

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU BULUNAN
HASTALARDA UZUN DÖNEM İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB,
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB VE FOTODİNAMİK TEDAVİ
SONUÇLARIMIZ**

Dr. Aykut DEMİRKOL

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz BARDAK**

2009 – ISPARTA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU BULUNAN
HASTALARDA UZUN DÖNEM İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB,
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB VE FOTODİNAMİK TEDAVİ
SONUÇLARIMIZ**

Dr. Aykut DEMİRKOL

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz BARDAK**

2009 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Yavuz Bardak başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ, Doç. Dr. Osman Çekiç'e, kendimi geliştirmeme büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Ufuk Şahin TİĞ'a, deneyimlerini her zaman benimle paylaşan Dr. Fadime KENDİR, Dr. Göksel AKAR'a, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve desteklerinden dolayı Dr. Dilek ÖZKAYA, Dr. Mustafa Muhterem EKİM'e, eğitimim boyunca yardımlarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki tüm sıkıntı ve mutlulukları benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Yasemin'e, üzerimde sonsuz emeği olan anneanne ve teyzeme, bana her zaman destek olan kardeşime ve beni yetiştiren değerli insanlar anne ve babama sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Aykut DEMİRKOL

2009 – ISPARTA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	2
2.1.1 Drusen.....	2
2.1.2 Küçük, Sert Drusen.....	2
2.1.3 Geniş, Yumuşak Drusen.....	3
2.1.4 Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri.....	4
2.2 Koroid neovaskularizasyonu.....	5
2.2.1 Koroidal Neovaskularizasyon Yaptığı Bildirilen Durumlar.....	5
2.2.2 Koroid Neovasküler Membran Semptomları.....	8
2.2.2.a Erken Semptomlar.....	9
2.2.2.b Amsler Grid takibinde tespitler.....	9
2.2.3 Koroid Neovasküler Membran Belirtileri.....	9
2.3 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansının Anjiyografik Özellikler.....	9
2.3.1 Klasik Koroidal Neovasküler Membran.....	10
2.3.2 Gizli Koroidal Neovasküler Membran.....	10
2.3.3 Pigment Epitel Dekolmanı.....	11
2.3.3.a Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı.....	11
2.3.4 Diskiform Skar.....	12
2.3.5 İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (ICG).....	12
2.3.6 Optical Coherence Tomografi (OCT).....	13
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez.....	13
2.4.1 Koryokapillaris.....	13
2.4.2 Bruch Membranı.....	15
2.4.3 Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli.....	16
2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi.....	17
2.5.1 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Tedavi.....	17
2.5.2 Makula Translokasyonu.....	18
2.5.3 Submaküler cerrahi.....	18

2.5.4 Radyasyon Tedavisi.....	18
2.5.5 Transpupiller Termoterapi	19
2.5.6 Anti-vaskuler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi	19
2.5.7 Antianjiogenetik Tedavi	21
2.5.8 FDT ile Kombine Tedaviler	21
2.5.9 Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar	21
2.6 Fotodinamik Tedavinin Etki Mekanizması.....	24
2.7 Fotodinamik Tedavinin Diğer Oküler Kullanımları.....	25
2.8 Fotodinamik Tedavide Görülen Komplikasyonlar	26
2.8.1 Oküler Komplikasyonlar	26
2.9 Fotodinamik Tedavi ile İlgili Klinik Çalışmalar	28
2.9.1 Faz I/II doz Belirleme Çalışmaları	28
2.9.2 TAP Çalışması (Faz III).....	28
2.9.3 VIP Çalışması (Faz IIIb).....	29
2.9.4 VIM Çalışması	29
2.9.5 VALIO Çalışması.....	29
2.10 Kullanılan Anti VEGF Ajanlar:	30
2.10.1 Pegaptanib sodyum:.....	30
2.10.2 Ranibizumab:	30
2.11 Anti VEGF Ajanların Etki Mekanizması:	31
2.11.1 Anti VEGF Ajanların Diğer Oküler Kullanım Alanları:	32
2.12 Anti VEGF Ajanların Kullanımında Görülen Komplikasyonlar:	32
2.12.1 Oküler Komplikasyonlar:	32
2.12.2 Oküler Dışı Komplikasyonlar:	33
2.13 Anti VEGF Ajanlar İle İlgili Klinik Çalışmalar:.....	33
2.13.1 Faz I/II çalışmalar:.....	34
2.13.2 Faz III/IIIb çalışmaları:	35
3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1 Fotodinamik Tedavi Uygulama Tekniği.....	37
3.1.1 İlacın Hazırlanması.....	37
3.1.2 İlacın Verilmesi	38
3.1.3 Laser Tedavisinin Uygulanması.....	38
3.1.4 Tedavi Sonrası Takip.....	38
3.2 İntravitreal Enjeksiyon Tekniği.....	39

3.2.1 Tedavi Sonrası Takip.....	39
3.3 İstatistiksel Analiz.....	39
4-BULGULAR.....	40
5-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
ÖZET.....	56
ABSTRACT.....	57
KAYNAKLAR.....	58

SİMGELELER ve KISALTMALAR

EGLÇ	En Geniş Lezyon Çapı
EİGK	En İyi Görme Keskinliği
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDT	Fotodinamik Tedavi
FFA	Fundus Florecein Anjiyografi
FK	Fotokoagulasyon
GİB	Göziçi Basıncı
HeNe	Helyum-neon
ICG	İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi
KNM	Koroidal Neovasküler Membrandan
KNV	Koroidal Neovaskülerizasyon
KNVM	Subfoveal Koroidal Neovasküler Membran
LDL	Düşük Ağırlıklı Lipoprotein
MPS	Maküler Fotokoagulasyon Çalışma
OCT	Optical Coherence Tomografi
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
RPE	Retina Pigment Epiteli
SPSS	Statistical Package for Social Science
TAP	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VALIO	Verteporfin Therapy with altered [delayed] Light In Occult KNV
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIM	Verteporfin In Minimally classic KNV
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy
VPF	Vasküler Permeabilite Faktörü
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

TABLolar

Tablo 1. Fotodinamik Tedavinin Oküler Kullanımı.....	25
Tablo 2. TAP, VIP,VOH çalışmalarındaki sırt ağrısı görülme sıklığı.....	27
Tablo 3. TAP, VIP ve VOH çalışma grubu sonuçlarında görülen sistemik komplikasyonlar...	28
Tablo 4. Demografik Özellikler.....	40
Tablo 5. Koroidal Neovaskularizasyon Tip.....	41
Tablo 6. Hastaların Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	41
Tablo 7. FDT Grubunun Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 8. FDT Grubunun Koroidal Neovaskularizasyon Tip ve Çapları.....	43
Tablo 9. Fotodinamik Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı.....	43
Tablo 10. FDT Grubunun Yan Etkiler ve Komplikasyonlar.....	44
Tablo 11. İkinci Grubunun Demografik Özellikler.....	45
Tablo 12. İkinci GrubunKoroidal Neovaskularizasyon Tip ve Çaplar.....	45
Tablo 13. İkinci Grubun Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı.....	46
Tablo 14. İkinci Grubun Yan Etkiler ve Komplikasyonlar.....	46
Tablo 15. Üçüncü Grubun Demografik Özellikler.....	47
Tablo 16. Üçüncü Grubun Koroidal Neovaskularizasyon Tip ve Çapları.....	48
Tablo 17. Üçüncü Grubun Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı.....	48
Tablo 18. Üçüncü Grubun Yan Etkiler ve Komplikasyonlar.....	49

1. GİRİŞ

Yaşa bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) özellikle 65 ve üzeri yaş grubunda gelişen görme kaybının önemli nedenlerinden birini teşkil eder (1). Günümüzde gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte YBMD insidansı artış göstermekte ve bu durumda önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Nonneovasküler form jeografik atrofi ve drusen, atrofının nonjeografik alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epitelinin (RPE) anomalilerini içerirken, ciddi görme kaybıyla giden olguların çoğunu içeren neovasküler formda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterizedir (2). Koryokapillerlerden Bruch membranına uzanan ve RPE'nin altındaki boşluğu dolduran neovasküler proliferasyon kan ve seröz sıvı kaçağına neden olur (3). Neovasküler form tüm olguların %10-20'sinde görülmekle birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90'ından sorumludur (4,5). Bu şekilde ilerleyici seyreden YBMD'nin neovasküler formunda birçok tedavi seçeneği denenmektedir. Bunlardan başlıcaları randomize klinik çalışmalarda etkin tedavi yöntemleri olarak gösterilen termal lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavidir (6,7). Termal lazer fotokoagülasyon, fotoreseptör ve koroidal neovaskülarizasyon üzerindeki retinanın dış katmanlarında oluşturduğu geri dönüşümsüz hasar nedeniyle nispeten düşük vizyonlu ve sınırları belirgin küçük lezyonlarda uygulanmaktadır (8,9,10). Fotodinamik tedavi ise retina tabakalarını hasarlamadan koroidal neovaskülarizasyonu tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlayabilmektedir (11).

Benzer şekilde VEGF'in neovasküler form YBMD'de anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle alternatif tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir (12). Anti-VEGF ajanları ile fotodinamik tedavi birlikteliği konusunda randomize çalışmalar halen devam etmektedir. Bunlardan etkin tedavi yöntemleri olarak gösterilen intravitreal Bevacizumab, intravitreal ranibizumab ve termal lazer fotokoagülasyon ile birlikte fotodinamik tedavidir.(13,14) Bu çalışmanın amacı YBMD kullanılan bu üç tedavi seçeneğinin etkinliklerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Nonneovasküler form drusen ve retina pigment epitelinin (RPE) jeografik atrofi, atrofının nonjeografik alanları ve makuladaki fokal hiperpigmente alanları gibi anomalilerini içerir.

2.1.1 Drusen

Almanca nodül anlamına gelen, ilk defa 1854 yılında Donders tarafından tariflenen drusen; makula içinde RPE seviyesinde yer alan, genellikle 50 yaşından büyüklerde görülen sarı-beyaz, hafifce kabarık birikintilerdir. Drusen tipik olarak kollajen, RPE organelleri ve hücre proseslerini kapsayan ekstraselüler eozinofilik materyallerin fokal birikimidir ve RPE bazal membranı ile Bruch membranının kollajenez katı arasında yer alır (15,16). Bugüne kadar drusenin oluşumu hakkında çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür fakat genellikle bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu düşünülmektedir (17). Histopatolojik incelemeler drusenin dağılımının koryokapilleris patternine uygunluk gösterdiğini göstermiştir (18,19). Deutman dominant bir kalıtım şekli izleyen drusenden bahsetmiş ayrıca drusenin morfolojik incelemelerinde her iki göz arasında hem dağılım hem de drusenin kimyasal yapısı açısından çok büyük benzerlikler göstermesi dikkat çekici bir bulgu olarak gösterilmiştir (20,21). Drusen her zaman makula dejeneresansına ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici formda aynı hastada zaman içerisinde farklı drusen formları oluşabilir. Hastalığın prognozunda oynadıkları rol açısından sayı, şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılabilirler.

2.1.2 Küçük,Sert Drusen

Çapı 63µ'dan küçük keskin sınırlıdırlar. Histopatolojik olarak sert drusen iç ve dış katlar arasında toplanan hiyalin bir materyalden oluşmaktadır ve drusenin üzerindeki RPE

ince ve depigmentedir (22,23). Küçük sert drusen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir, bu nedenle birçok yazar tarafından küçük sert drusenin yalnız başına bulunmasının YBMD 'nin erken bulgusu olarak kabul edilmemektedir (24,25,25,27,28).

2.1.3 Geniş, Yumuşak Drusen

Çoğu çalışmada 63µ'a eşit veya daha büyük çapta olarak belirtilmiştir (29). RPE ile koryokapillaris arasında anormal bazal membran yapıları biriktiği zaman bazal laminar birikintiler olarak adlandırılan diffüz drusenleri oluşturur. Yaygın Bruch membran hastalığını anlatan bu durum klinik olarak gözlemlenemez. Fakat Bruch membranının iç ve dış katları arasında bir ayrılma oluştuğu zaman yumuşak drusen oluşmuştur ve bu durum hem oftalmoskopik hem de anjiyografik olarak tespit edilebilir. Bu bulgulara RPE'nin bu olaya cevabında eklenince RPE'nin pigmentasyon bozuklukları da ortaya çıkar ve tablo tamamlanır (5). Aşağıdaki nedenlerden dolayı yumuşak drusenler YBMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilir: yaşla ilişkili olarak yumuşak drusenin varlığı, küçük, sert drusenlerle karşılaştırıldığında yumuşak drusen varlığında neovasküler form YBMD'nin gelişme riskinin yüksek olması, klinikopatolojik çalışmalarda maküla boyunca Bruch membranının iç katında yaygın kalınlaşma olması ve koroidal neovaskülarizasyonda veya diskiform skarda maküla boyunca Bruch membranının iç katmanındaki kalınlaşma gösterilebilir (22,23,26,30,31,32). Yumuşak drusenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, koroid neovaskülarizasyonu gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde koroid neovaskülarizasyonu gelişme olasılığı büyük yumuşak drusenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (28,31,33,34,35). Hem sert hem de yumuşak drusenlerin özelliklerini taşıyan ve yumuşak drusene göre daha sığ ve atrofik görünümlü olan drusenler de yarı yumuşak yada karışık drusen olarak adlandırılmaktadır. Sarkis'in hipotezine göre bu drusen tipi sert ve yumuşak drusen arasında bir geçiş evresidir. Sert drusen zamanla yarıkatı drusene dönüşmekte, daha sonra yarıkatı drusende yumuşak drusene dönüşmektedir (22). Fakat bunun tam tersi olan hipotezler daha fazla kabul görmüştür ve yumuşak drusenin zamanla atrofiye olup sert

drusen haline geldiği ve yarıkatı druseninde bir geçiş evresi olarak karşımıza çıktığı düşünülmektedir (5).

2.1.4 Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri

Bruch membranının iç katının difüz kalınlaşmasıyla birlikte klinik olarak tespit edilen yumuşak drusen birlikte RPE değişiklikleriyle birlikte seyredebilir. Bu değişiklikler RPE'nin jeografik atrofisi, RPE'nin nonjeografik atrofisi, fokal hiperpigmentasyon, ve bruch membranının distrofik kalsifikasyonudur. Nonjeografik ve jeografik atrofünün anjiografik görünümleri farklıdır. Jeografik atrofide koryokapillaris atrofisine bağlı erken fazda hiperflöresans göstermezken, geç fazda ise derin koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperflöresans görülür. Nonjeografik atrofi pencere defektine uyacak şekilde erken faz FA'da lekeli bir hiperflöresans olarak belirir ve geç fazda solar (36). Fokal hiperpigmentasyon flöresein anjiografide hipoflöresansa yol açar ve histopatolojik olarak RPE'nin fokal hipertrofisi ve subretinal mesafe ile dış retinaya pigment göçü ile karakterizedir. Fokal hiperpigmentasyon genellikle yumuşak drusen, jeografik atrofi veya neovasküler YBMD ile birlikte olmasına rağmen yalnız başında görülebilir (35). RPE'nin jeografik atrofisi nonneovasküler YBMD'nin en ciddi belirtilerinden olup, YBMD'ye bağlı kanuni körlüklerin yaklaşık %12'sinden sorumludur (37). Areolar atrofi olarak adlandırılan jeografik atrofi geniş koroidal damarların görülebildiği ve sensöryel retinanın incelmiş gözlendiği belirgin sınırlı depigmente alanları içerir. Jeografik atrofide RPE'nin kaybı çok daha ağırdır. Neovasküler YBMD'nin tersine başlangıçta foveanın dışındadır (fovea başlangıçta korunmuştur), zamanla parasantral skotomlar artar, okumayı güçleştirir ve en sonunda foveada tutulur.

RPE'nin nonjeografik atrofisinde, pigmentasyon kaybının sınırları belirsiz ve koroid damarlarıda belirgin değildir. Jeografik atrofide ise koryokapillaris atrofisine bağlı olarak erken fazda hiperfloresans göstermez, geç fazda ise derin koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans görülür.

2.2 Koroid neovaskülarizasyonu

YBMD'li çoğu hastada yalnızca drusen veya RPE anomalileri görülürken, YBMD nedeniyle ciddi görme kaybıyla giden çoğu hastada neden koroid neovaskülarizasyonudur. Subretinal neovaskülarizasyon, retina altında kan damarlarının büyümesi sonucu sıvı, kan ve lipid sızıntısıyla ortaya çıkan patolojik bir olaydır. Subretinal neovaskülarizasyon sıklıkla koryokapillaristen orjin alır ve bruch membranındaki bir yırtıktan sub-RPE veya sub-nörosensoryal retinal alana doğru yayılır. RPE'nin solid bir elevasyonuna neden olabilen fibroblastik proliferasyon ile birlikte dir. Eksudatif YBMD'li olguların %53'ünde aktif membran tespit edilmiştir (38).

2.2.1 Koroidal Neovaskülarizasyon Yaptığı Bildirilen Durumlar

- I. Dejeneratif durumlar
 - A. Nodüler ve diffüz drusen
 - Maküler alan
 - Peripapiller alan
 - Periferel alan
 - Dominant drusen
 - B. Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon
 - C. Myopi
 - Fuchs' lekese
 - Lacquer cracks
 - Patolojik myopide makulada
 - D. Anjioid streaks
 - E. Osteogenesis imperfekta
 - F. Optik sinir başı drusen
 - G. Tilted disk

- H. Optik sinir başı kolobomu
- I. Optik sinir başı pitleri
- İ. Morning Glory sendromu
- J. Retinokoroidal kolobom
- K. Best Hastalığı
- L. Retinitis Pigmentosa (belirgin eksudasyonla birlikte)
- M. Gyrate atrofi
- N. Primer herediter hiperoksalüri
- O. Psödoinflamatuvar fundus distrofi, Sorsby
- Ö. Fundus flavimaculatus
- P. Pattern distrofi
- R. Santral areolar pigment epitelyal distrofi
- S. Koroideremi
- T. İnflamatuvar veya enfeksiyöz durumlar
 - a. Oküler histoplasmosis
 - b. Toksoplazma retinokoroiditi
 - c. Sarkoidoz (Schaumann sendromu)
 - d. Rubella (Gregg sendromu)
 - e. Vogt-Koyanagi Harada sendromu
 - f. Birdshot retinokoroidopati
 - g. Serpiginöz veya jeografik koroidit
 - h. Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati
 - i. MEWDS
 - j. Multifokal koroidit
 - k. Punktat iç koryoretinopati
 - l. Behçet Hastalığı

- m. Kronik üveit
- n. Fokal granüloamatöz inflamasyon
- o. Ön üveitle birlikte
- p. Kronik papilödem
- q. Anterior iskemik optik nöropati
- r. Akut bakteriyel endokarditin koroidal septik metastazı
- s. Candida Albicans

U. Tümörler

- a. Koroidal nevi
- b. Malign melanom
- c. Koroidal hemanjiom
- d. RPE'nin ekstrapapiller hamartomu
- e. Koroidal osteom

Ü. Travma

- f. Koroidal rüptür
- g. Lazer fotokoagulasyon, iatrojenik

Diabetik maküler ödem

Sickle cell hastalığı

Koryoretinal venöz anostomoz

Retinal astrositom

- h. Subretinal sıvı drenaj komplikasyonu
- i. Retinal kriyoinjuri
- j. Radtoterapi travması

V. Diğerleri

- a. İdiopatik

Maküler alanda, santral seröz retinopati benzeri tablo ile idiyopatik

Makülada idiyopatik

Peripapiller idiyopatik

Periferel idiyopatik

- b. İdiyopatik, edinsel parafoveolar telenjektazi
- c. Kronik retina dekolmanı
- d. Koroid ve/veya pars planadan ora serrataya neovaskülarizasyon
- e. Psödötümör serebri (Symond sendromu)
- f. Psödoksanthoma elasticum, Grönblad-Stranberg sendromu

2.2.2 Koroid Neovasküler Membran Semptomları

Semptomlar makula hasarın derecesine bağlıdır. Metamorfopsi, santral veya parasantral skotom ve santral görme keskinliğinde ani görme değişikliği olduğunda, özellikle 65 yaş üstündeki kişilerde koroidal neovasküler membrandan (KNM) şüphelenilmelidir. YBMD'de eksudatif veya hemorajik olayın başlaması ve bunun foveolayı etkilemesine bağlı olarak, hastanın özellikle yakın görmesinde ani bir değişiklik ortaya çıkar. Amsler grid kartlarının hastaların santral görmelerini kontrol etmeleri için kullanmasını ilk öneren Schaeffel ve ark olmuş ve koroid neovaskülarizasyonun erken tanısında önemli bir muayene yöntemi olmuştur (39). Bu durumda, bulanık, sisli, çarpık, küçük görme, renkleri anormal algılama, sarı görme veya maküler lezyona uyan bariz skotom ortaya çıkabilir. Skotom gittikçe koyulaşır. Bu semptomların başlamasından sonra, erken yapılacak lazer fotokoagülasyon (FK) ile olumlu sonuçlar alınabilir. Bulanık ve çarpık görme submaküler sıvının en sık ve erken karşılaşılan iki bulgusu olup uzaktan ziyade yakın görme testleri daha iyi ortaya konulabilmektedir. Amsler grid yanı sıra okuma kolaylığı, imaj temizliği, renk intansitesi, düz köşe ve çizgilerde distorsiyonun olup olmadığı, elektrik direkleri gibi düz hatlarda bozukluk olup olmadığı, hastaların kendi kendilerine yapabilecekleri basit görme testleridir ve bunlar hergün kontrol edilmelidir (40).

2.2.2.a Erken Semptomlar

Dalgalı, çarpık görme, donuklaşma veya bulanıklaşma, okuma güçlüğü, renkli görmenin bozulması, flashing, çift görme.

2.2.2.b Amsler Grid takibinde tespitler

Hat distorsiyonunda artma, yeni kararma veya boş spotlar, görülemeyen yeni çizgiler, düz ancak daha donuk çizgiler, boş veya kararmış spotların boyutunun artması, skotomun derinleşmesi, grileşme.

2.2.3 Koroid Neovasküler Membran Belirtileri

Subretinal veya intraretinal lipid varlığı, RPE kabarıklığı, sensoryal retinanın kistik değişiklikleri, koroidal neovasküler membranın bizzat görülmesi başlıca biyomikroskopik muayene belirtileridir. Seröz retina dekolmanı en iyi görme aksından 10 derecelik bir yandan aydılama ile dar slit kullanılarak izlenebilir ve sıvı genellikle transparandır. Damarlar sarı-yeşil renk farklılaşması şeklinde izlenir ve pigmente halka ile çevrilidir. En iyi RPE'nin transillüminasyonu ile izlenirler. İntraretinal, subretinal veya subretinal pigment epitelyal kan görülebilir ve bazen KNM varlığını tamamen gizleyecek kadar yoğun olabilir.

2.3 Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansının Anjiyografik Özellikler

Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensöryel retina altında ve içerisinde gelişmesi olarak tanımlanan KNV biyomikroskopik muayene ile tespit edilebilse, neovaskülarizasyonun kapiller ağının net olarak ortaya konması flöresein anjiyografi ile daha iyi sağlanabilir. YBMD'de FFA bulgularının standardize edilmesi hem hastaların sağlıklı değerlendirilmelerinin

yapılabilmesi hem de tedavi planlarının sağlıklı yapılabilmesi ve de tedaviye alınan yanıtların objektif olarak değerlendirilebilmesi için önemlidir. Bu amaçla fundus fotoğraflanması MPS grubu tarafından standardize edilmiştir (41,42).

Bu standartlara göre:

1. Yeşil (monokromatik) filtre kullanılarak makülanın siyah-beyaz fotoğrafı alınmalıdır.
2. Flöresein boya geçisi esnasında; en az biri stereo olmak üzere hızlı maküla fotoğrafları çekilmelidir.
3. Boya enjeksiyonundan 30,40,60,90,120 ve 180 sn sonra stereo fotoğraflar çekilmelidir.
4. Boya enjeksiyonundan 5 ve 10 dakika sonra geç dönem stereo fotoğraflar çekilmelidir.
5. Makülanın stereoskopik renkli fundus fotoğrafı çekilmelidir.

Koroidal neovasküler membranlar flöresein anjiyografide birçok farklı şekilde görülebilir.

2.3.1 Klasik Koroidal Neovasüler Membran

KNV'nin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik tiptir. Aşkar KNM Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırtedilebilen parlak hiperflöresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. YBMD'lerin %12'si yaş tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNM özellikleri gösterir (43).

2.3.2 Gizli Koroidal Neovasküler Membran

Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya

damarsal etkisiyle değişik görüntüler sergiler (44). FFA'da flöresein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal flöresansın görülmesini engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNM'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda flöresansın blokajına bağlı olarak, KNM sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (40,45). Maküler Fotokoagulasyon Çalışma Grubu tarafında flöresein anjiyografide 2 farklı gizli KNM floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperflöresanstır.

2.3.3 Pigment Epitel Dekolmanı

Makulada RPE'yi veya sensöryal retinayı tutan eksudatif veya hemorajik bir dekolman olabildiğinden, YBMD ile ilişkili farklı RPE dekolmanlarının prognozu ve tedavisi farklılık gösterdiğinden ayırıcı tanı çok önemlidir. Klinik ve anjiyografik görünümüne göre farklı PED sınıflamaları yapılmıştır. Poliner ve ark PED'lerini seröz, bulanık ve hemorajik olarak 3 grup altında toplamıştır (46). Casswell ve ark flöresein anjiyografik görünümüne göre 4 grupta sınıflandırmışlar (47). Bunlar; I. Erken hiperflöresans, II. Geç hiperflöreasans, III. Sığ ve sınırlı hiperföresans, IV. Düzensiz hiperflöresans. Düzensiz hiperflöresans veren grup 1. Fibrovasküler PED, 2. Hiperplastik veya fibröz doku nedeniyle flöresansı bloke eden RPE'nin eleve alanı, 3. RPE'nin seröz dekolmanı, 4. RPE'nin hemorajik dekolmanı, 5. RPE'nin drusenoid dekolmanı; geniş konfluan veya yumuşak drusen alanı olarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bunu Hartnett ve ark.nın 6 grup altındaki sınıflandırmaları takip etmiştir (48). Bu sınıflandırmada; 1. Psödotelliform PED, 2. Konfluent drusen tipi PED, 3. Seröz PED, 4. Vasküler PED, 5. Hemorajik PED, 6. Retinal vasküler anomali tipi PED şeklinde yapılmıştır. Spontan veya vaskülarize PED'lerde FK'nın uygulanması esnasında RPE yırtığı ortaya çıkabilmektedir. Seröz PED'lerde bu komplikasyonun %10 oranında görüldüğü bildirilmektedir (49).

2.3.3.a Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı

Düzensiz kabarıklık şeklindedir. Bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 sn

sonra flöresein granüler tarzda belirir, 90-120 sn boyunca giderek artar, ancak hiçbir zaman klasik KNV'nin parlaklığına ulaşmaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya boya sensöryel retina altına sızar.

2.3.3.b Kaynağı Belirsiz Geç Faz Hiperflöresans

Flöresein anjiografinin geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperflöresans şeklindedir. Flöresein boyasının verilmesinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve sensöryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur.

2.3.4 Diskiform Skar

Koroidal neovaskülarizasyonuna eşlik eden sarı-beyaz fibröz dokudur. YBMD'de koroid neovaskülarizasyonlarının doğal seyridir. Skar içindeki RPE proliferasyonunun miktarına bağlı olarak kahverengi veya siyah pigmentler izlenir. Görünümü sub-RPE veya subretinal yerleşime, skarlaşan KNV derecesine, mevcut olan koryoretinal anostomozu ve skara eşlik eden RPE atrofisinin miktarına bağlı olarak değişebilir. YBMD'ye ikincil KNV lezyonlarının doğal seyride, lezyonun santral kısmının skarlaşması, lezyonun periferde aktif KNV bulgusunun devamı şeklindedir.

2.3.5 İndosiyenin Yeşili Anjiografisi (ICG)

1972'de Flower ve Hochheimer koroid dolaşımının değerlendirilmesinde ICG'nin önemini belirtmişlerdir (50,51). Bir trikarbosiyenin boyası olan ICG'nin özelliği emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olması ve %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillaristen çok yavaş sızması nedeniyle, kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi retina RPE'yi geçebilmesi ve yüksek oranda serum proteinlerine bağlanarak flöreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri ICG anjiyografiyi, fundusun derin katlarını, koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNV'lerin saptanmasında daha etkin kılar. FA'da izlenen klasik

KNV'lerde ICG'de benzer bir hiperflöresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. Birbirlerinden farklı özellikleri nedeniyle FA ve ICG anjiyografi çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir. ICG anjiyografisinin FA'ya bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında anormal damarları gösterebilmesidir.

2.3.6 Optical Coherence Tomografi (OCT)

Retinal yapıları değerlendirmede 10µm'lik longitudinal rezolüsyonu ile duyarlı bir yöntemdir. OCT vitreus hemorajisi, kondansasyonu, lens opasiteleri gibi ortam opasiteleri ile kısıtlanmaktadır. Yumuşak drusen, jeografik atrofi, nörosensöryel retina, RPE dekolmanı, RPE yırtığı, hemorajik PED, klasik KNM, fibrovasküler PED, okkült KNM bulgularını gösterir.

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

YBMD'de patogenezi daha ayrıntılı inceleyebilmek için olayın meydana geldiği katları ayrı ayrı incelemek daha faydalı olacaktır.

2.4.1 Koryokapillaris

Koryokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. Her bir damar yumağının bir besleyici arteriolü ve bu yumağı drene eden bir venülü vardır (52). Koryokapillaris sisteminin işleyişine dair yapılan çalışmalarda kimi zaman çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bazı postmortem çalışmalarda koryokapillaris anatomik olarak yaygın bir anostomoz tespit ederken son zamanlarda buna zıt bulgular elde edilmektedir. Bu bulgularda bu bölgede yer alan her bir damar yumağı birbirinden sıvı geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır ve

bu damar yumakları birbirleri ile fonksiyonel olarak anastomoz da yapmadıkları için her biri diğerinden bağımsız ayrı birimler olarak fonksiyon yapmaktadırlar (53,54). Her bir segmenter koroidal bölge kısa posterior silier arterler tarafından endarteryel sistemlerle beslenmektedir (54). YBMD 'nda ise bu sinüsoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının maküla bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (55). Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra maküla bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. YBMD'nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinde eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisine bağımlıdır ve bu hücrelerde de beklide bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (56). YBMD'nda önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biride bu bölgesel atrofi alanlarıdır.

RPE'nin koryokapillaris üzerindeki trofik etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir, fakat bu etkinin nasıl olduğu ve hangi mekanizmaların bunda rol oynadığı halen tam olarak saptanamamıştır. Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir.

RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belkide koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığıyla yakın ilişki içindedir (57). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (58). Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanısıra bu bölgede fotoreseptör hücreler

tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (59).

YBMD'de fotoresöptör yoğunluğunun azalması ve RPE stoplazma hacminin azalmasının da koroidal kan akımını azalttığı gösterilmiştir (60,61).

Bütün bu bulgular koryokapillarisin, hemen üzerinde yer alan ve metabolik açıdan çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir.

YBMD patogenezi açıklayabilmek için ileri sürülen hemodinamik modelde, sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonunun olayı tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lipoid infiltrasyonu sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı direnç izlenmektedir. Bu direnç sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonda azalma RPE metabolizmasını etkileyerek RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca artmış koryokapillaris basıncı RPE dekolmanına neden olabilmektedir.

2.4.2 Bruch Membranı

Bruch membranı 5 tabakadan oluşur. Bunlar sırası ile RPE'nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin bazal membranıdır. Yaş ilerledikçe bu tabakalarda değişiklikler olmaktadır. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında basofilide ve PAS boyanmasında artma tespit edilmektedir ve bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmaktadır. Bruch membranında biriken bu lipoid maddeler kişiden kişiye ve yaşa bağlı olarak değişmekte, bazı gözlerde nötral lipidler, bazı gözlerde fosfolipidler daha fazla , bazı gözlerde ise her ikisi birden birikmektedir.

Gene yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerinde ve elastik fibrillerinde hem sayıca artma hemde diziliminde bozulmalar tespit edilmektedir. YBMD'nin tipik bulgularından olan ve Bruch membranının iç yüzünde, RPE bazal membranı üzerinde bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir. Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile olay daha da karmaşık hale gelmektedir. Bu bölgede toplanan makrofajlar bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken, bir yandanda salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve bu bölgeye yeni damarların göç etmesini sağlamak yolu ile hastalığı daha ağır bir form olan eksudatif forma dönüştürebilmektedir. Feeney-Burns ve Ellersieck çalışmalarında bu birikintilerin RPE kaynaklı olduğu sonucuna varmışlardır.

2.4.3 Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli

Rod hücreleri ve kon hücreleri yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranları sürekli yenilemektedirler. Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devamı ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir. Fotoreseptörden gelen disk ve membran parçaları RPE'nce fagosite edilip, membran içinde lizozom enzimlerle metabolize edildikten sonra metabolik artıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve bu azalma kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmaktadır. Artan metabolik yükü karşılamayan hücreler bu materyalleri stoplazmalarında biriktirmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında RPE'nin çeşitli partiküllere maruz kalması sonucu geri besleme kontrolü olmayan bu hücrelerin partikülleri hücre duvarı patlayana kadar fagosite ettikleri gözlenmiştir. Hücre başına düşen metabolik yükün artması sağlam hücrelerinde ölümüne neden olmaktadır. RPE stoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofüksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofüksin miktarıda yaşla orantılı olarak artmaktadır. Bu birikmenin

nedenlerinden biride, fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Radyasyon ve oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri fotoreseptör dış segmentlerinde hasara yol açmaktadır. YBMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezlerde bu bulgulara dayanmaktadır. Yaşa bağlı olarak RPE'nin sayıca azalmasının da katkısı ile makülanın ışık etkisine duyarlılığı artabilmektedir.

RPE'de izlenen diğer bir bulgu da RPE pencere defektleridir. Patolojik incelemede RPE'nin bu bölgede intakt olduğu ama zayıflamış ve depigmente olduğu gözlenmiştir. İlk defa maymun deneylerinde gösterilen bu RPE hücrelerinin lipoid dejenerasyonunda RPE tabakasında izlenen dekenerasyonun öncü bulgularındandır.

2.5 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Tedavi

Atrofik veya kuru tip YBMD'nin etkin bir tedavisi yoktur. Ancak AREDS grubunun 2001 yılında çıkan raporunda günlük alınan A,E ve C vitaminleri ile çinkonun bu olgularda ilerleme riskini azalttığı gözlenmiştir. KNM gelişmedikçe herhangi bir tedavi uygulanmaksızın YBMD'li gözlerin 5 yıllık takiplerinde, metamorfopsi olmaksızın 4 sıra kaybı ile seyretmektedir.

2.5.1 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Tedavi

Neovasküler YBMD açısından standart tedavi yöntemleri olarak uygun olgularda laser fotokoagulasyon ve verteporfin ile fotodinamik tedavi sayılabilir.

Maküler Fotokoagulasyon Çalışma (MPS) grubu ekstrafoveal ve jukstfoveal KNV termal laser ile başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen, KNV olguların yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tanı kriterlerine uymamaktadır ve çoğunluğu subfovealdir. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur (62,63). Bu iki tedavi şeklinde neovasküler YBMD'de diğer tedavi seçenekleri aşağıda belirtilmiştir.

2.5.2 Makula Translokasyonu

Amaç santral nörosensöryel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktır. Pars plana viterktomi ile arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkarılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip edilebilir. Disloke edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilerek 360 derece periferik endolaser uygulanmakta ve silikon yağı tamponadı ile yerine tutunması sağlanmaktadır (64). Sınırlı maküler translokasyonunda ise retina dekole edilerek sklera üst ya da alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır.

2.5.3 Submakuler cerrahi

Submakular membranektomi 1998 yılında De Juan ve Machemer tarafından uygulanmış ancak 180 derece retinotomi uygulayarak ulaşıkları KNV’de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir (65). 1993 yılında başlatılan Submakuler Surgery Trials, SST çalışmasında termal laser ile karşılaştırıldığında submakular cerrahinin herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir. Submakular cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon yüksek nüks veya persistan KNV’dir.

2.5.4 Radyasyon Tedavisi

Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı grublarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür. Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV’lerde istatistiksel anlamlılığının olmadığı bildirilmektedir (66).

2.5.5 Transpupiller Termoterapi

Biomikroskoba monte edilen 810 nm bir diod laser ile RPE ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10 derece üzerine çıkartılarak etki eden transpupiller termoterapide etki mekanizmasının neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu ve bunların kombinasyonu şeklinde olduğu yönünde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal abzorbsiyondur (67).

2.5.6 Anti-vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi

Anjiogenik büyüme faktörü olan VEGF'in eksudatif YBMD neovaskülarizasyonları açısından anahtar bir rol oynadığı düşünülerek birçok çalışma yapılmıştır. Anti-VEGF aptameri olan pegaptanib ile prospektif randomize faz II/III çalışmaları yapılmıştır. Pegaptanib sodyum YBMD'nin tüm anjiografik kompozisyonlarında kullanılabilen ve ikinci yıl sonunda orta derece görme kaybının tedavinin bırakıldığı gruba veya standart tedavi grubuna göre yarı yarıya az olduğu bildirilmektedir (68,69). Bir diğer anti-VEGF olan ranibizumab ile ilgili araştırmalar da olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması söz konusudur(70,71). Ranibizumab onay almadan önce yaygın olarak kullanılmaya başlayan bevacizumab tüm VEGF izoformlarını inhibe eden ve esas olarak metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

Yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi sürecinde mevcuttur. Patolojik anjiogenez ise başta tümörler olmak üzere bir takım hastalıklarda görülmektedir. Anjiogenezde; tümör hücrelerinden, monosit, fibroblast gibi hücrelerden salınan pek çok faktör rol oynamaktadır. Anjiogenezde rol alan önemli faktörler; Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Transforming Growth Factor (TGF), Transforming Growth Factor (TGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Tumor Necrosis Factor (TNF) şeklinde sıralanabilir. Bu ajanların da inhibitörleri mevcuttur ve antianjiogenik ajanlar olarak bilinmektedir.

En önemli antianjiogenik ajanlar ise; Endostatin, Interferon, Trombospondin-1 ve -2, Angiostatin, TIMP-1 ve -2, Angiopoietin-2 olarak bilinmektedir. Anjiogenik faktörler ile

anti-anjiogenik faktörler arasındaki normal denge tümör oluşumu gibi durumlarda anjiogenez lehine bozulmaktadır. Eksudatif tip YBMD' de bu mekanizmanın patogeneizde belirgin rol oynadığı gösterilmiştir(12).

Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi VEGF'tir. VEGF; iris, kornea, retina ve koroidde neovaskülarizasyona neden olabilmektedir. Yapılan bir takım çalışmalar sonucunda insan göz hastalıklarında VEGF'in neoavaskülarizasyonun yanı sıra permeabilite artışında neden olduğu gösterilmiştir. Antianjiogenik olarak VEGF'e karşı kullanılan ajanlar birkaç değişik mekanizma üzerinden etki göstermektedir, bu ajanlardan biri de VEGF'e yönelik monoklonal antikorlardır(rhuMab VEGF).

Bu tedavinin amacı, eksudatif tip YBMD patogenezinde önemli yer tutan VEGF'in baskılanması esasına dayanır. Yapılan çalışmalarda çeşitli tipte anti-VEGF ajanların pek çok vasküler yatakta (iris, kornea, retina, koroid) neovaskülarizasyonu önlediği ya da gerilettiği gösterilmiştir (72,73,74). Anti-VEGF antianjiogenik etkisinin yanı sıra antipermeabilite ajanı olarak ta etkili olabilmektedir (72,73,74). Anti-VEGF uygulanan hastalarda lokal ya da sistemik yan etki saptanmamıştır(75).

VEGF'e yönelik monoklonal antikorlar; rhuMab VEGF (Bevacizumab,Avastin); anti-anjiogenik etkinliği olan rekombinant insan monoklonal VEGF antikorudur. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve diğer solid tümörlerde umut verici tedavi sonuçları alınmıştır.

Oftalmolojide kullanım alanları:

- 1-Neovasküler glokom
- 2-Pseudofakik kistoid makuler ödem
- 3-Santral retinal ven oklüzyonlarına bağlı makuler ödem
- 4-Proliferatif diabetik retinopati
- 5-Diabetik makuler ödem
- 6-Koroidal neovasküler membran

Bu oftalmolojik hastalıklarda uygulanan bir takım tedavi yaklaşımlarının sınırlı bir etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir

2.5.7 Antianjiogenetik Tedavi

Eksüdatif YBMD ile ilgili histopatolojik çalışmalarda makrofajların ve diğer antiinflamatuvar hücrelerin gösterilmesi koroid neovaskülarizasyonlarının gelişmesinde inflamatuvar teoriyi desteklemekte ve antiinflamatuvar ajanlar bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Randomize çalışmalar ile ispatlanmamış olmasına rağmen intravitreal steroid enjeksiyonları YBMD tedavisinde kullanılmaktadır.

2.5.8 FDT ile Kombine Tedaviler

FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiyojenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle yan etkilerini ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antianjiyojenik etkileri nedeniyle FDT ile kombine edilen triamsinolon tedavisiyle tekrar tedavi oranının azaldığını bildiren bazı çalışmalar yayınlanmıştır(75,76).

2.5.9 Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar

Toksik olmayan ışığa duyarlı maddenin ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucu dokuda oluşan değişikliklerin tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Işığa duyarlı maddenin vücuda verilmesi ve hedef bölgede fotokimyasal etki elde etmek için bu maddenin aktif hale geçirilmesi iki mekanizma ile olmaktadır. 1. Vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin hedef bölgede toplanması, 2. Bu maddenin aktif hale geçmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanması.

1900 yılında Rabb'in akridine turuncusunun ışık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki oluştuğunu gözlemlemesi fotodinamik tedavinin temelini oluşturmuştur. Von Tappeiner ve Jodbauer oluşan bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstererek buna fotodinamik tedavi adını vermişlerdir (78). Modern fotodinamik tedavi 1960'da Lipson ve Blade'in hematoporfirin türevini elde etmesi ile başlamış, 1970'li yıllarda deneysel hayvan

tümörlerinde intravenöz hematoporfirin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır (79). Packer ve arkadaşlarının 1984 yılında hematoporfirin türevini kullanarak deneysel iris neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmeleri fotodinamik tedavinin oftalmolojide kullanımı açısından önemli bir gelişmedir (80).

2.5.9.a Işığa Duyarlı Birinci Kuşak İlaçlar

Hematoporfirin asetik asit ve sülfirik asitle tepkimeye sokulması sonucu oluşan hematoporfirin türevi bu gruptadır. Fotodinamik tedavi ile yapılan ilk çalışmalarda da birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların ilk örneği olarak kullanılmıştır. Birinci kuşak ışığa duyarlı bir diğer ilaç polimer sodyumdur. Polimer sodyum , fotodinamik tedavinin ilerlemesini sağlayan madde olup ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların geliştirilmesinde sağlamıştır.

2.5.9.b Işığa Duyarlı İkinci Kuşak İlaçlar

Düşük yarılanma ömürlü bu ilaçlar 630 nm üzerindeki dalga boylarında ışığı absorbe ederek aktifleşir ve birlikte oluşacak oksijene bağlı reaksiyonların daha kuvvetli olduğu ilaçları elde etmek ve bu sayede daha güvenli ve etkili bir fotodinamik tedavi sağlamak amacıyla üretilmişlerdir. Bu gruptaki ilaçların önemli bir yapısını tetrapireol halkası oluşturur.

İkinci kuşak ilaçlardan benzoporfirin monoasit, tin etil etiopurpurin, lutetium teksafirin, mono-L-aspartil klorin e6, alüminyum fitalosiyenin tetrasulfanat ve ATX-S10 gibi düşük yan etkiye sahip ikinci kuşak ilaçlar daha geniş kullanım alanı bulmuştur (81,82).

Benzoporfirin Deritav Monoasit (BPD-MA, Verteporfirin)

Benzoporfirin deritativ monoasit (Verteporfirin, BPD-MA) porfirin türevi ikinci kuşak kuvvetli bir ışığa duyarlı ilaçtır. 1:1 oranında iki regioisomerin birleşiminden oluşan

bir moleküldür.

718.81 molekül ağırlığına sahip lipofilik özellikte bir molekül olan verteporfin birkaç zirvesi olan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. Verteporfin, 689 nm dalga boyunda ışığı absorbe ederek melanin, kan ve fibrotik dokulara penetre olur.

Verteporfin ile fotodinamik tedavide en uygun ışık kaynağı 689 ± 3 nm dalga boyu yayabilen nontermal diod laserdir. Laser ışınları hedef bölgeye bir biomikroskop aracılığıyla gönderilir ve ışık istenilen bölgede düşük güçte bir Helyum-neon (HeNe) ışını ve standart kontakt lens yardımıyla hedeflenir. Lipofilik özelliği nedeniyle tümör hücreleri ve hızlı bölünen aktif hücreler tarafından hızlı bir şekilde hücre içine alınır. Kan dolaşımında verteporfin düşük ağırlıklı lipoproteine (LDL) bağlanarak bir kompleks oluşturur. LDL-verteporfin kompleksi hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hızlı proliferasyona uğrayan endotel hücrelerinde LDL reseptör üretiminde artış olduğu bilinmektedir. Bu sayede verteporfin özellikle hızlı proliferasyon gösteren endotel hücrelerinde birikime uğrar (81,83). Fare deneylerinde intravenöz verteporfin injeksiyonunu takiben verteporfinin hızlı ve geniş bir şekilde karaciğer, dalak ve böbrek başta olmak üzere tüm dokulara yayıldığı, üç saat içerisinde dokularda maksimum konsantrasyona ulaşırken, 24 saat sonra dokularda önemsenmeyecek miktarda kaldığı görülmüştür. Tavşan deneylerinde verteporfinin gözün koroid, silier cisim gibi zengin damar yapısına sahip dokularda 5 dakika gibi çok kısa sürede biriktiği gösterilmiştir. Kornea, lens ve vitreus gibi damarsız dokularda ise verteporfin birikimi çok küçük boyutlardadır. İnjesiyonu takiben 2 saat içinde koroidde ve fotoreseptörlerde verteporfin tespit edilemezken, retina pigment epitelinde çok az miktarda tespit edilebilir (83).

Deneysel olarak oluşturulan kornea neovaskülarizasyonunda verteporfin intravenöz injeksiyonunu sonrası hızlı bir şekilde neovasküler dokularda biriktiği ve 60-90 dakika arasında en yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür.

Verteporfin metabolizması primer olarak karaciğerde gerçekleşir. Metabolize edilen verteporfinin ana metaboliti daha az aktiviteye sahip olan molekülün diasid şeklidir. Verteporfin hızlı bir şekilde plazmadan elimine olur. İlk 30 dakikadaki hızlı eliminasyon fazını, 8 saat kadar süren yavaş bir faz izler. Üçüncü eliminasyon fazı ise uzamış bir fazdır.

Verteporfinin vücutta herhangi bir organ ya da sistemde neden olduğu bilinen ciddi

bir yan etkisi yoktur. Yapılan hayvan deneylerinde klinik uygulama dozları içinde verteporfinin embriyonel ya da fetal etkisine rastlanılmamıştır. Ancak radyoaktif taşıyıcı ile işaretlenmiş verteporfin molekülünü ilaç infüzyonundan 5 dakika sonra hamile fare kanından 4 kat daha az oranda plasentada, 135 kat daha az oranda fetüste tespit edilmiştir. Bu bulgulara rağmen hamile ve süt veren kadınlarda kullanımını önerilmemektedir (83).

2.6 Fotodinamik Tedavinin Etki Mekanizması

Oftalmolojide ışığın tedavi amaçlı etkisi, fotokoagulasyon, fotodistribisyon ve fotokimyasal etki olarak gruplandırılabilir. Fotokoagulasyon ışığı absorbe etme yeteneğine sahip kromofor içeren dokulara ışık enerjisi uygulanarak oluşturulan termal bir işlemdir. Fotodistribisyonda ışık yüksek enerji seviyelerinde ve kısa bir zaman aralığında küçük hedeflere uygulanır.

Fotodinamik tedavinin temelinde ise hedef dokularda fotokimyasal olaylar zincirinin oluşturulması vardır. Kimyasal olaylar zincirini başlatan ilaçların çoğu ışık maruziyetiyle aktifleşen porfirin türevleridir.

Işığa duyarlı ilaçlar hücre içine pinositoz ya da fagositoz yoluyla, difüzyonla yada reseptör bağımlı endositozla girerler. Hidrofobik moleküller kanda lipoproteinlere bağlanarak taşınır ve endositoz yoluyla hücre içine alınırlar. Hidrofilik moleküller ise hücre içine pinositoz ve endositoz yoluyla alınırlar. Işığa duyarlı ilaç ışık enerjisine maruz kaldığında tekil durumundan uyarılmış tekil durumuna geçer. Daha sonra moleküler elektron seviyesinde çaprazlaşmalar sonucunda ışığa duyarlı ilaç uyarılmış tekil durumdan uyarılmış üçlü durumuna geçer. Uyarılmış üçlü ya direk olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak ya da enerjisini oksijene transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Aktive olmuş ilaçtan enerjinin moleküler oksijene transferi olarak adlandırılan Tip II mekanizma ve enerjinin diğer moleküllere transferi olan Tip I mekanizma birlikte doku tahribatını oluştururken etkinlik daha çok Tip II mekanizma ile olur. Mekanizmaların etkin olabilmesi için hedef dokuda yeterli miktarda oksijen bulunması gerekir (84,85).

Hücrel mekanizma, damarsal mekanizma ve immunolojik mekanizma fotodinamik tedavideki doku tahribatını açıklayan başlıca mekanizmalardır. Hücrel mekanizmada etki tekil oksijen etkisiyledir. Apoptozis ve nekroz mekanizmasıyla etkinlik

gösteririr. Verteporfin gibi ışığa duyarlı ilaçlarda etkinlik sırasıyla damar hasarı, kan akımı stazı ve damar tıkanması ile gerçekleşir. Damar tıkanması ile oluşan endotel hücre hasarı sonucu, endotel hücrelerinde büzüşme ve sonuçta hücrelerin birbirlerinden uzaklaşarak aralarında boşluklar oluşması ile sonuçlanır. Oluşan boşluklarda açığa çıkan bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive olan hücrelerden histamin, tromboksan, TNF- α gibi vasoaktif ürünler salınır. Bu ürünler vasokonstriksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur

İmmunolojik mekanizmada interlökin-1B, interlökin-2 ve TNF- α gibi çeşitli sitokinler artar. Ancak sitokinlerdeki artışın yara iyileşmesini uyararak rekürren koroid neovaskülarizasyonunun oluşumuna neden olabilmektedir (81,85).

2.7 Fotodinamik Tedavinin Diğer Oküler Kullanımları

Fotodinamik tedavinin iki önemli kullanım alanı mevcuttur. Bunlar tümöral oluşumların geriletilmesi ve istenilmeyen yeni damarların kapatılmasıdır. İlacın hedef hücreler tarafından alınarak sadece hedef bölgeye fotodinamik tedavinin uygulanması normal dokulara zarar vermeksizin tedavi etkinliğini arttırmaktadır.

Tablo 1. Fotodinamik Tedavinin Oküler Kullanımı

Oküler Tümörler	Oküler Neovaskülarizasyonlar
İris melanomu	Kornea neovaskülarizasyonu
Siliyer cisim melanomu	İris neovaskülarizasyonu
Koroid melanomu	Koroid neovaskülarizasyonu
Retinoblastom	

2.8 Fotodinamik Tedavide Görülen Komplikasyonlar

Fotodinamik tedavi komplikasyonları ilacın intravenöz yolla vücuda verilmesi sırasında oluşabileceği gibi tedaviden sonra yaklaşık 48 saat sonra ışığa duyarlı ilacın güneş ışınları ile aktivasyonu sonucu da oluşabilir.

Fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında görülen komplikasyonlar dört farklı başlık altında incelenebilir. Bunlar: Sistemik, oküler, sırt ağrısı ve fotosensitivite reaksiyonlarıdır.

2.8.1 Oküler Komplikasyonlar

Ciddi görme azalması fotodinamik tedavi sonrası en sık görülen oküler komplikasyondur. Tedaviyi takip eden ilk birkaç günde ortaya çıkar ve birkaç günle, birkaç hafta içinde kendiliğinden geriler. TAP(Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) ve VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %17 oranında rastlanmıştır. Fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günler içinde ortaya çıkan lokal infiltrasyonun neden olduğu retina içi ve retina altı sıvı artışının bu komplikasyona neden olduğu düşünülmektedir.

2.8.1.a. Sırt Ağrısı

Sırt ağrısının diğer sistemik komplikasyonlar içinde değerlendirilmemesinin nedeni sırt ağrısına sadece fotodinamik tedavi uygulanan olgularda rastlanmıştır. Genellikle infüzyon sırasında hissedilen ve % 2 oranında görülen bir komplikasyondur. İnfüzyonun kesilmesi ile birlikte ağrının geçeceği hastaya söylenmelidir. Bazen ağrı kasıklarda, karın bölgesinde ve hatta myokart enfarktüsünü taklit eden tarzda göğüs çevresi ve kollarda da hissedilebilir.

Tablo 2. TAP, VIP,VOH çalışmalarındaki sırt ağrısı görülme sıklığı

	TEDAVİ		PLASEBO	
	n	(%)	n	(%)
TAP	10	(2.5)	0	(0.0)
VIP (YBMD)	5	(2.2)	0	(0.0)
VIP (Miyopi)	1	(1.2)	0	(0.0)
VOH	0	(0.0)	-----	

2.8.1.b Fotosensitivite Reaksiyonları

Fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günlerde güneş ışınlarına ya da parlak iç mekan aydınlatmalarına doğrudan maruz kalınması sonucu vücut yüzeyinde biriken verteporfin aktivasyonu ile ciltte görülen değişikliklerdir. Genellikle hafif ve orta şiddette cilt reaksiyonları bir hafta içinde kendiliğinden geriler. TAP ve VIP çalışma grupları birlikte değerlendirildiğinde % 2.2 oranında bu komplikasyona rastlanmıştır (86,87,88).

2.8.1.c Sistemik Komplikasyonlar

Lipofilik yapıya sahip bir molekül olan verteporfin çok büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Çok az bir miktarda ilacın plazmada esteraz enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 5-6 saat olan ve büyük bölümü 24 saat içinde vücuttan atılan verteporfinin ciddi sistemik komplikasyonları görülmez. %1-5 oranında görülen bu komplikasyonlar genellikle kendiliğinden geriler ve tedavi gerektirmez.

Tablo 3. TAP,VIP ve VOH çalışma grubu sonuçlarında görülen sistemik komplikasyonlar

	TEDAVİ GRUBU		PLASEBO GRUBU	
	(n=734)		(n=360)	
	n	(%)	n	(%)
Baş ağrısı	40	(5.4)	22	(6.1)
Karın ağrısı	5	(0.7)	2	(0.6)
Bulantı	18	(2.5)	7	(1.9)
Ağız kuruluğu	0	(0.0)	1	(0.3)
Diare	5	(0.7)	5	(1.4)
Nefes darlığı	3	(0.4)	0	(0.0)
Hiperparestezi-Parestezi	8	(1.1)	2	(0.6)

2.9 Fotodinamik Tedavi ile İlgili Klinik Çalışmalar

Verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavinin uygulama biçiminin, etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmesi için çok merkezli çalışmalar yapılmıştır.

2.9.1 Faz I/II doz Belirleme Çalışmaları

Avrupa ve Kuzey Amerika’da toplam 4 merkezde 142 hasta değerlendirilmiştir.

2.9.2 TAP Çalışması (Faz III)

Avrupa ve Kuzey Amerika’da 22 merkez katılmış. İki yıllık takipler 1997’de tamamlanmıştır. Çalışmaya 50 yaş üzeri YBMD sonucu yeni ya da nüks subfoveal KNV’su bulunan hastalar dahil edilmiştir. Fotodinamik tedavi uygulanan ve plasebo olmak üzere iki grup oluşturulmuş, çalışma kapsamına alınan hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı,

sistemik hipertansiyon gibi özellikleri ve anjiyografik veriler doğrultusunda ortaya çıkan lezyon özellikleri dikkate alınmıştır (87,89).

2.9.3 VIP Çalışması (Faz IIIb)

VIP çalışması TAP çalışmasına dahil edilmeyen olgularda Avrupa ve Kuzey Amerika'da 28 merkezin katılımı ile yapılmıştır. İzlenen çalışma metodu TAP çalışmasına benzerlik göstermektedir. VIP çalışmasına TAP çalışmasından farklı olarak hem YBMD'li hastalar hemde patolojik miyopili hastalar dahil edilmiştir.

2.9.4 VIM Çalışması

Randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma olan VIM (Verteporfin In Minimally classic CNV) çalışmasında minimal klasik koroid neovaskularizasyonu bulunan YBMD hastaları değerlendirilmiştir. Toplam 117 hastanın takip edildiği bu çalışmada ışık dozu $50\text{J}/\text{cm}^2$ ve $100\text{J}/\text{cm}^2$ olmak üzere iki farklı tedavi protokolü uygulanmıştır.

2.9.5 VALIO Çalışması

VALIO (Verteporfin Therapy with altered [delayed] Light In Occult CNV) çalışmasında gizli koroid neovaskularizasyonlu hastalar infüzyondan 15 ve 30 dakika sonra laser uygulanan grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın 6 aylık sonuçları iki farklı tedavi uygulamasının da benzer görsel ve anjiyografik sonuçlar verdiğini göstermiştir.

2.10 Kullanılan Anti VEGF Ajanlar:

2.10.1 Pegaptanib sodyum:

Pegaptanib sodyum, spesifik olarak VEGF-A₁₆₅'i inhibe eden, diğer VEGF-A izoformlarına etkisi olmayan bir RNA aptameridir. Pegaptanib sodyum, altı haftada bir intravitreal enjeksiyon yolu ile uygulanır. Neovasküler YBMD nin intravitreal tedavisinde lezyon tipinde bağımsız olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Faz III klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, pegaptanib sodyumun neovasküler YBMD'nin ilerlemesini yavaşlatabileceğine işaret ederken, ortalamada hastalığın ilerlemesini durdurmadığını veya görmeyi artırmadığını göstermiştir (90).

2.10.2 Ranibizumab:

Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları deaktive eden, tamamen insanlaştırılmış (humanize) bir monoklonal antikor parçasıdır.

Ranibizumab bir mürin anti-VEGF-A monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir. VEGF-A'ya bağlanan molekül parçasının gen dizimi prekürsörden ayrıştırılarak, rhuFab versiyon 1 oluşturulmak üzere bir E. coli vektörünün içine yerleştirilir. Bu süreç, mürin antikorunun Fc kısmını çıkararak, insanlara karşı

immunojenik potansiyelini azaltır ve ajanın retina dokularına penetre olmasını kolaylaştıracak şekilde boyutunu küçültür. VEGF-A'ya bağlanma afinitesinin

artırılması için afinite matürasyonu uygulanır.

VEGF-A ile indüklenen endotelial hücre mitogenezi ölçen biyolojik testlerde, afinite matürasyonu 30-100 kat potansiyel artışı anlamına gelir. Dahası, molar bazda Ranibizumab tam boydaki antikordan yaklaşık 5-20 kat daha potenttir.

2.11 Anti VEGF Ajanların Etki Mekanizması:

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF-A), koroidal neovaskularizasyon (KNV) gelişimi için önemli bir faktördür ve bu nedenle terapötik ajanların hedefi olmaktadır.

KNV'nin ilerlemesi, aşağıdaki basamakları içeren çok aşamalı bir süreçtir (91):

Oksidatif stres (hipoksi), enflamatuar mediyatörlerin ve anjiyogenik sitokinlerin üretimini tetikler.

Bu olay, uygunsuz damar büyümesine yol açar.

KNV büyümesi, eksüdasyon ve hemoraji ile neticelenir.

Son aşama, diskiform skar oluşumunu içerir.

Neovasküler Yaşa Bağlı Makuler Dejenerasyon (YBMD) için yaygın olarak kullanılan model, retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapiller arasındaki geri bildirim mekanizmasına dayanmaktadır ve koryokapillerlerin yeterli oksijeni sağlayamadığı durumlarda, RPE hipoksiyi hisseder, VEGF-A gen ekspresyonu upregüle olur ve daha fazla VEGF-A üretilir; anjiyogenez artar ve koryokapiller perfüzyon düzelir. Yaşlıların gözünde, RPE ve koryokapiller arasındaki geribildirim ilişkisinin dengesi bozulabilir ve RPE'nin fazla miktarlarda VEGF-A üretimini uyarmasına yol açabilir.

VEGF-A, aynı zamanda bir vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak da iş görür ve endotel hücrelerinde lökosit aracılı hasarlanmayı uyararak ve pencereler oluşturarak damarların geçirgenliğini de artırır (92).

Bruch membranı, subretinal alana doğru KNV gelişiminde hayati bir faktördür. Drusen ve enflamasyon varlığında Bruch membranındaki yıkılmalar ve VEGF-A miktarında artış belirgin hale gelir ve normal dokularda bulunan geribildirim halkası bozulur.

VEGF-A'nın, neovasküler YBMD gelişiminde rol oynadığına dair hipotez, transgenik farelerin retinal fotoreseptör hücrelerinde VEGF-A ekspresyonunun artışıyla indükleyen deneysel çalışmaların, retina içinde patolojik neovaskularizasyon ile sonuçlanması sayesinde de destek bulmuştur. İlk olarak, deneysel çalışmalarda, hayvan modellerindeki KNV ve retinal iskemide kullanılan VEGF-A antagonistlerinin, retinal neovaskularizasyonu baskıladığı ortaya konmuştur (93, 94,95, 96)

Bu nedenle, VEGF-A'nın KNV gelişimindeki hayati rolüne bağlı olarak, anti VEGF-A ajanlar neovasküler YBMD tedavisi için etkili bir seçenek olmaktadır.

2.11.1 Anti VEGF Ajanların Diğer Oküler Kullanım Alanları:

- 1-Neovasküler glokom
- 2-Psödo fakik kistoid makuler ödem
- 3-Santral retinal ven oklüzyonlarına bağlı makuler ödem
- 4-Proliferatif diyabetik retinopati
- 5-Diyabetik makuler ödem
- 6-Koroidal neovasküler membran

2.12 Anti VEGF Ajanların Kullanımında Görülen Komplikasyonlar:

2.12.1 Oküler Komplikasyonlar:

MARINA, ANCHOR ve PIER Çalışmalarında, en sık görülen (>1/10) oküler advers olaylar, bu üç kontrollü FazIII/Faz IIIb çalışmasının birleştirilmiş verilerinden elde edilen sonuçlara göre, Ranibizumab 0.5 mg ile tedavi edilen hastalarda, kontrol tedavisi alan hastalara kıyasla (sham veya Visudyne) daha yüksek oranlarda (en az %3 puan) görülmüştür ve bu nedenle de potansiyel advers ilaç reaksiyonları olarak değerlendirilmiştir(97,98,99,100).

Bu reaksiyonlar şunlardır:

Konjonktival hemoraji, göz ağrısı, vitreusta uçuşmalar, retinal hemoraji, intra-oküler basınç artışı, vitreus dekolmanı, intraoküler enflamasyon, göz irritasyonu, katarakt, gözde yabancı cisim hissi, görme bozuklukları, blefarit, subretinal fibroz, oküler hiperemi, görme keskinliğinde (bulanıklık) azalma, göz kuruluğu ve vitrittir.

2.12.2 Oküler Dışı Komplikasyonlar:

2.12.2.a Hipertansiyon:

ANCHOR Çalışmasında, Ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda ilk 72 aydaki hipertansiyon insidansı, Visudyne grubundaki hipertansiyon insidansı ile benzer veya daha düşük bulunmuştur(99) . Ek olarak, sistolik ve diyastolik kan basınçları Ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda daha düşüktür (tüm popülasyona göre) (Brown ve ark, 2006).

2.12.2.b İmmünreaktivite:

İmmünreaktivite ve görme keskinliği ile ilgili sonlanım noktaları veya non-oküler advers olaylar arasında ilişki yoktur.(Brown ve ark, 2006).

2.12.2.c Arteriyel Tromboembolik Olaylar:

MARINA çalışmasında olduğu gibi, ANCHOR çalışmasında ilk 12 ayında, arteriyel tromboembolik olaylar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(97,98,99). Ranibizumab 0.3 mg ve Visudyne tedavi grupları ile kıyaslandığında, Ranibizumab 0.3 mg grubunda, 12 ayda sayısal olarak daha fazla olay gerçekleşmiştir(99,100). Ancak, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel anlam ifade etmemektedir (99.100).

2.13 Anti VEGF Ajanlar İle İlgili Klinik Çalışmalar:

Faz I/II klinik çalışmalar, doz ve primer etkinlik ve güvenlilik verileri hakkındaki bilgilere katkıda bulunurlar ve önemli Faz III çalışmalarında kullanılacak doz ve tedavi rejimleri için bilgi sağlarlar.

2.13.1 Faz I/II çalışmaları:

2.13.1 a FVFI770g Çalışması:

FVF1770g çalışması, Ranibizumabın tek bir intravitreal enjeksiyonla uygulanmasındaki oküler ve sistemik güvenilirlik profilini araştırmak üzere tasarlanmıştır. Bu çalışma, çok merkezli, açık etiketli, randomize olmayan, doz yükseltme (0.05-2 mg) dönemini ve enjeksiyon sonrasında 90 günlük takip dönemi içerir. Çalışma 2000-2001 yıllarında gerçekleştirilmiştir ve yeni veya rekürren YBMD'si olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (101).

2.13.1.b FVF2425g Çalışması:

Bu çalışmanın primer hedefi, YBMD'ye sekonder gelişen primer veya rekürren subfoveal KNV lezyonlarına sahip hastalarda, açık etiketli, doz artırımlı, çoklu doz intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanan Ranibizumabın güvenlik ve tolerabilitesini

araştırmaktır. Ranibizumab her 24 haftada bir uygulanır. Hastalar, her biri farklı doz yükseltme programına sahip iki veya dört haftalık aralar ile beş, yedi veya dokuz intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu yapılan, 0.3 den başlayıp 2.0 mg'a dek yükselen dozlara sahip üç gruptan birine randomize edilirler. {grup başına n=6 hasta} (101).

2.13.1.c FVF2128g Çalışması:

FVF2128g çalışması, güvenliliğin araştırılması için tasarlanmış ve Ranibizumabın biyolojik etkinliği hakkında veri toplamaya da yönelik bk Faz I/II çalışmasıdır. Daha önceden PDT yapılan veya yapılmayan baskın veya minimal klasik lezyonlara sahip 64 hasta, üç tedavi grubundan birine randomize edilmiştir. Olağan bakım (araştırmacının kararına göre gözlem veya PDT, n=11); altı ay boyunca her dört haftada bir Ranibizumab 0.3mgın intravitreal enjeksiyonu (n=25); veya altı ay boyunca her dört haftada bir Ranibizumab 0.5mg ın intravitreal enjeksiyonu(n=28). Olağan tedavi

grupları, 16. haftadan itibaren Ranibizumab 0.3 mg veya Ranibizumab, 0.5 mg gruplarına çaprazlanabilmişlerdir. (102).

2.13.1.d FVF2508g Uzatma Çalışması:

FVF2508g çalışması, intravitreal Ranibizumab tedavisinin daha uzun dönemli güvenilirlik ve etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış bir FazI/II Çalışmasıdır. FVF1770g,FVF2425g ve FVF2128g çalışmalarını tamamlayan hastalar, FVF2508g çalışmasına girmeye uygun bulunmuşlardır. Bu çalışma,0.5 mg dozunda Ranibizumabın, iki yıla kadar 28 gün aralarla uygulandığı bir çalışmadır.

2.13.2 Faz III/IIIb çalışmaları:

2.13.2.a MARINA Çalışması:

MARINA Çalışması, minimal klasik veya klasik komponenti bulunmayan okült lezyon tanısı konmuş hastalarda Ranibizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için gerçekleştirilen, çok merkezli, randomize, çift-kör, sham enjeksiyon kontrollü bir Faz III çalışmasıdır. Hastalara her ay 0.3 mg veya 0.5 mg Ranibizumab ya da sham enjeksiyon uygulanmıştır (97,98).

2.13.2.b ANCHOR Çalışması:

ANCHOR, baskın klasik KNV tanısı alan hastalarda Ranibizumab tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik araştırmasıdır, çok-merkezli, randomize, çift-kör aktif-tedavi kontrollü Faz-III çalışmadır. Hastalara aylık intravitreal Ranibizumab 0.3 mg, Ranibizumab 0.5 mg enjeksiyonları veya Visudyne tedavisi uygulanmıştır (99).

2.13.2.c PIER Çalışması:

PIER çalışması, Ranibizumabın etkinlik ve güvenliliğinin araştırıldığı çok merkezli, randomize çift-kör, plasebo kontrollü Faz IIIb çalışmasıdır. Ranibizumab 0.3 mg ve 0.5 mg dozlarının intravitreal enjeksiyonla ilk 3 ayda bir kez uygulanmasını takiben her üç ayda bir uygulanan enjeksiyonların, aynı programda uygulanan sham enjeksiyonlar ile kıyaslanmasıdır.(100)

Hastalarda (YBMD ye sekonder) klasik lezyonlu veya klasik lezyon olmaksızın primer veya rekürren subfoveal KNV bulunmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2004-Şubat 2009 tarihleri arasında subfoveal koroidal neovasküler membran (KNVM) tanısıyla tek başına fotodinamik tedavi, intravitreal bevacizumab veya intravitreal ranibizumab ile kombine fotodinamik tedavi seçeneklerinden biri uygulanan ve en az 1 yıllık takipleri bulunan 50 yaş üzerindeki 174 hastanın 219 gözü hasta dosyaları taranarak çalışma kapsamına alındı.

Hastaların dosyaları sistemik hastalıkları özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanım öyküleri olup olmadığı açısından incelendi. Oküler anamnezleri göz renkleri, katarakt cerrahisi, üveit, glokom veya başka bir dejeneratif retina hastalığı varlığı açısından değerlendirildi.

Görme keskinlikleri 2 m'den ETDRS eşeli ve Snellen eşeli ile olanlar logMAR eşdeğerlerine çevrildi.

Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri Zeiss 450 FF fundus kamarayla bağlantılı dijital sistemle ve Visupac 2 programıyla yapıldı. Olgular intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab veya fotodinamik tedavi seçeneği uygulananlar olarak 3 gruba ayrıldı. Retrospektif olarak sonuçlar program yardımıyla istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.1 Fotodinamik Tedavi Uygulama Tekniği

Toplam 30 ml'lik ilaç 10 dakika içerisinde verilir ve 83 saniye süresince termal olmayan bir laser uygulanarak ilaç aktif hale getirilir.

3.1.1 İlacın Hazırlanması

Hastaların boy ve kiloları ölçüldükten sonra mevcut cetvellerin bir yüzünden belirli ağırlık ve boya tekabül eden vücut yüzey alanı bulunur. Cetvelin diğer yüzünden buna uyan verteporfin miktarı ve bunu 30 ml'ye tamamlayacak dekstroz miktarı belirlenir.

Randomize çalışmalarda verteporfin dozu $6\text{mg}/\text{m}^2$ (Visudyne; Novartis Ophtalmic AG, Hettlinger,Switzerland) vücut yüzey alanı olarak elde edilmiştir. Visudyne cetvellerinden belirli ağırlık ve boya tekabül eden Visudyne dozu buna göre ayarlanır.

3.1.2 İlacın Verilmesi

Toplam 30 ml'lik solüsyon bir pompaya yerleştirilir ve toplam 10 dakikada gidecek şekilde ayarlanır. İlaç bittikten sonra infüzyon hattında kalan ilaç 5 ml'lik dekstroz ile yaklaşık 1 dakikada perfüze edilerek tüm ilacın verilmesi sağlanır.

İlacın damar dışına kaçak olduğu belirlenirse infüzyon hemen durdurulur.. Kaçak bölgesine soğuk kompres veya buz uygulanır ve bu bölge renk değişikliği ortadan kalkana kadar ışıktan korunur.

3.1.3 Laser Tedavisinin Uygulanması

15 dakikadan geri saymaya ayarlanmış olan laser sistemi infüzyonun başlaması ile çalıştırılır. Hasta laserin bağlı olduğu biyomikroskopun önüne oturtularak tedavinin uygulanacağı göze topikal anestezi damla uygulanır. Anjiyografik görüntüden lezyonun en uzun doğrusal çapına 1000 mikron eklenerek laser spot çapı ölçülür ve laser sistemine girilir. Laser infüzyonunun başlatılmasından 15 dakika sonra sabit 83 saniye süresince ışık uygulamasına ayarlanır. 689 nm termal olmayan laser ışığının dozu $50\text{ J}/\text{cm}^2$ 'dir ve bu 83 saniye süresince $600\text{ mW}/\text{cm}^2$ olarak uygulanır.

3.1.4 Tedavi Sonrası Takip

Hasta dosyalarından tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay ve 3. ay 6. ay ve 12.aydaki takipleri değerlendirildi. Üçer aylık kontrollerde gerekli olgularda tekrar tedavi uygulandı. Aktif lezyon tekrar FDT'ye rağmen gerilemeyen olgularda intravitreal bevacizumab + FDT veya intravitreal ranibizumab + FDT uygulandı. Ancak FDT grubunda sadece FDT uygulanan

hastaların uzun dönem sonuçları değerlendirildi.

3.2 İntravitreal Enjeksiyon Tekniği

Girişim steril şartlar altında özel donanımlı bir odada yapılır. İşlem odasının girişinde hastanın gözüne 2 damla %0.5 proparakain (Alcaine®, Alcon) damlatılır. Odaya alındıktan sonra hastanın göz kapakları %10'luk povidonla temizlenerek steril ameliyat örtüsü ile örtülür. Kapak ekartörünün yerleştirilmesini takiben üst ve alt fornikse 2 damla %5'lik povidon damlatılır. Beş dakika bekledikten sonra tekrar 2 damla %0.5 proparakain damlatılır. İki dakika sonra intravitreal ilaç uygulamasına geçilir. Ölçek ile limbustan 3,5 mm uzaklık işaretlenir. 27G lik insülin enjektörü ile 0,05 ml intravitreal bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu gerçekleştirildikten sonra enfeksiyon profilaksisi olarak subkonjonktival gentamisin enjeksiyonu yapılır.

3.2.1 Tedavi Sonrası Takip

Hasta dosyalarından tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay ve 3. ay 6. ay ve 12. aydaki takipleri değerlendirildi. Aylık kontrollerde gerekli olgularda tekrar intravitreal tedavi uygulanmıştı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Science (SPSS 13.0 for Windows, Chicago, İL, USA) programı kullanıldı. Veriler Pearson ve eşleştirilmiş t-test ile değerlendirildi. Verilerin özeti ortalama \pm standart sapma ve % (yüzde) olarak ifade edildi.

4-BULGULAR

Yaşa bağılı subfoveal koroidal neovaskularizasyonlu 174 hastanın 219 gözü çalışmaya dahil edildi. Takip süresi en az 12 ay, en çok 36 ay olup ortalama 22 ± 7 ay idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 4’de sunulmuştur. Koroidal neovaskularizasyonun tipine ait veriler Tablo 5’de gösterilmiştir. Oküler özgeçmişleri değerlendirildiğinde, 122 (%71) göz fakikti, 9 (%5) gözde ise glokom mevcuttu. Görme keskinliğinde azalmayı fark etme süreleri 12 ± 7.33 ay (1-24 ay) idi. Hastaların göz renkleri değerlendirildiğinde 109 (%63) göz kahverengi, 16 (%9) göz mavi, 15 (%9) göz yeşil idi.

Çalışmaya alınan 174 hastanın 219 gözü; sadece FDT uygulanan, FDT + intravitreal bevacizumab uygulanan ve FDT + intravitreal ranibizumab uygulanan olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Sadece FDT uygulanan 1.grupta 105 hasta 124 göz,

FDT + intravitreal bevacizumab uygulanan 2. grupta 47 hasta 65 göz,

FDT + intravitreal ranibizumab uygulanan 3. grupta 22 hasta 30 göz mevcuttu.

(Tablo 6)

TABLO 4 Demografik Özellikler

n	174 Olgu/219 Göz
Cinsiyet	
Erkek	95
Kadın	79
Yaş (yıl)	66 (SD=8.3)
Ortalama Takip Süresi (ay)	22 (SD=7)
Sigara	62 (%36)
Hipertansiyon	73 (%42)
Diyabetes Mellitus	20 (%11)

TABLO 5 Koroidal Neovaskularizasyon Tip

Baskın Klasik	60 (%34)
Minimal Klasik	26 (%15)
Okkült	88 (%51)

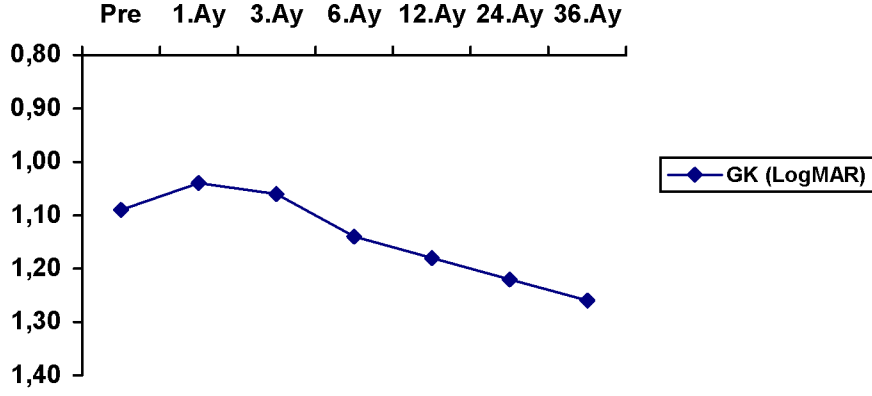
TABLO 6 Hastaların Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

1.Grup (FDT)	124 (%57)
2.Grup (FDT+intravitreal bevacizumab)	65 (%30)
3.Grup (FDT+intravitreal ranibizumab)	30 (%14)

Grup 1'e ait olguların demografik özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur. Olguların takip süresince yapılan tekrar tedavi sayısı 2.1 idi(Tablo 8). Tedaviden sonraki takiplerinde 1, 3, 6, 9, 12 ve daha sonraki aylardaki görme keskinliğinde gözlenen değişiklikler Snellen eşeline göre verildi (Tablo 9). Bir yıllık takip sonucunda 7'sinde (%6) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 53'sinde (%43) azalma saptanırken, 63'inde (%51) ise değişiklik saptanmadı. 24 aylık takipleri tamamlanan 55 gözün 3'sinde (%5) artış, 26'sinde (%47) azalma, 26'sinde ise (%47) değişiklik saptanmadı. 36 aylık takipleri tamamlanan 24 gözün 2'sinde (%8) artış, 12'ünde (%50) azalma, 10'sinde (%42) Snellen sırasında değişiklik saptanmadı.

Hastalarda görülen yan etkiler ve komplikasyonlar Tablo 10'de gösterilmiştir. İnfüzyonun uygulaması sırasında 7 hastada (%4) sırt ağrısı görüldü. Tedaviyi takiben ilk bir hafta içinde 5 (%3) hastanın 5 gözünde ciddi görme kaybı gelişti. Bu gözlerin birinde gelişen submaküler hemoraji görülen görme kaybının nedenlerinden biri idi. Submaküler hemoraji akabinde görülen vitreus hemorajisi nedeniyle hastaya pars plana vitrektomi uygulandı. Ancak görme keskinliğinde azalma gözlenen gözlerin hiçbirinde tedavi sonrası vizyon kazanımı olmadı.

Hastaların FDT öncesi başlangıç EİGK'leri ortalama 1.1 ± 0.6 (logMAR), son takiplerinde 1.2 ± 0.5 (logMAR) olarak bulundu ($p=0.00$, eşleştirilmiş t-test). Ortalama görme keskinliklerindeki değişim Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Görme keskinliklerinin LogMAR skalasında aylara göre dağılımı.

Başlangıç lezyon büyüklüğü ile görme keskinliği ve son kontroldeki lezyon büyüklüğü ile görme keskinliği arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. ($r= .440$ ve $r= .468$ sırayla; $P= 0.000$ ve $P= 0.000$ sırayla; Pearson korelasyonu).

TABLO 7 Demografik Özellikler

n	105 Olgu/124 Göz
Cinsiyet	
Erkek	59
Kadın	46
Yaş (yıl)	66 (SD=8.3)
Ortalama Takip Süresi (ay)	22 (SD=5.9)
Sigara	37 (%35)
Hipertansiyon	45 (%43)
Diyabetes Mellitus	12 (%11)

TABLO 8 Koroidal Neovaskularizasyon Tip ve çapları

Baskın Klasik	35 (%33)
Minimal Klasik	17 (%16)
Okkült	53 (%50)
Başlangıç EGLÇ	μ
Ortalama	3350
Sonuç EGLÇ	
Ortalama	3420
Uygulanan Tedavi Sayısı	
Ortalama	2.1

TABLO 9 Fotodinamik Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı

	1. ay (N=124) (%)	3.ay (N=124) (%)	6.ay (N=124) (%)	9.ay (N=124) (%)	12 ay (N=124) (%)	24 ay (N=55) (%)	36 ay (N=24) (%)
3 sıradan fazla artış	4 (3)	5 (4)	4 (3)	4 (3)	1 (1)	0 (0.0)	0 (0)
1-3 sıra artışı	13(10)	12(10)	10 (8)	11 (10)	6 (5)	3 (5)	2(8)
Değişiklik olmayan	98 (79)	77 (62)	64 (52)	58 (47)	63 (51)	26(47)	10(42)
1-3 sıra azalma	7 (6)	26 (21)	34 (27)	38 (31)	45 (36)	11 (20)	7(29)
3 sıradan fazla azalma	2 (2)	4 (3)	12(10)	13 (10)	9 (7)	15 (27)	5 (21)
* Snellen Görme Keskinliği göre							

TABLO 10. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n(%)
El hareketi veya parmak saymaya kadar değişen ciddi görme kaybı	5 (3)
Sırt ağrısı	7 (4)

Grup 2'e ait olguların demografik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur. Olguların takip süresince yapılan tekrar tedavi sayısı 1,9 idi(Tablo 12). Tedaviden sonraki takiplerinde 1, 3, 6, 9 ve 12 ve daha sonraki aylardaki görme keskinliğinde gözlenen değişiklikler Snellen eşeline göre verildi (Tablo 13). Bir yıllık takip sonucunda 8'sinde (%12) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 26'sında (%40) azalma, 31'inde (%48) ise değişiklik saptanmadı. Yirmi dört aylık takipleri tamamlanan 26 gözün 4'ünde (%15) artış, 8'sinde (%31) azalma, 14'ünde ise (%54) değişiklik saptanmadı.

Hastalarda görülen yan etkiler ve komplikasyonlar Tablo 14'de gösterilmiştir. İnfüzyonun uygulanması sırasında 3 hastada (%4) sırt ağrısı görüldü. Tedaviyi takiben ilk bir hafta içinde 2 (%3) hastanın 2 gözünde ciddi görme kaybı gelişti. Ancak görme keskinliğinde azalma gözlenen gözlerin hiçbirinde tedavi sonrası vizyon kazanımı olmadı.

Enjeksiyondan önce ortalama (\pm SEM) GİB 12.4 ± 0.6 mmHg iken 1. haftada 11.7 ± 0.9 mmHg ($p=0.110$) , 1. ayda 12.4 ± 0.7 mmHg ($p=0.722$) ve 3. ayda 12.6 ± 0.7 mmHg ($p=0.282$) olarak ölçüldü. Enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TABLO 11 Demografik Özellikler

n	47 Olgu/65 Göz
Cinsiyet	
Erkek	26
Kadın	21
Yaş (yıl)	
Mean	67 (SD=8.3)
Ortalama Takip Süresi (ay)	18 (SD=5.2)
Sigara	16 (%34)
Hipertansiyon	21 (%45)
Diabetes Mellitus	5 (%11)

TABLO 12 Koroidal Neovaskularizasyon Tip ve Çapları

Baskın Klasik	16 (%34)
Minimal Klasik	7 (%15)
Okkült	24 (%51)
Başlangıç EGLÇ	μ
Ortalama	3280
Sonuç EGLÇ	
Ortalama	3370
Uygulanan Tedavi Sayısı	
Ortalama	1,9

TABLO 13 Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı

	1. ay (N=65) (%)	3.ay (N=65) (%)	6.ay (N=65) (%)	9.ay (N=65) (%)	12 ay (N=65) (%)	24 ay (N=26) (%)
3 sıradan fazla artış	2 (3)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	2 (3)	1 (4)
1-3 sıra artışı	7(11)	8(12)	9(14)	8 (12)	6 (9)	3 (12)
Değişiklik olmayan	50(77)	44 (68)	34 (52)	31 (48)	31 (48)	14(54)
1-3 sıra azalma	5 (6)	10 (15)	16 (25)	18 (28)	23 (35)	6 (23)
3 sıradan fazla azalma	1 (2)	1 (2)	3(5)	5 (8)	3 (5)	2 (8)
* Snellen Görme Keskinliği göre						

TABLO 14. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n(%)
El hareketi veya parmak saymaya kadar değişen ciddi görme kaybı	2 (3)
Sırt ağrısı	3 (5)
Ciddi oküler advers etki	1(1)

Grup 3'e ait olguların demografik özellikleri Tablo 15'de sunulmuştur. Olguların takip süresince yapılan tekrar tedavi sayısı 1,4 idi (Tablo 16). Tedaviden sonraki takiplerinde 1, 3, 6, 9 ve 12 ve daha sonraki aylardaki görme keskinliğinde gözlenen değişiklikler Snellen eşeline göre verildi (Tablo 17). Bir yıllık takip sonucunda 5'inde (%17) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 9'unda (%30) azalma, 16'sında (%53) ise değişiklik saptanmadı.

Hastalarda görülen yan etkiler ve komplikasyonlar Tablo 18’de gösterilmiştir. İnfüzyonun uygulanması sırasında 1 hastada (%3) sırt ağrısı görüldü. Tedaviyi takiben ilk bir hafta içinde 1 (%3) hastanın 1 gözünde ciddi görme kaybı gelişti. Ancak görme keskinliğinde azalma gözlenen olguda tedavi sonrası vizyon kazanımı olmadı.

Enjeksiyondan önce ortalama (\pm SEM) GİB 13.7 ± 0.8 mmHg iken 1. haftada 12.3 ± 0.9 mmHg ($p=0.125$) , 1. ayda 13.1 ± 0.8 mmHg ($p=0.842$) ve 3. ayda 12.9 ± 0.7 mmHg ($p=0.332$) olarak ölçüldü. Enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TABLO 15 Demografik Özellikler

n	22 Olgu/30 Göz
Cinsiyet	
Erkek	10
Kadın	12
Yaş (yıl)	
Mean	65 (SD=8.1)
Ortalama Takip Süresi (ay)	12 (SD=2.9)
Sigara	9 (%41)
Hipertansiyon	12 (%55)
Diabetes Mellitus	3 (%14)

TABLO 16 Koroidal Neovaskularizasyon Tip ve çapları

Baskın Klasik	9 (%41)
Minimal Klasik	2 (%9)
Okkült	11 (%50)
Başlangıç EGLÇ	μ
Ortalama	3390
Sonuç EGLÇ	
Ortalama	3470
Uygulanan Tedavi Sayısı	
Ortalama	1.4

TABLO 17 Fotodinamik Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı

	1. ay (N=30) (%)	3. ay (N=30) (%)	6. ay (N=30) (%)	9. ay (N=30) (%)	12 ay (N=30) (%)	15 ay (N=5) (%)
3 sıradan fazla artış	1 (3)	1 (3)	2 (7)	2 (7)	1 (3)	1 (25)
1-3 sıra artışı	3(10)	4(13)	4(13)	4 (13)	4 (13)	1 (25)
Değişiklik olmayan	23(77)	20 (67)	16 (53)	16 (53)	16 (53)	2(50)
1-3 sıra azalma	2 (7)	4 (13)	7 (23)	7 (23)	8 (27)	1 (25)
3 sıradan fazla azalma	1 (3)	1 (3)	1(3)	1 (3)	1(3)	0 (0)
* Snellen Görme Keskinliği göre						

TABLO 18. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n(%)
El hareketi veya parmak saymaya kadar değişen ciddi görme kaybı	1 (3)
Sırt ağrısı	1 (3)

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

YBMD'ye bağlı subfoveal KNV' da fotodinamik tedavi etkinliği klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir yöntemdir (86,87,89). Benzer şekilde VEGF'de neovasküler form YBMD'de anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle alternatif tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir. Anti-VEGF ajanları ranibizumab ve bevacizumab ile fotodinamik tedavi birlikteliği konusunda randomize çalışmalarda halen devam etmektedir. Bu çalışmada amaç YBMD'na bağlı subfoveal KNV tedavisinde kullanılan verteporfinin ve vertoporfinle kombine ranibizumab ve bevacizumabın orta ve uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi ve sonuçlarının çok merkezli klinik çalışma sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

Hastaların demografik olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda olguların %55'ini erkekler %45'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Kadın erkek oranı hemen hemen eşitti. FDT açısından Altan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadın erkek oranı 1.5 ve Beaver Dam çalışmasında 2 olarak bulunmuştur (103,104) Kombine tedaviler değerlendirildiğinde kadın erkek oranının eşit olması MARİNA alışması ile uyumlu iken ANCHOR çalışmasıyla farklılık göstermekteydi (97,98,99).

AREDS ve Rotterdam çalışmalarında 10 paket-yıl ve üzerinde sigara kullanımı ve ileri YBMD arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (105,106). Altan ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %40'ında 10 paket-yıl ve üzerinde sigara kullanım öyküsü mevcutken, bizim çalışmamızda bu oran %32 olarak tespit edildi (103).

İris rengi ve cilt pigmentasyon faktörlerinin çalışmalarının yapıldığı ölkelerde ırksal özelliklere göre farklılık göstermesi doğal iken Altan ve ark.'ın çalışmalarında tespit ettikleri gibi açık kahverengi pigmenti en yüksek oranda görölmüştür. FDT ile kombine intravitreal enjeksiyonun değerlendirildiği çalışmalarda tedavinin göz rengi ile ilişkisi bildirilmemiştir (103). Bizim çalışmamızdada olguların çoğunun açık kahverengi pigmentli irise sahip oldukları tespit edildi. Ancak Blue Mountain çalışmasında iris rengi ve cilt pigmentasyonuyla erken ve geç YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (107) .

Sistemik hastalıklardan hipertansiyon ve diabetes mellitus açısından değerlendirildiğinde 174 olgunun 73'inde (%42) hipertansiyon, 20'inde (%11) diabetes mellitus mevcuttu. YBMD ile diabetes mellitus arasında ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak hipertansiyon ile YBMD arasında yapılan bazı

çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (56,104,108,109).

Verteporfin ile fotodinamik tedavide KNV üzerinde kısa süreli ama güçlü bir antianjiojenik etki sağladığı bildirilmiştir . FDT sonrası 1. haftada neovasküler kompleksin perfüzyonunda belirgin azalma gözlenmekte , ancak kısa süre içinde reperfüzyon oluşması ve neovasküler dokunun tekrar ortaya çıkması, damarlarda parsiyel oklüzyon oluşturması ile açıklanmakta ve tekrar tedaviye gereksinim oluşturmaktadır (110,111). TAP çalışmasına göre ilk 3 aylık zaman içinde tekrar gereksinimi %90.8, VIP çalışmasında %68.9 olarak bulunmuştur (87,89). Çalışmamızda ise olguların %65,2'inde tekrar tedavi gereksinimi duyulmuştur. YBMD olgularında ortalama seans sayısı TAP Çalışması'nda 2.8, Yetik ve ark.'nın çalışmasında 1.48'dir (89,112). Bizim çalışmamızda ise ortalama seans sayısı 1.9 idi. Bizim çalışmamızda 3. ayda FFA'da minimal sızıntı saptanan ve yeniden tedavi uygulanmasını kabul eden olgularda yeniden tedavi uygulanmıştır. Tekrar FDT uygulamalarının takiplerinde halen skatrize olmamış veya sızdıran lezyonları bulunan olguların %12'sine FDT ile kombine bevacizumab yada ranibizumab tedavisi uygulandı.

Her ne kadar TAP çalışmasında görme keskinliği için alt sınır 20/200 , VIP çalışmasında 20/100 olarak kabul edilse de YBMD tanısıyla ilk defa kliniğimizde görülen olguların görme keskinlikleri oldukça düşük olduğu için diğer kriterler uyumlu ise FDT ve kombine tedaviler uygulandı (113). TAP ve VIP çalışma gruplarında membran büyüklüğü ve başarı ilişkisi analizinde okült ve minimal klasik membranlarda başlangıç lezyon büyüklüğüyle başarı arasında bir ters orantı olduğu, her iki lezyon tipinde de 4 MPS disk alanından küçük lezyonlarda FDT sonrası görsel sonuçların ağırlıklı klasik lezyonlarıkiyle benzer bulunduğu bildirilmiştir (114). Axer-Siegel ve ark.'nın çalışmaları başlangıç lezyon büyüklüğü daha düşük olan ve görme keskinliği daha iyi olan gözlerde sonuç görme keskinliğinin daha iyi olduğu saptanmıştır (115). Bu seride baskın klasik koroidal neovaskülarizasyon hakimken, benzer şekilde daha küçük lezyon ve daha iyi görme keskinliği olan olgularda sonuç görme keskinliğinin daha iyi olduğu saptanan VIP çalışmasında okült koroidal neovaskülarizasyon hakimiyeti mevcuttu. Baskın klasik ve okült tip lezyonlu hasta sayısının birbirine daha yakın olduğu (3:5) çalışmamızda da benzer şekilde başlangıç lezyon büyüklüğü küçük olan gözlerin sonuç EDGK daha iyi bulunmuştur.

Okült koroidal neovaskülarizasyonda uzun süre görme keskinliği korunabilir ancak seyri değişkenlik gösterebilmektedir, baskın klasik koroidal neovaskülarizasyonlu tipte

hızla görme kaybı gelişmektedir. Bizim çalışmamızda da baskın klasik olgularda düşük olan başlangıç görme keskinliğine paralel olarak sonuç görme keskinliğinde daha fazla kayıp saptanırken, okült gözlerde sonuç görme keskinliği daha çok korundu.

TAP ve VIP çalışma gruplarında en geniş lezyon çapı (EGLÇ) 9 MPS disk alanından (yaklaşık 5400 µm) küçük olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak diğer kriterler uyduğunda EGLÇ 5400 µm üzerinde olan olguların da tedavi edilebileceği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da EGLÇ 5400 µm üzerinde olduğu halde diğer TAP ve VIP Çalışma Grupları kriterlerine uygun olan olguları da çalışmamıza dahil ettik.

Axer-Siegel ve ark.'nın daha çok baskın klasik koroidal neovaskülarizasyonlu olguların dahil edildiği 12 aylık takiplerin bulunduğu çalışmasında gözlerin %27'sinde görme keskinliğinde artış bulunurken, %59.5'inde azalma ve %13.5'inde değişiklik saptanmamıştır. Dört yüz iki hastanın dahil edildiği TAP Çalışmasında ise 12 aylık takip sonucunda %16 hastada görme keskinliğinde artma, %61'inde azalma, %21.6'sında ise değişiklik saptanmamıştır. Yine benzer şekilde klasik olguların ağırlıklı olduğu Altan ve ark.'nın çalışmasında da ortalama 20 aylık takipleri sonucunda gözlerin %18'inde görme keskinliğinde artış, % 46'sında azalma, %36'sında ise değişiklik saptanmamıştır (103). Klasik ve okült olgu sayısının birbirine yakın olduğu çalışmamızda ise tüm olguların takiplerinin tamamlandığı bir yıl sonucunda FDT uygulanan olguların 7'sinde (%6) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 53'ünde (%43) azalma, 63'ünde (%51) ise değişiklik saptanmadı. 24 aylık takiplerini tamamlanan 55 gözün 3'ünde (%5) artış, 26'sinde (%47) azalma, 26'sinde ise (%47) değişiklik saptanmadı. FDT ile kombine intravitreal bevacizumab tedavisi alan olguların 8'sinde (%12) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 26'sında (%40) azalma, 31'inde (%48) ise değişiklik saptanmadı. 24 aylık takipleri tamamlanan 26 gözün 4'ünde (%15) artış, 8'sinde (%31) azalma, 14'ünde ise (%54) değişiklik saptanmadı. FDT ile intravitreal ranibizumab kombinasyonu uygulanan olguların 5'inde (%17) başlangıç görme keskinliğinde artış, 9'unda (%30) azalma, 16'sında (%53) ise değişiklik saptanmadı. Bizim yaptığımız çalışmada görme keskinliğinde artış diğer çalışmalara göre düşük bulunmakla birlikte değişiklik saptanmayan gözlerin yüksek bulunması hastaların kliniğimize başvurmaları sırasında oldukça düşük görme keskinliğine sahip olmaları ile açıklanabilir.

FDT'nin oküler komplikasyonunun en önemlisi koroid damarlarında gelişen tıkanıklığa bağlı ağır görme kaybıdır. Tedavi sonrası görülen ani görme kaybı TAP

Çalışmasında %0.7, VIP Çalışmasında %1.8 hastada bildirilmiştir (116). Altan ve ark.'nın çalışmalarında ilk bir haftada 2 gözde (%4) 4 sıra ve üzerinde görme kaybı gelişmiş ancak görme kaybı 2 ay içinde spontan olarak düzelmiştir (103). Bizim çalışmamızda %3,4 hastada ani görme kaybı gelişti. Ancak çalışmamızda ilk bir hafta kontrollerinde görme kaybı gelişen gözlerde görme kaybında düzelme tespit edilmedi.

İki yıllık MARINA çalışmasında, ciddi oküler advers olayların insidansı düşüktür ve olay başına insidans hastaların %1.5 inden azına karşılık gelmekte, ANCHOR Çalışmasının ilk yılında, tedavi ile ilişkili ciddi oküler advers olayların insidansı her bir olay tipi için %1 'den az bulunmuştur (97-99). Bizim çalışmamızda enjeksiyon sonrası ciddi oküler advers olay insidasıda bu çalışmalarla benzer şekilde % 1.4 olarak bulundu.

Verteporfin ile FDT sonrası oksidatif radikallerin üretimiyle koroid neovaskülarizasyonu indüklenmektedir. FDT'yi takiben oluşan ve koroidal neovaskülarizasyona neden olan akut oksidatif hasar, hayat boyu maruz kalınan kronik fotodinamik ışığın oluşturduğu hasardan çok daha güçlüdür (117-122). FDT'nin her tekrarında ise uzun sürecek koroidal neovaskülarizasyon prosesi için akut hecmeler tetiklenerek, artan şekilde fotoreseptör kaybına neden olmaktadır. FDT'ye her seferinde maruz kalan sahada oksidasyon veya iskemiye bağlı VEGF, VEGF reseptör 3 ve pigment epiteli kaynaklı diğer faktörler salınmaktadır. Bu durum ise anjiyogenezisi uyararak, lezyondan sızdırma ve inflamasyon artışına neden olmaktadır. Bu durum ise yeni tedavi seçeneklerine yönelmesine neden olmaktadır. FDT sonrası gelişebilecek inflamatuvar reaksiyonlarla VEGF ekspresyonunu antagonize etmek için metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan VEGF monoklonal antikör olan bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) ve intravitreal enjeksiyon amacıyla üretilmiş ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Lazic ve arkadaşlarının 50 yaş ve üzeri YBMD'li hastalarda tek başına ve intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada kombine tedavi uygulanan grupta daha iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (123). Aynı şekilde Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulanan YBMD'li hastalar FFA ve EDGK açısından değerlendirilmiş ve bu iki tedavinin sinerjik etki yaptığı bildirilmiştir (124). YBMD li hastalarda intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulamasının kısa dönem etkinlik ve güvenilirliğini

karşılaştırmayı amaçlayan başka bir çalışmada da etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur (125).

Intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulaması sonrası görme keskinliğinin stabilizasyonunun değerlendirildiği Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stabilizasyonu sağlayan enjeksiyon sayısının hastadan hastaya değiştiği ve minimal enjeksiyon sayısının tedavi öncesinde belirlenemeyeceği bildirilmiştir (126). Dhalla ve arkadaşlarının kısa dönemde intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulaması yapılan hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında bevacizumab ile kombine FDT seçeneğinin tek başına uygulamaya göre tekrar tedavi sayısını azalttığı bildirilmiştir (127).

YBMD hastalarda Kaiser ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada kombine tedavinin çoğu hastada EDGK artırmasının yanı sıra tek başına yapılan uygulamalarla kıyaslandığında tedavi sayısını da anlamlı olarak düşürdüğü belirtilmiştir (128). Bizim yaptığımız çalışmada da önceki çalışmalar ile uyumlu olarak intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulanan grupta tek başına FDT uygulanan gruba kıyasla istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda tedavi sayısında düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının ve kıyaslama süresinin diğer çalışmaya oranla düşük olmasıyla açıklanabilir.

Intravitreal ranibizumabın aköz humördeki VEGF ajanlar üzerine etkisinin değerlendiren Ahnk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF ajanların seviyesinde enjeksiyon sonrası belirgin azalma bildirilmiştir (129). Han ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada anti-VEGF tedaviyle kombine FDT uygulamasının EDGK üzerine olumlu sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (130).

Maier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intravitreal ranibizumab ile kombine FDT uygulaması sonrası hastaların yaklaşık %96 sında stabilizasyon tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %70 olarak bulundu (131). Bu oranın düşük bulunması çalışmamıza katılan hastaların başvuru anındaki EDGK düşük olmasıyla açıklanabilir.

YBMD hastalarda Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ranibizumabın FDT ile kıyaslandığında EDGK üzerine etkisinin daha fazla olduğu aynı zamanda advers etki açısından da daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (99).

Vedula ve arkadaşları 55 yaş üzeri YBMD hastalarda yaptığı çalışmada anti VEGF ajanlardan ranibizumabın EDGK üzerine etkisinin anlamlı olarak fazla olduğunu

bulmuşlardır (132). Bizim çalışmamızda tek başına FDT ile kıyaslandığında anti VEGF kullanımını EDGK üzerinde istatistik olarak anlamlı derecede artış bulunmuştur fakat ranibizumab veya bevacizumab kullanılan hastaların EDGK'ları arasında fark saptanmamıştır. Bunun da çalışmamızdaki ranibizumab uygulanan hasta sayısının diğer çalışmalara kıyasla az olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak subfoveal koroidal neovaskülarizasyonun eşlik ettiği yaşa bağlı makula dejenerasyonunda verteporfin ile fotodinamik tedavi orta ve uzun dönemde özellikle görme keskinliğinin korunmasında etkin bir tedavi yöntemidir. Bunun yanısıra FDT ile kombine intravitreal anti VEGF uygulaması görme keskinliğinin korunması yanında görme keskinliğinin artırılması açısından tek başına FDT uygulamasına oranla daha etkin bir tedavi yöntemi olarak bulunmuştur. Çalışmamızda iki anti VEGF ajan kıyaslandığında ikisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve tedavinin etkinliğinin sağlanabilmesi için tekrar tedavi sayısının yüksek olması tedaviyi kısıtlayan faktörlerdir. Bu çalışmanın FDT ve FDT ile kombine Anti VEGF ajanlar ile tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde bir referans olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Bulunan Hastalarda Uzun Dönem İntravitreal Bevacizumab, İntravitreal Ranibizumab ve Fotodinamik Tedavi Sonuçlarımız

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu bulunan hastalarda fotodinamik tedavi, intravitreal bevacizumab ve intravitreal ranibizumabın uzun dönem sonuçlarını incelemek.

Metod: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2004-Şubat 2009 tarihleri arasında subfoveal koroidal neovasküler membran (KNVM) tanısıyla fotodinamik tedavi, intravitreal bevacizumab veya intravitreal ranibizumab ile kombine fotodinamik tedavi uygulanan, 1 yıllık takipleri bulunan 174 hastanın 219 göz dosyalar taranarak çalışmaya alındı. Görme keskinlikleri logMAR skalasında değerlendirildi. Anjiyografik görüntülerden olguların lezyon tipleri tespit edildi. Olgular FDT uygulanan, FDT + intravitreal bevacizumab uygulanan ve FDT + intravitreal ranibizumab uygulananlar olarak 3 gruba ayrıldı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 66 ± 7 , ortalama takip süresi ise 22 ± 7 aydı. Gözlerin 60(%34) baskın klasik, 26(%15) minimal klasik, 88(%51) okült idi. Bir yıllık takiplerin sonucunda FDT uygulanan olguların 7'sinde (%6) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 53'ünde (%43) azalma, 63'inde (%51) değişiklik saptanmadı. FDT ile kombine intravitreal bevacizumab tedavisi alan olguların 8'sinde (%12) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 26'sında (%40) azalma, 31'inde (%48) değişiklik saptanmadı. FDT ile intravitreal ranibizumab kombinasyonu uygulanan olguların 5'inde (%17) başlangıç görme keskinliğinde artış, 9'unda (%30) azalma, 16'sında (%53) değişiklik saptanmadı.

Sonuç: KNVM'lı yaşa bağlı makula dejenerasyonlu olgularda uzun dönemde görme keskinliğinin korunmasında sadece FDT ile anti-VEGF ajanlarla kombine FDT etkin yöntemler olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, subfoveal koroidal neovasküler membran, fotodinamik tedavi, verteporfin, intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab.

ABSTRACT

Long Term Results Of Photodynamic Therapy, Intravitreal Bevacizumab And Intravitreal ranibizumab In Subfoveal Choroidal Neovascularization Due To Age Related Macular Degeneration

To evaluate the long term results of photodynamic therapy, intravitreal bevacizumab and intravitreal ranibizumab in subfoveal choroidal neovascularization due to age related macular degeneration.

Two hundred nineteen eyes of 174 patients who had photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for subfoveal choroidal neovascular membranes due to age related macular degeneration between January 2004 and February 2009 in Department of Ophthalmology of Süleyman Demirel University, School of Medicine. Visual acuities were examined with logMAR units. Membranes were angiographically classified. Patients divided into three groups which are only PDT administered group, PDT + intravitreal bevacizumab administered group and PDT + intravitreal ranibizumab administered group.

Mean age was 66 ± 7 years and mean follow-up was 22 ± 7 months. Membrane types classified according to FFA were predominantly classic in 60 eyes (%34), minimal classic in 26 eyes (15%), occult in 88 eyes (51%). In one year follow up visual acuity in PDT group 7 eyes (%6) shown that an increase compared to start up, in 53 eyes (%43) shown that an decreased while there was no change in 63 eyes (%51), PDT + intravitreal bevacizumab group visual acuity 8 eyes (%12) shown that an increase compared to start up, in 26 eyes (%40) shown that an decreased while there was no change in 31 eyes (%48) and PDT + intravitreal ranibizumab group visual acuity 5 eyes (%17) shown that an increase compared to start up, in 9 eyes (%30) shown that an decreased while there was no change in 16 eyes (%53).

Photodynamic therapy and intravitreal anti VEGF agents are effective in preserving visual acuity due to age-related macular degeneration in long term.

Key Words: Age related macular degeneration, subfoveal choroidal neovascular membran, photodynamic therapy, verteporfin, intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab.

KAYNAKLAR

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group.: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:477-485.
2. Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Volume 2 p.:826-852.
3. Gren W, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E Zimmerman Lecture. Ophthalmology 1977;100:1519-1535.
4. Hymann L.: Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. Age-related macular degeneration: Principles and practice. Raven Pres: New York, 1992:1-35.
5. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age Related Macular Degeneration. Surv Ophthalmol. 1988;32:375-413.
6. Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. Surv Ophthalmol 1998;43:134-146.
7. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration- focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. Br J Ophthalmol 2001;85:483-495.
8. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1220-1231.
9. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1232-1241.
10. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1993;111:1200-1209.
11. Meyer CH, Lapolice DJ, Fekrat S. Functions changes after photodynamic therapy with verteporfin. Am J Ophthalmol 2005;139:214-215.
12. Koroid Neovaskularizasyonları&Fotodinamik Tedavi. Murat Karaçorlu, Sera Arf Karaçorlu, Hakan Özdemir.2006 Bölüm 3.

13. Mitra RA, Ramsay RC. Minn. New treatments for age-related macular degeneration. *Med* 2009 Jun;92(6):41-4.
14. Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*. 2009 Sep;29(8):1062-6.
15. Sarks JS, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-77.
16. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990;109:265-78.
17. Hogan MJ: Role of retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:64-80. *tol* 32 :146, 2000
18. Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging macular degeneration. *Ophthalmol* 1985;92:628-35.
19. Friedman E, Smith TR, Kuwabara T: Senile choroidal vascular patterns and drusen. *Arc Ophthalmol* 1963;69:220-30.
20. Barondes M, Pauleikhoff D, Chisholm IC, Minassian D, Bird AC: Bilaterally od Drusen *Br J Ophthalmol* 1990; 74:180-82.
21. Deutmann AF, Jansen LMA: Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br J ophthalmol* 1970;54:373-82.
22. Sarks SH: Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:117-30.
23. Green WR, Key SN: Senile macular degeneration. A histopathological study. *Trans Am Ophthalmol. Soc* 1977; 75:180-254.
24. The American Heritage Dictionary, 1982, s.427.
25. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994;8:269-283.
26. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
27. Coffey AJH, Brownstein S: The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol* 1986;102:164-171.

28. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
29. 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.
30. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch ophthalmol* 1989;107:847-852.
31. Bressler SB Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The macular photocoagulation Study Group: relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
32. Sarks SH: Ageing and degeneration in macular region.: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-341.
33. Mukesh BN, Dimitrof PN, Leikin S, Wang JJ, Michel P, McCarty CA, Taylor HR: Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176-1182.
34. Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, Sarks SH, Coscas G: Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997;124:344-356.
35. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB (eds): *retina*, Vol 2. St Louis, Mosby-Year Book, 1994, p.:1071-1102.
36. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, Hasewood D: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997;106:1768-1779.
37. Sarks SH, Sarks JP: Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RP, Patz A (eds): *Retina*. St Louis, CV Mosby, 1989; p.:149-73.
38. Berkow JW: Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:143-7.
39. Schlaegel TF Jr, Colfield DD, Clark G, et al: Phptocoagulation and other therapy for histoplasmosis choroiditis: An etiologic survey of 100 patients. *Ophthalmology* 1968; 79:355-63.

40. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998; 6:74-9.
41. Chamberlein JA, Bressler NM, Bressler SB, et al: The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. *Ophthalmology* 1989; 96:1526-34.
42. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophtalmol* 1991; 109:1242-57.
43. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C: Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. *Arch Ophtalmol* 1991; 109:1258-65.
44. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanin gren videoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 1992; 12:191.
45. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch.: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984;4:205-220.
46. Poliner LS, Olk JR, Burgess D, Gordon M: Natural history of retinal serous retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:543.
47. Casswell AG, Kohen D, Bird AC: retinal pigment epithelial detachments in the elderly. Classification and outcome. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:397-403.
48. Harnett EM, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefis Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 113:1392-8.
49. Gass JMD: Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984;68:514-519.
50. Flower RW, Hochheimer BF: Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972; 73:458-9.
51. Flower RW, Hochheimer BF: A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973; 12:248-61.

52. Torczynski E, Tso MOM: The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole. *Am J Ophthalmol* 1976;81:428-40.
53. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, et al: Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularisation, and systemic vascular disease in patient with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:71-80.
54. Hayres SS: in vivo choroidal circulation and its watershed zone. *Eye* 1990;4:273-89.
55. Tso MOM: Pathogenetic Factors og Aging on Foveal Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:150-4.
56. Young RW: Pathophysiology of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* . 1987;31;291-306.
57. Campochiaro P: Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int. Rev Cytol* 1993;146:75-82.
58. Korte GE, Perlman JI, Pollack A: Regneration of mammalian retinal pigment epithelium *Int Rev V Cytol* 1994;152:223-63.
59. Marshall J: The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-95.
60. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195-200.
61. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI: Age related macular changes in humans over 90 year old. *Am J Ophtalmol* 1990;90:265-78.
62. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: Results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.
63. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocaogulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-1209.

64. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG: Macular translocation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-146.
65. De Juan JR. E, Machemer R: Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991;111:1-7.
66. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239-2247.
67. Reichel E, Berrocal AM, JP M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA: Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-1914.
68. Eyetech Study Group: Antivascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Phase I study result. *Ophthalmology* 2003;110: 976-986.
69. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E, Feinsod M, Guyer D. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2004;351:2805-2816.
70. Frennesson C, Nilsson UL, Peebo BB, Nilsson SE. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2009 Aug 12. [Epub ahead of print]
71. Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Fernández M, Montero J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
72. Kaiser PK. Strategies for inhibiting vascular endothelial growth factor. *Retina.* 2009 Jun;29(6 Suppl):15-7.
73. Gholam P, Richard F. Combination angiostatic therapies: current status *Retina.* 2009;29:18-20
74. Jeffrey S H, Pathology Beyond Neovascularization: New Targets in Age-Related Macular Degeneration *Retina.* 2009;29;39-41

75. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group Graefes (PACORES). *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan;246(1):81-7.
76. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301-304.
77. Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezai S, Wimpissinger B, Krepler K, Wedrich A, Stur M: Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:10-16.
78. Von Tappeiner H, Jensionek A. Therapeutische versuche mit fluorescierenden stoffen. *Munch Med Wochenschr* 1903;47:2042-2044.
79. Lipson R, Blades E. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960;82:508-516.
80. Packer AJ, Tse DT, Gu X-Q, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization: a preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1193.
81. Miller JW, Gragoudas ES. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. In *Macular Surgery*. Editors: Quiroz-Mercado H, Alfaroll DV, Liggett PE, Tano Y, De Juan Jr E. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2000.
82. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
83. Product Monograph. Visudyne. 3rd edition. Novartis AG, Basel 2003.
84. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
85. Bicher HI, Bruley DF. Changes in tissues oxygenation and acidity induced by

localized microwave hyperthermia and hematoporphyrin phototherapy, an update. *Adv Exp Med Biol* 1983;159:623-630.

86. 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 trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.

87. 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 no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.

88. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: Two-year results of a randomized clinical trial-VIP report No.3. *Ophthalmology* 2003;110:667-673.

89. 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 trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.

90. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.

91. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006;38(7):450-71

92. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci*. 1995 Jun;108 (Pt 6):2369-79.

93. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 7;92(23):10457-61.

94. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996 Jan;114(1):66-71.
95. Tobe T, Okamoto N, Viores MA, Derevjaniuk NL, Viores SA, Zack DJ, Campochiaro PA. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Jan;39(1):180-8.
96. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar;120(3):338-46.
97. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1868-75.
98. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):246-52.
99. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57-65. e5.
100. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
101. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, Shams N. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):623. e1.

102. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, Dreyer RF, Gentile RC, Sy JP, Hantsbarger G, Shams N. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006 Apr;113(4):633.e1-4. Epub 2006 Feb 14.

103 . Altan T, Kapran Z, Yalçın O, et al. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Subfoveal koroidal Neovaskularizasyonun verteporfin ile Fotodinamik Tedavisinin Orta ve Uzun Dönem Sonuçları. *Retina-Vitreus*. 2006;14:169-174.

104. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al.: The year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7-21.

105. Vingerling JR, Hofman A, Grabbee DE et al.: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1193-1196.

106. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al.: Age-related Eye Disease Study research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112:533-539.

107. Wang JJ, Jacobsen K, Smith W et al.: Five-year incidence of age-related maculopathy in relation to iris, skin or hair colour, and skin sun sensitivity: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003;31:317-321.

108. Schmidt-Erfurth U. Photodynamic Therapy: A Novel Approach to the Treatment of AMD. In: Holz F.G, Pauleikhoff D, Spaide R. F, Bird A.C. Age-related macular degeneration. Berlin. Springer-Verlag, 2004;143-155.

109. Retina and Vitreous. Section 12. Basic and Clinical Science Course 2005-2006, American Academy of Ophthalmology, U.S.A. 2005.320-321.

110. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, et al.: Photodynamic effects on choroidal neovascularisation and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:830-841.

111. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph. An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.

112. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Özkan Ş. Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2005;13:173-178.

113. Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines For Using Verteporfin (Visudyne) In Photodynamic Therapy For Choroidal Neovascularization Due To Age-Related Macular Degeneration and Other Causes: Update. *Retina*. 2005;25:119-134.

114. 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 neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No. 1 *Am J Ophthalmol*.2003;136:407-418.

115. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Yassur Y et al. Photodynamic Therapy for Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting: Visual Results and Angiographic Patterns.*Am J Ophthalmol*. 2004;137:258-264.

116. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group and, Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.: Acute Severe Vision Decrease After Photodynamic Therapy with Verteporfin: Case Reports From Randomized Clinical Trials-TAP and VIP Report No.3. *Am J Ophthalmol*.2004;137:683-696.

117. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-645.

118. Nicole N, Ghiglione D, Lai A, et al. Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone with verteporfin. *Retina* 2006;26:58-64.

119. Austin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.

120. Chan WM, Lai TY, Tong JP, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A Comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:337-341.

121. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006.

122. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-4480.

123. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Jun;114(6):1179-85.

124. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Sep;245(9):1273-80

125. Ladewig MS, Karl SE, Hamelmann V, Helb HM, Scholl HP, Holz FG, Eter N. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan;246(1):17-25.

126. Smith BT, Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA. Intravitreal injection of bevacizumab combined with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2008 May;28(5):675-81.

127. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Nov-Dec;26(9):988-93

128. Kaiser PK; Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee, Boyer DS, Garcia R, Hao Y, Hughes MS, Jabbour NM, Kaiser PK, Mieler W, Slakter JS, Samuel M, Tolentino MJ, Roth D, Sheidow T, Strong HA. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):747-55

129. Ahn JK, Moon HJ. Changes in Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelium-derived Factor after Ranibizumab Alone or Combined with

Verteporfin for Exudative Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009 Aug

130. Han DP, McAllister JT, Weinberg DV, Kim JE, Wirostko WJ. Combined intravitreal anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy for juxtafoveal and extrafoveal choroidal neovascularization as an alternative to laser photocoagulation. *Eye.* 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]

131. Maier MM, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Kook P, Fegert C, Lohmann C. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2009 Jun;226(6):496-502

132. Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration.. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2)