

# Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı'nda Subfoveal Koroid Neovaskülarizasyonunun Tedavisinde Transpupiller Termoterapi\*

Leyla S. ATMACA<sup>1</sup>, Figen BATIOĞLU<sup>2</sup>

## ÖZET

**Amaç :** Yaşa bağlı makula dejeneresanslı (YBMD) subfoveal koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olan olgularda transpupiller termoterapinin (TTT) etkinliğini araştırmak

**Gereç ve Yöntem :** 2'si kadın, 6'sı erkek olan YBMD'lı 8 olgunun subfoveal KNV olan 8 gözü tedavi edildi. Olguların yaşları 52-76 arasında olup ortalama 66 idi. Tedavi öncesi ve sonrasında tüm olgulara tam göz muayenesi yapılarak renkli fundus fotoğrafları çekildi ve fundus flöresein anjiyografi uygulandı. TTT, 810 nm diode laser ile, 3 mm spot çapı kullanılarak uygulandı Her spot için süre 60 sn., güç 600-700 mW idi. Olguların izlem süresi 3-15 ay arasında değişmekte olup ortalama 8,4 aydı.

**Bulgular :** 8 gözdeki subfoveal KNV'nun 6'sı aşikar, 2'si aşikar+gizli KNV olup hepsine kanama ve sert eksudalar eşlik etmekteydi. TTT'den sonra 4 gözde mevcut kanamanın yayıldığı izlendi. Tedavi öncesi görme keskinliği iki gözde 0.1, diğerlerinde ise 50 cm/s-2 m/s arasında idi. Ortalama 8,4 aylık izlem sonrasında iki gözde görme azalırken, 6 gözde değişmedi. Koroid neovaskülarizasyonlarında hızla nedbe oluşumu gözlemlendi.

**Sonuç :** Aşikar subfoveal KNV'nun tedavisinde TTT ile neovaskülarizasyonlar kısa sürede kapanmakta ve görme keskinliği korunmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için, daha geniş olgu serilerinde ve gizli subfoveal KNV'larına da uygulanarak karşılaştırmalı çalışmalar yapılması uygundur.

**ANAHTAR KELİMELELER :** *Subfoveal koroid neovaskülarizasyonu, transpupiller termoterapi, yaşa bağlı makula dejeneresansı*

## TRANSPUPILLARY THERMOTHERAPY OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATIONS IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

### SUMMARY

**Purpose :** To evaluate the efficacy of transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization (CNV) in age related macular degeneration (AMD).

**Method :** Eight eyes of 8 patients with subfoveal choroidal neovascularization was treated. Of the patients, 6 were men and 2 women. Their ages ranged between 52 and 76, with the mean 66 years.

\* TOD XXXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde (30 Eylül-4 Ekim 2000, Antalya) tebliğ olarak sunulmuştur.

1. Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

2. Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Before and after treatment, all the patients underwent complete ophthalmic examination, their color fundus photographs were taken and fluorescein angiography was performed. Transpupillary thermotherapy was delivered using a diode laser with a spot size of 3 mm. The duration was 60 seconds for one spot and the power ranged between 600-700 mW.

**Results :** Subfoveal choroidal neovascularizations were classic in six, and classic and occult in 2 eyes accompanied with hemorrhage and exudates. After TTT, hemorrhage spread in 4 eyes. Visual acuity was 0.1 in two, and ranged between of 50 cm/s-2 m/s in the others. After 8.4 months follow-up, visual acuity decreased in 2 and unchanged in 6 eyes. TTT resulted in faster cicatrization of the KNV.

**Conclusion :** Transpupillary thermotherapy results in early closure of the subfoveal classic CNV with preserving the visual acuity. In order to determine the exact role of this treatment, and make comparisons, further trials are needed with large series of cases and with cases of occult CNV. **Retvit 2001; 9 : 217 - 224.**

**KEY WORDS :** Subfoveal choroidal neovascularization, transpupillary thermotherapy, age-related macular degeneration

Yaşa bağlı makula dejeneresanslı (YBMD) olguların % 10'unda gelişen koroid neovaskülarizasyonları (KNV), bu hastalığa bağlı körlüklerin % 90'ından sorumludur<sup>1,2</sup>. Yaşa birlikte artan görülme sıklığı, 65-74 yaşlarında % 11 iken, 75 yaş üzerinde % 28'e yükselmektedir. Yaş tip makula dejeneresanslı olguların % 53'ünde aktif dönemdeki KNV<sup>3</sup>, kan ve lipid eksudasyonu oluşturarak genişlemede, çoğunlukla kendiliğinden, bir kısmı ise tedavi ile değişik boyutlarda nedbe dokusuna dönüşmektedir.

Etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi olan laser ışık koagülasyonu, koroid neovaskülarizasyonlu olguların bir kısmında ve sınırlı fayda sağlamaktadır. Çünkü neovaskülarizasyonların % 85-90'ı gizli, büyük ve subfoveal yerleşimli olmaları nedeniyle argon laser için uygun değildir<sup>4</sup>. Lazere bağlı duyu retinada hasar oluşması, subfoveal neovaskülarizasyonlarda lazer sonrasında görme kayıplarına neden olmaktadır<sup>5-6</sup>. Ayrıca olguların % 55-60'ında lazerden sonra nöksler görülmektedir<sup>7,8</sup>.

Lazerin sınırlı olguda uygulanabilmesi, interferon 2alfa<sup>9</sup>, makula cerrahisi<sup>10</sup>, rad-

yoterapi<sup>11</sup>, fotodinamik tedavi<sup>12</sup> ve transpupiller termoterapi (TTT)<sup>13,14</sup> gibi alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. İlk kez göz içi tümörlerinin tedavisinde kullanılan transpupiller termoterapi 810 nm. diode laser sistemiyle uygulanmaktadır. Diode laserin, ksantofil ve hemoglobin tarafından düşük emilimi, sinir lifi tabakasında minimal hasar oluşturması, retina önü ve altı kanama varlığında dahi koroid lezyonlarının tedavisini mümkün kılmaktadır<sup>15</sup>. TTT'de, tedavinin etkinliği, dokuda ısı artışı sonucu oluşan sitotoksiste ile oluşmaktadır.

Bu çalışmada YBMD'daki subfoveal koroid neovaskülarizasyonların tedavisinde TTT'nin etkinliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Mayıs 2000 tarihleri arasında YBMD'a bağlı subfoveal KNV saptanan 8 olgunun 8 gözü çalışma kapsamına alındı. 6'sı erkek, 2'si kadın olan olguların yaşları 52 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 66 idi. Tedavi öncesi tüm olguların tam göz muayenesi yapıldı, renkli fundus fotoğrafları çe-

kildi. 6 olguya flöresein anjiyografi, gizli KNV şüphesi olan 2 olguya ise flöresein ve indosiyenin yeşili anjiyografi uygulandı.

Transpupiller termoterapi, biyomikroskopa monte edilmiş 810 nm. diode laser atışmanı (İris Laser, Mountain View, California) kullanılarak uygulandı. Tedavi öncesinde pupilla % 10 fenilefrin ve % 0.5 tropikamid ile genişletildi, tedavi sırasında Goldmann 3 aynalı kontakt lensi veya fundus lensi kullanıldı. Tedaviye 60 sn süreli, 3 mm spot çapı ve 600-700 mW güç ile başlandı, lezyonda belli belirsiz grileşme oluşması amaçlandı. Beyazlaşma görüldüğünde güç azaltıldı ve tedavi alanının lezyonun tüm sınırlarını içine almasına dikkat edildi.

Olguların ilk kontrolleri tedaviden 1 ve 2 hafta sonra yapıldı, takiben birer ay, 3 aydan sonra 3'er ay aralıklarla kontrollere devam edildi. Bu kontrollerde olguların görme keskinlikleri ölçülerek fundus muayeneleri yapıldı ve renkli fundus fotoğrafları çekildi. Gereken olgularda flöresein anjiyografi tekrarlandı.

Çalışma kapsamına alınan 8 olguda izlem

süresi 3-15 ay arasında değişmekte olup ortalama 8.4 aydı.

## BULGULAR

Tedavi edilen 8 gözdeki subfoveal KNV'nun 6'sı aşikar, 2'si aşikar+gizli idi. Tüm gözlerde KNV'a kanama ve sert eksudalar eşlik ediyordu.

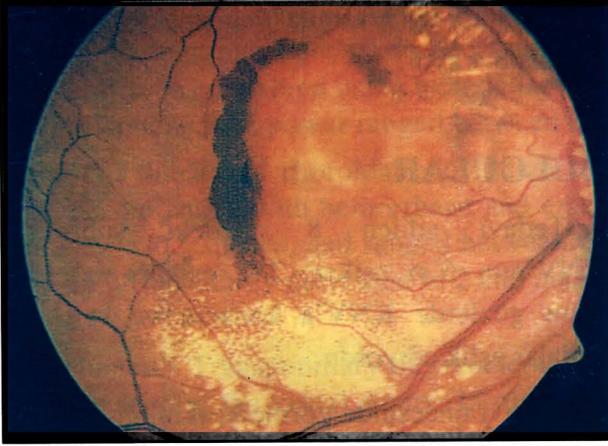
Tedavi öncesinde görme keskinliği 2 gözde 0.1, diğerlerinde 50 cmcs ve 2 mps arasında değişmekteydi. Ortalama 8.4 aylık izlem sonucunda 2 gözde görme azalırken 6 gözde yaklaşık aynı kaldı (Tablo).

TTT sonrasında gözlerin tümünde KNV kapandı. Kanama ve eksudalar kaybolarak kısa sürede nedbe dokusu oluştu. (Resim 1a,b,c,d,e) (Olgu 8) . İzlem süresi boyunca hiçbir gözde nüks görülmedi. Bir gözde tedaviden hemen sonra, 2 gözde ise tedaviden 1 hafta sonra mevcut kanamanın yayıldığı gözlendi. Bir gözde tedaviden 1 hafta sonraki kontrolde beyazlaşmış lezyon üzerinde arterioller tıkanıklığa bağlı küçük kanamalı infarktlar mevcuttu. (Resim 2a,b,c,d,e,f) (Olgu 7)

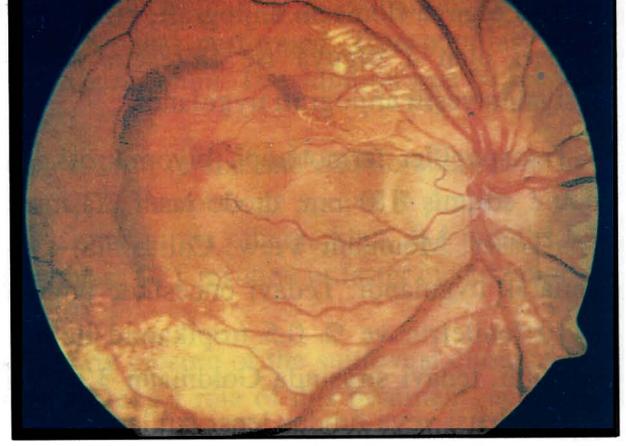
**Tablo** TTT uygulanan olguların özellikleri

Hasta no	Yaş	Cins	KNV	GK*		Komplikasyon	İzlem (ay)
				TTT önce	Sonra		
1	76	E	aşikar	2 mps	50 cmcs	-	3
2	68	K	aşikar	1 mps	50 cmcs	-	3
3	52	K	aşikar	1 mps	1 mps	-	5
4	70	E	aşikar	0.1	5 mps	kanama	10
5	61	E	aşikar+gizli	1 mps	1 mps	-	3
6	75	E	aşikar	50 cmcs	1 mps	kanama	14
7	70	E	aşikar+gizli	0.1	3 mps	arteriol tık.	15
8	64	E	aşikar	2 mps	2 mps	kanama	14

GK : Görme keskinliği



**Resim 1a. (Olgu 8)**  
Tedaviden önce kanama ve eksudalı subfoveal KNV



**Resim 1b.**  
TTT'den hemen sonra fovea kenarında taze kanama



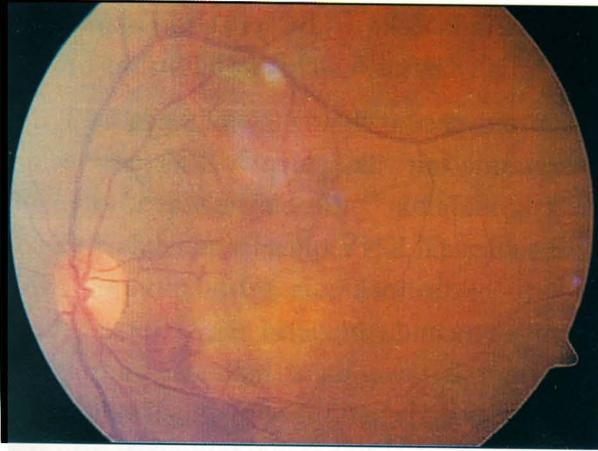
**Resim 1c.**  
Tedaviden 1 hafta sonra tedaviye bağlı makulada beyazlaşma ve kanamanın yayılması



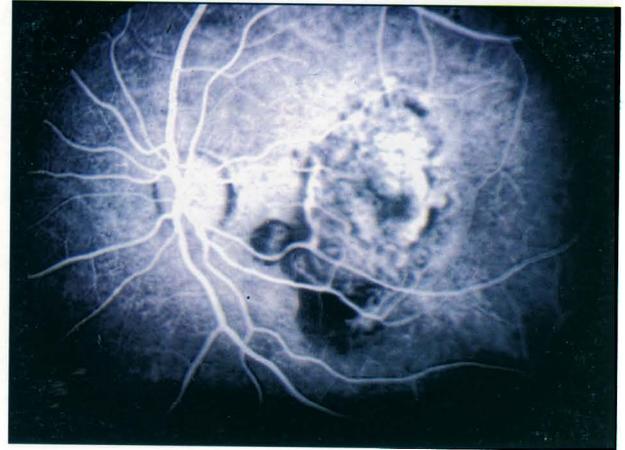
**Resim 1d.**  
Tedaviden 2 hafta sonra kanamanın emilimi



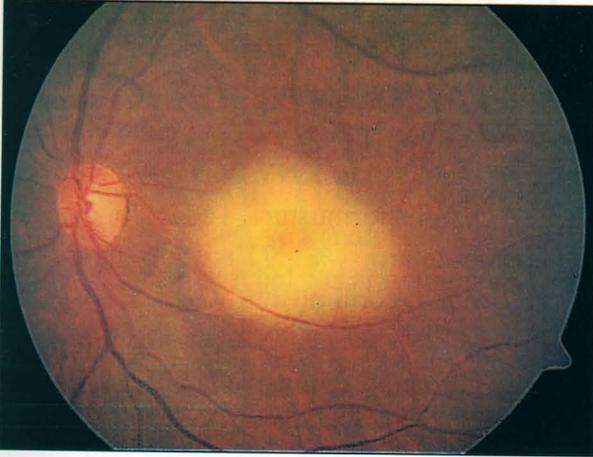
**Resim 1e.**  
Tedaviden 8 ay sonra makulada nedbe dokusu



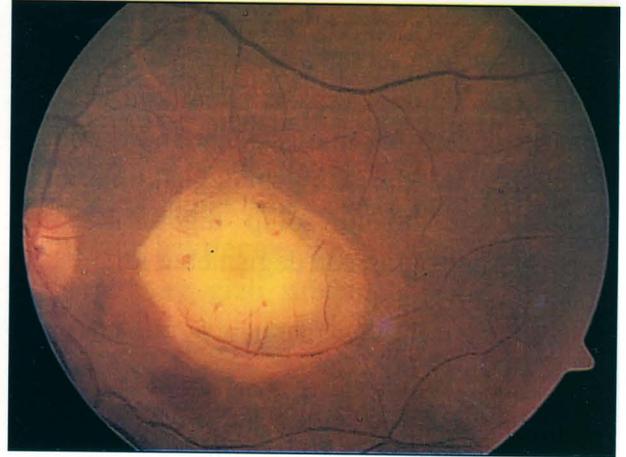
**Resim 2a. (Olgu 7)**  
Tedaviden önce kanamalı subfoveal KNV



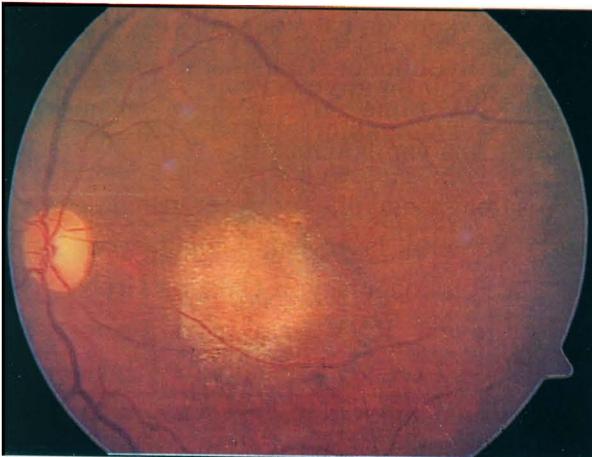
**Resim 2b.**  
FA'de aşikar KNV



**Resim 2c.**  
Tedaviden hemen sonra makulada beyazlaşma



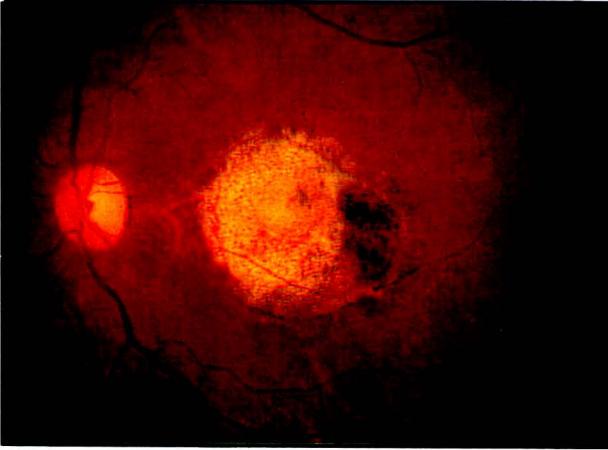
**Resim 2d.**  
Tedaviden 1 hafta sonra makulada arterioller tıkanma ve alttaki kanamada azalma



**Resim 2e.**  
Tedaviden 2 ay sonra makulada nedbe dokusu



**Resim 2f.**  
FA'de makulada hipoflörörens



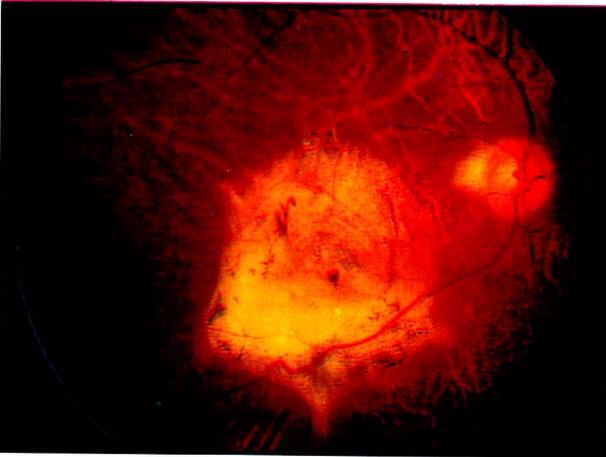
**Resim 2g.**

Tedaviden 15 ay sonra temporal pigmentli nedbe dokusu

Tedavi edilmeyen diğer gözlerin 6'sında geniş diskiform nedbe (Resim 3) (Olgu 7), 1'inde kuru tip değişiklikler izlenirken 1 gözde katarakt nedeniyle fundus değerlendirilemedi. Görme keskinlikleri kuru tip değişiklikler olan gözde 0.4 düzeyinde olup diğerlerinde 20 cmps ve 4 mps arasında değişmekte idi.

## TARTIŞMA

İlk kez 1995'te Oosterhuis ve ark.<sup>16</sup> tarafından tanımlanan transpupiller termoterapi, plak radyoterapinin yeterli olmadığı koroid melanomlarında destekleyici tedavi olarak kullanılmıştır. Daha sonra küçük koroid me-



**Resim 3.**

Tedavi edilmeyen diğer gözde daha geniş nedbe dokusu (Olgu 7)

lanomlarında tek tedavi yöntemi olarak uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir<sup>17</sup>.

Koroid neovaskülarizasyonlarında TTT uygulamasına ait ilk çalışma Reichel ve arkadaşlarına aittir<sup>13</sup>. Bu çalışmada, 15 olgunun gizli subfoveal KNV olan 16 gözünde TTT sonuçları bildirilmektedir. Ortalama 13 aylık izlem sonucunda gözlerin % 19'unda görme keskinliği 2 veya daha fazla sıra artmış, % 56'sında ise değişiklik olmamıştır. Flöresein anjiyografi, optik koherens tomografi ve/veya klinik muayene sonucu gözlerin % 94'ünde ek-sudasyonun azaldığı gösterilmiştir.

Aynı tedavi yönteminin uygulandığı en yeni çalışma ise Newsom ve ark.<sup>14</sup> tarafından rapor edilmiştir. Burada ilk çalışmadan farklı olarak, aşikar KNV'larına da TTT uygulanmış, çalışma grubunu aşikar KNV olan 12, gizli KNV olan 32 göz oluşturmuştur. Tedavinin 6. ayında membranların % 77'si kapanmış, % 7.1'inde nüks görülmüştür. Gizli KNV olan gözlerin % 71, aşikar KNV olan gözlerin ise % 67'sinde görme korunmuş veya artmıştır.

Çalışmamızda, TTT uygulanan 8 aşikar KNV'nun tamamı kapanmıştır. Ortalama 8.4 aylık izlem sonucunda görme keskinliği 6 gözde korunurken (%75), 2 gözde azalmıştır (%25). Olgu sayısı az olmakla birlikte bu sonuçlar Newsom'un çalışmasındaki aşikar KNV grubu ile uyumludur. Çalışmamızda gizli subfoveal KNV olmadığı için diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Yaşa bağlı makula dejeneresansında güncel tedavi yöntemi laser ışık koagülasyonudur. Makula Fotokoagülasyon Çalışma Grubu, aşikar subfoveal KNV'ların argon laser sonrasında % 72 oranda kapandığını ancak görme kayıpları olduğunu bildirmektedir. Atmaca, laser ışık koagülasyonu uyguladığı, eksudatif makula dejeneresanslı 297 gözde, neovaskülarizasyonların kapandığını, görme kes-

kinliğinin gözlerin % 27'sinde arttığı, % 53'ünde ise değişmediğini bildirmiştir<sup>18</sup>.

TTT'de neovasküler dokuda ısı artışı ile hasar oluşmaktadır. Lazer ışık koagülasyonunda lezyoniçi ısı artışı 40° C iken, termoterapide bu artış 4-9° C 'dir. Termoterapide bu artışın daha az olması, orta ve iç retina tabakalarında hasar oluşumunu önlemektedir. Oysa, subfoveal KNV'larının lazer ışık koagülasyonu sonrasında ağır skotomlar oluşabilmektedir. TTT'de, büyük spot çapı ve uzun süreli düşük enerji kullanılarak lezyonların tamamen tedavisi mümkün olmaktadır<sup>13,14</sup>.

İnsanlarda TTT ile tedavi edilen melanomlarda yapılan histopatolojik çalışmalarda TTT ile damariçi trombüs olduğu gösterilmiştir. Bu etki, TTT ile tedavi edilen KNV'larında sızıntı ve kanamanın az olmasını sağlamaktadır. Reichel ve ark.<sup>13</sup>'ün çalışmasında gizli KNV'larına uygulanan TTT sonucu, geç flöresein sızıntısında azalma, fibrovasküler pigment epitel dekolmanında küçülme ve subretinal sıvıda azalma saptanmıştır<sup>13</sup>. Bunun sonucunda da görme keskinliği gözlerin büyük çoğunluğunda korunmuştur. TTT ile KNV'ları hızla nedbe dokusuna dönüşmektedir. Buna bağlı olarak retina altı nedbe ve kalıcı fotoreseptör hasarı önlediği için santral skotom görülmeyecektir. Çalışmamızda gözlerin tamamında 15 gün-1 ay arasında KNV'larında nedbeleşme başlamış, kanama ve eksudalar da hızla kaybolmuştur. Oluşan nedbe dokusu tedavi uygulanmayan gözlerdeki nedbe dokusuyla karşılaştırıldığında, TTT uygulananlarda nedbenin daha küçük olduğu dikkati çekmiştir.

Koroid melanomlarında TTT sonrası, retina arter veya dal tıkanıklığı, retina çekintisi, retina-koroid ve vitreus kanaması ve retina ne-

ovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Korneada nedbe oluşumu, iris atrofisi ve katarakt gibi ön segment komplikasyonları da görülebilmektedir<sup>13</sup>. Koroid neovaskülarizasyonlarındaki TTT uygulamalarında düşük enerji kullanıldığından komplikasyonlar nadirdir. Newsom<sup>14</sup> ve Reichel<sup>13</sup> çalışmalarında komplikasyon görmemişlerdir. Çalışmamızda 4 gözde tedaviden hemen veya 1 hafta sonra mevcut kanamanın yayıldığı görülmüştür. Ancak kısa sürede neovaskülarizasyonun gerilemeye başlamasıyla kanama ve eksudalar kaybolmuştur. Bir gözde tedaviden 1 hafta sonraki kontrolde makulada arterioler tıkanıklıklar izlenmiştir.

Sonuç olarak, subfoveal KNV'larında TTT'nin kısa dönem sonuçları olumsuz gibi görünmekteyse de uzun sürede görme keskinliği korunmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için, daha geniş olgu serilerinde ve gizli subfoveal KNV'larına da uygulanarak karşılaştırmalı çalışmalar yapılması uygundur.

## KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
2. Klein BE, Klein R. Cataract and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100:571-3.
3. Berkow JW. Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984;97:143-7.
4. Freund BK, Yannuzzi LA; Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:205-10.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration : results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-31.
6. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-12.

7. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1991;109:1109-14.
8. Macular photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1986;104:503-12.
9. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alfa 2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. Arch Ophthalmol 1997;115:865-72.
10. Fujikado T, Ohji M, Hayashi A, et al. Anatomic and functional recovery of the fovea after foveal translocation surgery without large retinotomy and simultaneous excision of a neovascular membrane. Am J ophthalmol 1998;126:839-42.
11. Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeink SC, Blacharski PA, Garcia CA. Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. Eye. 2000;14:155-64.
12. Schmidt-Erfuth U, Milier J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization:clinical angiographic examples. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998;236:365-74.
13. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary Thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999;106:1908-14.
14. Newsom RSB, McAlister JC, Saeed M, McHugh JDA. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 2001;85:173-8
15. Berger J. Thermal modeling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation. Lasers Surg Med 1997; 28:109-15.
16. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Keeme HM, Blecker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. Arch Ophthalmol 1995;113:315-21.
17. Shields CL, Shields JA, Cater J et al. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Ophthalmology 1998;105:581-90.
18. Atmaca LS, Özmert E, Gündüz K. Comparisons of photocoagulation treatment in exudative age-related macular degeneration with the Blue-Green argon, green argon and red krypton laser wavelengths. Ophthalmologica. 1993;207:46-54.