

Eksudatif Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresanslarında Lazer Tedavileri

Laser Treatments in Exudative Age-Related Macular Degeneration

Özay ÖZ¹, Özlem YILDIRIM¹

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejeneresansı yaşlı bireylerde ciddi görme kaybı ve geriye dönüşsüz körlüğün en önemli nedenidir. Görme keskinliğindeki azalma koroidal neovaskülarizasyonlardan kaynaklanır. Son yıllara kadar lazer fotokoagülasyon tedavisi, geniş serili, randomize klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş tek tedavi seçeneği idi. Koroidal neovaskülarizasyonların lazer fotokoagülasyon ile tedavisi ciddi görme kaybı riskini azaltabilir. Bununla birlikte lazer fotokoagülasyonun olguların sadece %13-26'sında yararlı olduğu bilinmektedir. Özellikle son yıllarda alternatif tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Fotodinamik tedavi, koroidal neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı makula dejeneresanslı seçilmiş olgularda görme kaybı riskini azalttığı klinik çalışmalarla kanıtlanmış yeni bir tedavi şeklidir. Bu makalede koroidal neovaskülarizasyon güncel lazer tedavileri gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Age related macular degeneration is a major cause of severe visual loss and irreversible blindness in elderly people. Visual acuity loss usually results from choroidal neovascularization. Until recent year, laser photocoagulation was the only treatment option found to be beneficial in large-scale randomized clinical trials. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization can reduce the risk of severe visual acuity loss. However, estimates suggest that laser photocoagulation is applicable to only 13 to 26% of cases. For the past ten years, alternative therapeutic options have been the focus of research. Photodynamic therapy is a new treatments which has been proved in large-scale randomized clinical trials to reduce the risk of vision loss in selected cases of age related macular degeneration with neovascularization. This paper reviews current laser treatments of choroidal neovascularization.

Ret - Vit 2005: 13 : 161-167

Geliş Tarih : 02/11/2004
Kabul Tarihi : 01/02/2005

Received : November 02, 2004
Accepted : February 01, 2005

1- Mersin Üniversitesi Tıp Fakül. Göz Hastalıkları A.D., Mersin, Yrd.Doç.Dr.

1- M.D. Associate Professor, Department of Ophthalmology, Mersin University, School of Medicine, Mersin, Turkey.
ÖZ Ö., ozayoz@mersin.edu.tr
YILDIRIM Ö., dryildirimo@hotmai.com
Correspondence: M.D. Associate Professor Özay ÖZ
Department of Ophthalmology, Mersin University, School of Medicine, Mersin, Turkey.

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), gelişmiş ülkelerde ciddi görme kaybı ve geriye dönüşsüz körlüğün en önemli nedenidir¹⁻⁴. Yaşam kalitesinin dolayısı ile ortalama yaşam süresinin artması ile bu hastalığın prevalansı ve toplum üzerinde oluşturduğu sorun giderek artmaktadır. YBMD'un kuru veya neovasküler olmayan formu, drusen ve atrofi, hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon gibi retina pigment epitel (RPE) bozuklukları ile seyrederken, ıslak veya neovasküler tip olarak da adlandırılan eksudatif tip YBMD'nda ana bulgu koroidal neovaskülarizasyonlardır (KNV)⁵. Eksudatif tip YBMD, bu hastalığın %10 gibi küçük bir bölümünü oluşturmalarına rağmen ciddi görme kaybına sahip (20/200 ve altı) hastaların yaklaşık %90'ı eksudatif forma sahip kişilerdir⁶.

PROFİLAKTİK LAZER TEDAVİSİ

YBMD'nun önlenmesinde etkili bir yöntem olmakla birlikte, çalışmalar bazı risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmıştır⁷⁻¹⁰. Neovasküler olmayan YBMD'lu hastaların %12-20'si eksudatif tipe dönüşmekte ve foveal avasküler zon altına yayıldıkça, ciddi ve geriye dönüşsüz görme kaybı ile sonuçlanmaktadır¹¹⁻¹². Özellikle çok sayıda olan, geniş, konfluan druseler ile fokal hiperpigmentasyonlu gözlerin eksudatif tip YBMD'a gidişte daha fazla riske sahip olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olması ilgiyi drusenler üzerine toplamıştır¹³⁻¹⁴. Yumuşak drusene yönelik profilaktik lazer tedavileri 1994 yılında Figueiroa'nın çalışmasıyla hız kazanmış ve farklı tekniklerin uygulanması ile günümüze kadar süregelmiştir¹⁵⁻²³. Bu çalışmaların bazılarında argon yeşil lazer kullanılırken^{16,18,20,23} bazılarında da diode lazer tercih edilmiştir²¹⁻²².

Lazer fotokoagülasyon sonucu drusenin kaybolmasındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, bilinen drusenin spontan rezolüsyonu^{18,20}, direkt lazerin RPE proliferasyonunu tetikleyerek drusenin makrofaj ve koroidal perisitler tarafından fagositozu^{15,24} ve indirekt olarak da Bruch membranında incelmeye bağlı drusen outflowunun artışı¹⁷ gibi mekanizmalar ile açıklamak mümkündür.

Koroidal neovaskülarizasyonu önleme çalışma grubu, yüksek dansitede profilaktik lazer uygulamalarının drusende azalmaya yol açarken KNV gelişme riskini arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışma grubu, 2003 yılında, 4 yıllık takiplerde lazer tedavinin drusen rezolüsyonu, görme keskinliği ve KNV insidansı üzerine etkilerini araştırmış; görme keskinliğinde değişiklik, kontrast duyarlılık açısından lazer yapılan ve yapılmayan gruplar arasında fark olmadığını, fakat lazer yapılan grupta ilk 18 ayda KNV görülme insidansının oldukça fazla olduğunu bildirmişlerdir²³. Bununla birlikte 30. ayda bu insidansın her iki grupta aynı olduğu ve 24.ayda pek çok drusende rezolüsyon olduğunu gözlemişlerdir. Olk ve ark ise infrared (810nm) diode lazer ile subthreshold değerlerde makular grid fotokoagülasyonun drusen düzeyinde azalma, görme

keskinliğinde artışa yol açtığını ve KNV gelişme riskini arttırmadığını bildirmiştir²¹. YBMD'un komplikasyonlarını önleme çalışma protokolüne uygun olarak yapılan düşük dansitede lazer tedavisinin koroidal kan akımında büyük değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir²⁵.

Tüm bu çalışmalar, düşük intensitede yapılan makular grid lazer fotokoagülasyon tedavilerinin drusen regresyonu sağladığı yönündedir. Fakat lasere bağlı oluşan drusen regresyonunun görme keskinliği açısından yararlı olup olmadığı veya noneksudatif YBMD'li hastalarda KNV insidansını azaltıp azaltmadığı konusu geniş ve uzun takipli serilere ihtiyaç gösteren bir konudur.

KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUNDA KLASİK LAZER TEDAVİSİ

Lazer fotokoagülasyon, 1980'li yıllardan günümüze kadar geniş, randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmiş bir tedavi şekli olup, KNV'in tümüyle destrüksiyonu prensibine dayanmaktadır. Tüm yapılan çalışmalarda ana komponentler görme keskinliği, Fundus Floresein Anjiyografide (FFA) KNV'in kompozisyonu, KNV'in boyutu ve KNV'un makulaya göre lokalizasyonudur. Lazer fotokoagülasyonun özellikle iyi sınırlı ektrafoveal ve jukstafoveal yerleşimli KNV'larda yararlı olduğu bilinmektedir.

Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu (MPS), lazer fotokoagülasyon tedavisinin ektrafoveal KNV'li gözlerde, tedavi edilmeyen gözlerle karşılaştırıldığında görme kaybı riskini azalttığını bildirmiştir (Resim 1). Tedaviden 1 yıl sonra 6 sıra ve üzerindeki görme kaybı oranı; tedavi edilen gözlerde %24 iken, tedavi edilmeyen gözlerde %41'dir. Üçüncü yıl sonunda bu oranlar sırası ile %45 ve %63'dür²⁶⁻²⁸. MPS grubu 5 yıllık takiplerde; tedavi edilen ektrafoveal KNV'li YBMD'lı gözlerde ortalama görme kaybını 5.2 sıra, tedavi edilmeyen gözlerde ise 7.1 sıra olarak bildirmiştir. Jukstafoveal KNV'lar için ise 5 yıllık takipler sonunda; 6 sıra ve daha fazla görme kaybı oranı tedavi edilen YBMD'lı gözlerde %52, tedavi edilmeyen gözlerde ise %61'dir²⁹. Bir başka çalışmada ise hem tedavi edilen hem de tedavi uygulanmayan sistemik hipertansiyon tanısı almış jukstafoveal KNV'lu veya FAZ'ın içine uzanan hemoraji ve/veya bloke floresans olan hastaların, hipertansif olmayan hastalara göre daha fazla görme kaybına sahip olduğu bildirilmiştir³⁰. Foveal avasküler zon hudutları içinde yer alan subfoveal yerleşimli KNV'ların doğal gidişi oldukça kötüdür. İlk görmesi 0.1 ve daha iyi olan subfoveal KNV'lı olguların 3 ay içinde %44'ü, 21 ay sonra ise %70'i 0.1 ve daha kötü bir görme seviyesi ile karşı karşıya kalmaktadır³¹. Bu doğal gidiş gizli ve PED'li olgularda ise daha kötüdür. Subfoveal KNV'lara lazer uygulandığında 6 sıra ve üzerindeki görme kaybı oranı % 22, tedavi edilmeyen grupta ise % 47 olarak bildirilmiştir¹². Uzun dönem takiplerde 1 disk çapından (MPS DÇ≤1) küçük lezyonu olan ve görmesi zayıf hastaların en iyi sonuçları verdiği, büyük lezyon ve iyi görme keskinliğine sahip hastaların yarısının ise lazer

fotokoagülasyon sonunda 6 sıra ve üzerinde görme kaybına uğradıkları bildirilmiştir³². Burada dikkati çeken nokta subfoveal membranlara lazer fotokoagülasyon uygulandıktan hemen sonra ortalama 3 sıra gibi görme keskinliğinde ani bir azalma olmasıdır. Fakat uzun dönem sonuçlara bakıldığında görme keskinliği, okuma hızı ve kontrast duyarlılık tedavi edilmeyen gruba göre daha iyidir. Tedavinin faydası, lezyonun çapı büyüdükçe ve başlangıçta düşük bir görme keskinliği varsa azalmaktadır. Özellikle 3.5 MPS disk çapından büyük membranlara lazer uygulandığında çok az miktarda perifoveal reseptör kalacağından sonuçlar iyi olmamaktadır³³. Bu nedenle tedavi edilmemiş olup 3.5 MPS disk çapından büyük ve sınırları belli olmayan KNV'lar ile rekürren KNV tanısı almış, yeni ve eski lazer skarları 6 MPS disk çapından büyük olan ve FAZ'ın merkezinden 1500µ'luk alan içinde sağlam retina dokusu içermeyen olgular çalışma protokolünden çıkarılmıştır³².

Lazer FK sonrası ilk 6 hafta içinde persistant KNV veya 6 hafta sonra nüks KNV görülmesi görme keskinliğinin azalmasına katkıda bulunan ana nedenlerdir^{28,34}. Beş yıllık takiplerde ektrafoveal KNV'li hastaların %54'ünde nüks gözlenirken, subfoveal lezyonların %50'sinde persistan veya nüks KNV gözlenmiştir^{28,35}. Bu gözlerin de yaklaşık yarısında tekrar lazer fotokoagülasyon tedavisi için uygun olmamaktadır³⁵. Jukstafoveal lezyonlarda ise %32 persistans, %42 nüks oranları bildirilirken, lezyonların foveal kenardan daha fazla nüks ettiği göz önüne alındığında 5 yıl içinde FAZ merkezini tutma olasılığı %78'dir²⁹.

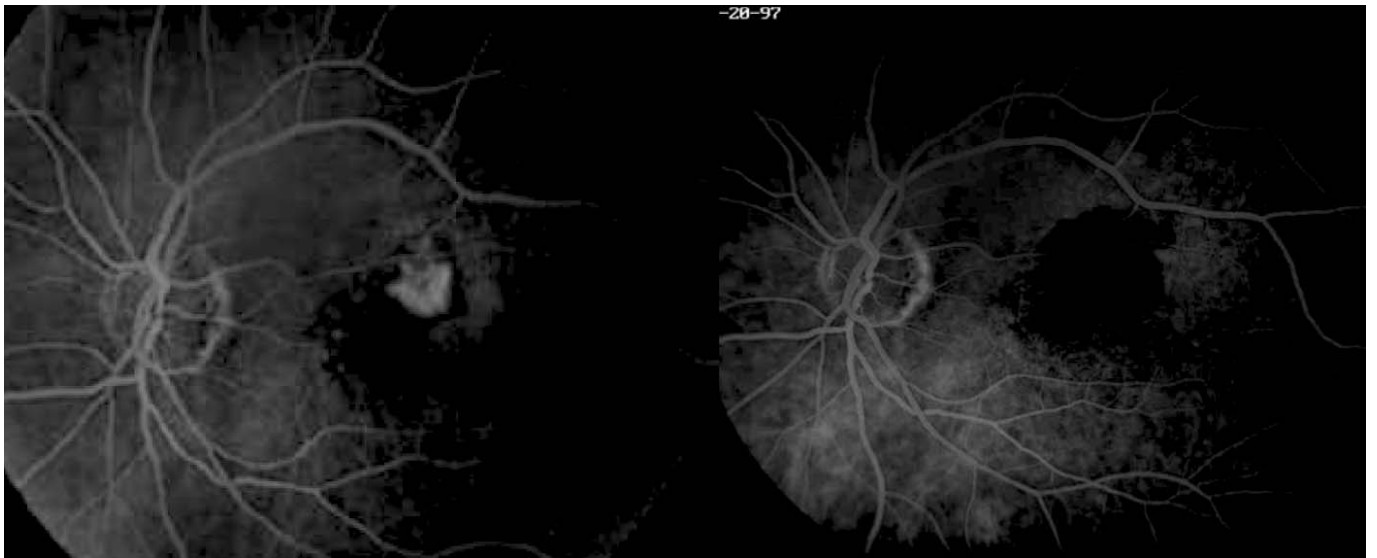
Son yıllara kadar, lazer fotokoagülasyon tek tedavi seçeneği gibi gözükürken, olguların yalnızca %13-26'sına uygulanabilir olması³³, özellikle subfoveal membranlarda retina ve RPE'de irreversible hasara yol açarak santral görme alanında absolu skotomlara neden olması alternatif terapatik yaklaşımları araştırmaya yöneltmiştir.

BESLEYİCİ DAMARA LAZER TEDAVİLERİ

YBMD'a sekonder KNV'nin besleyici damarına yönelik lazer FK tedavi seçeneklerinden birisidir³⁶. Besleyici damarın bulunması ve kaç adet besleyici damarın tedavi edilmesi gerekli olduğu bu protokolda can alıcı noktadır. Konfokal lazer oftalmoskop ve dinamik indosiyanın yeşil anjiyografi ile besleyici damarın gösterildiği 37 hastanın ektrafoveal besleyici damarına lazer FK uygulandığında 26'sında(%70) tamamen düzleme görülürken, 11 gözde (%30) persistans ve nükslerden dolayı bulgulara kötüleşme ve stabil kalma gözlenmiştir³⁷. Bu konuda yapılan çalışmalardan birisi de, daha sonraki bölümde bahsedilecek olan fotodinamik tedavinin besleyici damarların görünümünü kolaylaştırdığı yönündedir. fotodinamik tedaviden önce 156 gözden %22.4'ünde besleyici damarın gösterildiği bir seride, fotodinamik tedavi sonrası persistan kalan 133 gözün %84.2 'sinde besleyici damarın daha belirgin gözlendiği bildirilmiştir³⁸. Tedavi bölgesinde koroidal akımın azalması ve anjiyografik olarak daha net bir görüntü alınması, besleyici damarların daha iyi görünmesini sağlamaktadır.

TRANSPUPİLLER TERMOTERAPİ

Transpupiller termoterapi (TTT), modifiye lazer kullanarak pupilla yolu ile koroid ve RPE'e ısı enerjisinin ulaştırılması tekniğine dayanır. TTT, geniş spot boyutlu, düşük radyasyona ve uzamış etki zamanına sahip, 810nm dalga boyunda infrared diode lazer fotokoagülasyon protokolüdür. Diode lazer, ksantofil ve hemoglobün pigmentleri tarafından çok düşük absorpsiyonu, sinir lifleri tabakasında minimal hasar oluşturması ile preretinal ve subretinal hemorajilerde tedaviye olanak sağlaması sonucu başlıca absorbe edildiği koroid tabakasındaki lezyonlarda etkili olmaktadır. Gizli KNV'larda potansiyel bir kullanıma sahip olan TTT, fotodinamik tedaviye göre fotosensitize



Resim 1: Ektrafoveal yerleşimli KNV'nun lazer FK öncesi ve sonrası FFA görünümü.



Resim 2: Fotodinamik tedavi laser cihazı ve infüzyon sistemi.

boyaların komplikasyonu olmaması ve ucuz bir prosedür olması gibi avantajlara sahiptir. Hedef dokuda $10C^{\circ}$ gibi orta derecede intralezyonel ısı artışına yol açarken, bu konvansiyonel lazer tedavisinde $40 C$ kadardır³⁹. Özellikle subfoveal KNV'larda TTT'ye göre argon lazerde daha büyük skotom ve rekürrens oranları ile karşılaşılmaktadır.

TTT'de etki mekanizması tam olarak açıklık kazanmamakla birlikte, intravasküler tromboz ana mekanizmadır. Lazere maruz kalan dokulardan salınan sitotoksik serbest radikaller vasküler kapanmayı uyarmaktadır. Oftalmolojide ilk olarak koroid melanomlarının tedavisinde^{40,41} kullanılmaya başlayan TTT, daha sonra YBMD'li hastalarda gizli subfoveal KNV'ların tedavisinde uygulanmaya başlanmış, yan etki görülmesizin KNV'ların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir⁴². Gizli subfoveal KNV'li 15 hastanın 16 gözüne TTT uygulandığında hastaların %94'ünde klinik ve anjiyografik iyileşme gözlenmiştir. Newson ve ark ise hem gizli hem de klasik membranlarda anjiyografik olarak kapanmayı sırası ile %67 ve % 71 olarak bildirmişlerdir⁴³. Fakat bu çalışmalarda hasta sayıları çok azdır. Randomize, geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. TTT'nin rolü ve tam doku etkisini açıklayabilecek kontrollü klinik çalışmalardan birisi olan TTT4CNV çalışmasının sonuçları 2004 yılı sonlarında açıklanmış; gizli KNV'larda 2 yıllık takiplerde etkisiz olduğu gözlenmiştir.

FOTODİNAMİK TEDAVİ

Subfoveal KNV'larda lazer fotokoagülasyonun etkilerinin sınırlı olması, bu hastalığın sonlanımını olumlu yönde değiştirebilmek için yeni tedavi modellerini ortaya çıkarmıştır. Bunlardan birisi de Verteporfin (Benzoporphyrin derivative monoacid A, BPD-MA Visudyne; CIBA Vision Corp, Duluth, Ga) ile fotodinamik tedavidir. Bu tedavide, fotosensitize bir ilaç olan verteporfin intravenöz olarak enjekte edilmektedir. Verteporfin, herhangi bir termal hasara (fotokoagülasyon) yol açacak kadar güçlü olmayan ve verilen ilacın absorpsiyon pikine uygun dalga boyundaki bir lazer kaynağından gelen ışık ile aktive olmaktadır (Resim 2). Bu aktivasyon sonucu hücresel yapılara zarar verebilen singlet oksijen ve reaktif oksijen ara ürünleri oluşmaktadır. Deneysel çalışmalarda, ışık ile aktive olan verteporfinin çevre dokulara, üzerindeki retina ve altındaki koroide belirgin bir zarar vermeden, KNV içindeki damarları selektif olarak tıkayabildiği gösterilmiştir⁴⁴. Klinikopatolojik çalışmalarda vasküler tıkanıklık, thrombus oluşumu ve endotelial hücre hasarı gözlenmiştir⁴⁵. KNV membranı tedavi edici özelliğinin yanında, görme alanında parafoveal fonksiyonlarda ve multifokal elektoretinogramlarda düzelme gözlenmiştir⁴⁶.

Vücutta hızlı dağılım gösteren ve 5-6 saatlik yarılanma ömrü olan verteporfin, 689 nm (kırmızı ışık) de pik yapan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. İnce kan tabakası, sıvı, melanin ve fibrozise penetre olabilen non-termal diode lazer ile aktive edilir⁴⁷ Yirmidört saat içinde vücuttan temizlenir. Enjeksiyondan 2 saat sonra retinanın dış katlarında görülmez⁴⁸.

İlk klinik çalışmalarda, 609 hastanın dahil edildiği ve iki randomize klinik çalışmanın bir yıllık sonuçlarının bildirildiği TAP raporu 1'de; verteporfin tedavisinin görme kaybı riskini plaseboya göre azalttığı, kontrast duyarlılık ve floresein anjiyografik sonuçların plasebo ile tedavi edilenlere göre daha iyi olduğu, özellikle klasik KNV alanının tüm lezyon alanının %50 veya daha fazlasını kapladığı lezyonlarda anlamlı düzeyde tedaviden yarar sağlandığı bildirilmiştir⁴⁹. Bu çalışmada elde edilen yararlı sonuçların bir yıldan daha uzun sürüp sürmeyeceğini belirlemek için aynı çalışma grubu iki yıllık sonuçları açıklamıştır. TAP raporu 2'de baskın olarak subfoveal klasik KNV'lu hastalarda verteporfinin görme keskinliği açısından sağladığı yararların iki yıl boyunca güvenli bir şekilde devam ettiği ancak minimal olarak klasik subfoveal lezyonların bulunduğu YBMD'li hastalarda verteporfin tedavisini önerilmesi için hala yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir⁵⁰. Birinci yıldaki ortalama tedavi sayısı 3.4 iken ikinci yıldaki tedavi sayısı ise 2.2 olmuştur. 2001 yılında yayınlanan VIP raporu No:1 ise patolojik myopiye bağlı subfoveal KNV'larda bir yıllık sonuçları vermiş; verteporfinin hem klasik hem de minimal klasik KNV hakimiyetinin olduğu YBMD'li hastalarda görme keskinliğini koruduğu veya arttırdığını bildirmiştir⁵¹. Avrupa ve Kuzey Amerika'dan 28 Göz merkezinin sonuçlarını sunan bu çalışma grubu YBMD'a sekonder olarak gelişen, klasik KNV'un olmadığı, gizli

KNV'lu olgularda, verteporfinin orta ve ciddi görme keskinliği kaybını önemli derecede azalttığını, 4 disk çapı veya daha küçük KNV'lu hastalar ile görme keskinliğinin Snellen eşeli ile 20/50 veya daha az olan hastaların tedaviden daha fazla yarar sağladığını bildirmiştir⁵². TAP çalışma grubu, 3 nolu raporlarında verteporfin ile tedavi edilen YBMD'li hastalarda başlangıçtaki lezyon kompozisyonunun görme sonuçlarını nasıl etkilediğini araştırmışlar; klasik hakimiyetinin olduğu lezyonlarda, tedavi grubunda görme keskinliği sonuçlarının daha iyi olduğunu, gizli KNV olmayan klasik KNV hakimiyetli olgularda sonuçların başlangıçta görme keskinliğinde kötüleşme olması ve küçük lezyonlar olmasına rağmen, gizli KNV'lu klasik hakimiyetli olan olgulara göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir⁵³. Başka bir çalışmada da verteporfin ile tedavi edilen, hem klasik hakimiyetinin olduğu KNV'lu hastalar hem de minimal klasik KNV'lu hastalarda, plasebo verilen gruba göre kontrast duyarlılık testlerinin çok daha iyi olduğu bildirilmiştir⁵⁴. TAP çalışma grubu daha önce yaptığı ve 2 yıllık sonuçların elde edildiği çalışmalardan sonra, üç yıllık sonuçları bildirmiş; 24. ay ile 36. ay arasında görme keskinliği sonuçları arasında çok az farklılık olduğu gözlenmiş ve 24. aydaki muayeneden başlayarak 36. aydaki muayeneye kadar ortalama 1.3 tedavi uygulanmıştır⁵⁵. Ek tedavi ile daha ileri görme kaybı riskinin azaltılabileceği kanısına varılmıştır. Fakat bu çalışmaya başlangıçta katılan hastaların ancak 1/3'ü katılabilmiş ve ayrıca tedavi uygulanmayan bir grup ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Fotodinamik tedavi kullanıma girmeden önceki yıllarda laser FK ile tedavi edilen 1000 YBMD'li hastanın yapılan retrospektif analizlerinde; subfoveal KNV mevcut olan 392 hastanın (256 klasik KNV, 136 gizli KNV) sadece 17'sine laser fotokoagülasyon uygulandığı, bu hastaların TAP raporlarına göre değerlendirildiğinde ise 171'inin verteporfin tedavisine uygun oldukları gözlenmiştir⁵⁶.

TAP ve VIP çalışmalarına katılan araştırmacılar ile verteporfin ile tedavide klinik tecrübeye sahip uzmanlar YBMD veya diğer nedenlere bağlı KNV'ların tedavisinde fikir birliğine varmak için 2000 ve 2001 yıllarında yuvarlak masa toplantılarında biraraya gelerek bir rehber yayınlamışlardır⁵⁷. Bu rehber hasta seçimi, tedavi, tedavinin tekrarı ve takip konularını içermektedir. Bu rehber göre;

1. Lezyon yapısı klasik hakimiyetli KNV'lu veya klasik KNV içermeyen gizli KNV'lu YBMD'na sekonder hastalar,
2. Subfoveal lokalizasyonlu veya klasik lazer fotokoagülasyon uygulandığı zaman foveanın merkezide etkilenecek olan, fovea merkezine çok yakın membranlar.
3. Etiyoloji ne olursa olsun, tedavi görmediği takdirde sonuçlar tedavi almalarına göre kötü olacak hastalar
4. Küçük boyutlu KNV'lu ve düşük görme keskinliği düzeyine sahip gizli KNV'lu hastalarda iyi sonuçlar

alınmakla birlikte, 4 disk çapından daha büyük gizli KNV'lu hastalarda eğer görme keskinliği çok azalmışsa (yaklaşık 20/50 veya daha az) fotodinamik tedavi uygulanabilir.

5. Hasta yaşı, sistemik arteriyel hipertansiyon, FAZ'ın merkezine uzanmayan önceki lazer fotokoagülasyon uygulamaları, subfoveal lezyonun optik sinire doğru uzandığı olgular (tedavi spotu optik sinire 200 mikrondan daha yakın olmamalı) kontraendikasyon oluşturmamaktadır.
6. FFA çekildikten sonraki 1 hafta içinde tedavi uygulanmalıdır.
7. İlk tedavi veya tedavi tekrarlarından sonra hastalar her 3 ayda bir takip edilmelidir.
8. Floresein sızıntısı görülen olgularda tedavi 3 ayda bir tekrarlanmalıdır.
9. Floresein sızıntısı yok ise olgular ilk 2 yıl boyunca her üç ayda bir takip edilmelidir.
10. Hastalar 48 saat direkt güneş ışını veya parlak oda ışığından kaçınılmalı, eğer damar dışına sızıntı olmuşsa 48 saat geçene kadar veya ödem ve renk değişikliği kaybolana kadar direkt ışıktan korunmalıdır.

Verteporfin ile tedaviye başlamadan önceki lezyon boyutu ve görme keskinliğinin, üç farklı lezyon komponentinin (klasik hakimiyetli, minimal klasik, klasik KNV içermeyen gizli) tedavisine etkileri araştırıldığında; her üç komponentte de küçük lezyonlardaki görme kaybının daha az olduğu gözlenmiştir. Lezyon boyutlarının minimal klasik ve klasik KNV içermeyen gizli membranlarda klasik hakimiyetli membranlara göre daha büyük olduğunun gözlendiği bu çalışmada özellikle minimal klasik ve klasik KNV içermeyen gizli KNV'lu olgularda lezyon boyutunun önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Başlangıçtaki görme keskinliği ile tedavi sonucu arasındaki ilişkinin lezyon komponentlerine göre önemli olmadığı bildirilmiştir⁵⁸.

2004 yılında daha önceki TAP ve VIP çalışmalarına benzer dizaynda hazırlanmış, çok merkezli, randomize, 948 YBMD hastasının dahil edildiği, başka bir çalışmada da verteporfinin güvenli profiline dikkat çekilmiştir⁵⁹.

Tüm çalışmalarda fotodinamik tedaviden sonra retinal ve koroidal değişiklikleri göstermek için optik koherens tomografi(OCT), floresein anjiyografi ve indosiyenin yeşil anjiyografiden yararlanılmıştır. Özellikle OCT, tedavi sonrası retina içinde ve altında sıvı birikimini, nüks varlığını, retina kalınlığını değerlendirmede önemli bilgiler vermektedir⁶⁰⁻⁶¹.

Verteporfin ile tekrar tedavi alan hastaların büyük kısmı, ilk tedaviyi takiben ilk yıl içinde tedavi alan hastalardır. Tedavi sonrası herhangi bir tip KNV'dan sızıntı varlığında ve ilk tedavide ciddi yan etki görülmediği durumlarda her tedavi her üç ayda bir tekrarlanmaktadır.

Bu çalışmalarda dikkati çeken başka bir nokta, verteporfinin yan etkileridir. Plasebo verilen hastalar ile

karşılaştırıldığında, verteporfin alan hastaların bir kısmında görme bozuklukları, enjeksiyon bölgesinde yan etkiler (ağrı, ödem, hemoraji, enflamasyon), geçici fotosensitivite reaksiyonları ve infüzyona bağlı sırt ağrısı gözlenmiştir. Görme bozukluğu geçici olup, hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Fotodinamik tedaviden sonra akut inflamatuvar yanıt ve iskemik değişikliklere bağlı olarak retina fonksiyonlarında geçici azalma olmaktadır. Multifokal ERG'de yanıt amplitüdlerinde azalma ve latans piklerinde gecikme ile bu geçici retinal fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir⁶². Enjeksiyon ekstrevasyonu önlemek için antekubital vene yapılmalıdır. Ekstrevasyon olmasa bile hastalar 48 saat güneş ışığına ve parlak oda ışığından kaçınılmalıdır.

Verteporfinin KNV de kullanılmaya başlamasından sonra, gerek YBMD gerekse de KNV görülen diğer retinal hastalıklarda kullanmak için birkaç fotodinamik ajan üzerinde çalışmalar başlamıştır. Tin Etil Etiopurpin (Purlytin™) bunlardan birisi olup kimyasal yapısı verteporfine benzer, fakat farklı yan etkilere sahiptir ve 542 nm dalga boyunda aktive olur. Randomize veriler henüz yoktur. 50 yaşın üstünde, 3000µ'dan küçük subfoveal membranlı YBMD'li hastalarda Faz III çalışmalar devam etmektedir. Motexafin Lutetium (Optrin™) ise 732 nm'de aktive olan, suda çözünen bir ilaç olup faz I ve II klinik çalışmalar tamamlanmıştır. Mono L-aspartil Klorin e6(NPe6 or MACE), Kloroalüminyum Sülfonat Fitalosiyinin(AIPcS4) ve ATX-S10 insanlar üzerinde henüz klinik çalışmaların mevcut olmadığı ajanlardır.

Verteporfin ile fotodinamik tedavi, YBMD ve diğer retinal hastalıkların tedavisinde halen devam eden çalışmaların ışığı altında umut vermeye devam etmektedir. İleriki yıllarda KNV tedavisinde halen devam eden antiangiyojenik tedavi çalışmalarının sonuçlarının da alınması ile kombine tedavilerin uygulanması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

- Ferris FL: III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118: 132-151
- Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
- Vinderling JR, Dielemans I, Hoffman A, et al.: The Prevalence of age related macular degeneration in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102: 205-210
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al.: An international classification and grading system for age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39: 367-374
- Gass JDM.: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63: 617-664
- Klein R.: Epidemiology In:Berger JW, Fine SL, Maguire MG, editors. Age-related macular degeneration St. Louis. Mosby: 1999;69-80
- Gass JD.: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973;90:206-217
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al.: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104: 7-21
- Macular Photocoagulation Study Group.: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:741-747
- Prenner JL, Rosenblatt BJ, Tolentino MJ, et al: CNVPT Research Group.Risk factors for choroidal neovascularization and vision loss in the fellow eye study of CNVPT. *Retina*. 2003;23:307-314
- Holz FG, Wolfensberger TJ, Piquet P et al.: Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101: 522-528
- Macular Photocoagulation Study Group.: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-1209
- Smiddy WE, Fine SL.: Prognosis of patients' bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984;91:271-277
- Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447
- Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J.: Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina*. 1994;14:391-396
- Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, et al.: Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina*. 1997; 17:378-384.
- Little HL, Showman JM, Brown BW.: A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology*. 1997;104:623-631
- Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmol* 1998;105:11-23
- Ho AC, Maguire MG, Yoken J, et al.: Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1999; 106:1367-1373.
- The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Choroidal neovascularization in the Choroidal Neovascularization Prevention Trial. *Ophthalmol*. 1998;105:1364-1372
- Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, et al.: Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study.*Ophthalmology*. 1999;106:2082-2090
- Rodanant N, Friberg TR, Cheng L, et al.: Predictors of drusen reduction after subthreshold infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation for nonexudative age-related macular degeneration.*Am J Ophthalmol*. 2002;134:577-585
- Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group.: Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial.*Ophthalmology*. 2003;110:971-978
- Gass JD.: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1973;90:206-217
- Figueroa M, Schocket LS, DuPont J, et al.: Effect of laser treatment for dry age related macular degeneration on foveolar choroidal haemodynamics. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:792-795
- Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: Results of a randomized clinical trial.*Arch Ophthalmol*. 1982;100:912-918.
- Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:694-701
- Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114
- Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularisation. Three-year results from randomized clinical trials. Five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-509

30. Macular Photocoagulation Study Group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824
31. Guyer DR, Fine SL, Maguine MN, et al.: Subfoveal choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986;104:702-705
32. Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994;112:480-488
33. Freund KB, Yanuzzi LA, Sorenson JA.: Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:786-791
34. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:825-831
35. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994 Apr;112(4):489-499
36. Staurengi G, Orzalesi N, La Capria A, et al.: Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitiation using dynamic indocyanine green angiography *Ophthalmology* 1998;105:2297-2305
37. Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T.: Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-669
38. Piermarocchi S, Lo Giudice G, Sartore M.: Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;133:572-575
39. Mainster MA, Reichel E.: Transpupillary thermotherapy (TTT) for age related macular degeneration: Long-Pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic surg lasers* 2000;31:359-373
40. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeke-Kemme HM.: Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:315-321
41. Shields CL, Shields JA, DeP Potter P et al.: Transpupillary thermotherapy in the management of koroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1996;103:1642-1650
42. Reichel E, Berrocal AM, Ip M: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106:1908-1914
43. Newsom RSB, McAlister JC, Saeed M et al.: Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:173-178
44. Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al.: Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113:810-818
45. Ghazi NG, Jabbour NM, De La Cruz ZC et al.: Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy. *Retina*. 2001;21:478-486
46. Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B.: Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. *Am J Ophthalmol* 2002;109:1788-1792
47. Schmidt-Erfurth U, Hasan T.: Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214
48. Haimovici R, Kramer M, Miller JW, et al.: Localization of lipoprotein delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Curr Eye Res* 1997;16:83-90
49. 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 results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345
50. 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
51. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of randomized clinical trials-VIP Report No.1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852
52. 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;131:541-560
53. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age related macular degeneration. Additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP Report No. 2 *Arch Ophthalmol* 2002;120:1443-1454
54. Rubin GS, Bressler NM and the treatment of Age-Related macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.: Effects of verteporfin therapy on contrast sensitivity. Results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation- TAP Report No. 4 *Retina* 2002;22:536-544
55. 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 open label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report No. 5 *Arch Ophthalmol* 2002;120:1307-1314
56. Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME.: Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina* 2000;20:325-330
57. Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants; Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators; Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina*. 2002;22:6-18.
58. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study groups: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-418
59. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy and Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Report no. 4. *Retina* 2004;24:1-12
60. Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, et al.: Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:566-576.
61. Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, et al.: Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina*. 2003;23:159-165.
62. Lai TY, Chan WM, Lam DS.: Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:826-833