

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen koroid neovasküler membranların verteporfin ile fotodinamik tedavisi

Ali Sakın (*), Dilaver Erşanlı (*), Ali Ayata (*), Melih Ünal (*)

Özet

Bu çalışmada yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen subfoveal koroid neovasküler membranların tedavisinde verteporfin ile fotodinamik tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ekim 2004 ile Haziran 2006 arasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı alan ve subfoveal koroid neovasküler membranlar tespit edilen 65 hastanın 75 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların başlangıç ve sonuç en iyi görme keskinliği, oftalmolojik muayene ve fundus flöresein anjiyografi bulguları kaydedildi. Olgular fundus flöresein anjiyografi bulgularına göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli koroid neovasküler membran olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olguların yaş ortalamaları 76.2 ± 7.8 yıl idi ve 34'ü (%52.3) kadın, 31'i (%47.7) erkekti. Fundus flöresein anjiyografi bulgularına göre olguların 34'ü (%45.3) baskın klasik, 14'ü (%18.7) minimal klasik ve 27'si (%36.0) gizli koroid neovasküler membran özelliğindeydi. Başlangıç ortalama en iyi görme keskinliği Log Mar'a göre -1.18 ± 0.8 idi (-2.6 ile -0.1 aralığında). Tedavi sonrası en iyi görme keskinliği Log Mar'a göre -1.19 ± 0.8 idi (-2.6 ile 0 aralığında). Lezyon tipine göre ortalama görme keskinliği değişiklikleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Başlangıç en iyi görme keskinliği ile sonuç en iyi görme keskinliği arasında istatistiksel olarak iyi düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu.

Anahtar kelimeler: Fotodinamik tedavi, koroidal neovasküler membran, verteporfin, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Summary

Photodynamic therapy with verteporfin in choroidal neovascularization developing due to age-related macular degeneration

In this study it was aimed to evaluate our results of photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascular membranes developing due to age-related macular degeneration. Seventy five eyes of the 65 patients diagnosed to have subfoveal choroidal neovascular membranes due to age-related macular degeneration between October 2004 and June 2006 were included in the study. Initial and last best corrected visual acuities of the cases, findings of ophthalmic examination and fundus fluorescein angiography were recorded. Cases were divided into three groups as predominantly classic, minimally classic and occult choroidal neovascular membranes on the basis of fundus fluorescein angiography findings. Mean age of the patients was 76.2 ± 7.8 years, and 34 (52.3%) were female and 31 (47.7%) were male. Thirty four (45.3%), 14 (18.7%) and 27 (36%) of the cases were in the groups of predominantly classic, minimally classic and occult choroidal neovascular membranes, respectively, according to findings of fundus fluorescein angiography. Mean initial best corrected visual acuities according to Log Mar was -1.18 ± 0.8 (range -2.6 to -0.1). Mean final best corrected visual acuities according to Log Mar was -1.19 ± 0.8 (range -2.6 to 0). There were no statistically significant differences among the changes of mean visual acuity according to lesion types. There was a statistically significant positive correlation between the initial and final best corrected visual acuities.

Key words: Photodynamic therapy, choroidal neovascular membrane, verteporfin, age-related macular degeneration

Giriş

Gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerinde önde gelen legal körlük sebeplerinden birisi olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun (YBMD) toplumun yaş ortalamasının artmasına paralel olarak artacağı öngörülmüştür (1). YBMD'dan kaynaklanan ciddi görme kayıplarının yaklaşık %80-90'ından koroid neovasküler membranların (KNVM) sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bunların klinik seyri ve tedaviye cevapları konusun-

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi

Ayrı basım isteği: Dr. Dilaver Erşanlı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi, İstanbul
E-mail: dilaverersanlı@yahoo.com.tr

Makalenin geliş tarihi: 18.09.2007

Kabul tarihi: 07.12.2007

da çeşitli çalışmalar yapılmıştır (2).

Tedavisinde transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, antianjiyojenik tedavi gibi birçok yöntem içinde lazer fotokoagülasyon ve verteporfin ile fotodinamik tedavinin oldukça etkili olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan yeni arayışlar da sürdürülmektedir (3). Verteporfin ile fotodinamik tedavinin (PDT) bütün lezyonlarda etkili olamaması, etkili olunanlarda da tekrarların görülebilmesi gibi zorluklar mevcuttur (2).

Bu çalışmada amacımız YBMD'ye bağlı KNVM'ların tedavi endikasyonlarını gözden geçirerek ve olguların görme keskinliğindeki (GK) artışları lezyon tiplerine göre değerlendirerek sonuçları diğer çalışmalarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Biriminde Ekim 2004 ile Haziran 2006 arasında YBMD tanısı alan ve KNVM tespit edilen 65 hastanın 75 gözü çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan olguların sistemik ve oküler öyküleri, "Early treatment diabetic retinopathy study" eşeli ile alınmış en iyi görme keskinlikleri, biyomikroskopi ve oftalmoskopi bulguları, göz içi basınçları (G.İ.B), fundus flöresein anjiyografi (FFA) bulguları değerlendirilerek, aktif membran varlığı (sızıntı) tespit edilen olgulara PDT uygulanmıştır.

KNVM tipleri, baskın klasik, minimal klasik ve gizli olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bütün membranlar subfoveal yerleşimli idi. Tüm gözlerde başlangıç en iyi görme keskinliği (EİGK) 20/800-20/25 (-2.6 ile -0.1 LogMar) arasındaydı.

Fotodinamik tedavi "Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy" çalışma grubunun önerdiği şekilde, hastanın vücut yüzeyi hesaplanarak 6 mg/m² dozda, 30 ml 10 dakikada intravenöz olarak uygulandı. Bundan 5 dk sonra 698 nm diod lazer ışını 50 j/cm² enerji düzeyinde, 600 mW/cm² güç ile 83 sn uygulandı. Spot çapı olarak FFA'da belirlenen lezyon çapına 1000 mikron eklenerek uygulandı (4).

Görme keskinliğinde üç sıradan daha az kayıp hafif, 3-6 sıra kayıp orta derece, 6 sıradan fazla kayıp ağır görme kaybı olarak değerlendirildi.

Takip 12 haftalık aralıklarla uygulanarak tedavinin tekrarında FFA'da sızıntı varlığı değerlendirildi. Belirgin sızıntı olanlarda PDT tekrarlandı.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows" 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Verileri değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca, standart sapma, en büyük-en küçük değer) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney

U testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Doğrusal ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile, sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 34'ü (%52.3) kadın, 31'i (%47.7) erkekti. Yaşları 53 ile 91 arasında olup, yaş ortalamaları 76.2±7.8 yıl idi. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (%)	Yaş*
Kadın	34 (52.3)	78.0±8.4 (53-91)
Erkek	31 (47.7)	74.2±6.8 (64-90)
Toplam	65 (100)	76.2±7.8 (53-91)

*: Değerler ortalama±standart sapma (Minimum-maksimum) olarak verilmiştir

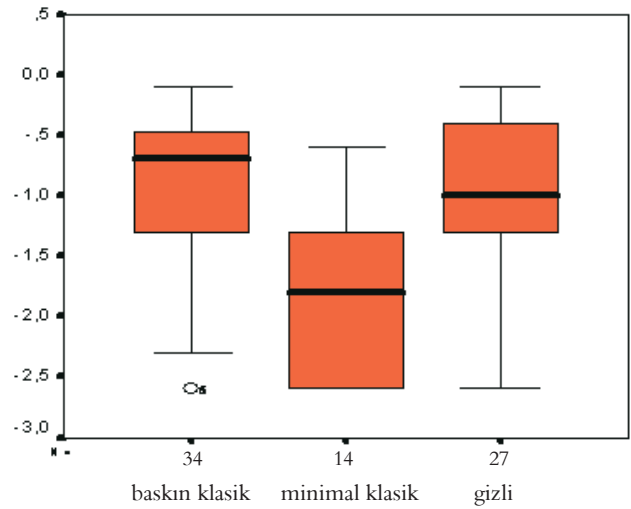
Çalışmaya alınan olguların takip süresi 6 ile 17 ay arasında (ortalama 12.5±4.3 ay) idi.

Başlangıç en iyi görme keskinliği (EİGK) LogMar'a göre -2.6 ile -0.1 (20/800 ile 20/25) arasında olup, ortalama -1.18±0.8 idi. Olguların ortalama başlangıç EİGK değerleri ve lezyon tiplerine göre dağılımı Tablo II ve Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo II. Olgularda lezyon tiplerine göre başlangıç en iyi görme keskinliği değerleri

Lezyon tipi	Sayı	%	Ortalama en iyi görme keskinliği			
			Ortalama±SS	Ortanca	En küçük	En büyük
Baskın klasik	34	45.3	-1.04±0.7	-0.89	-2.6	-0.1
Minimal klasik	14	18.7	-1.79±0.7	-1.92	-2.6	-0.6
Gizli	27	36.0	-1.03±0.7	-0.75	-2.6	-0.1
Toplam	75	100.0	-1.18±0.8	-1.03	-2.6	-0.1

*: SS= Standart sapma



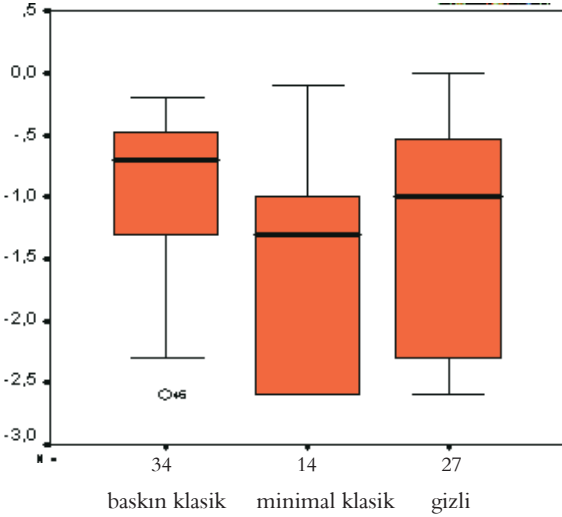
Şekil 1. Olguların ortalama başlangıç en iyi görme keskinliği değerlerinin lezyon tipine göre dağılımı

Tedavi sonrası EİGK LogMar'a göre -2.6 ile 0 arasında olup, ortalama -1.19 ± 0.8 idi. Tedavi sonrası lezyon tipine göre sonuç EİGK değerleri Tablo III ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo III. Tedavi sonrası lezyon tipine göre sonuç en iyi görme keskinliği değerleri

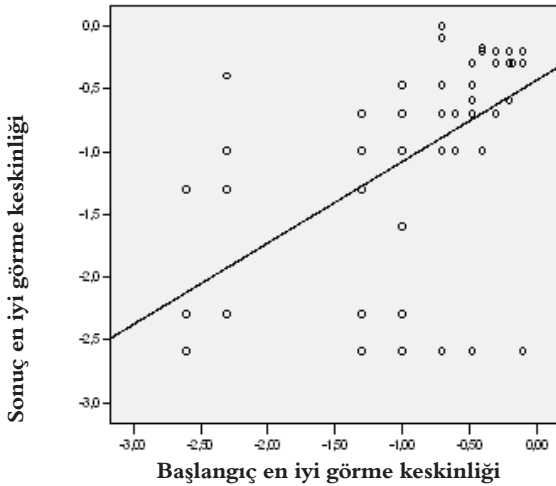
Lezyon tipi	En iyi görme keskinliği			
	Ortalama \pm SS	Ortanca	En küçük	En büyük
Baskın klasik	-0.9 ± 0.6	-0.9	-2.6	-0.2
Minimal klasik	-1.6 ± 0.9	-1.35	-2.6	-0.1
Gizli	-1.2 ± 0.9	-1.3	-2.6	0
Toplam	-1.19 ± 0.8	-1.09	-2.6	0

*: SS= Standart sapma



Şekil 2. Olguların tedavi sonrası ortalama sonuç en iyi görme keskinliği değerlerinin lezyon tipine göre dağılımı

Olgularda başlangıç EİGK ile sonuç EİGK arasındaki doğrusal ilişkinin varlığı araştırılmıştır. Bu ilişki Şekil 3'de verilmiştir. Başlangıç EİGK ile sonuç EİGK arasında



Şekil 3. Olgularda başlangıç en iyi görme keskinliği ile sonuç en iyi görme keskinliği arasındaki ilişki

da istatistiksel olarak iyi düzeyde pozitif yönde (Başlangıç EİGK yüksek olanlarda sonuç EİGK yüksek, başlangıç EİGK düşük olanlarda sonuç EİGK düşük olacak şekilde) anlamlı ilişki bulundu ($r=0.65$, $p<0.001$).

Tedavi sürecinde tüm olgularda 65 (%86.7) göze 1 defa, 8 (%10.7) göze 2 defa, 2 (%2.7) göze 4 defa PDT uygulandı.

Tüm gözlerde GK kaybı en fazla 12 sıra, GK artışı ise en fazla 8 sıra olarak tespit edildi. Lezyon tipine göre ortalama GK farkının baskın klasik ile minimal klasik arasında ($p=0.395$), baskın klasik ile gizli tip arasında ($p=0.317$), minimal klasik ile gizli tip arasında ($p=0.131$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Toplam GK değişimi 0.08 ± 2.8 sıra kayıp olarak bulundu. Baskın klasik lezyonlarda ağır GK kaybı izlenmezken, 3 (%8.8) gözde orta derecede GK kaybı ve 7 (%20.5) gözde hafif GK kaybı tespit edildi, 11 (%32.3) gözde GK değişmedi. On üç (%38.2) gözde GK artışı izlendi (Tablo IV). Minimal klasik lezyonlarda ağır ve orta derece GK kaybı izlenmezken, 2 (%14.2) gözde hafif GK kaybı, 6 (%42.8) gözde GK'nin değişmediği izlendi. Altı (%42.8) gözde GK artışı oldu. Gizli lezyonlarda 2 (%7.4) gözde ağır GK kaybı, 3 (%11.1) gözde orta derecede GK kaybı, 5 (%18.5) gözde hafif GK kaybı, 9 (%33.2) gözde GK'nin değişmediği, 8 (%29.6) gözde GK artışı olduğu izlendi. GK değişimleri Tablo IV'de görülmektedir.

Tartışma

Verteporfin ile PDT, neovasküler YBMD tedavisinde önemli bir gelişmedir. Tedavi toksik olmayan ışığa duyarlı ilacın intravenöz olarak verildikten sonra belirli dalga boyunda ışık ile aktive edilmesi şeklinde iki aşamalı olarak uygulanmaktadır. Verteporfin neovasküler yapılar da oklüzyon oluşturarak sızıntıyı ve buna bağlı gelişen görme kaybını engellemektedir. Fakat PDT sonrası bir hafta gibi kısa bir sürede reperfüzyon oluşumu ve neovaskülarizasyonda tekrarlama görülebilmekte, böylece tedavinin tekrarı gerekebilmektedir (5). PDT'nin görme kaybını azaltmada etkili ve güvenli olduğu, nörosensöriyal retina ya kalıcı hasar yapmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6-9).

YBMD'nın kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda da YBMD kadınlarda, erkeklere oranla biraz daha fazla idi (%52.3'e karşılık %47.7).

Olsen ve ark. neovasküler YBMD'de FFA bulgularına göre lezyon tiplerini araştırmışlardır. Lezyonların

Tablo IV. Lezyon tiplerine göre görme keskinliği değişiklikleri

Lezyon tipi	Ağır görme keskinliği kaybı n (%)	Orta görme keskinliği kaybı n (%)	Hafif görme keskinliği kaybı n (%)	Görme keskinliği aynı kalan n (%)	Görme keskinliği artan n (%)	Toplam n (%)
Baskın klasik	0 (0.0)	3 (8.8)	7 (20.5)	11 (32.3)	13 (38.2)	34 (100.0)
Minimal klasik	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.2)	6 (42.8)	6 (42.8)	14 (100.0)
Gizli	2 (7.4)	3 (11.1)	5 (18.5)	9 (33.2)	8 (29.6)	27 (100.0)
Toplam	2 (2.6)	6 (8.0)	14 (18.7)	26 (34.7)	27 (36.0)	75 (100.0)

%20'sinin baskın klasik, %7'sinin minimal klasik ve %73'ünün gizli tipte olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim olgularımızın ise %45.3'ü baskın klasik, %18.7'si minimal klasik, %36'sı gizli tipte idi. Lezyon tipinin çeşitli çalışmalarda farklı olmasının nedeni, Olsen ve ark.nın çalışmalarında belirttiği gibi değişik toplumlarda lezyonların farklı olabileceğinden veya araştırmacıların yorum farkından da kaynaklanmış olabilir. TAP çalışmasında (3 sıradan az) görme kaybının engellenmesi oranı, tedavi uygulanan olgularda 2 yıl sonra, uygulanmayanlara göre neredeyse iki kat fazla bulunmuştur (%59'a karşılık %31) (12). Ayrıca TAP çalışmasında 36. ay sonunda 105 olguda baskın klasik lezyonlarda olguların %58'inde GK korunduğu, %12'sinde ağır görme keskinliği kaybı geliştiği bildirilmiştir (13). Çalışmamızda Tablo III'de görüldüğü gibi olgularımızın %2.6'sında ağır görme keskinliği kaybı (6 sıradan fazla), %8'inde orta derece (3-6) sıra, %18.7'sinde hafif (3 sıradan az) görme keskinliği kaybı olmuş, %34.7'sinde GK değişmemiş, %36'sında GK'de artış olmuştur. Olgularımızdan elde ettiğimiz EİGK düzeyleri lezyon tiplerine göre incelendiğinde, ortalama GK farkı açısından baskın klasik ile minimal klasik arasında ($p=0.395$), baskın klasik ile gizli tip arasında ($p=0.317$), minimal klasik ile gizli tip arasında ($p=0.131$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Eksüdatif YBMD'da PDT uygulanması sonrası diski-form skar gelişen gözlerde, kendiliğinden skar gelişmiş gözlerle oranla GK ve skar genişliği sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (14).

Çalışmamızın retrospektif olması ve olgu sayımızın az olması gibi eksikliklerimize rağmen, tedavi öncesi EİGK yüksek olanlarda tedavi sonrası GK artışının daha fazla olduğu ($p<0.001$) tespit edilmiştir. Bu durum hastaların görmelerinin iyi olduğu dönemde tedavinin daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

YBMD tedavisinde, vitre içi anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ajanların ve triamsinolon asetonitin ayrı ayrı ve PDT ile birlikte kombine uygulanması çalışmaları devam etmekte olup, en uygun tedavi yöntemi arayışları sürmektedir.

Kaynaklar

1. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ 1995; 73: 115-121.
2. Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration. Natural history and treatment outcomes. Retina 2005; 25: 1065-1084.
3. Sickenberg M. Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. Ophthalmologica 2001; 215: 247-253.
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. One-year result of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1329-1345.
5. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 830-841.
6. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization pathologic myopia: two-year results of a randomized clinical trial. VIP report 3. Ophthalmology 2003; 110: 667-673.
7. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Aras C, Özkan Ş. Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuçlarımız. Retina Vitreus 2005; 13: 173-178.
8. 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: 13-18.
9. Altan T, Kapran Z, Yalçın O, Acar N, Çakır M, Ünver YB. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun subfoveal koroidal neovaskülarizasyonunu verteporfin ile fotodinamik tedavisinin orta ve uzun dönem sonuçları. Retina Vitreus 2006; 14: 169-174.
10. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1997; 104: 7-21.
11. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2004; 111: 250-255.

12. 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.
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: 1307-1314.
14. Palamer M, Akın C, Afrashi F, Erakgün T, Eğrilmez S, Menteş J. Eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansının doğal seyrinde gelişen skar ile fotodinamik tedavi sonrası gelişen skarların karşılaştırılması. T Oft Gaz 2007; 37: 286-292.