

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna Bağlı Subfoveal Koroid Neovaskülarizasyonlarında Fotodinamik Tedavi Geç Dönem Sonuçları

Ceylan USLU*, Gökhan GÜLKILIK**, M. Ersin OBA***, Ulviye YİĞİT****, H. Halil ÇAĞATAY*

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyon olgularında verteporfin ile fotodinamik tedavi geç dönem sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2005 ve Aralık 2006 tarihleri arasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu (KNVM) gelişen 15 hastanın (11 erkek-4 kadın) 18 gözüne verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) uygulandı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası 3'er aylık aralarla tam oftalmolojik muayene ve gerekli görülen olgularda fundus flöresein anjiyografi incelemesi yapıldı. Aktif lezyon varlığında tedavi tekrar uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri ve takip sonunda aktif lezyon varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $70,1 \pm 10,0$ yılıdır. Lezyonların 5'i (%27,8) minimal klasik iken 13'ü (%72,2) baskın klasik tipte idi. Ortalama takip süresi 27,7 ay ve ortalama tedavi sayısı 1,7 idi. Takipler süresince 2 (%11,1) gözde ağır görme kaybı, 4 (%22,2) gözde orta şiddette görme kaybı, 11 (%61,1) gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ve 1 (%5,5) gözde görmede artış tespit edildi.

Sonuç: Verteporfin ile fotodinamik tedavi subfoveal koroid neovaskülarizasyon olgularında tekrarlayan tedaviler gerektirmesine rağmen uzun dönem takiplerde görme keskinliğinin korunmasını sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler:

Subfoveal koroid neovaskülarizasyonu, Verteporfin, Fotodinamik tedavi

Late Results of Photodynamic Therapy in Eyes with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age Related Macular Degeneration

SUMMARY

Aim: To evaluate the late results of photodynamic therapy with verteporfin in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration.

Material and Method: Eighteen eyes of 15 patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration had photodynamic therapy with verteporfin between November 2005 and December 2006. All patients had full ophthalmologic examination prior to and at 3 month intervals after the treatment, and fundus fluorescein angiography was performed when necessary. Retreatment was performed in the presence of an active lesion. Pre and post-treatment visual acuities and presence of an active lesion were evaluated.

Results: Mean age of the patients was 70.1 ± 10.0 years. Minimally classical lesion was found in 5 (27.8%) eyes and predominantly classical lesion was found in 13 (72.2%) eyes. Mean follow up period was 27.7 months and mean number of treatment was 1.7. Two (11.1%) eyes had severe visual loss, 4 (22.2%) eyes had moderate visual loss, 11 (61.1%) eyes had stable visual acuity, and 1 (5.5%) eye had an improvement in visual acuity during the follow up.

Conclusion: Despite the requirement of retreatments, photodynamic therapy with verteporfin preserves visual acuity in long term follow up in eyes with subfoveal choroidal neovascularization.

Key Words:

Subfoveal choroidal neovascularization, Verteporfine, Photodynamic therapy

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) merkezi görmeyi etkilemekte ve gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri popülasyonda körlük nedenlerinin başında gelmektedir.¹ Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularının %90'ı atrofik (kuru) tip ve %10'u neovasküler (yaş) tiptir. Yaş tip YBMD'de koroidden köken alan anormal damarlar Bruch membranını ve retina pigment epitelini geçerek subretinal alana yayılmakta ve bu alanda kanama, sıvı birikimi ve skarlaşmaya sebep olmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda meydana gelen ciddi görme kayıplarının %75-90'ının koroid neovasküler membranlara (KNVM) bağlı olduğu bildirilmektedir.²

YBMD'nin tedavisinde başlıca lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi (FDT) ve vitre içi anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) ajan enjeksiyonu gibi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Koroid neovasküler membranların tedavisinde Verteporfin (Visudyne, Novartis, Basel, İsviçre) ile fotodinamik tedavinin selektif, güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.³⁻⁵ Verteporfin ile FDT'de ilaç intravenöz yolla enjekte edildikten sonra neovasküler dokuda birikmesi beklenir ve 690 nm diod lazer ile uyarılır. Sonuçta hedef dokuda enflamasyon uyarılır ve endotel hasarıyla birlikte trombosit adhezyonu ve trombüs oluşumuyla neovasküler yatakta oklüzyon sağlanır.⁶ Fotodinamik tedavi her tip lezyonda eşit oranda etkili olmadığı, tedavi sonrasında nükslerin görüldüğü, görme keskinliğinin ancak sınırlı seviyede korunabildiği ve görme kayıplarının eşlik ettiği komplikasyonların gözlemlendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.³⁻⁵

Bu çalışmada amaç YBMD'ye bağlı gelişen subfoveal KNVM olgularında verteporfin ile FDT geç dönem sonuçlarının bildirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği Retina Biriminde, Kasım 2005 ve Aralık 2006 tarihleri arasında YBMD'ye bağlı gelişen subfoveal KNVM olgularında verteporfin ile FDT uygulanan ve en az 2 yıl süre ile takip edilen 15 hastanın 18 gözü çalışma kapsamına alındı. Ortalama takip süresi 27,7 aydı (24-33 ay).

Tüm hastalara tedavi öncesinde ve takiplerinde tam oftalmolojik muayene yapıldı. Muayenelerde Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik inceleme ve pupil dilatasyonu sonrası fundus in-

celeme yapıldı. Tedavi öncesinde tüm hastalara, tedavi sonrasında ise takip bulgularına göre gerektiği zaman fundus flöresean anjiyografisi (FFA) çekildi. Anjiyografik olarak klasik veya baskın klasik tipte ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sekonder KNVM lezyonu olan ve daha önce hiçbir tedavi uygulanmamış hastalar çalışmaya alındı. Diğer nedenlere bağlı KNVM, retinal ven oklüzyonu, diyabetik retinopati, üveit, dejeneratif miyopi, ve görme kaybına neden olacak diğer oküler patolojileri olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tedavi endikasyonu alan hastaların flöresean anjiyografileri incelenerek lezyon çapları ölçüldü ve bu sayıya 1000µm eklenerek tedavi spot çapı belirlendi. Bu aşamadan sonra hastalara TAP (Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy) çalışma grubu protokolüne göre standart dozda verteporfin ile FDT uygulandı. Hastaların vücut yüzey alanı hesaplandıktan sonra 6mg/m² dozda %5 dekstroza içinde 30ml solüsyon olacak şekilde verteporfin 10 dakikada intravenöz olarak verildi. İnfüzyon bittikten 5 dakika sonra 689 nm diod lazer, 50 j/cm² enerji ve 600 mW/cm² güç düzeyinde 83 saniye süre ile uygulanarak tedavi tamamlandı. Hastalar 3'er aylık aralarla değerlendirilerek gerektiğinde FFA çekildi. FFA'larında nüks veya persistan KNVM ile uyumlu sızıntı olan hastalara tekrar verteporfin ile FDT uygulandı. Takiplerin sonunda eğer EDGK tedavi öncesi değere göre ± 3 sıra içerisindeyse stabil, 3 sıradan daha iyi bir düzelme varsa artış, 3-6 sıra arası görme kaybı varsa orta derece görme kaybı olarak kabul edildi. Altı sıradan fazla olan kayıplar ağır görme kaybı olarak kabul edildi ve başarısız tedavi olarak değerlendirildi. Takip süresi sonunda EDGK'n deki değişiklikler ve FFA incelenmesinde aktif lezyon olup olmaması tedavi öncesi değerlere göre karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 programı ile paired T-test kullanılarak yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

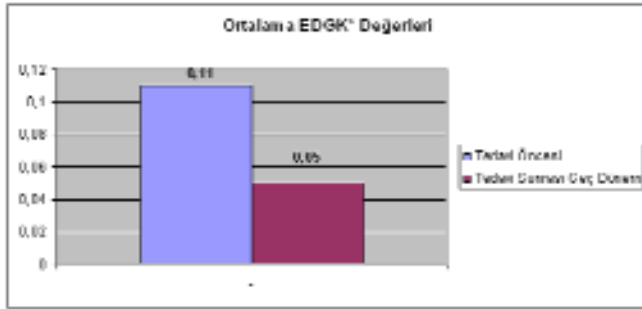
Bulgular

Onbeş hastanın 18 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 11'i (%73,3) erkek 4'ü (%26,7) kadın ve yaş ortalamaları 70,1 $\pm$ 10,0 yıl idi. Anjiyografik değerlendirmeye göre tüm lezyonlar subfovealdi ve 5'i (%27,8) minimal klasik iken 13'ü (%72,2%) baskın klasik tipte idi. Ortalama lezyon çapı 3247,2 $\pm$ 1040,4 µm idi. Tablo 1'de hastaların ortalama yaşı, cinsiyet dağılımı, ortalama lezyon çapı ve lezyon tipine göre dağılımı gösterilmiştir. Takip süresince verteporfin ile FDT 10 göze 1 kez, 3 göze 2 kez, 4 göze 3 kez ve 1 göze 4 kez uygulandı. Ortalama tedavi sayısı 1,7 idi.

Tablo 1: Hastaların dermografik özellikleri, ortalama lezyon çapları ve lezyon tipine göre dağılım görülmektedir.

	N (%)
Hasta	15
Göz	18
Cinsiyet	
Erkek	11 (73,3)
Kadın	4 (26,7)
Ortalama Yaş	70,1±10,0 yıl
Ortalama Lezyon Çapı	3247,2±1040,4 µm
Lezyon Tipi	
Baskın Klasik	13 (72,2)
Minimal Klasik	5(27,8)

Tedavi öncesi ortalama EDGK 0,11±0,08 (Snellen eşeli) iken takip sonunda 0,05±0,04 idi ve tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha kötüydü ($p=0,017$). Takipler süresince 2 (%11,1) gözde ağır görme kaybı, 4 (%22,2) gözde orta şiddette görme kaybı, 11 (%61,1) gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ve 1 (%5,5) gözde görmede artış tespit edildi. Takipler sonunda yapılan FFA incelemesinde 2 (%11,1) gözde aktif KNVM odağı saptandı ve başarısız tedavi olarak değerlendirildi. Buna karşın 16 (%89,9) gözde aktif KNVM odağı saptanmadı. Tüm bu sonuçlara göre ağır görme kaybı olanlar ve FFA incelemelerinde aktif odağı bulunan hastalar göz önüne alındığında 4 (%22,2) göz başarısız tedavi, ve 14 (%78,8) göz başarılı tedavi olarak değerlendirildi.



Grafik 1: Tedavi öncesi ve geç dönem takipler sonundaki ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri

Tartışma

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması damar içine verilen ilacın hedef dokuda birikmesi, lazer ışınyla uyarılması, daha sonra serbest oksijen moleküllerinin açığa çıkması ve bu moleküllerin neovasküler damar ağı endotelinde enflamasyon başlatarak trombosit adhezyonu, tromboz ve vasküler oklüzyon yapması ile olur.⁷ Tüm bu olayların sadece KNVM'da meydana gelmesi ve retina dokusunun korunması tedavinin seçici olmasını sağlar. Bu FDT'nin en önemli avantajlarından biridir. Tedavi kısa vadede etkin olmakla beraber tekrarların gerekmesi maliyeti artırmakta-

dır.⁸ Verteporfin ile FDT'nin yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı KNVM tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.^{3-5,9,10}

KNVM'nin cinsiyete göre dağılımı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda olmakla beraber sıklığın genellikle kadın cinsiyet yönünde olduğu bildirilmiştir. Koroid neovasküler membran sıklığı sıklığı Sakın ve ark.'nın çalışmasında %52,3, TAP çalışmasında %60, VIP (Visudyne in photodynamic therapy) çalışmasında %65 oranında kadın cinsiyet lehine bildirilmiştir.^{3,4,11} Çıtırık ve ark. ise %60,9 oranında erkek lehine bildirmişlerdir.¹² Bizim çalışmamızda ise KNVM sıklığı %73,3 erkek cinsiyet lehine bulunmuştur. Bu sonucun uzun süreli kontrole gelebilen hastaların sosyoekonomik düzeyine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Fotodinamik tedavinin görme keskinliğinin korunması üzerindeki sonuçlara bakıldığında yine farklı sonuçlar bildirilmiş ve lezyon tipinin önemli faktörlerden biri olduğu belirlenmiştir. TAP çalışmasında baskın klasik tipte lezyonlara FDT uygulanmış ve olguların %58'inde görme keskinliğinin korunduğu, %12'sinde ise ağır görme kaybı geliştiği bildirilmiştir.¹³ Karacorlu ve ark. FDT uyguladıkları¹⁵ klasik koroid neovaskülarizasyonlu olguda 1 yıl sonunda %13,3 oranında görme kaybı olduğunu bildirmiştir. Çıtırık ve ark. ise FDT uyguladıkları olguların %64,8'inde görme keskinliğinin korunduğunu %35,1'inde ise tedaviye rağmen ağır görme kaybı geliştiğini bildirmişlerdir.¹² Sakın ve ark. yaptıkları çalışmada olguların %36'sında görme keskinliğinde artış, %34,7'sinde görme keskinliğinin korunduğunu, %18,7 sinde hafif görme kaybı, %8'inde orta derece ve %2,6'sında ağır görme kaybı olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Tedavinin başarısını etkileyen faktörlerden biri de lezyon çapıdır. Arias ve ark., olguları lezyon çapına göre ayırmış ve görme keskinliği korunma oranını 3000µm dan küçük lezyonlarda %69, ve 3000-5000µm olan lezyonlarda %59 olarak bildirmişlerdir.¹⁴ Bizim çalışmamızda ise FDT uyguladığımız olguların %72,8'i baskın klasik tipte ve ortalama lezyon çapı 3247,2±1040,4 µm idi. Olguların %5,5'inde görme keskinliğinde artış, %61,1'inde görme keskinliğinin stabil kaldığını, %22,2 orta şiddette görme kaybı ve %11,1'inde ağır görme kaybı tespit ettik. Bu sonuçlar TAP çalışması ve Arias ve ark.'nın çalışmalarının sonuçları ile uyumludur.

Verteporfin ile FDT'ye rağmen bazı olgularda nöks KNVM gelişmekte ve tedaviyi tekrarlamak gerekmektedir. TAP çalışmasında ortalama tedavi sayısı 1 yıl sonunda 3,2 olarak, 2 yıl sonunda 2,2, üçüncü yıl sonunda ise 1,3 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Çıtırık ve arkadaşları ise ortalama tedavi sayısını 1 yıl sonunda 2,03 olarak bildirmişlerdir.¹² Bizim çalışmamızda ise TAP çalışması sonucuna benzer olarak ortalama tedavi sayısı 27,7 ay sonunda 1,7 olarak tespit edildi.

Son yıllarda vitre içi anti-VEGF ajanların uygulanması güncel tedavi yöntemi olmuştur. Fakat bu tedavide tekrarlayan enjeksiyonların gerekmesi maliyet ve endoftalmi gelişme riski gibi konuların tartışılmasına sebep olmuştur. Ayrıca verteporfin ile FDT kısa dönemde KNVM üzerinde güçlü bir etki göstermesine karşın, tedavi sırasında koryo-kapillaris ve retina pigment epitelinde hasar oluşmakta, ödem ve lokal VEGF salınımında artış olmakta ve bu olaylara bağlı olarak KNVM tekrarlayabilmektedir.^{3,16,17} Kortikosteroidlerin antianjiyojenik ve antienflamatuar etkileri bilinmektedir.¹⁸ Bu bilgilerin ışığında FDT ile vitre

içi anti-VEGF ajanların ve/veya vitre içi kortikosteroid enjeksiyonunun daha uzun süreli bir etki sağlayacağı düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar monoterapi-den çok FDT ile vitre içi anti-VEGF ve/veya vitre içi steroid birlikte uygulanması üzerine olmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre kombine tedavinin, tedavi sayısını ve sonuçta maliyet ile komplikasyon riskini azalttığı bildirilmiştir.^{3,19-22} Verteporfin ile FDT'nin anti-VEGF ajanlarla veya kortikosteroidlerle kombine uygulanması seçilmiş olgularda güncel tedavi olacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:335-610.
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:933-43.
3. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. 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; 131:541-60.
4. 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.
5. Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123:448-57.
6. Akar S. Koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde fotodinamik tedavi. *Ret-Vit* 2005;13:9-12.
7. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
8. Sharma S, Brown GC, Brown MM, et al. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108:2051-9.
9. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Klasik koroid neovaskülarizasyonlu ve gizli koroid neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularındaki fotodinamik tedavi uygulamasının 12 aylık takip sonuçları. *Retina Vitreus* 2003; 11:13-8.
10. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Aras C, Özkan Ş. Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuçlarımız. *Retina Vitreus* 2005; 13:173-8.
11. Sakın A, Erşanlı D, Ayata A, ve ark. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda gelişen koroid neovasküler membranların verteporfin ile fotodinamik tedavisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49:240-4.
12. Çıtırık M, Mütevelli S, Özkan SS, ve ark. Subfoveal koroid neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında fotodinamik tedavi uygulamasının sonuçları. *MN Oftalmoloji* 2008; 15:23-6.
13. Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, et al. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Three-year results of an open label extension of 2 randomized clinical trials. TAP report 5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1307-14.
14. Arias L, Pujol O, Berniel J, Rubin M, Roca G, Costilla C. Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:312-5.
15. 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 result of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-45.
16. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:830-41.
17. Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4473-80.
18. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE. Intravitreal triamcinolone acetate inhibits choroidal neovascularization in a

laser-treated rat model. Arch Ophthalmol 2001;119:399-404.

19. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. Ophthalmology 2003; 110:1517-25.
20. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. Ophthalmology 2005; 112:301-4.
21. Heier JS, Bayer DS, Ciulla TA, Ferrone PS. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Curr Med Res Opin 2006; 124:1532-42.
22. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2

Results Am J Ophthalmol 2008; 145:862-74.

Kimlik

Geliş Tarihi: 23.03.2009

Kabul Tarihi: 09.10.2009

* Asist.Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, İstanbul

** Op.Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, İstanbul

*** Doç.Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, İstanbul

**** Op.Dr., Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi: Gökhan Gülkılık, Naima Sokak Canik Yalı B:1 D:4 Yeşilköy, İstanbul

e-posta: g.gulcilik@gmail.com