

Kronik Santral Seröz Koryoretinopatide Fotodinamik Tedavi

F. Cüneyt ERDURMAN*, A. Hakan DURUKAN**, Tarkan MUMCUOĞLU*, M. Zeki BAYRAKTAR***

ÖZET

Amaç: Kronik santral seröz koryoretinopatili (SSKR) hastalarda verteporfinle yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kronik SSKR nedeniyle FDT uygulanan hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirildi. On bir hastanın 11 gözü çalışmaya dâhil edildi. Hastaların hiçbirisine daha önce kronik SSKR nedeniyle fokal lazer tedavisi uygulanmamıştı. Bütün olgular optik koherens tomografi ve flöresein anjiyografi ile ortalama 10.3 ay süreyle takip edildiler.

Bulgular: Tedaviden sonra 7 (%64) gözde seröz eksüdasyonda tamamen gerileme ve 4 (%36) gözde kısmi gerileme sağlandı. Görme keskinliğinin 8 (%72) gözde arttığı ve 3 (%28) gözde değişmediği görüldü. İki (%18) gözde tedaviye bağlı olarak foveada pigmenter değişiklikler oluştuğu tespit edildi.

Sonuç: Verteporfinle yapılan FDT'nin kronik SSKR tedavisinde etkili olduğu görülmektedir. En güvenli ve en etkili tedavi yaklaşımlarının daha geniş olgu serilerinde kontrollü ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler:

Kronik santral seröz koryoretinopati, Verteporfin, Fotodinamik tedavi

Photodynamic Therapy in Chronic Central Serous Chorioretinopathy

SUMMARY

Aim: To evaluate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in treatment of patients with chronic central serous chorioretinopathy (CSC).

Material and Methods: The medical records of the patients treated with PDT due to chronic CSC were reviewed retrospectively. Eleven eyes of 11 patients were included in the study. None of the patients had previous focal laser treatment for CSC. All cases were evaluated by optical coherence tomography and fluorescein angiography with average follow-up of 10.3 months (range, 6-16 months).

Results: After treatment, complete resolution of serous exudation was achieved in 7 (64%) eyes, and 4 (36%) eyes were partially regressed. Visual acuity improved in 8 (%72) eyes, and remained unchanged 3 (28%) eyes. Foveal pigmentary changes associated with treatment were noted in 2 (18%) eyes.

Conclusion: Photodynamic therapy with verteporfin seems to be effective in treatment of chronic CSC. Further prospective controlled trials in larger series are needed to confirm the safest and most effective treatment approaches.

Key Words:

Chronic central serous chorioretinopathy, Verteporfin, Photodynamic therapy

Giriş

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), gözün arka kutbunda retina pigment epitelinde (RPE) sızıntıdan kaynaklanan idiyopatik seröz nörosensöriyal retina dekolmanı ile karakterize bir bozukluktur.¹ Hastalığın doğal seyrinde olguların büyük kısmında seröz dekolman kendiliğinden geriler ve görme fonksiyonu kalıcı şekilde etkilenmez.¹⁻³ Se-

röz dekolmanın gerilemediği ya da yeni oluşan eksüdasyon odakları nedeniyle devam ettiği olgularda ise kronik bir seyir söz konusudur ve görme fonksiyonu kalıcı şekilde bozulabilir. Kronik SSKR olgularında görülen görme kaybı seröz makula dekolmanı, RPE atrofisi, kistoid makula dejenerasyonu ve koroidal neovaskülarizasyona bağlıdır.³⁻⁶

Santral seröz koryoretinopati göz hekimleri tarafından

çok sık karşılaşılan bir hastalık olmakla birlikte patojenez tam olarak ortaya konulamamıştır. Tedavide en çok tercih edilen yöntem olan fokal lazer fotokoagülasyon uygulamasının özellikle kronik SSKR olgularında etkinliği kanıtlanamamıştır. Son yıllarda SSKR olgularında indosiyenin yeşil anjiyografi (İSYA) ile yapılan çalışmalarda fokal koroidal vasküler geçirgenlik artışının gösterilmesi kronik SSKR'de fotodinamik tedavi (FDT) uygulamalarına zemin oluşturmuştur.⁷⁻¹¹ Verteporfinle yapılan FDT'nin temel etki mekanizması geçirgenliğin arttığı koryokapiller alanda selektif fototromboz oluşturmaktır.

Bu çalışmada, kronik SSKR nedeniyle verteporfinle FDT uygulaması yapılan olgularda tedavinin etkinliği değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem

Kronik SSKR nedeniyle 2005–2007 yılları arasında verteporfinle FDT uygulanan 11 hastanın (7 erkek, 4 kadın) 11 gözüne ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Olguların FDT'den önce ve sonra yapılan muayenelerinde görme keskinlikleri, fundoskopik bulguları ile flöresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları değerlendirildi.

Hastalar makulada en az 6 ay süreyle devam eden sub-retinal sıvı birikimi olması koşuluyla kronik SSKR olarak kabul edildiler. Kronik SSKR tanısı alan olguların hiçbirine FDT öncesinde fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmamıştı. Sadece bir olguda takip edildiği başka bir merkezde seröz pigment epitel dekolmanı tanısı ile in-

travitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu yapılmış, daha sonra kliniğimizin Retina Birimi'ne sevk edilmişti. SSKR olarak değerlendirilen bu olguya İVTA enjeksiyonundan 7 ay sonra FDT uygulaması yapıldı.

Verteporfinle FDT tüm olgularda aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra, FA'da sızıntı tespit edilen alana koroidal neovaskülarizasyon için belirlenen standart tedavi protokolüne (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy, TAP) göre uygulandı. Olguların tümüne sadece bir kez FDT uygulaması yapıldı. Lazer spotları FA'da fokal ya da yaygın şekilde tespit edilen sızıntı alanını kaplayacak şekilde 2000 µm ile 4500 µm arasında değişen çaplarda, sızıntının kaynağı olduğu düşünülen alana ve mümkün olduğunca fovea korunacak şekilde uygulandı. Sızıntı alanının çok yaygın olduğu ya da iki odak halinde sızıntı tespit edilen toplam 3 olguda birbirleriyle örtüşmeyecek şekilde 2 spot halinde FDT uygulaması yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen olguların FA'larında 5 gözde fokal, 4 gözde geniş sızıntı alanı ve 2 gözde ise iki ayrı fokal sızıntı alanı tespit edildi.

Fotodinamik tedaviden sonra 3. gün, 2. hafta, 1. ayda olmak üzere ve takip eden dönemde 1-3 aylık aralıklarla kontrol muayeneleri gerçekleştirildi. Hastaların tedavi sonrası takip süreleri 6-16 ay arasında değişmekteydi (ortalama 10.3 ay).

Bulgular

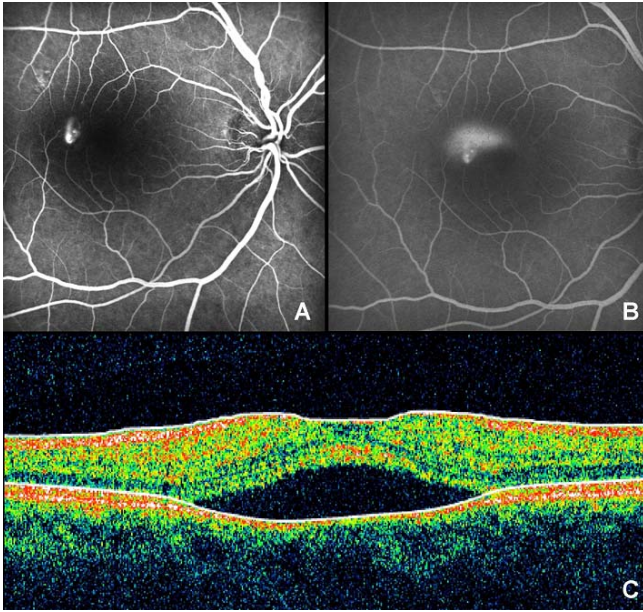
Çalışmada yer alan 11 hastanın 11 gözüne ait klinik özellikler ve tedavi sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Olguların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları

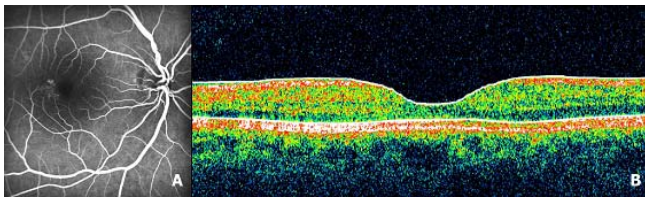
Olgu	Yaş (yıl); Cinsiyet	Kronik SSKR süresi (ay)	FDT spot sayısı	FDT spot çapları (µm)	FDT öncesi GK	FDT sonrası GK	FDT öncesi foveal kalınlık (µm)	FDT sonrası foveal kalınlık*	Takip süresi (ay)	Eksüdasyonun gerilemesi
1	29;K	10	1	2500	0.5	0.5	223	187	16	Kısmi
2	38;K	6	1	2000	0.4	0.8	481	154	14	Tam
3	41;E	8	1	2000	0.4	0.5	569	195	14	Tam
4	39;E	14	2	4500	0.4	0.4	226	197	12	Kısmi
5	49;K	9	1	2000	0.8	1.0	320	177	12	Tam
6	35;K	7	1	2500	0.3	0.8	666	192	10	Tam
7	36;E	6	1	2000	0.8	1.0	598	170	9	Tam
8	39;E	8	2	2000	0.5	0.8	554	198	8	Tam
9	38;E	9	2	3500	0.2	0.2	212	197	6	Kısmi
10	40;E	18	1	4000	0.1	0.1	382	225	6	Kısmi
11	43;E	8	1	2000	0.2	0.6	511	211	6	Tam

*Son muayenede OKT'de ölçülen santral fovea kalınlığı, **SSKR**: Santral seröz koryoretinopati, **FDT**: Fotodinamik tedavi, **K**:Kadın, **E**:Erkek

Hastaların yaşları 29 ile 49 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 38.8 yıldır. Olguların 7'si erkek ve 4'ü kadındır. Olgularda verteporfinle FDT öncesi SSKR süresi ortalama 9 aydır (6-18 ay). Tedavi sonrasında 7 (%64) hastada subretinal sıvının tamamen kaybolduğu 4 (%36) olguda ise kısmen gerilediği görüldü. Tedavi sonrası 3 (%23) hastada görme keskinliği değişmezken, OKT'de subretinal sıvının tamamen kaybolduğu 7 olgu ile kısmi gerileme görülen 1 olgu (Olgu 4) olmak üzere toplam 8 (%73) olguda görme keskinliğinde 1-5 sıra artış saptandı. Tedavi öncesi OKT ile ortalama 431.1 µm (212-666 µm) ölçülen santral fovea kalınlığının tedaviden sonra ortalama 191.2 µm'ye (154-225 µm) gerilediği tespit edildi. Şekil 1'de olgu 2'ye ait tedavi öncesi erken ve geç dönem FA görüntüleri ile birlikte OKT görüntüsü gösterilmektedir. Şekil 2'de aynı olgunun tedavi sonrası FA'sında sızıntının kaybolduğu ve OKT'de subretinal eksüdasyonun tamamen gerilediği görülmektedir.



Şekil 1: A, B, C: Olgu 2'nin tedavi öncesi erken (A) ve geç dönem (B) flöresein anjiyografisinde sızıntı alanında hiperflöresans ve optik koherens tomografisinde (C) sızıntının neden olduğu subfoveal eksüdasyon



Şekil 2: A, B: Olgu 2'nin tedavi sonrası flöresein anjiyografisinde sızıntının kaybolması ve optik koherens tomografisinde eksüdasyonun tamamen gerilemesi.

Tartışma

Santral seröz koryoretinopati olgularının İSYA ile değerlendirilmesi patojenezi aydınlatmada önemli bir ilerleme sağlamıştır. Koryokapillariste geçirgenlik artışı sonucu koroidin iç kısmından başlayan eksüdasyonun zamanla RPE'de yırtılmaya ve sıvının bu alandan nörosensöriyal retinanın altına ilerleyerek hastalığın karakteristik özelliği olan seröz RPE dekolmanına neden olduğu ileri sürülmüştür.⁹ Sonuç olarak, tekrarlayan ya da gerilemeyen seröz dekolman ilerleyici RPE atrofi ve dış kan-retina bariyerinde bozulmaya neden olmaktadır. Hastalığın akut formunda olguların çoğunda seröz dekolman birkaç ay içerisinde kendiliğinden gerilediğinden görsel prognoz oldukça iyidir. Kronik formunda ise subretinal sıvıda gerileme olmaz ya da yeni eksüdasyon odakları nedeniyle tekrarladığı görülür. Kronik SSKR olgularında uzun süre devam eden seröz makula dekolmanı nörosensöriyal retinada geri dönüşsüz yapısal değişikliklere ve kalıcı görme kaybına neden olduğundan tedavi zorunludur. Ancak kronik olgular için klinik çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış tıbbi tedavi yoktur.¹¹

Kronik ve ciddi seyirli olgularda lazer fotokoagülasyon uygulaması en yaygın tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır.^{12,13} Ancak bu tedavinin etkinliği tartışmalıdır ve sadece sınırlı sayıda olgu için tavsiye edilmektedir. Sızıntının olduğu alana uygulanan lazer fotokoagülasyon subretinal sıvı emilimini genellikle hızlandırmakla birlikte, özellikle sızıntının çok geniş olduğu ve bu nedenle de yoğun lazer fotokoagülasyon gereken olgularda geniş görme alanı defektleri oluşabilmektedir.¹⁴ Lazer fotokoagülasyon tedavisinin bildirilen diğer komplikasyonları kontrast duyarlılığında belirgin azalma ve koroidal neovaskülarizasyon gelişme riskidir.^{15,16}

Kronik SSKR olgularının tedavisinde karşılaşılan bu sorunlar yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu amaçla koroidal neovaskülarizasyonlar için uygulanan FDT, klasik argon lazer fotokoagülasyon tedavisine yanıt alınmayan kronik SSKR olgularının tedavisinde uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{10,11} Verteporfinle uygulanan FDT'nin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, RPE ve nörosensöriyal retinada hasar oluşturmaksızın koryokapillariste selektif fototromboz oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁷ Kronik SSKR olguları için de bu etki mekanizması sayesinde koryokapillariste sızıntı alanında tıkanıklık oluşturulduğu ve eksüdasyonun engellendiği düşünülebilir. Üzerinde durulan ve tedavide etkili olduğu düşünülen diğer önemli bir mekanizma ise; lazerle aktive olmuş verteporfinin oluşturduğu RPE hasarının metabolik onarımla sonuçlanması ve RPE'de yenilenmeye neden olmasıdır.¹⁴

Çalışmamızda kronik SSKR nedeniyle verteporfinle FDT uyguladığımız olguların tümünde 2-6 hafta içerisinde foveal kalınlığın azaldığını ve subretinal sıvının gerilediğini gözlemledik. Tespit edilen bu gerileme, 11 olgunun 7'sinde (%64) subretinal sıvının tamamen kaybolması şeklindeydi ve takip süresinde tekrarlamadığı görüldü. Dört olguda (%36) ise subretinal sıvı birikiminin kısmen gerilediği, ancak tamamen kaybolmadığı tespit edildi. Tedavi sonrası kısmi gerileme sağlanan bu olguların 3'ünde görme keskinliği değişmezken, 1'inde görme keskinliği 1 sıra artmıştı. Kronik SSKR tanısıyla FDT uygulanan hiçbir olguya daha önce fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılmamıştı. Bir olguya ise (Olgu 10) FDT uygulamasından 7 ay önce başka bir merkezde seröz pigment epitel dekolmanı tanısı ile İVTA enjeksiyonu yapılmış ve sonrasında değerlendirilmek üzere kliniğimize sevk edilmişti. SSKR tanısı ile takibe alınan bu olguda FDT sonrasında OKT'de santral fovea kalınlığının belirgin şekilde azalmakla birlikte bir miktar sıvı birikiminin devam ettiğini ve takip eden süre içerisinde görme keskinliğinin değişmediğini gözlemledik. Tedaviden sonra seröz eksüdasyonda ancak kısmi gerileme sağlanabilen 4 gözde kronik SSKR süresinin 9 ay (9-18 ay) ve üzerinde olması dikkat çekiciydi. Bu olgularda elde ettiğimiz sınırlı tedavi yanıtı, belirli bir süre içerisinde kendiliğinden gerilemenin görülmediği SSKR olgularında erken dönemde FDT uygulamasının daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, FDT uygulaması için en uygun zamanın belirlenebilmesi karşılaştırmalı çalışma grupları ile mümkün olacaktır.

Klasik fokal lazer fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında FDT'nin yan etkilerinin daha az olması beklenebilir. Kronik SSKR olgularında bildirilen yan etkiler arasında tedavi bölgesinde RPE değişiklikleri, koryo-

kapillariste hipoperfüzyon ve koroidal neovaskülarizasyon sayılabilir.¹⁰ Çalışmamızda tedaviden sonra 2 gözde FDT uygulama alanında pigmentasyon oluştuğunu gözlemledik (Olgu 5 ve 6). Tedavi sonrası subretinal eksüdasyonun tamamen gerilediği tespit edilen ancak fovea bölgesinde pigmentasyon oluşan her iki olguda da görme keskinliğinde sırasıyla 2, 5 sıra artış sağlandı. Tedavi sonrası oluşan bu tip RPE değişikliklerinin koryokapillariste FDT ile oluşturulan fototromboza bağlı hipoksik hasardan kaynaklanabileceği bildirilmiştir.¹⁰ Lai ve ark. ise FDT'ye bağlı potansiyel retina hasarını azaltmak için kronik SSKR olgularında yarı doz verteporfin uygulamasının yeterli olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸

Santral seröz koryoretinopati olgularında subretinal sıvının tamamen gerilemesinden sonra bile arka kutupta multifokal elektroretinografi (mfERG) yanıtları etkilenmektedir.¹⁹ Diğer yandan FDT'ye bağlı olarak da makulanın etkilendiği mfERG ile klinik ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir.^{20,21} Çalışmamızda FA'da tespit edilen sızıntı alanına TAP protokolüne göre uyguladığımız FDT'nin neden olabileceği hasarın değerlendirilmemiş olması eksik bir husus olarak görülmektedir. Tedavi sonrası fonksiyonel görsel sonuçların kontrast duyarlılık, mikropometri ve mfERG gibi testlerle değerlendirilmesi tedavinin etkinliği yanında güvenliğini de ortaya koymada yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen olumlu sonuçlar dikkate alındığında verteporfinle yapılan FDT'nin kronik SSKR olgularında etkili bir tedavi olduğunu düşünüyoruz. Ancak kontrol grubu içeren daha geniş olgu serileri ile FDT'ye bağlı olası yan etkilerin en aza indirilmesi ve kronik SSKR olgularında standart tedavi protokolünün belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. II Idiopathic central serous choroidopathy. Am J Ophthalmol 1967;63:587-615.
2. Klein ML, van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. Arch Ophthalmol 1974;91:247-50.
3. Çıtırık M, Kabataş N, Coşar B, Kabataş EU, Özkan SS, Zilelioğlu O. Tedavisiz takip edilen santral seröz koryoretinopati olgularında klinik seyir ve prognoz. MN Oftalmoloji 2007;14: 252-4.
4. Levine R, Brucker AJ, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. Ophthalmology 1989;96:854-9.
5. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. Ophthalmology 1984;91:1554-72.
6. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. Retina 2002;22:19-24.
7. Bürümcek E, Öz B, Mudun A, Karaçorlu S. Kronik Santral Seröz Korioretinopati (SSKR) ve SSKR'ye Bağlı Koroid Neovaskülarizasyonunda Fotodinamik Tedavi. Retina-Vitreus 2008; 16:9-14.
8. Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. Retina 1994;14:231-42.
9. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. Arch Ophthalmol 1994; 112:

- 1057-62.
10. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752-63.
 11. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003;23:288-98.
 12. Watzke RC, Burton TC, Woolson RF. Direct and indirect laser photocoagulation of central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1979;88:914-8.
 13. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:103-14.
 14. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235-7.
 15. Khosla PK, Rana SS, Tewari HK, Azad RU, Talwar D. Evaluation of visual function following argon laser photocoagulation in central serous retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:693-7.
 16. Simon P, Glacet-Bernard A, Binaghi M, Coscas G, Soubrane G. Choroidal neovascularization as a complication following laser treatment of central serous chorioretinopathy. *J Fr Ophthalmol* 2001;24:64-8.
 17. Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization: a review. *Retina* 2002;22:391-405.
 18. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869-74.
 19. Chappelaw AV, Marmor MF. Multifocal electroretinogram abnormalities persist following resolution of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1211-5.
 20. Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:826-33.
 21. Tzekov R, Lin T, Zhang KM et al. Ocular changes after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:377-85.
-
- Kimlik**
- Geliş Tarihi :09.05.2008* *Kabul Tarihi: 29.06.2008*
- * *Yrd.Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara*
** *Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara*
*** *Prof.Dr., GATA Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara*
- ☞: Bu çalışma "7. Uluslar arası Oküler Farmakoloji ve Terapötikler Sempozyumu"nda (ISOPT, 28 Şubat- 2 Mart 2008, Budapeşte, Macaristan) poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: F. Cüneyt Erdurman, GATA Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Etlik, Ankara
erdurman@yahoo.com
