

Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Tedavisi

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) batı ülkelerinde 50 yaş üzerindeki kişilerde santral körlüğün başta gelen nedenidir. neovasküler ("yaş") form tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte legal körlüklerin % 80'inden sorumludur. Nonneovasküler ("kuru") YBMD hastalarının tedavisi ile ilgili olarak AREDS grubunun 2001 yılında çıkan raporunda ise günlük alınan A, E ve C vitaminleri ile çinkonun bu olgulardaki ilerleme riskini azalttığı gözlenmiştir. Neovasküler YBMD açısından standart tedavi yöntemleri olarak uygun olgularda laser fotokoagülasyon ve verteporfin ile fotodinamik tedavi sayılabilir.¹

Makuler Fotokoagülasyon Çalışma (MPS) Grubu ekstrafoveal ve jukstafoveal koroidal neovaskülerizasyonlarda (KNV) termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tedavi kriterlerine uymamaktadır ve çoğunluğu subfovealdir. neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine için uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur.^{2,3}

Bu kitapta daha geniş olarak inceleyeceğimiz fotodinamik tedavinin ise klasik ağırlıklı kombine lezyonlarda ve saf gizli subfoveal koroidal neovaskülerizasyonlarda görme kaybının sınırlandırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Termal lasere bağlı tedavi sonrası ani santral görme kaybı bu tedavide ortadan kalkmaktadır, ancak aylar boyunca çok sayıda uygulama gerektiren bir yöntemdir ve birçok hastada görme stabilize olmadan önce önemli derece görme kayıpları gerçekleşebilmektedir.^{4,5}

Bu iki tedavi yöntemi dışında neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisine yönelik çalışmaları biten ve halen araştırılmakta olan girişimler mevcuttur.

MAKULA TRANSLOKASYONU

Makula translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekolle edilir ve 360°

periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal lazer ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte ve daha sonra silikon yağı tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır.⁶

Bu amaçla kullanılan diğer teknik ise sınırlı makula translokasyonudur. Tam makuler translokasyonda 360° retinotomi yapılmaktadır. Sınırlı makuler translokasyonda ise retina dekolle edilerek sklera üst ya da alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır. Bundan sonra retina yeniden yatırılmakta ve fovea, skleral kısıklık nedeniyle asıl foveadan uzakta (sağlam olduğu kabul edilen) bir alana oturtulmaktadır. Sınırlı translokasyonda fovea ancak 1500 mikron yer değiştirebilirken tam makula translokasyonunda bu mesafe üç misline kadar çıkabilmektedir.^{6,7}

Bugüne kadar birçok grup hem 360° retinotomi hem de skleral kısaltma teknikleri ile tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar bildirmiştir, ancak bunların hepsi randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalardır. Ayrıca cerrahi prosedür sonuçlarının önceden tam olarak tahmin edilememesi ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle tekniğin mükemmel olduğu söylenemez. En önemli sorunlardan biri de bu cerrahiler sonrasında membran nükslerinin çok sık görülmesidir.

Fotodinamik tedavi uygulamalarından sonra cerrahi yöntemler ağır supretinal hemorajilerin geliştiği olgularla sınırlı kalmaya başlamıştır. Hemorajik retina dekolmanının geliştiği bu olgularda ameliyat sırasında eğer membran çok büyük değil ve RPE hasarı da fazla geniş değilse makula translokasyonuna karar verilebilir.

SUBMAKULER CERRAHİ

De Juan ve Machemer yaşa bağlı makula dejeneresansı olan hastalarda submakuler membranektomiye 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi

komplikasyonların oranı yüksek olmuştur. 1991 yılında Thomas ve Kaplan submakuler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik miyopi gibi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır.^{8,9}

1993 yılında çok merkezli prospektif bir çalışma (Submakuler Surgery Trials, SST) başlatılmıştır. Termal laser ile karşılaştırıldığında submakuler cerrahinin yaşa bağlı makula dejeneransına sekonder subfoveal nüks KNV'lerde herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı görülmüş ve bu grupta kullanılmaması önerilerek çalışmanın bu kolu bırakılmıştır. Diğer üç kolda veriler uygulamanın devam etmesi yönünde elde edilmiştir, bunlar oküler histoplazmozis veya idyopatik KNV'ler, lezyonun yarısından fazlası hemoraji ile kaplı ve 3.5 disk alanından büyük YBMD olguları şeklindedir.¹⁰

Oküler histoplazmoziste submakuler cerrahinin YBMD'na göre daha başarılı olması KNV'nin büyüme paternlerinin iki hastalıkta farklı olmasına bağlanmaktadır. YBMD'da KNV olguların çoğunda retina pigment epitelinin hem önünde hem de arkasında yer almaktadır. Halbuki histoplazmoziste RPE'nin önünde bulunmakta ve bu nedenle KNV'nin cerrahi olarak çıkartılması sırasında alttaki RPE ve koriokapillaris hasar verilmemekte ve postoperatif fotoreseptör fonksiyonu muhafaza edilebilmektedir.

Submakuler cerrahiye sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle ilk yılda olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nörosensöriyel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasarıdır.¹⁰

PNÖMOTİK YER DEĞİŞTİRME

Yaşa bağlı makula dejenerans olgularında görülen submakuler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. Intravitreal tPA intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 15 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların % 67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir.¹¹

RADYASYON TEDAVİSİ

Anjiogenezi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden

düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'daki KNV'lerin gelişmesi ve ilerlemesini engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ne yazık ki radyasyon tedavisinde KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine olan etkisi ile ilgili birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'da anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Maculer Degeneration) çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerde istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir.¹²

TRANSPUPİLLER TERMOTERAPİ

Transpupiller termoterapide (TTT) biomikroskoba monte edilmiş 810 nm bir diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10° kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezinin hipertermik inhibisyonu veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal abzorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir.¹³

TTT uygulanırken enerji abzorpsiyonunun büyük kısmının retina pigment epiteli ve koroidde gerçekleştirildiği ve bu nedenle pigmentasyonun uygun güç seçiminde çok önemli bir rol oynadığı unutulmamalıdır. Göziçi basıncı, yüksek miyopi, tedavi uygularken kullanılan lensin bastırılması ve spot çapının büyüklüğüne göre laser gücü değişmektedir. Bu nedenle makula dışındaki bir alana test spotlarının uygulanması ve gözle görülür renk değişikliği oluşturmaz spot çapı ve laser gücünün belirlenmesi önerilmektedir. Eşik doza ulaşıldığının anlaşılması zordur. Pigment dağılımı, glob aksiyal uzunluğu, düzensiz lezyon topografisi gibi çok sayıda faktör kullanılan laser eşik dozunun etkilemektedir. Önceden eşik doz belirlemeden yapılan uygulamalarda görünür lezyon oluştuktan sonra tedavinin kesilmesi fibrozisi arttırmaktadır. Komplikasyon oranı yüksektir.¹³

Çalışmalarda daha çok gizli koroid neovaskularizasyonlarında

başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen uygulama bugün hemen tamamen bırakılmıştır.¹³

ANTIANGIOGENETİK TEDAVİ

Eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansı ile ilgili histopatolojik çalışmalarda makrofajların ve diğer antiinflamatuvar hücrelerin gösterilmesi koroid neovaskularizasyonlarının gelişmesinde inflamatuvar teoriyi desteklemekte ve antiinflamatuvar ajanlar bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

Intravitreal steroid enjeksiyonları yaşa bağlı makula dejeneresansındaki koroid neovaskularizasyonlarının tedavisinde randomize çalışmalar ile ispatlanmış olmamasına rağmen kullanılmaktadır. Triamsinolon asetonid uzun etkisi nedeniyle bu amaçla en çok kullanılmıştır; glokom, katarakt, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi olası komplikasyonları söz konusudur.

Anekortav asetat eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansındaki koroid neovaskularizasyonlarının tedavisinde yararlı olabilecek anjiostatik bir steroiddir. Triamsinolon ve fluosinolon asetonid gibi kortikosteroidler ile bazı ortak kimyasal elemanlara sahiptir. Ancak iki pozisyonda kimyasal olarak değiştirilmiş ve böylece glukokortikoid aktivitesi uzaklaştırılarak bir anjiostatik ajan oluşturulmuştur. Vasküler endotel hücrelerinin bazal membrandan geçer ve yeni kan damarlarının oluşmasını inhibe eder ve bu etki anjiyojenik uyarıdan bağımsızdır.

Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay ara ile posterior jukstaskleral uygulanan 15 mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir. Bu uygulamada ortaya çıkan reflünün engellendiği alt grupta ise anekortav asetat FDT ile karşılaştırılmış ve başarısı buna yakın bulunmuştur.^{14,15}

ANTI-VASKULER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) TEDAVİSİ

Proliferatif diabetik retinopatide iskemik retinadan kaynaklanan en önemli anjiyojenik büyüme faktörü olan VEGF'in eksüdatif yaşa bağlı makula dejeneresansındaki

neovaskularizasyonlar açısından da anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle birçok çalışma yapılmıştır.

Eyeteck Çalışma Grubu bir anti-VEGF aptameri olan pegaptanib ile prospektif randomize faz II/III çalışmalarda altı haftalık aralar ile farklı dozlarda intravitreal enjeksiyonları araştırmışlardır. Aralık 2004'te Amerikada onay alan pegaptanib (Macugen) ile tedavi gören gözlerde görme kaybı ilk yılda devam etmesine rağmen kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Pegaptanib sodyum yaşa bağlı makula dejeneresansının tüm anjiyografik kompozisyonlarında kullanılabilen ve ikinci yıl sonunda orta derece görme kaybının tedavinin bırakıldığı gruba veya standart tedavi grubuna göre yarı yarıya az olduğu bildirilmektedir.^{16,17}

Başka bir anti-VEGF ajanı olan ranibizumab ile ilgili araştırmalar Genentech firması tarafından prospektif çalışmalar şeklinde yapılmıştır. Olguların % 34-40'da görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması söz konusudur. Yılda genellikle 5-7 intravitreal enjeksiyon gerekmektedir. Yaşa bağlı makula dejeneresansında intravitreal ranibizumab (Lucentis) enjeksiyonları 2006 yılının ikinci yarısından itibaren Amerika'da onay almıştır.¹⁸

Lucentis onay almadan önce yaygın olarak kullanılmaya başlanan bevacizumab (Avastin) ise tüm VEGF izoformlarını inhibe eden ve esas olarak metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

FDT İLE KOMBİNE TEDAVİLER

Fotodinamik tedavinin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiyojenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antiangiyojenik etkileri bilinmektedir. Bu amaçla fotodinamik tedaviyi triamsinolon ile kombine eden ve tedavi oranının azaldığını bildiren bazı çalışmalar yayınlanmıştır.^{19,20}

Fotodinamik tedavi ile ranibizumabın kombine edildiği randomize çalışmalar (PROTECT çalışması) devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report Number 8. *Arch Ophthalmol.* 119:1417-1436, 2001.
2. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: Results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 109:1109-1114, 1991.
3. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 111:1200-1209, 1993.
4. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials. TAP Report No.5. *Arch Ophthalmol* 120:1307-1314, 2002.
5. 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. *Arch Ophthalmol* 117:1329-1345, 1999.
6. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG : Macular translocation with and without counter-rotation of the globe in patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 105:25-29, 1999.
7. Lewis H, Kaiser P, Lewis S, Estafanous M : Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A prospective study. *Am J Ophthalmol* 128: 135 146, 1999.
8. De Juan Jr. E, Machemer R : Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 105:25-29, 1988.
9. Thomas MA, Kaplan HJ : Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 111:1-7, 1991.
10. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. I: Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 130: 387-407, 2000.
11. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elner SG: Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Arch Ophthalmol* 106: 1900-1907, 1999.
12. The Radiation Therapy for age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106: 2239-2247, 1999.
13. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106: 1908-1914, 1999.
14. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russel S, Singerman L, Slakter JS; Anecortave Acetate Clinical Study Group: Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: Twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 110: 2372-2383, 2003.
15. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan S, Sullivan EK, Robertson SM, Sullins G, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group: Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113: 3-13, 2006.
16. Eyetech Study Group: Antivascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Phase I study result. *Ophthalmology* 110: 976-986, 2003.
17. Gragoudas E, Adamis Ai Cunningham E, Feinsod M, Guyer D: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351:2805-2816, 2004.
18. Genentech press release. Phase III study shows Lucentis improved vision in patients with wet age-related macular degeneration. Available at <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=8727>. Accessed: March 12, 2006.
19. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 112:301-304, 2005.
20. Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezaei S, Wimpfissinger B, Krepler K, Wedrich A, Stur, M: Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 142:10-16, 2006.