

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Tedavisinde Arka Vitreus Dekolmanı Gelişimi ve Tedavi Üzerindeki Etkisi*

Development of Posterior Vitreous Detachment During Age-Related Macular Degeneration Treatment and It's Effect on Treatment

Güner ÖZKAN ÜNEY¹, Nurten ÜNLÜ², Mehmet Akif ACAR², Dicle HAZIROLAN¹, Züleyha YALNIZ AKKAYA¹, Uğur Emrah ALTIPARMAK², Firdevs ÖRNEK¹

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) nedeni ile intravitreal enjeksiyon uygulanan olgularda arka vitreus dekolmanı (AVD) gelişme oranını saptamak ve AVD gelişmeyen olgularla görsel ve anatomik sonuçları karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: YBMD nedeniyle intravitreal anti vasküler endotel büyüme faktörü (anti-VEBF) tedavisi uygulanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Fundus muayenesi, oküler ultrasonografi (USG) ve optik koherens tomografi (OKT) kayıtlarına göre PVD bulunmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Takiplerde PVD gelişme oranı saptandı. Olguların başlangıç, enjeksiyon sonrası 3, 6, 9, 12. ay ve son takiplerindeki görme keskinliği (GK) ve santral fovea kalınlıkları (SFK) değerlendirildi.

Bulgular: Otuz beş olgunun yaş ortalaması 69.6±8.9 idi. Beş (%14.3) olguda takiplerde AVD gelişti. AVD gelişmeyen olgularda (AVD-) sırası ile başlangıç, 3, 6, 9, 12. aydaki ve son muayenedeki median (minimum-maksimum) GK 57.5 (15-85), 61.5 (16-88), 55 (3-88), 42 (1-87), 42.5 (7-85), 34 (1-83) harf idi. AVD gelişen olgularda (AVD+) ise sırası ile GK, 57 (44-69), 72 (66-77), 68 (57-77), 70 (50-75), 65 (55-78) ve 52 (20-70) harfdi. AVD- grupta başlangıç, 3, 6, 9, 12. ay ve son muayenedeki median (minimum-maksimum) SFK 300 (149-589), 198 (128-484), 219.5 (100-555), 246 (145-513), 217 (146-606), 241 (128-517) µm olarak saptanırken AVD+ grupta ise sırası ile 252 (187-814), 156 (115-520), 173 (135-287), 219 (144-225), 225 (191-332), 231 (94-296) µm idi. Olgularda median 6 (min:3, maks:9) enjeksiyon yapıldıktan sonra AVD geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: Arka vitreus dekolmanı gelişimi, anatomik ve görsel olarak prognozu olumlu yönde etkileyebilen bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, ranibizumab, arka vitreus dekolmanı.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the rate of posterior vitreous detachment (PVD) development in patients who recieved intravitreal injections for age-related macular degeneration (AMD) and to compare the visual and anatomical results with the patients not developed PVD.

Materials and Methods: Medical records of patients who recieved intravitreal anti vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment for AMD were evaluated retrospectively. According to the fundoscopic examination, ultrasonography (USG) and optical coherence tomography (OCT) records patients without PVD were included to the study. The rate of PVD development was detected. The visual acuity (VA) and central foveal thickness (CFT) initially, at 3rd, 6th, 9th, 12th months and at final visit were evaluated.

Results: The mean age of 35 patients was 69.6±8.9 years. Five cases (%14.3) developed PVD during the follow up. The median (minimum-maximum) VA of the patients without PVD (PVD-) at 3rd, 6th, 9th, 12th month and at last visit was 57.5 (15-85), 61.5 (16-88), 55 (3-88), 42 (1-87), 42.5 (7-85), 34 (1-83) letters respectively. Visual acuity of the patients who developed PVD (PVD+) was 57 (44-69), 72 (66-77), 68 (57-77), 70 (50-75), 65 (55-78) and 52 (20-70) letters respectively. The CFT (minimum-maximum) in the PVD- group was 300 (149-589), 198 (128-484), 219.5 (100-555), 246 (145-513), 217 (146-606), 241 (128-517) µm, in the PVD+ group it was 252 (187-814), 156 (115-520), 173 (135-287), 219 (144-225), 225 (191-332), 231 (94-296) µm respectively. Posterior vitreous detachment developed after a median (minimum-maximum) of 6 (3-9) injections.

Conclusion: Development of PVD can effect positively the anatomical and visual prognosis during AMD treatment.

Key Words: Age related macular degeneration, ranibizumab, posterior vitreous detachment.

*Bu çalışma TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

- M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÖZKAN ÜNEY G., guner_ozkan@yahoo.com
HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com
YALNIZ AKKAYA Z., zyalniz@yahoo.com
ÖRNEK F., firdevsornek@yahoo.com
- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÜNLÜ N., nurtenunlu@gmail.com
ACAR M.A., macar06@gmail.com
ALTIPARMAK U.E., ealtiparmak@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 14.12.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 28.02.2013
Ret-Vit 2013;21:109-112

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Güner ÖZKAN ÜNEY
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 34 82
E-Mail: guner_ozkan@yahoo.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), gelişmiş toplumlarda en sık görme kaybı nedenidir.^{1,2} Etyoloji ile ilgili genetik, çevresel etkenler, iskemi, oksidatif stres, inflamasyon gibi çeşitli faktörler ileri sürülmektedir.³⁻⁵ Yapılan bazı çalışmalarda arka vitreus yüzeyi ve retina ilişkisinin de koroid neovasküler membran (KNVM) gelişiminde ve hastalığın prognozu üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir.⁶⁻⁸

Çalışmamızın amacı, intravitreal anti vasküler büyüme faktörü (anti-VEBF) tedavisi sırasında AVD gelişim oranını saptamak ve bu olayın prognoz ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak kliniğimiz retina bölümünde YBMD nedeni ile takip edilen ve intravitreal anti-VEBF tedavisi uygulanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT), (Stratus 3, Carl Zeiss Meditech Inc, Dublin, CA, ABD) ve oküler ultrasonografi (USG), (Sonomed Inc., NY, ABD) bulgularına göre AVD bulunmayan olgular çalışma kapsamına alındı.

Olguların görme keskinlikleri (GK) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) skoruna göre değerlendirildi. Tüm hastalara takiplerinde Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, bi-omikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi uygulandı. Hastalar fundus flöresein anjiyografi (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin CA, ABD) ile değerlendirildi.

OKT ile santral fovea kalınlığı (SFK) ve arka hiyaloid yüzey ile retina ilişkisi incelendi. Oküler ultrasonografi ile vitreusun durumu değerlendirildi. Fundus muayenesinde Weiss halkasının gözlenmesi, OKT'de

retina yüzeyi ile bağlantısı olmayan ince hiperreflektif ekonun varlığı ve USG'de sakkadik göz hareketleri ile arka hiyaloid yüzey hareketinin saptanması, arka vitreus dekolmanı olduğu yönünde değerlendirildi.

Yaşı 50'nin altında olan olgular, diyabetik retinopati, vasküler tıkanıklık, vitreomaküler traksiyon, inflamatuvar hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca yüksek miyopi, koroid rüptürü, anjioid streak gibi koroid neovaskülarizasyona sebep olacak patolojileri bulunan gözler çalışmadan çıkartıldı.

Olgulara ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml; Lucentis, Genentech Inc. South San Fransisco, CA) veya bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml; Avastin, Genentech Inc., South San Fransisco, CA) intravitreal olarak uygulandı.

Bir ay ara ile uygulanan 3 yükleme dozunun ardından gerektiğince (pro re nata, PRN) tedaviye devam edildi. Görme keskinliğinde 5 harften fazla düşme saptanan, OKT'de intravitreal veya subretinal sıvısı sebat eden, maküla kalınlığında 100 µm ve daha fazla artış olan, hemoraji gelişen olgulara anti-VEBF enjeksiyonu tekrarlandı. En az 1 yıl takibi bulunan ve kayıtlarında düzenli OKT, USG ve fundus muayenesi saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Takiplerde AVD gelişmeyen ve AVD gelişen hastalar gruplandırıldı. Başlangıç, 3, 6, 9, 12. ay ve son takiplerindeki GK, SFK kalınlığı, uygulanan toplam enjeksiyon sayısı kaydedildi.

BULGULAR

Toplam 35 (20 kadın, 15 erkek) AVD- olgunun yaş ortalaması 69.6±8.9 idi. Ortalama takip süresi 23±9.1 aydı. Takiplerinde fundoskopik muayene, OKT ve USG ile yapılan incelemelerde median (minimum-maksimum) 6 (3-9) enjeksiyondan sonra 5 (%14.3) olguda AVD geliştiği gözlemlendi. Arka vitreus dekolmanı gelişmeyen ve takip sırasında AVD gelişen olguların genel özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Gruplardaki olguların özellikleri.

		AVD-	AVD+
Yaş (yıl), [med (min-maks)]		70 (54-90)	65 (60-69)
Kadın / Erkek (n)		12/18	4/1
Takip süresi (ay), [med (min-maks)]		22 (11-50)	28 (25-40)
Enjeksiyon sayısı (n), [med (min-maks)]		4 (3-10)	8 (4-9)
Membran tipi	Gizli (n)	17 (%56.7)	4 (%80)
	Klasik (n)	13 (%43.3)	1 (%20)
Membran lokalizasyonu	Subfoveal (n) (%)	22 (%73.3)	3 (%60)
	Jukstafoveal (n) (%)	8 (%26.7)	2 (%40)

AVD; Arka Vitreus Dekolmanı, med;median, min;minimum, maks;maksimum.

Tablo 2: Olguların takiplerinde başlangıca göre görme keskinliği değişimleri.

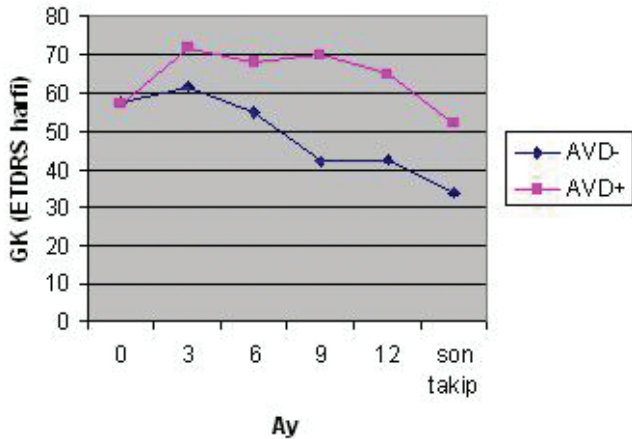
	AVD- [med (min-maks)] *	AVD+ [med (min-maks)]*
3. ay	4 [(-28) -57]	10 (0-29)
6. ay	0 [(-39) -42]	10 (2-13)
9. ay	-3 [(-67) -32]	6 [(-6) -26]
12. ay	-4.5 [(-57) -20]	-1[(-5)-31]
Son takip	-5.5 [(-55)-20]	-5 [(-47)-18]

* ETDRS skoru AVD; Arka vitreus dekolmanı, med;median, min;minimum, maks;maksimum.

Tablo 3: Olguların takiplerinde başlangıca göre santral fovea kalınlığı değişimi.

	AVD- [med (min-maks)](µm)	AVD+ [med (min-maks)] (µm)
3. ay	-86 [(-405) -142]	-96 [(-294) -72]
6. ay	-70 [(-352) -337]	-97 [(-641) -100]
9. ay	-52.5[(-315) -171]	-58 [(-642) -36]
12. ay	-64.5 [(-284) -264]	-58 [(-567) -145]
Son takip	-63.5 [(-284) -253]	-84 [(-519) -109]

AVD; Arka vitreus dekolmanı, med;median, min;minimum, maks;maksimum.

**Grafik:** Olguların takiplerindeki görme keskinlikleri. GK;Görme Keskinliği, ETDRS;Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

AVD- grupta sırası ile başlangıç, 3, 6, 9, 12. ay ve son muayenedeki median (minimum-maksimum) GK 57,5 (15-85), 61,5 (16-88), 55 (3-88), 42 (1-87), 42,5 (7-85), 34 (1-83) harf idi. AVD+ grupta ise sırası ile GK, 57 (44-69), 72 (66-77), 68 (57-77), 70 (50-75), 65 (55-78) ve 52 (20-70) harf olarak saptandı (Grafik).

Olguların takiplerindeki GK ile başlangıç GK arasındaki fark tablo 2'de özetlenmiştir.

AVD- grupta başlangıç, 3, 6, 9, 12. ay ve son muayenedeki median (minimum-maksimum) SFK 300 (149-589), 198 (128-484), 219,5 (100-555), 246 (145-513),

217 (146-606), 241 (128-517) µm olarak ölçülürken AVD+ grupta ise sırası ile 252 (187-814), 156 (115-520), 173 (135-287), 219 (144-225), 225 (191-332), 231 (94-296) µm idi.

Olguların takiplerindeki SFK'ların başlangıç SFK ile farkları tablo 3'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda vitreus ve arka hiyaloid yüzeyde çeşitli değişiklikler tarif edilmiştir.^{9,10} Weber-Krause ve Eckardt aynı yaş grubuna göre YBMD'li olgularda AVD'nin daha seyrek görüldüğünü bildirmişlerdir.¹¹ Time domain OKT ve spektral domain OKT ile yapılan çalışmalarda vitreomaküler adezyon, yaş tip YBMD'de kuru tip YBMD'ye göre daha sık görülmüştür.^{6,12,13}

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu oluşumunda vitreomaküler adezyon ve YBMD ilişkisi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Yapışık arka vitreus korteksinin makülaya oksijen ve metabolik maddelerin difüzyonunu engelleyeceği ve göreceli hipoksi oluşumuna sebep olduğu söylenmiştir.¹⁴⁻⁶ Başka bir teoriye göre de yapışık arka hiyaloid yüzey, makülaya traksiyon uygulayarak kronik inflamasyona yol açar ve VEBF üretimini artırır.^{10,17} Oluşan inflamasyon Müller hücrelerinin ve astrositlerin aktive olmasına, sitokin salınımının artmasına ve anormal vitreoretinal yapışıklık gelişimine sebep olabilir.^{6,17}

Ayrıca yaşla birlikte vitreus yapısında meydana gelen değişikliklerin, VEBF'nin vitreus liflerine bağlı kalmasına¹⁸ sebep olarak kronik inflamasyonun artmasına ve KNV gelişiminin uyarılmasına sebep olabileceği söylenmiştir.¹⁹

Patagonezde etkili olan vitreomaküler yüzey değişiklikleri, tedaviye cevabı da etkilemektedir. Yapışık olan arka vitreus yüzeyi vitreomaküler yüzeydeki inflamasyonu ve VEBF miktarını, AVD bulunan gözlerle göre göreceli olarak arttırarak prognozu olumsuz etkileyebilir. Lee ve ark.,⁸ çalışmasında vitreomaküler adezyon bulunan gözlerin görsel prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda AVD- olguların %14.3'ünde, intravitreal anti-VEBF tedavisi sırasında AVD gelişimi olduğunu gördük. Olgu sayısı az olmasına rağmen AVD gelişen gözlerde görsel ve anatomik sonuçların daha iyi olduğu gözlemledik. Bu durum arka vitreus yüzeyinin uzaklaşması ile birlikte inflamatuvar faktörlerin bu alanda azalması ve makülanın oksijenasyonunun artması ile açıklanabilir. Böylece etyopatogeneizde suçlanan inflamasyon ve hipoksinin olumsuz etkileri azalmış olur. Oluşan bu yeni koşullarla olguların görsel prognozunun da olumlu yönde etkilenmesi söz konusudur. Yapılacak olan prospektif ve olgu sayısının fazla olduğu yeni çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

Diyabetik maküla ödemi nedeni ile intravitreal triamsinolon (İVTA) enjeksiyonu yapılan olgularda yapılan bir çalışmada tedavi esnasında enjeksiyon grubunda vitreomaküler ara yüzey değişikliklerinin lazer yapılan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Vitreomaküler ayrılmanın da İVTA grubunda daha fazla olduğu (%17.9) gözlenmiştir.²⁰ Gosh ve ark.,²¹ bir çalışmasında da bevacizumab ve İVTA grubunda arka vitreus değişikliklerinin zaman içerisinde arttığı ve bevacizumab yapılan olgularda bu durumun görsel prognoz ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Yapılacak olan yeni prospektif, randomize çalışmalarda intravitreal enjeksiyonların AVD gelişimi ile ilişkisi ve bu durumun hastalığın prognozuna etkisi daha ayrıntılı incelenebilir. Anti-VEBF enjeksiyonlar farmakolojik etkilerinin yanı sıra AVD gelişimini sağlayarak da YBMD tedavisine katkı sağlayabilirler.

Çalışmamızda time domain OKT ile vitreomaküler ara yüzey değerlendirildi ve vitreomaküler traksiyon olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Spektral domain OKT ile yapılacak yeni çalışmalarla vitreomaküler ara yüzey değişiklikleri ile ilgili daha ayrıntılı görüntüler sayesinde daha kesin sonuçlara varılabilir.

Sonuç olarak YBMD'de anti-VEBF tedavisi sırasında AVD gelişebilmektedir ve gelişen AVD görsel ve anatomik prognozu olumlu yönde etkileyebilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-85.
- Klein R, Klein BE, Lee KE et al. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:539-49.
- Haddad S, Chen CA, Santangelo SL et al. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 2006;51:316-63.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
- Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-63.
- Krebs I, Brannath W, Glittenberg C et al. Posterior Vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741-6.
- Ondes F, Yilmaz G, Acar MA et al. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:91-3.
- Lee SJ, Koh HJ. Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:101-10.
- Foos RY. Posterior vitreous detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:480-97.
- Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:690-8.
- Weber-Krause B, Eckardt C. Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly. *Ophthalmologie* 1997;94:619-23.
- Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S et al. Three-dimensional ultra-high-resolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3393-402.
- Mojana F, Cheng L, Bartsch DU et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:218-27.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-31.
- Donoso LA, Kim D, Frost A et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137-52.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
- Schubert HD. Cystoid macular edema: the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Res* 1989;312:277-291.
- Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE et al. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1041-6.
- Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
- Sivaprasad S, Ockrim Z, Massad P et al. Posterior hyaloid changes following intravitreal triamcinolone and macular laser for diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1435-42.
- Ghosh S, Dutta J, Mukhopadhyay S et al. Correlation of macular thickness and posterior hyaloid change following bevacizumab and triamcinolone in diffuse diabetic macular edema in middle-aged patients. *Int Ophthalmol*. 2011;31:363-8.