

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Koroid Neovasküler Membranların Tedavi Öncesi ve Sonrası Otoflöresans Özellikleri*

Autofluorescence Characteristics of Choroidal Neovascular Membranes in Age Related Macular Degeneration Before and After Treatment

Elçin SÜREN¹, Figen BATIOĞLU², Emin ÖZMERT²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejeneresansında koroid neovasküler membranların (KNV) otoflöresans paternlerini belirlemek, tedavi (fotodinamik ve/veya intravitreal anti VEGF) sonrası membranlardaki otoflöresans değişimlerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejeneresansı nedeniyle izlenen ve takipleri süresince otoflöresans görüntüleri kaydedilen 43 hastanın 50 gözü çalışma kapsamına alındı. Fundus flöresein anjiyografi ve indosiyenin yeşili anjiyografi bulguları eşliğinde koroid neovasküler membranlar klasik ve gizli olmak üzere sınıflandırıldı. Tedaviden bağımsız olarak membranların takiplerdeki otoflöresans özellikleri incelendi.

Bulgular: Elli gözün 20'inde klasik, 3'ünde baskın klasik, 5'inde minimal klasik, 22'sinde gizli KNV bulunuyordu. Klasik ve baskın klasik KNV'lerde flöresein anjiyografiye uyan alanda hipootoflöresans mevcuttu. Minimal klasik ve gizli tipte KNV'lerde otoflöresans paterni ise değişken fokal hipo-hiper otoflöresans özellikteydi. Koroid neovasküler membran komponentine eşlik eden kistoid makula ödemi tüm gözlerde artmış otoflöresans olarak izlendi. Tedavi sonrası takiplerde klasik KNV'lerde lezyonda küçülme ile birlikte hipootoflöresansta küçülme ve sınırlarında belirginleşme dikkati çekti. Gizli KNV'lerde ise takip süresince olgular arasında homojen olmayan farklı fundus otoflöresans paternleri izlendi.

Sonuç: Koroid neovasküler membranların aktivitesinin ve tipinin belirlenmesi yaşa bağlı makula dejeneresanslı olguların takibinde ve tedavi şeklinin belirlenmesinde önemlidir. Otoflöresans görüntüleme tekniği bu amaçla kullanılabilir. Ancak membranların otoflöresans özelliklerinin daha iyi tanımlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroid neovasküler membran, otoflöresans.

ABSTRACT

Purpose: To determine the autofluorescence patterns of choroidal neovascular (CNV) membranes in age related macular degeneration, and to evaluate the autofluorescence changes after treatment (photodynamic therapy and/or intravitreal anti-VEGF).

Materials and Methods: Fifty eyes of 43 patients with age related macular degeneration whose autofluorescence images were recorded were included in the study. Choroidal neovascular (CNV) membranes were classified as classic and occult CNVs by fundus fluorescein angiography and indocyanine green angiography. The changes in the autofluorescence patterns of the membranes during the follow up period were observed independently from the treatment modality.

Results: Twenty of the 50 eyes had classic, 3 predominantly classic, 5 minimally classic, and 22 occult choroidal neovascularization. Classic and predominantly classic membranes on fluorescein angiography showed hypoauflorescence. Minimally classic and occult membranes showed variable focal hypo/hyperautofluorescence patterns. Cystoid macular edema accompanying choroidal neovascular membrane represented increased autofluorescence in all eyes. After the treatment, classic CNV lesions became smaller and they had decreased autofluorescence. During the follow up, nonhomogeneous, different fundus autofluorescence patterns of occult CNVs were determined.

Conclusion: To determine the activity and type of CNV is important for follow up and assessment of treatment modality. For this purpose, autofluorescence imaging can be a useful and noninvasive method. Further investigation is needed to determine the CNV autofluorescence features.

Key Words: Age related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, autofluorescence.

Ret-Vit 2009;17:120-124

Geliş Tarihi : 10/03/2009

Kabul Tarihi : 14/04/2009

Received : March 10, 2009

Accepted : April 14, 2009

* Bu çalışma TOD 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
1- Ankara Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Asist. Dr.
2- Ankara Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D. Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
SÜREN E., elcin_baskan@yahoo.com
2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert@superonline.com

Correspondence: M.D., Elçin SÜREN
M.D. Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Koroid neovasküler membranlar (KNV), yaşa bağlı makula dejeneresanslı (YBMD) olgularda görme kaybının en önemli nedenidir.¹ Bu membranlar koryokapillarısten kaynaklanan neovasküler dokunun Bruch membranındaki bir defekten, retina pigment epiteli (RPE) altına veya subretinal mesafeye ilerlemesi sonucu gelişir. Retina ve RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanına neden olur. Hastalık sürecinde lezyon büyüdükçe RPE ve fotoreseptör dejenerasyonu meydana gelir. Retina pigment epitelinde lipofuskinin artmasının KNV gelişimindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır. Flöresein anjiyografi (FA) bulgularına göre koroid neovaskülarizasyonları, klasik (erken fazlarda iyi sınırlı hiperflöresans, geç fazlarda KNV sınırlarında artan sızıntı) ve gizli (fibrovasküler pigment epitel dekolmanı veya kaynağı belirsiz geç sızıntı) olarak ikiye ayrılır. Histopatolojik çalışmalar göstermiştir ki, çoğu klasik membran retina pigment epitelinin içerisinden subretinal boşluğa doğru büyüme gösterirken, gizli membranlar RPE altında kalmaktadır.¹⁻³

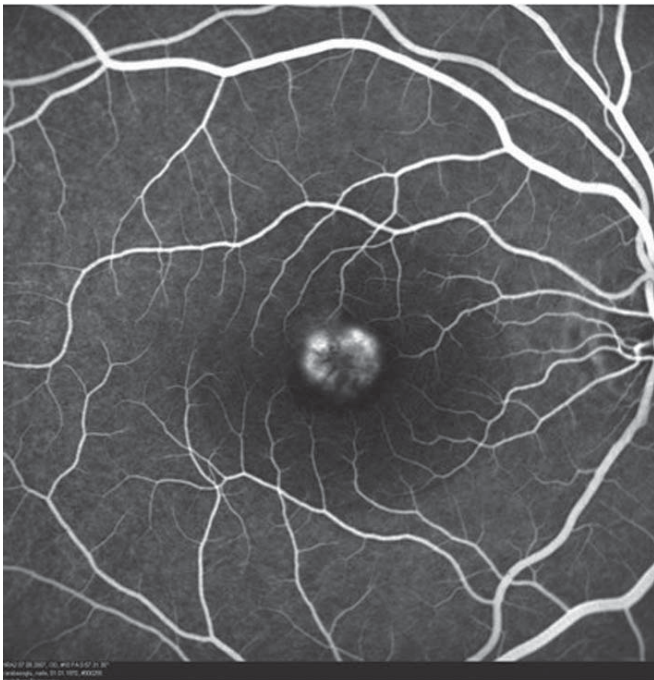
Fundus otoflöresansı (FAF) esas olarak RPE'deki lipofuskinden kaynaklanmakta olup tarayıcı laser oftalmoskoplarla otoflöresans görüntüleri elde edilebilmektedir.¹ Çalışmalarda klasik ve gizli KNV olan gözlerde farklı otoflöresans görünümüleri tanımlanmıştır.^{1,2} Klasik membranlarda lezyona bağlı daha homojen bir hipootoflöresan patern tanımlanırken, gizli membranlarda fokal artmış-azalmış otoflöresan sinyaller izlenmektedir. Klasik membranlar daha hızlı görme kaybına neden oluyorsa da farklı tedavi yöntemlerine daha iyi cevap veriyor gibi görünmektedir.¹⁻³ Çalışmalarda koroid neovasküler membranlara uygulanan fotodinamik tedavinin (FDT) klasik membranların sınırlarında belirginleşmeye,

gizli membranlarda ise artmış otoflöresansa neden olduğu gösterilmiştir.⁴

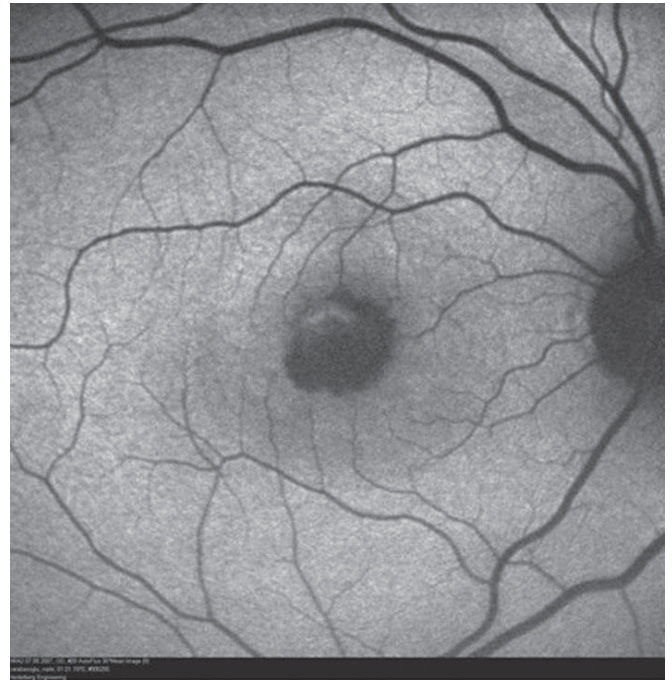
Bu çalışma, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan olgularda koroid neovasküler membranların otoflöresans özelliklerini belirlemek ve tedaviden (intravitreal anti-VEGF ve/veya fotodinamik tedavi) sonra otoflöresans paternlerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

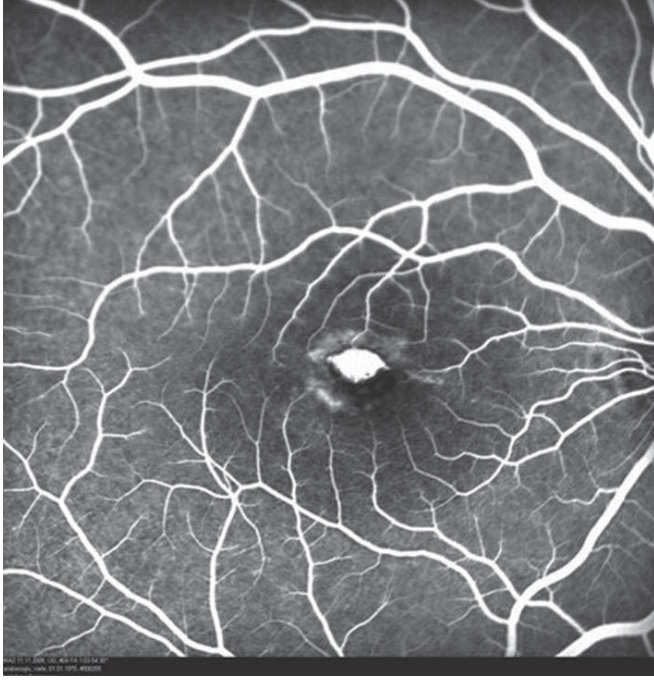
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalı Retina-Vitreus biriminde eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle koroid neovaskülarizasyonu olan 43 hastanın 50 gözü retrospektif olarak incelendi. Bütün hastalara ayrıntılı oftalmolojik muayeneyi (görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, dilate fundus muayenesi) takiben flöresein anjiyografi ve indosyanin yeşili anjiyografi (İSYA) Heidelberg Retinal Anjiyografi (HRA 2) ile eş zamanlı olarak uygulandı. Fundus otoflöresans görüntüleri, 30 derecelik görüş alanı ile ve 512x512 piksel çözünürlük özelliğindeki Heidelberg Retinal Anjiyografi 2 ile elde edilen 9 görüntünün ortalaması alınarak kaydedildi. Bu cihaz uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyundaki argon mavisi lazeri kullanmakta ve bariyer filtresi 500 nm ve üstündeki dalga boylarınının geçişine izin vermektedir. Cihazın kızılötesi modunda göz dibi net bir şekilde odaklandıktan sonra flöresein anjiyografi modunda flöresein verilmeksizin FAF görüntüleri kaydedildi. Flöresein anjiyografiye benzer şekilde fundus otoflöresansında da hipootoflöresan ve hiperotoflöresan terminolojisi kullanıldı. Bir retina bölgesindeki otoflöresans çevresinden daha düşük otoflöresans gösteriyorsa



Resim 1a: FA'da klasik KNV'de hiperflöresans.



Resim 1b: FAF görüntülemeye lezyona uyan alanda hipootoflöresans.



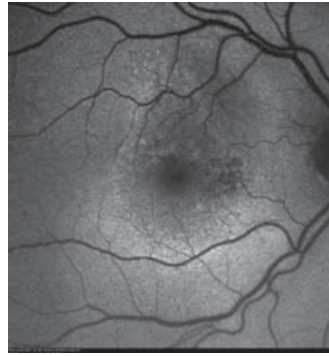
Resim 2a: FA'da lezyonda küçülme (anti VEGF sonrası).



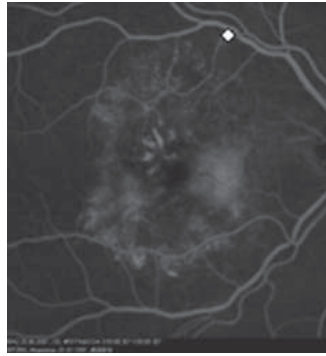
Resim 2b: FAF görüntülemesinde hipootoflöranssta küçülme ile birlikte çevresinde hiperotoflörans halka görünümü.



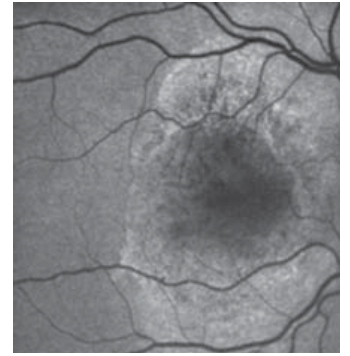
Resim 3a: FA'da tip 2 gizli KNV'ye bağlı düzensiz hiperflörans.



Resim 3b: FAF görüntülemesinde hipo-hiper otoflörans



Resim 3c: Tedavi (FDT ve anti VEGF) sonrası FA görünümü.



Resim 3d: Tedavi sonrası FAF görüntülemesinde düzensiz patern, hiperotoflörans alanda artma.

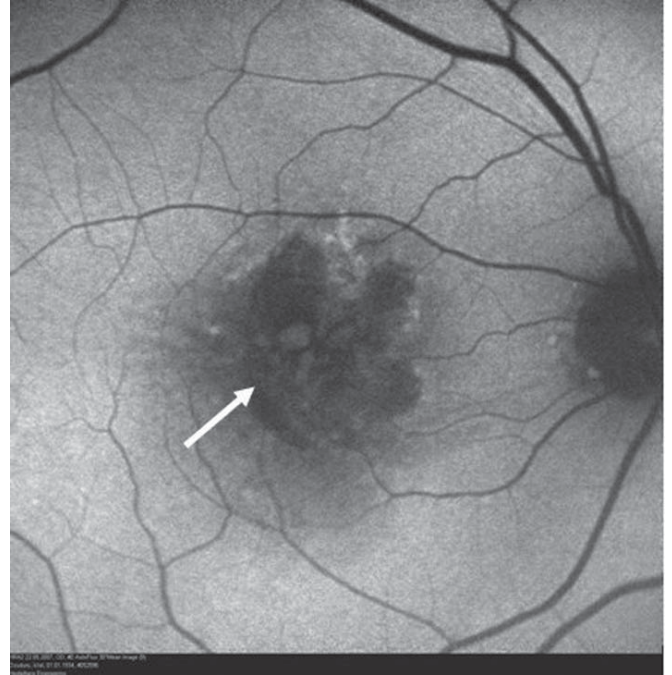
hipootoflörans, çevresinden daha yüksek otoflörans özellik gösteriyorsa hiperotoflörans olarak nitelendirildi. Koroid neovasküler membranlar FA ve İSYA bulgularına göre değerlendirildi ve erken fazlarda dantela şeklinde hiperflörans ve geç fazlarda artan sızıntı ile hiperflörans artışı özelliği gösteren lezyonlar klasik membran; başlangıçta düşük flörans ancak anjiografinin ileri evrelerinde diffüz veya multifokal göllenme şeklinde artmış hiperflörans özellik gösteren ve geç fazdaki sızıntının kaynağı olarak tanımlanacak odağın görülmediği membranlar gizli membran olarak tanımlandı. Koroid neovasküler membranlar, tüm lezyonun yüzde ellisinden fazla klasik özellik gösteriyorsa baskın klasik, yüzde ellisinden daha az klasik özellik gösteriyorsa minimal klasik olarak sınıflandı. Tedavi uygulanmış olan KNV'lerin otoflörans özellikleri tedavi öncesi görüntü ve tedavi sonrası takiplerinde alınmış görüntüler karşılaştırılarak incelendi ve değişiklikler yorumlandı. Hastaların takip süresi en az 3 ay en fazla 2 yıldır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 gözün 20'sinde klasik KNV, 3'ünde baskın klasik, 5'inde minimal klasik, 22'sinde gizli KNV mevcuttu. Klasik KNV'lerin 8'ine fotodinamik tedavi (FDT), 14'üne FDT ve anti VEGF tedavi, 6'sına anti VEGF tedavi uygulanmıştı. Gizli KNV'lerin ise 17'sine FDT ve anti VEGF, 5'ine ise sadece anti VEGF tedavi uygulanmıştı. Klasik ve baskın klasik KNV'lerde tedavi öncesi flöransın anjiografideki hiperflöransa uyan alanda hipootoflörans mevcuttu (Resim 1a-b). Tedavi sonrası hipootoflörans paternde küçülme ve membran sınırlarında belirginleşme gözlemlendi (Resim 2a-b). Klasik membranlarda tedavi sonrası nüks izlenen gözlerde lezyon etrafındaki hipootoflörans artma mevcuttu. Minimal klasik ve gizli tipteki KNV'lerin tedavi sonrası FAF görüntüleri değişken özellikte olup, standart bir otoflörans patern izlenmedi. Gizli ve minimal klasik lezyonlarda tedavi sonrası nüks izlenen olguların bir kısmında hiper-



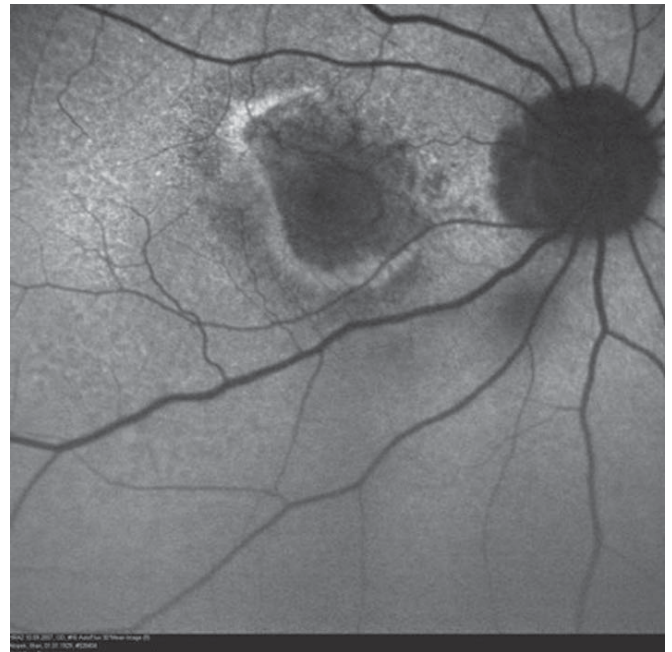
Resim 4a: FA'da KNV'ye bağlı hiperflöresansın santralinde KMÖ'ye bağlı kistoid boşluklarda hiperflöresans.



Resim 4b: FAF görüntülemesinde KNV'ye bağlı hipootflöresans, KMÖ'ye uyan alanda hiperotflöresans (beyaz ok).



Resim 4a: FA'da skara ait hiperflöresan görünüm.



Resim 5b: FAF görüntülemesinde etrafı hiperotflöresans bantla çevrili hipootflöresan skar.

toflöresanın, bir kısmında hipootflöresansın büyüdüğü, bir kısmında da lezyon büyüdüğü halde FAF değişikliğinin olmadığı veya daha düzensiz hipo-hiper FAF paterninin geliştiği görüldü (Resim 3a-d). Kistoid makula ödeminin (KMÖ) eşlik ettiği 3 gözde KMÖ'ye uyan alanlarda artmış otoflöresans izlendi (Resim 4a-b). Kistoid makula ödeminin hiperotflöresansı 2 gözde KNV otoflöresansını maskeleymişti. İzlemde skar gelişen gözlerde farklı otoflöresans paternleri izlendi. Minimal klasik KNV olan bir gözde hiperotflöresans bantla çevrili hipootflöresans (Resim 5a-b), klasik KNV olan bir gözde ise hiperotflöresansta artış saptandı.

TARTIŞMA

Klasik neovasküler membranlar genellikle RPE üzerinde, gizli neovasküler membranlar ise RPE altında gelişirler. Bu özellik her ikisinde farklı otoflöresans paternlerinin görülmesini açıklayabilmektedir. Klasik neovasküler membranlarda kapiller ağ retina reseptör hücreleri ve RPE'nin apikal çıkıntıları arasına uzanır. Bu durumda RPE proliferasyonu uyarılır ve RPE hücreleri taban kısımlarından birbirlerine tutunarak yeni damarlanmalar ile kuşatılır. Retina pigment epitelinin bu reaktivasyonu, bir hiperplazi alanı ve membran yanında hiper-

pigmentasyona bağlı genişleyen sınır oluşturur. Bu hiperpigmentasyonun nedeni artmış lipofuskin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Otofloresans RPE atrofi veya blokajı nedeniyle azalır veya RPE'deki reaksiyona bağlı artar. Membranın kendisinde hipootofloresans, etrafında hiperotofloresans olması bu şekilde açıklanmaktadır.⁴ Gizli KNV'lerde ise vasküler endotel hücreleri kapiller ağ içine doğru olan, kısmen de bu ağın kenarındaki artmış kan akımı ile dekompanse olur ve eksüdasyon pigment epitel altı alana doğru uzanım gösterir. Bu gözlerde RPE incelenebilir ve RPE seröz sıvı nedeniyle hafifçe dekolle olabilir. Bu durumda neovasküler ağ anjiyografik olarak kolayca tespit edilebilmektedir. Bu durum otofloresans alacalanma ve beneklenme ile sonuçlanır.^{1,4} Uzun süredir var olan membranlar alacalı FAF özelliği göstermekteyken daha yeni oluşmuş membranlar normal FAF paterni gösterir. Gizli membranlarda tipik özellik gösteren otofloresans paterninin olmaması RPE'nin gizli KNV'lerde neovaskülarizasyon süresince minimal etkilenmesi ve kapillaritesinin biyomikroskopik ve anjiyografik olarak iyi algılanamamasından kaynaklanır. Bu olgularda otofloresans normal görünebilir.⁴ Çalışmamızda klasik ve baskın klasik KNV'lerde tedavi öncesi floresan anjiyografideki hiperfloresansa uyan alanda hipootofloresans mevcuttu. Gizli ve minimal klasik membranlarda ise tipik olmayan hipo-hiper otofloresans özellikleri görüldü.

Koroid neovaskülarizasyonların anjiyografik olarak tanımlanması, otofloresans özelliklerinin tam olarak belirlenmesinde yeterli değildir. Çünkü bu membranların mavi ışık absorpsiyonu ve farklı miktardaki makula pigmentleri foveadaki FAF'ı etkilemektedir. Makula pigment dağılımı her zaman homojendir. Bu nedenle sadece fokal değişiklikler anlamlı kabul edilmelidir ancak yine de bazı olgularda fokal azalmış otofloresans nedeni olarak makula pigment dağılımının neden olduğu değişiklikler dışlanamamaktadır.⁵

Koroid neovaskülarizasyonlarında erken dönemde, tedavi öncesi RPE/fotoreseptör kaybının olması kötü görsel sonuç ile ilişkilidir. Bu durum FAF ile gösterilebilir. Çünkü bozulmamış otofloresans RPE'nin fiziksel bütünlüğü ve fotoreseptör segment tamirinin varlığına işaret eder. Semptomlar ortaya çıktıktan bir süre sonra bile RPE/fotoreseptör kompleksi aylarca intakt olabilmektedir. Bu dönemde yapılacak olan tedavi görme prognozunu olumlu etkilemektedir.³

Fotodinamik tedavi (FDT), klasik membranların sınırlarında belirginleşmeye, gizli membranlarda ise artmış otofloresansa neden olmaktadır.⁴ Tedavi sonrası otofloresansın lezyon sınırında artmış olmasının nedeni çok açık değildir. Laser hasarına bağlı oluşmuş olabileceği düşünülmüştür ancak çoğu olguda laser spotunun oluşturacağı dairesel bir otofloresans artışı görülememektedir. Artmış otofloresans laser aktivasyonuna bağlı RPE'nin proliferasyonu ve artmış metabolizmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda tedavi sonrası (FDT ve/veya intravitreal anti VEGF) klasik membran-

larda hipootofloresan paternde küçülme ve membran sınırlarında belirginleşme gözlemlendi. Minimal klasik ve gizli tipteki KNV'lerin tedavi sonrası FAF görüntüleri değişken nitelikteydi, standart bir özellik tespit edilmedi.

Framme ve ark. fotodinamik tedavi sonrası damar tıkanıklığının ve FAF dağılımındaki kısmi belirgin değişikliklerin araştırılmasının ileri tedavi gereksiniminde yol gösterici olabileceğini vurgulamaktadır.⁴

Anti-VEGF tedavi öncesinde santral alanda artmış otofloresans sinyali olan eksüdatif YBMD olgularında tedavi sonrası görme keskinliği artışının daha az olduğu gösterilmiştir.⁵ Azalmış FAF paterni gösteren olgularda görme keskinliğinin daha kötü prognoz gösterdiği ve bu olgularda tedavinin çok fazla fayda sağlamadığı; daha homojen veya benekli patern gösteren olguların görme keskinliklerinin değişken prognoz gösterdiği ancak tedaviye cevabın daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁶

Sonuç olarak fundus otofloresans görüntüleme FA ve İSYA'ya ilave bilgiler sağlayan RPE fonksiyonlarının değerlendirildiği noninvaziv bir yöntemdir. Yaşa bağlı makula dejeneresanslı KNV olan olgularda farklı otofloresans paternleri gözlenmektedir. Bu olgularda RPE hasarı oluşmadan tedavi uygulanmasında görsel prognozu belirleme açısından yol gösterici olabilir. Bu konuda daha çok olgu içeren ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, et al.: Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina*. 2008;28:385-409.
2. Dandekar SS, Jenkins SA, Peto T, et al.: Autofluorescence imaging of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1507-1513.
3. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, et al.: Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2008;115:342-346.
4. Framme C, Bunse A, Sofroni R, et al.: Fundus autofluorescence before and after photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37:406-414.
5. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al.: Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. *Graefes Arch Clin Ophthalmol*. 2008;246:1229-1234.
6. Vujosevic S, Vaclavik V, Bird AC, et al.: Combined grading for choroidal neovascularisation: colour, fluorescein angiography and autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Ophthalmol*. 2007;245:1453-1460.