox.com
KARAÇORLU S.A., retina@pobox.com
- 3- M.D. Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
KARAÇORLU M., retina@pobox.com

Correspondence: M.D. Professor, Murat KARAÇORLU
İstanbul Retina Institute, Inc. UNIMED CENTER, Hakkı Yeten Cad. No:8/7
Sisli İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Angioid streak (AS) adı ilk kez 1889 yılında lezyonlar damar gibi görüldüğü için Doyne tarafından kullanılmıştır.¹ O dönemde yanlış şekilde damar kaynaklı olduğuna inanılan bu lezyonların aslında Bruch membranından kaynaklanan çatlaklar olduğu 1916 yılında Kofler tarafından ortaya çıkarılmıştır.² AS'e bağlı olarak gelişen en önemli komplikasyon koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olup olguların %72 ile %86'sında görülmektedir.²⁻³ AS'e bağlı KNV'de doğal takip sonuçları oldukça kötüdür. Çünkü olguların tamamına yakın kısmında maküla tutulmaktadır.⁴ Doğal seyir ile maküla tutulumu olan olguların yarısının görme keskinliklerinin 50'li yaşlarda resmi körlük düzeyine gerileyeceği bildirilmektedir.³ Bu nedenle bu hastalarda değişik tedavi seçenekleri denenmektedir. Argon lazer tedavisi sonrasında KNV'nin sık nüks etmesi ve sızıntının tedaviye rağmen devam etmesi gibi nedenlerle görme azalması bildirilmiştir.⁵⁻⁶ Fotodinamik tedavi sonrası erken dönem sonuçlar iyi olsa da bazı olgularda neovaskülarizasyonun genişlediğini ve diskiform skar geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur.⁷⁻⁸ Başka bir tedavi yaklaşımı olan maküler translokasyon denen AS'li olgularda da sık nüksler nedeniyle başarılı olmayan sonuçlar elde edildiği bilinmektedir.⁹

Rosenfeld ve ark. 2005 yılında bir anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) olan bevacizumabın intravitreal yoldan enjeksiyonunun yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) ikincil gelişen KNV tedavisinde kullanılabilirliğini bildirmişlerdir.¹⁰ Bevacizumab (Altuzan, Roche) VEGF'nin tüm izoformlarını engelleyen monoklonal antikordur ve günümüzde YBMD dışı KNV nedenlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır.¹⁰ Bizim bu çalışmamızda da AS'e bağlı gelişen submaküler KNV'nin tedavisinde intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

AS'e bağlı submaküler KNV gelişmiş olan 6 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların tümünde deri biopsisinde psödoksantoma elastikum varlığı ispatlandı. Katarakt cerrahisi dışında daha önce oküler cerrahi geçirmiş, yoğun lens kesafeti, glokom ya da başka bir retina patolojisi izlenen olgular değerlendirilmedi. Olguların siste-

mik göz muayenelerinin yanı sıra standart fundus kamera ile renkli fundus fotoğrafları, Heidelberg tarayıcı lazer oftalmoskop (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile fundus flöresein anjiografi (FFA) çekildi. Optik koherens tomografi (OKT) çekimlerinde Zeiss OKT 3 (OKT Model 3000, Carl Zeiss Ophthalmic System Inc., Humphrey Division, Dublin, CA, USA) kullanıldı. OKT çekimleri "maküla kalınlık haritası" programı ve 6 mm'lik fovea merkezli 6 adet radyal kesit ile yapıldı.

Tedavi sonrası yapılan kontrollerde OKT incelemesinde subretinal sıvısı devam edenler ve FFA'da aktif sızıntı tespit edilen olgulara tekrar tedavi uygulandı.

İVB enjeksiyonu topikal anestezi ile yapıldı. Tedavi uygulanacak göze %0.5 proparakain hidroklorid (Alcaine Alcon, Couvreur) damlatıldıktan sonra steril 27 gauge iğne ile 2.5 mg/0.1 ml bevacizumab (Altuzan, Roche) limbusun 4 mm gerisinden enjekte edildi. Uygulama sonrası indirekt oftalmoskop ile optik sinir perfüzyonu kontrol edildi.

Tedavi sonrası 3 gün süre ile sistemik ve bir hafta süre ile topikal antibiyotik tedavisi uygulandı. Sistemik tedavide Ciprofloksasin 750 mg(2X1) , topikal tedavide de Ofloksasin damla (5X1) kullanıldı. Olgular her enjeksiyon sonrası birinci gün ve birinci haftada kontrol muayenelerine çağrıldı. Olguların daha sonra birer ay aralıklarla yapılan kontrollerinde ETDRS eşeli ile tashihli görme keskinlikleri değerlendirildi, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı ve OKT ile fovea kesitleri incelenirken FFA çekimleri tekrarlandı.

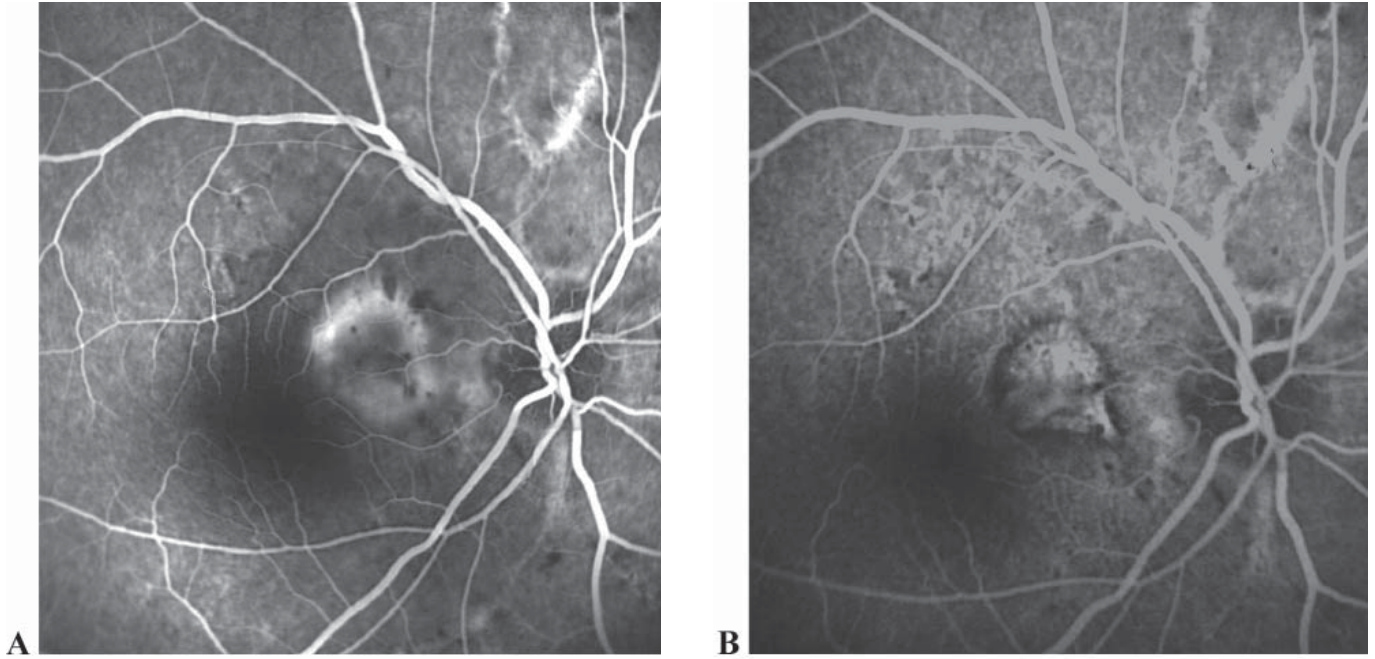
BULGULAR

Olguların 3'ü (%50) kadın, 3'ü (%50) erkekti, yaşları 30 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama yaş 44 ± 11 yıldır. Üç olguda fundusta tipik portakal kabuğu görünümü bulgusu vardı. Bir olguda optik disk druseni tespit edildi. Çalışma kapsamındaki olguların takip süreleri 6 ay ile 8 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 6.6 ± 1.0 aydır. Takip süresince 2 olguya (%33) 1 kez, 2 olguya (%33) 3 kez, 1 olguya (%16) 4 kez ve 1 olguya (%16) da 6 kez İVB enjeksiyonu yapılırken ortalama enjeksiyon sayısı 3 idi. Olguların ilk görme keskinliği 0.7 logMAR ile 0.2 logMAR arasında değişirken orta-

Tablo: Olguların yaşı, cinsiyeti, takip süresi, İVB enjeksiyon sayısı, hangi gözün tedavi edildiği ve tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği gösterilmiştir.

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Göz	GK (ilk)	GK (son)	Takip (ay)	İVB Sayısı
1	Kadın	34	Sol	0.4	0.4	6	3
2	Kadın	30	Sağ	0.2	0.1	6	1
3	Kadın	47	Sol	0.2	0.1	6	1
4	Erkek	60	Sol	0.3	0.2	8	4
5	Erkek	47	Sağ	0.7	0.4	8	6
6	Erkek	46	Sağ	0.4	0.2	6	3

GK= Görme Keskinliği (logMAR olarak değerlendirilmiştir).

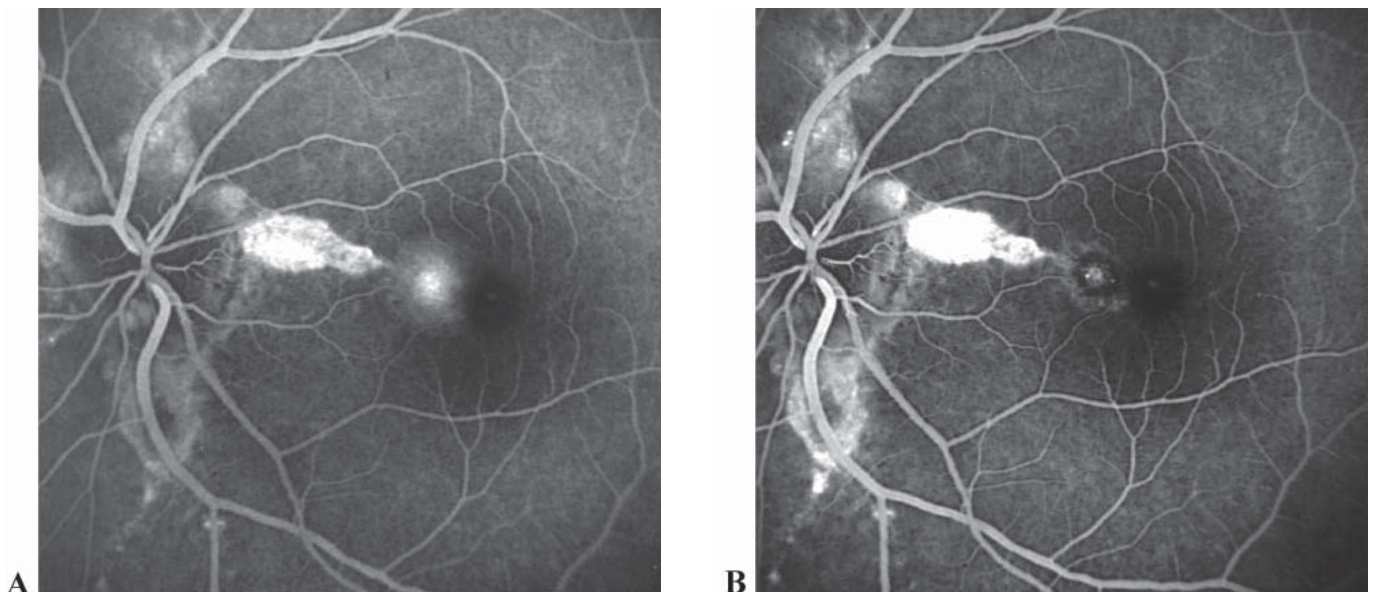


Resim 1: Üç numaralı olguya ait tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) son kontrolde çekilen FFA görüntüleri.

lama görme keskinliği 0.36 logMAR idi. Son kontrollerde ise görme keskinlikleri 0.4 logMAR ile 0.8 logMAR arasında değişmekte idi ve ortalama görme keskinliği 0.30 logMAR olarak hesaplandı. Takip süresince hiçbir olguda sistemik veya oküler yan etki gözlenmedi ve yine takip süresi boyunca hiç bir olguda başlangıç görme keskinliğine göre görme keskinliğinde azalma izlenmedi. Son kontrollerde 1 olguda (%16) görme aynı seviyede kalırken, 2 olguda (%33) 1 sıra ve 3 olguda (%50) 2 sıra görme artışı elde edildi (Tablo). Olguların son kontrollerinde FFA ve OKT bulgularına göre KNV'nin hiçbir olguda aktif olmadığı gözlemlendi. Resim 1 ve 2'de sırasıyla 3 ve 5 numaralı olgulara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde çekilen FFA görüntüleri yer almaktadır.

TARTIŞMA

AS'e bağlı KNV'de doğal takip sonuçları maküla tutulumunun sıklığı nedeniyle oldukça kötüdür.⁴ Maküla tutulumu olan bu olguların yaklaşık yarısında henüz 50 yaşına gelmeden resmi körlük seviyesine kadar gerileyen görme kayıpları oluşmaktadır.³ AS'e bağlı gelişen KNV tedavisinde lazer fotokoagülasyonu, fotodinamik tedavi ve maküla translokasyonu bu doğal seyri düzeltmek için denenmiş tedavi yöntemleridir.⁵⁻⁹ KNV'nin lazer fotokoagülasyonu ile tedavisi sonrasında retina pigment epitel ve retinada geri dönüşümsüz hasar ile o bölgede skar oluşmakta ve skotomlar gelişmektedir.⁴⁻⁵ Ayrıca lazer fotokoagülasyonu sonrasında KNV'nin sıklıkla nüks etmesi ve sızıntının tedaviye rağmen devam etmesi başarıyı



Resim 2: Beş numaralı olguya ait tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) son kontrolde çekilen FFA görüntüleri.

etkileyen önemli sorunlardır.⁵⁻⁶ YBMD nedeniyle gelişen KNV'lerde etkinliği ispatlanmış olan fotodinamik tedavi AS olgularında da denenmiştir. Erken dönem sonuçlarının nispeten iyi olduğu bu tedavi yaklaşımında uzun dönemde başarısız görsel sonuçların alındığını bildiren makaleler vardır.⁷⁻⁸ Yine benzer şekilde maküla translokasyon cerrahisinin sonuçları da yüz güldürücü olmamış ve bu cerrahi yöntem AS olgularında kabul edilen tedavi seçenekleri arasına girememiştir.⁹

VEGF'nin tüm izoformlarını bloke eden monoklonal bir antikor olan bevacizumabın son yıllarda YBMD nedeniyle gelişen KNV tedavisinde başarı ile kullanılması klinisyenleri AS'ye bağlı KNV gelişen olgularda da kullanmaya itmiştir.¹⁰⁻¹¹ Bhatnagar ve ark. tarafından düzenlenen bir çalışmada AS'ye bağlı KNV'si olan 9 olgunun 9 gözünde İVB enjeksiyonu sonrası gözlerin tümünde görme keskinliği korunmuş ya da artmıştır.¹² Ortalama takip süresinin 6 ay olduğu bu çalışmada tedavi sonrası OKT sonuçlarında da düzelme gözlenmiştir. Bu çalışmada 6 aylık takipte ortalama enjeksiyon sayısı 1.8'dir. Lommatzsch ve ark. tarafından bildirilen bir AS olgusunda ise FDT ile elde edilen başarısız sonuç sonrası tek İVB uygulaması ile görme keskinliğinde kazanım elde edilmiştir.¹³ Sachdev ve ark.'da AS'ye bağlı KNV izlenen 25 yaşındaki bir bayan hastada 6 hafta arayla uygulanan 2 İVB sonrası KNV'de hızlı bir gerileme elde etmişlerdir.¹⁴

Altı olgunun 6 gözünü kapsayan ve ortalama takip süresinin 6.6 ay olduğu çalışmamızda da literatürdeki örneklerine benzer olarak İVB enjeksiyonu sonrası ortalama görme keskinliği seviyelerinde artış sağlanmıştır. Olguların sadece 1'inde görme aynı seviyede kalırken, geriye kalan 5 olguda görme keskinliğinde artış elde edilmiş ve ortalama görme keskinliği başlangıçta 0.46 iken, son kontrollerde 0.6'ya yükselmiştir. Bu sonuçların literatürdeki en kapsamlı çalışma olan ve toplam 9 olgunun değerlendirildiği Bhatnagar ve ark. tarafından düzenlenen çalışma ile paralel olduğu ortadadır.¹² Ancak enjeksiyon sayıları açısından Bhatnagar ve ark. tarafından düzenlenen çalışma ile çalışmamız arasında önemli farklılıklar vardır.¹² Çalışmamızda 6.6 aylık takiplerde ortalama 3 enjeksiyon uygulanırken, Bhatnagar ve ark. 6 aylık takiplerde sadece ortalama 1.8 enjeksiyon uygulamışlardır.¹² Çalışma kapsamındaki olgularımıza daha dikkatli bakıldığında başlangıç görme keskinlikleri en iyi olan (sırasıyla 0.6 ve 0.7) 2 ve 3 numaralı olgularda 6 aylık takiplerde sadece 1 İVB enjeksiyonu uygulanırken, başlangıç görme keskinliği 0.2 olan 5 numaralı olgumuza 8 aylık takibinde 6 kere İVB enjeksiyonu uygulanmak zorunda kalmıştır. Benzer şekilde 4 numaralı olgumuza da 8 aylık süre içinde 4 kere İVB enjeksiyonu yapılmıştır. Bu veriler KNV'nin aktivitesinin olgudan olguya farklı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle küçük olgu serilerinden oluşan bu tip çalışmalarda seçilen olguların özelliklerindeki farklılıkların elde edilen sonuçları etkileyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca günümüzde İVB enjeksiyonlarının gerek YBMD ve gerekse diğer nedenlerle ortaya çı-

kan KNV olgularındaki endikasyonu ve tekrar tedavi kriterleri ile ilgili herkes tarafından paylaşılan ortak bir görüş olmadığı açıktır. Bizim çalışmamızda görme keskinliği tekrar tedavi için gösterge olarak sayılmamış, FFA ve OKT bulgularına göre karar verilmiştir. Bu da tedavi sıklığının artmasına neden olmuş olabilir.

Bhatnagar ve ark. tarafından bildirilen 9 olgu ve çalışmamızdaki 6 olgu AS'ye bağlı KNV bulunan olgularda İVB enjeksiyonunun kısa takip sürelerinde görme keskinliğini koruduğunu ve bazı olgularda artış sağladığını göstermektedir.¹² Ayrıca çalışmamız yine takip süreleri içinde İVB enjeksiyonunun güvenli bir tedavi olduğunu desteklemektedir. AS olgularındaki İVB uygulamasının uzun dönem sonuçları, takip yöntemleri ve tekrar tedavi kriterlerini de içine alan tedavi prosedürü çalışılması gereken en önemli konulardır. Bu nedenle daha çok olguyu kapsayan, kontrol grubu olan ve takip sürelerinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Doyne R.: Choroidal and retinal changes, the results of flows on the eye. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1889;9:128.
2. Clarkson JG, Altman RD.: Angioid streaks. *Surv Ophthalmol.* 1982;26:235-246.
3. Gass JDM. Angioid streaks. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases.* St. Louis: Mosby. 1997:118-123.
4. Schilling GS, Blach RK.: Prognosis and therapy of angioid streaks. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1975;95:301-305.
5. Gelişen O, Hendrikse F, Deutman AF.: A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:299-303.
6. Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB.: Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:414-423.
7. Jurkles B, Bornfeld N, Schilling H.: Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks-long-term effects. *Ophthalmic Res.* 2006;38:209-217.
8. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, et al.: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:360-366.
9. Roth DB, Estafanous M, Lewis H.: Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:390-392.
10. Rosenfeld PJ, Moshfegni AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging.* 2005;36:331-335.
11. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
12. Bhatnagar P, Freund KB, Spaide RF, et al.: Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2007;27:897-902.
13. Lommatzsch A, Spital G, Trieshmann M, et al.: Intracocular application of bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Ophthalmology.* 2007;114:325-328.
14. Sachdev N, Vishwanathan K, Gupta V, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in choroidal neovascular membrane in angioid streaks. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:457-458.