

Miyopik Makülopati

Myopic Maculopathy

Ali Hakan DURUKAN¹

ÖZ

Yüksek miyopi özellikle genç popülasyonda görme kaybının önde gelen nedenidir. Birçok gelişmiş ülkede yasal körlüğün önemli nedenlerinden biridir. Patolojik miyopiye bağlı koroidal neovaskülarizasyon (KNV), miyop hastalarda görmeyi tehdit eden majör bir tablodur. Bu makalede patolojik miyopiye bağlı KNV'nin klinik özellikleri ve son tedavi stratejileri tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Patolojik miyopi, koroidal neovaskülarizasyon.

SUMMARY

High myopia is a leading cause of visual loss, especially in younger populations, and a major cause of legal blindness in many developed countries. Choroidal neovascularization (CNV) due to pathologic myopia is a major condition that threatens the vision of people with myopia. This article describes the clinical characteristics and recent treatment strategies of CNV due to pathologic myopia.

Key Words: Pathological myopia, choroidal neovascularization.

GİRİŐ

Yüksek miyopi özellikle genç popülasyonda görme kaybının önde gelen nedenidir. Birçok gelişmiş ülkede yasal körlüğün önemli nedenlerinden biridir.^{1,2} Yüksek miyopiye bağlı görme kaybı koroidal neovaskülarizasyon ve maküladaki özellikle 5. dekatta ilerleyici atrofik değişikliklerle ilişkilidir. Genç hastalarda ani görme kaybı daha yaygındır ve koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimiyle ilişkilidir.³

1- M.D. Professor, Gulhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
DURUKAN A.H.,
drahdurukan@yahoo.com

Geliő Tarihi - Received: 20.11.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 24.11.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:162-167

Yazıőma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Ali Hakan DURUKAN
Gulhane Military Medical Academy, Department of
Ophthalmology,
Etlük, 06018, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 304 58 63
E-Mail: drahdurukan@yahoo.com

TANIM

Patolojik miyopi, yüksek, dejeneratif veya malign miyopi olarak ta bilinir. -6 Dpt. üzeri miyopinin bulunduğu patolojik miyopi, aksiyel uzunlukta artış (26 mm üzerinde) ve arka kutupta ilerleyici koroidal dejenerasyonla karakterizedir.⁴

Miyopi, ABD ve Avrupa'da körlüğün en sık 7. nedenidir.¹ Prevalansı gelişmiş ülkelerde %11 ile 36 arasında değişmektedir. Miyopi prevalansı yaşla değişiklik göstermektedir, 20 yaşında pik yapmakta ve yaşın ilerlemesiyle prevalansı azalmaktadır. Miyopinin prevalansı ırk ve etnik gruplar arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Örneğin, patolojik miyopinin prevalansı Mısırdaki %0.2, ABD'de %2.1 iken bu oran Japonya'da %18'e çıkmaktadır.³ Kadın erkek oranı, kadınlar aleyhinedir. Patolojik miyopinin sıklığı, miyopik popülasyonda %27 ile 33.2; genel popülasyonda %1.7 ile 2.1 arasındadır.⁵

PATOGENEZ

Miyopik gözlerde retinada meydana gelen dejeneratif değişikliklerin patogenezi halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Biyomekanik ve heredodejeneratif faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Biyomekanik görüşe göre, koryoretinal lezyonlar aşırı aksiyel uzamanın sonucudur. Heredodejeneratif görüşe göre ise, koryoretinal değişiklikler genetik olarak belirlenmiştir. Patogeneizde, genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olabileceği de ileri sürülmektedir.⁶

MİYOPİK FUNDUSUN ÖZELLİKLERİ

Retina pigment epiteli (RPE) ve koroidteki incelemenin retina-ya tipik tigroid ya da benekli görünümü verdiği görülür. Böylece büyük koroid damarları rahatça görülebilir hale gelirler. Miyopik disk genellikle tiltedir. Arka stafilom patolojik miyopi için patognomoniktir. Diskin temporalı dairesel bir depigmentasyon alanıyla çevrelenmiştir. Bu bölge miyopik konus veya temporal kresent olarak isimlendirilir. %10 olguda kresent diski 360 derece sarar.³ Miyopik fundusun sık rastlanan klinik özelliklerinden biri de koryoretinal atrofilerdir. Miyopik koryoretinal atrofi, diffüz ve yama şeklinde olmak üzere iki tipte gözlenir. Laker çatlakları Bruch membranının mekanik rüptürlerinden oluşan sarı beyaz çizgisel lezyonlardır. Bu lezyonlar zamanla sayıca artar ve çap olarak genişlerler. Maküler koroidal neovasküler membranlar, patolojik miyopinin santral görmeyi azaltan en sık komplikasyonlarından biridir. Fuchs lekeleri diğer bir bulgudur. Miyopik KNV spontan olarak regrese olurken, aktif bir fazdan bir skarlaşma fazına geçer. Bu skarlaşma fazında KNV proliferasyon RPE hücreleriyle sınırlıdır. Görünüm olarak koyu renkli, pigmente bu leke Fuchs lekeleri olarak adlandırılır. Miyopik foveoskizis, patolojik miyopilerin yaklaşık %10'unda görülen, nadir olmayan diğer bir bulgudur.³ Miyopik maküler hol diğer bir bulgudur. Bazen de KNV olmadan laker çatlakları kaynaklı maküler hemorajiler de izlenebilir.⁷

Tablo: Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder ve miyopik KNV arasındaki farklar.

	YBMD KNV	Miyopik KNV
KNV Lezyon Çapı	Büyük	
(6.04±5.16 Disk Çapı)	Küçük	
(0.73±0.85 Disk Çapı)		
KNV'den Sızıntı	Fazla	Az
Subretinal Sıvı	Fazla	Az
Yerleşim	Sub RPE (tip 1)	RPE ve fotoreseptörler arasında (tip 2)
Pigment Epitel Dekolmanı	Fazla	Çok az

MİYOPİK MAKÜLOPATİNİN DOĞAL SEYRİ

Miyopik makulopatinin doğal seyriyle ilgili literatürde en uzun süre takibi olan ve tüm lezyonların değerlendirildiği çalışma Tokyo Üniversitesinden Hayashi ve ark.,⁷ aittir ve 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 429 hastanın 806 gözü, miyopik makulopatinin seyrini belirlemek için ortalama 12.7 yıl takip edilmiştir. Arka stafilmun miyopik makulopati gelişiminin esas nedeni olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmadaki gözlerin %40.6'sında takip sürecinde miyopi makulopatide ilerleme olduğu tespit edilmiştir. Lezyonların ilerleme paternine bakıldığında tigroid veya benekli retinadan makuler atrofi gelişimine doğru bir ilerleme olduğu tespit edilmiştir. İlk muayenede tigroid fundus, laker çatlakları, yaygın atrofi ve yamalı atrofi bulunan gözlerde KNV'ye ilerleme tespit edilmiştir.

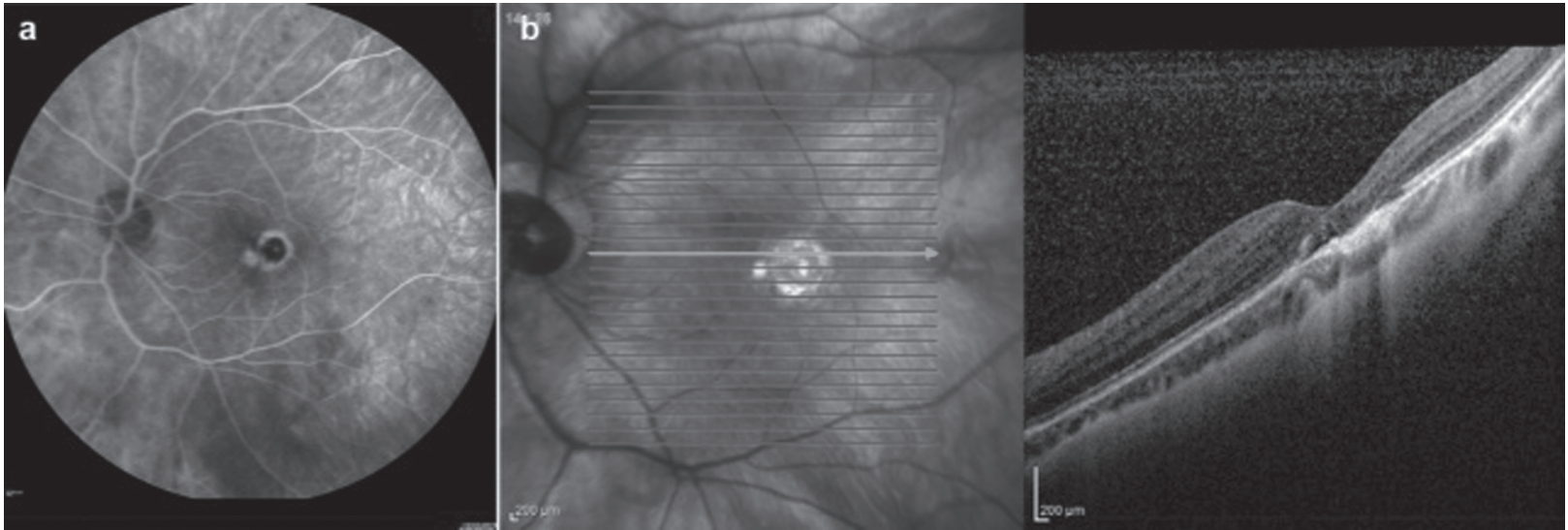
Yüksek miyopinin zaman içinde ilerlemesi görme keskinliğini de olumsuz etkilemektedir. Bu konuda Shih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 yaş ve üzeri yüksek miyoplar 10 yıl süreyle görme keskinliği yönünden takip edilmişlerdir. Takip süresi sonunda 40-49 yaş aralığında olanların %92'si 20/40 ve üzeri bir görme keskinliğine sahipken, bu oran 70 yaş üzerinde %20 civarında kalmıştır. Tek başına KNV gelişiminin haricinde yamalı atrofi ve laker çatlakları bulunan gözlerde görsel progno-

zun kötü olduğu tespit edilmiştir. Görsel prognozda etkili olan diğer faktörlerin ise refraksiyon değeri, aksiyel uzunluk ve yaş olduğu gösterilmiştir.⁸

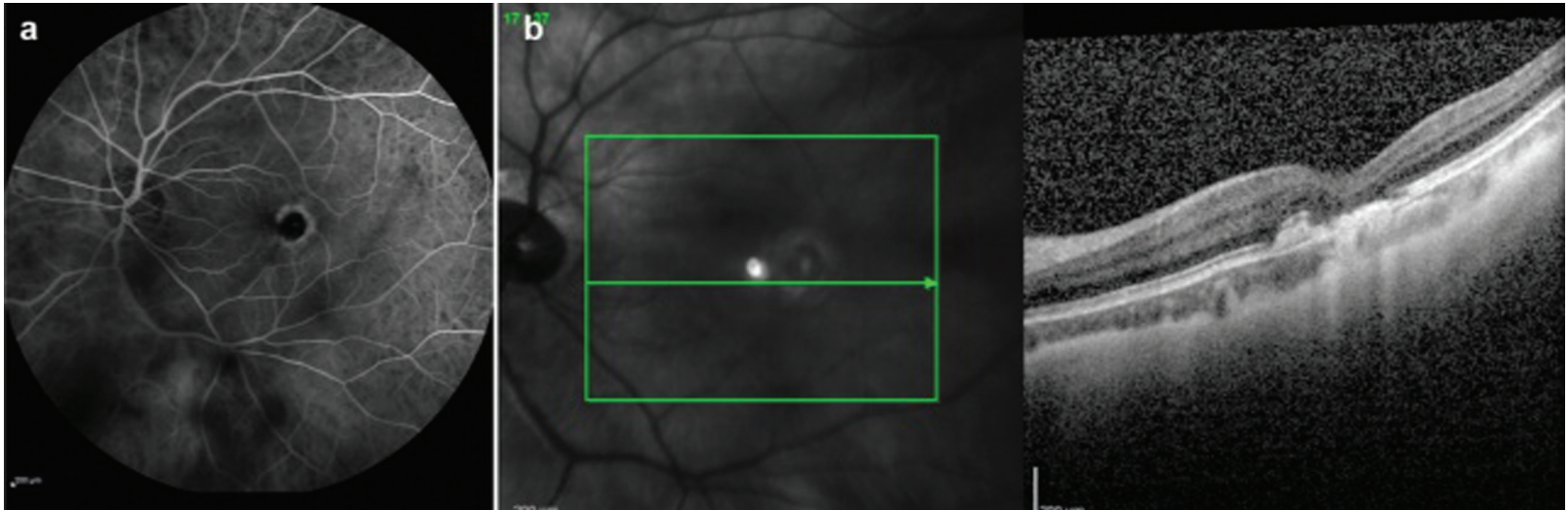
MİYOPİK KOROIDAL NEOVASKÜLARİZASYON

Miyopik KNV'nin aksiyel uzunluğu 26.5 mm veya üzerinde ya da 5 dpt. üzerinde miyopisi olan gözlerin %5 ile 10'unu etkilediği bildirilmiştir.⁴ Yüksek miyop gözlerde 12 yıl içinde KNV gelişme oranı %11'dir. 50 yaş altında gelişen KNV'lerin %62 ile en sık nedenidir. Bir gözde KNV geliştiğinde, diğer gözün de tutulma oranı %34.8'dir.³ Laker çatlakları ve yama şeklinde atrofi alanlarının KNV gelişiminde en riskli bölgeler olduğu da gösterilmiştir.⁹

Doğal Seyir: Miyopik KNV'nin doğal seyri değişkendir. Olguların yarısı 50 yaş ve altındadır. Literatürde farklı sonuçlar verilmektedir. Beş yıllık tedavisiz takipte %63 gözde stabil bir görme keskinliği elde edildiğini bildiren bir çalışma mevcut olduğu gibi, bunun aksi yönde Tabandeh ve ark.,³⁻¹⁰ tedavisiz 4.1 yıl takip ettikleri gözlerin %73'ünde görme keskinliğinin 0.1 ve altında kaldığını bildirmişlerdir. KNV başlangıcının 40 yaş ve altı olduğu olgularda sonuç görme keskinliği daha iyidir.



Resim 1a,b: FFA'da foveada lokalize Fuchs lekesinin nazalinde jukstafoveal miyopik KNV'ye ait hiperflörensans (a), OKT'de KNV ile ilişkili subretinal sıvı (b).



Resim 2a,b: Üç doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası FFA'da miyopik KNV'ye ait hiperflöresansın kaybolması (a), OKT'de subretinal sıvıda çekilme ve KNV ile ilişkili subretinal fibrotik gelişim (b).

Bu bulgular miyopik KNV'nin sadece gözlemlenilen uzun dönem görüsel prognozunun olumsuz olduğunu göstermektedir.

Miyopik KNV gelişimi için tespit edilmiş risk faktörleri^{3,10}:

1. Laker çatlakları ve yama şeklinde atrofi alanlarının bulunması
2. İleri yaş
3. Koroid kalınlığında azalma
4. Anjiyoda koroidal dolumda gecikme
5. Kadın cins
6. Bir göz de miyopik KNV olması

Patogenez: Miyopik KNV'nin patogenezini de tartışmalıdır.¹¹ Miyopik KNV olgularının %75 ile 94'ünde laker çatlaklarının olması bu lezyonların patogenezde sorumlu olduğunu düşündürmektedir. KNV olan gözlerde subfoveal ve inferior koroid kalınlığının belirgin olarak ince olduğu tespit edilmiştir. Koroidal incelmeyi dış retinada hipoksik değişikliklere neden olarak VEGF salınımını arttırabileceği ileri sürülmektedir. Miyopik KNV'li gözlerde arka stafilonun daha dik olduğu tespit edilmiş ve bu durumun mekanik olarak koroidal incelmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Miyopik KNV'ler 1000 mikrondan küçük, hiperpigmente kenarlı, gri lezyonlardır. Olguların %58'i subfoveal yerleşimli, %70'den fazlası klasik tiptir.³ FFA miyopik KNV'nin teşhisinde temel araçtır. %90 olguda lezyon erken fazda hafif flöresan olarak gösterir. Geç fazda YBMD lezyonlarının tersine lezyon sınırlarının dışına minimal sızıntı olur. İndosiyanin yeşil anjiyografi laker çatlaklarını göstermede, KNV lokalizasyonunun tam olarak gösterilmesinde ve besleyici damarların tespitinde daha yardımcıdır.³ OKT, özellikle KNV aktivitesinin değerlendirilmesinde ve retinoskizis, arka stafilon, epiretinal membran ve makuler hol gibi eşlik eden diğer retinal patolojilerin tespitinde oldukça faydalı bir teşhis yöntemidir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) sekonder ve miyopik KNV farklı klinik bulgular göstermektedirler. Bu iki patoloji arasındaki farklar tablo'da verilmektedir.

Tedavi: Miyopik KNV'nin doğal seyri prognoz açısından olumsuz olduğundan, tedavi için lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, cerrahi tedavi, fotodinamik tedavi, anti-VEGF tedavi (bevakizumab, ranibizumab, aflibersept) ve kombine tedaviler gibi birçok yöntem denenmiştir.

Lazer fotokoagülasyon jukstafoveal ve ektrafoveal lezyonlar için 1980 ve 1990'lerde uzun süre kullanılmıştır.³

Lazer forokoagülasyon sonrası nüks oranlarının %72'ye varacak kadar yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³ Literatürde lazer ve gözlemi karşılaştıran tek bir randomize çalışma vardır. Bu çalışmanın 2 yıllık sonuçlarında tedavi grubunun %40'ında görmede ortalama 2 sıra artış tespit edilirken, 5. yılın sonunda tedavi ve gözlem yapılan gruplar arasında görme keskinliği yönünden fark olmadığı bildirilmiştir. İlk yıllarda tespit edilen görsel başarı, lazer skarında zamanla genişleme olması ve nüksler nedeniyle kaybedilmiştir.¹³ Günümüzde subfoveal ve juxtafoveal lezyonlar için lazer fotokoagülasyon bir alternatif değildir. Ekstrafoveal lezyonlar içinse yeterince bilgi mevcut değildir.

Cerrahi tedavi, fotodinamik tedavi ve antianjiyojenik ilaçlardan önce uygulanmakta olan bir tedaviydi. Submaküler membranların çıkarılması ve maküler translokasyon şeklinde yapılmaktaydı. Nüks oranlarının yüksek olması, cerrahi komplikasyonların fazlalığı ve güncel daha etkin tedavi yöntemlerinin gelişmesi, miyopik KNV için cerrahi tedavinin halen geçerli bir tedavi alternatifi olmasını engellemektedir.³

Fotodinamik tedavi (FDT), uygulama sıklığı 10 yıl öncesine nazaran azalmakla birlikte, günümüzde de halen birçok KNV tipi için uygulanmaktadır. VIP çalışmasında, patolojik miyopiye sekonder subfoveal KNV'de 1. yılda, fotodinamik tedavinin hastaların %72'sinde görmede stabilizasyon (çalışmadaki tanımıyla 8 harften daha az kayıp) sağladığı gösterilmiştir.¹⁴ Aynı oran plasebo uygulanan kontrol grubunda %44'tür. İkinci yılın sonunda görme keskinliği yönünden gruplar arasında istatistiksel bir fark elde edilmemiştir. 24 aylık çalışmayı tamamlayan hastalarda, tedavi etkinliğinin 2. yıldan sonra da devam edip etmediğini anlamak için VIP uzatma çalışması dizayn edilmiş ve hastalar ilave 36 ay, yani toplamda 5 yıl takip edilmiştir. VIP uzatma çalışmasının 36. ayında da görmede stabilizasyon elde edilmiş ve daha az sayıda hasta yeniden tedaviye ihtiyaç duymuştur.¹⁵ Fotodinamik tedavide, uygulama sıklığı tartışmalıdır. Tek seansta %70'lere varan oranlarda görmede stabilizasyon sağlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁶ Tedaviye cevapta ırksal faktörlerin rol oynayabileceği ve sarı ırkta gerekli tedavi sıklığının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Uzun dönemde genişleme gösteren koryoretinal atrofi görsel başarıyı düşürmektedir. Özellikle jukstafoveal KNV'lerde koryoretinal atrofi gelişimi subfoveal lezyonlara göre daha azdır.³

Miyopik KNV'de anti-VEGF uygulama ile ilgili ilk makale 2005 yılında yayınlanmıştır.¹⁷ Günümüze kadar bevakizumabın 1. ve 2. yıl sonuçlarını bildiren pek çok prospektif ve retrospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortak olarak 1. yılda istatistiki olarak anlamlı düzeyde 2 sıra veya daha fazla görme artışı elde edilirken, 2. yıl sonuçlarında aynı etki elde edilememiştir.^{18,19} Halen randomize dizayn edilmiş bir çalışma olmadığından bevakizumabın miyopik KNV'de uzun dönem etkinliği ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir.

Miyopik KNV'de ranibizumab ile ilgili ilk çalışma 2008 yılında Silva²⁰ tarafından yayınlamış ve tedavi edilen gözlerin %60'ında 12. ayda bir veya daha fazla sıra görme artışı bildirilmiştir. Lai ve ark.,²¹ aylık üç adet yükleme dozunu takiben 12. ayda %75 oranında görmede 2 sıra veya daha fazla artış elde etmişlerdir. Aynı olgularda 3. ayda %93.8 oranında lezyonda anjiyografik kapanma bildirmişlerdir.

Halen miyopik KNV'nin tedavisi için tek ruhsatlı ilaç ranibizumabtır. Ranibizumabın etkinliği ile ilgili bir faz II (REPAIR) ve bir de faz III (RADIANCE) iki çalışma mevcuttur. Faz II REPAIR çalışmasının 12. ay sonuçlarına göre, ortalama 3.6 enjeksiyon ile ortalama 13.8 harf görme artışı sağlanmıştır.²² Faz III RADIANCE çalışmasında, farklı ranibizumab tedavi rejimleri FDT ile karşılaştırılmıştır.²³ Çalışmanın dizaynında üç tedavi kolu oluşturulmuştur. Ranibizumab tedavisi alan hastalar iki kritere göre tedavi almışlardır (görme keskinliği stabilizasyon kriteri ve hastalık aktivasyonu kriteri). Çalışmanın 3. ayında her iki ranibizumab tedavi kolunun FDT'ye göre anlamlı derecede görme artışı sağladığı gösterilmiştir (RBZ 1: +10.5, RBZ 2: +10.6 ve FDT: +2.2 harf artışı). FDT alan hastalar 3. aydan sonra ranibizumab alabilmişler ve bu hastalarda da 12. ayda ortalama 9.3 harf artışı sağlanmıştır. Böylece daha önceden FDT alan hastalarda da, sonrasında ranibizumaba geçildiğinde halen görme artışı sağlanabileceği gösterilmiştir. Miyopiye sekonder KNV'li bir olgumuza ait intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası FFA ve OKT görüntüleri resim 1 ve 2'de sunulmuştur.

Afiberceptle yürütülen faz III MYRROR çalışmasının 6 ay sonuçlarına göre, tedavi edilen hastalarda ortalama 12.1 harf artış sağlanırken, sham enjeksiyon yapılanlarda 2 harf kayıp gözlenmiştir.²⁴

TARTIŞMA

Miyopik KNV'nin doğal seyirinde uzun dönem görsel sonuçlar kötüdür. Tedavi gereklidir. Miyopik KNV tedavisinde mevcut kanıtlara göre anti VEGF'lerle monoterapi, görsel sonuçlar açısından diğer yöntemlere göre daha üstün gözükmektedir.

Uzun dönem tedavi etkinliğini belirlemek için randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Ghafour I, Allan D, Foulds W. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1986;67:209-13.
- Sperduto R, Seigel D, Roberts J, et al. Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol* 1983;101:405-7.
- Rufino S. Myopic Maculopathy: A review. *Ophthalmologica* 2012;228:197-213.
- Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al.: Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109:712-9.
- Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? *American Journal of Ophthalmology* 2002;134: 645-60.
- Wang Q, Klein BE, Klein R, et al. Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:4344-7.
- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117:1595-611.
- Shih YF, Ho TC, Hsiao CK, Lin LL. Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:546-50.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:570-3.
- Tabandeh H, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1999;106:2063-7.
- Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, et al. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3721-5.
- Rashid A, Grossniklaus HE. Update on the pathology of pathological myopia. In: Spaide RF, Ohno-Matsuyi K, Yannuzzi LA, eds. *Pathologic Myopia*, Springer, New York 2014;83-96.
- Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, et al. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:307-16.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy Study G. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report No 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-52.
- Bandello F, Blinder K, Bressler NM, et al. Verteporfin in photodynamic therapy: report No 5. *Ophthalmology* 2004;111:2144.
- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization of pathologic myopia in Japanese patients: comparison with nontreated controls. *Am J Ophthalmol* 2008;145:518-26.
- Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1368-70.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:937-41.
- Voykov B, Gelisken F, Inhoffen W, et al. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:543-50.
- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 2010;30:407-12.
- Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 2009;29:750-6.
- Tufail A, Narendran N, Patel PJ, et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology* 2013;120:1944-5.
- Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014;121:682-92.
- Bayer Healthcare. Positive phase 3 results for aflibercept injection in myopic choroidal neovascularization (mCNV). 2013 (<http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?releaseid=769500>) (erişim 18 Kasım 2014).