

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
ORTA VE UZUN DÖNEM FOTODİNAMİK TEDAVİ  
SONUÇLARIMIZ**

**DR.FADİME KENDİR**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yavuz BARDAK**

**2007-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları İhtisasım süresince bana yol gösteren, çalışmalarım da yardımcı olan, hiçbir zaman yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, deontolojik ve ahlaki değerlerini bana aktaran, oftalmoloji bilimini bana öğreten ve sevdiren değerli hocalarım Dr Yavuz Kamil BARDAK'a, Dr Osman ÇEKİÇ'e, Dr Ufuk Şahin TİĞ'a, Dr Mustafa DURMUŞ'a, Dr Ercan MENSİZ'e, çok değerli mesai arkadaşlarıma ve hayatımın her anında yanımda olan her konuda en büyük destekcim sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr Fadime Kendir

2007

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>YBMD</b>	: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
<b>FDT</b>	: Fotodinamik Tedavi
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>KNV</b>	: Koroidal Neovaskularizasyon
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktörü
<b>LF</b>	: Laser Fotokoagulasyon
<b>KNM</b>	: Koroidal Neovasküler Membran
<b>FFA</b>	: Fundus Floresein Anjiyografi
<b>PED</b>	: Pigment Epitel Dekolmanı
<b>ICG</b>	: İndosiyanın Yeşil Anjiyografisi
<b>LDL</b>	: Lipoprotein
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis faktör alfa
<b>OCT</b>	: Optical Cohorence Tomografi

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Nonneovasküler Maküla dejenerasyonu.....	3
2.1.1 Drusen.....	3
2.1.2 Küçük,sert drusen.....	4
2.1.3 Geniş, yumuşak drusen.....	4
2.1.4 Retina Pigment Epitel Değişiklikleri.....	5
2.2 Koroidal Neovaskülarizasyon.....	6
2.2.1 Koroidal Neovaskülarizasyon Yaptığı Bildirilen Durumlar.....	7
2.2.2 Koroid Neovasküler Membran Semptomları.....	9
2.2.2.a Erken Semptomlar .....	10
2.2.2.b Amsler Grid takibinde tespitler.....	10
2.2.3 Koroid Neovasküler Membran Belirtileri.....	11
2.3 Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansının Anjiyografik Özellikleri.....	11
2.3.1 Klasik Koroidal Neovasküler Membran.....	12
2.3.2 Gizli Koroidal Neovasküler Membran.....	12
2.3.3 Pigment Epitel Dekolmanı.....	13
2.3.3.a Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı.....	14
2.3.3.b Kaynağı Belirsiz Geç Faz Hiperflöresans.....	14
2.3.4 Diskiform Skar.....	14
2.3.5 İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (ICG).....	15
2.3.6 Optical Coherence Tomografi (OCT).....	15
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez.....	16
2.4.1 Koryokapillaris.....	16
2.4.2 Bruch Membranı.....	18
2.4.3 Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli.....	19
2.5 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Tedavi.....	20
2.5.1 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Tedavi.....	21

2.5.2 Makula Translokasyonu .....	21
2.5.3 Submakuler cerrahi.....	22
2.5.4 Radyasyon Tedavisi.....	22
2.5.5 Transpupiller Termoterapi.....	22
2.5.6 Anti-vaskuler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi.....	23
2.5.7 Antianjiogenetik Tedavi.....	23
2.5.8 FDT ile Kombine Tedaviler.....	24
2.5.9 Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar.....	24
2.5.9.a Işığa Duyarlı Birinci Kuşak İlaçlar.....	25
2.5.9.b Işığa Duyarlı İkinci Kuşak İlaçlar.....	25
2.6 Fotodinamik Tedavinin Etki Mekanizması.....	31
2.7 Fotodinamik Tedavinin Diğer Oküler Kullanımları.....	32
2.8 Fotodinamik Tedavide Görülen Komplikasyonlar.....	33
2.8.1 Oküler Komplikasyonlar.....	33
2.8.1.a Sırt Ağrısı.....	33
2.8.1.b Fotosensitivite Reaksiyonları.....	34
2.8.1.c Sistemik Komplikasyonlar.....	34
2.9 Fotodinamik Tedavi ile İlgili Klinik Çalışmalar.....	35
2.9.1 Faz I/II doz Belirleme Çalışmaları .....	36
2.9.2 TAP Çalışması (Faz III).....	36
2.9.3 VIP Çalışması (Faz IIIb).....	36
2.9.4 VIM Çalışması.....	37
2.9.5 VALIO Çalışması.....	37
<b>3. MATERYAL ve METOD.....</b>	<b>38</b>
Uygulama Tekniği.....	38
Hasta Bilgilendirilmesi.....	39
İlacın hazırlanması.....	39
İlacın verilmesi.....	39
Laser Tedavisinin Uygulanması.....	40
Tedavi Sonrası Önlemler ve takip.....	40
İstatiksel Analiz.....	41
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>51</b>

<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>52</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>

## 1. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) 65 yaş ve üzeri popülasyonda ciddi görme kaybının önemli nedenlerinden birini teşkil eder (1). Özellikle gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansı artış göstermekte ve bu da günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik), neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Nonneovasküler form drusen ve jeografik atrofi, 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 seröz sıvı ve kan kaçağına neden olur (3). Neovasküler form tüm olguların ancak %10-20'sinde görülmekle birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90'ından sorumludur (4,5). Bu derece ilerleyici seyreden neovasküler form YBMD'de 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 ranibizumab ve bevacizumab ile fotodinamik tedavi birlikteliği konusunda randomize çalışmalarda halen devam etmektedir. Fotodinamik tedavinin yanı sıra kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antianjiojenik etkileri bilindiğinden, kombine fotodinamik tedavi ve triamsinolon ile yapılan çalışmalarda tekrar tedavi oranının azaldığı bildirilmiştir (13,14). Fotodinamik tedavi, tedavi seçenekleri içinde çok merkezli kontrollü çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olduğu için halen en önemli tedavi seçeneğidir. Bu bilgilerden yola çıkararak kliniğimizde neovasküler YBMD’li olguların orta ve uzun dönem etkinliğini araştırmayı hedefledik.



## **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  $63\mu$ '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  $63\mu$ '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 drusen oluşturur. Yaygın Bruch membran hastalığını anlatan bu durum klinik olarak gözlemlenemez. Fakat Bruch membranının iç ve dış katları arasında bir ayrılma olduğu zaman yumuşak drusen oluşmuştur ve bu durum hem oftalmoskopik hem de anjiyografik olarak tespit edilebilir. Bu bulgulara RPE'nin bu olaya cevabıda 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. Sarks'ın 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 atrofinin 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 flöreseinin 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 incelmış 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 damarlarında belirgin değildir. Jeografik atrofide ise koryokapilleris 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-nörosensöryel retinal alana doğru yayılır. RPE'nin solid bir elevasyonuna neden olabilen fibroblastik

proliferasyon ile birlikte. Eksudatif YBMD'li olguların %53'ünde aktif membran tespit edilmiştir (38) .

### **2.2.1 Koroidal Neovaskularizasyon Yaptığı Bildirilen Durumlar**

- I. Dejeneratif durumlar
  - A. Nodüler ve diffüz drusen
    - Maküler alan
    - Peripapiller alan
    - Periferal alan
    - Dominant drusen
  - B. Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon
  - C. Myopi
    - Fuchs' lekesi
    - 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 granülomatöz 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 kriyoinjury

j. Radtoterapi travması

#### V. Diğerleri

a. İdiopatik

Maküler alanda, santral seröz retinopati benzeri tablo ile idiyopatik

Makülada idiyopatik

Peripapiller idiyopatik

Periferal idiyopatik

b. İdiopatik, edinsel parafoveolar telenjiektazi

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 Schaegel ve ark olmuş ve koroid neovaskularizasyonun 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 sub-retinal 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. Aşık KNM Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiyogramın 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 kabarıklıkta flöresansın blokajına bağlı olarak, KNM sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (40,45). Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu tarafında flöresansın anjiyografide 2 farklı gizli KNM flöresans 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 flöresansın anjiyografik görünümüne göre 4 grupta sınıflandırmışlar (47). Bunlar; I. Erken hiperflöresans, II. Geç hiperflöresans, III. Sığ ve sınırlı hiperflöresans, 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. Psödovitelliform 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 parlaklığa 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 İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (ICG)**

1972'de Flower ve Hochheimer koroid dolaşımının değerlendirilmesinde ICG'nin önemini belirtmişlerdir (50,51). Bir trikarbosiyanin 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 koryokapillarisde 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 anostomoz 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 makula 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 atrofisininde eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisininin 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 taşımaktır yanı sıra bu bölgede fotoreseptör hücreleri tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (59).

YBMD'de fotoreseptör 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

açından 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 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 dejenereasyonun 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 vitrektomi 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 ulaşıldıkları 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 ısıtması

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-vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi**

Anjiojenik 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 anjiyografik 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 %34-40'ında görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması söz konusudur. Ranibizumab onay almadan önce yaygın olarak kullanılmaya başlayan bevacizumab ile tüm VEGF izoformlarını inhibe eden ve esas olarak metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

### **2.5.7 Antianjiogenetik Tedavi**

Eksudatif 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 alışmalar 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 aması nedeniyle yan etkilerini ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi dűřünülműřtür. Kortikosteroidlerin anti permeabilite ve anti anjiyojenik etkileri nedeniyle FDT ile kombine edilen triamsinolon tedavisiyle tekrar tedavi oranının azaldığını bildiren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (70,71).

### **2.5.9 Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar**

Toksik olmayan iřıđa duyarlı maddenin iřık enerjisini kimyasal enerjiye dűnűřtűrmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucu dokuda oluřan deđiřikliklerin tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Iřıđa duyarlı maddenin vűcuda verilmesi ve hedef bűlgede fotokimyasal etki elde etmek için bu maddenin aktif hale geçirilmesi iki mekanizma ile olmaktadır. 1. Vűcuda verilen iřıđa duyarlı maddenin hedef bűlgede toplanması, 2. Bu maddenin aktif hale geçmesini sađlayan iřıđın sadece istenilen bűlgeye uygulanması.

1900 yılında Rabb'ın akridine turuncusunun iřık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki oluřtuđunu gűzlemlemesi fotodinamik tedavinin temelini oluřturmuřtur. Von Tappeiner ve Jodbauer oluřan bu reaksiyonun oksijen bađımlı olduđunu gűstererek buna fotodinamik tedavi adını vermiřlerdir (72). 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 (73). Packer ve arkadaşlarının 1984 yılında hematoporfirin türevini kullanarak deneysel iris neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmeleri fotodinamik tedavinin oftalmolojide kullanımı açısından önemli bir gelişmedir (74).

### **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 fitalosiyanın tetrasulfanat ve ATX-S10 gibi düşük yan etkiye sahip ikinci kuşak ilaçlar daha geniş kullanım alanı

bulmuştur (75,76).

**Tablo 1. Işığa Duyarlı İlaçlar**

**Birinci Kuşak İlaçlar**

-Hematoporfirin derivatiti (HPD)

-Polimer sodyum (Fotofrin)

**İkinci Kuşak İlaçlar**

-Rose Bengal

-Bakterioklorin-A

-Mono-L-asparil klorin e6

-Kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın

-Alüminyum fitalosiyanın tetrasulfanat

-Optrin

-ATX-S10

-Benzoporfirin derivativ monoasit (Verteporfin)

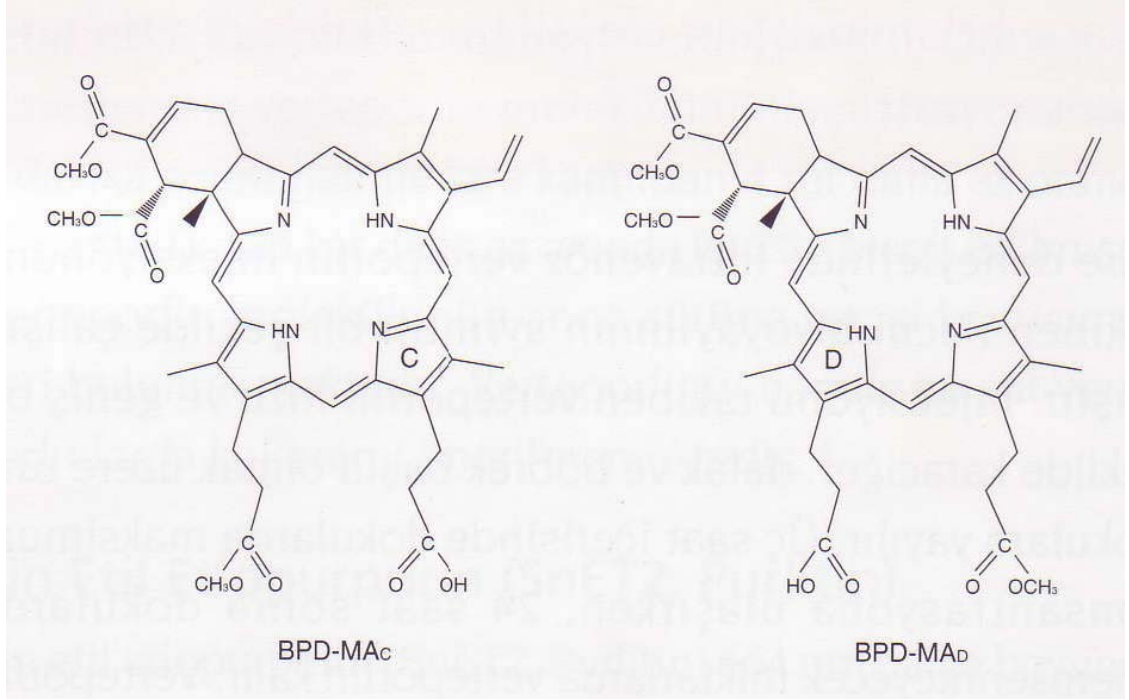
-Tin etil etiopurpurin (Purlitin)

-Lutetium teksafrin (Lutex)

**Benzoporfirin Deritav Monoasit (BPD-MA, Verteporfin)**

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





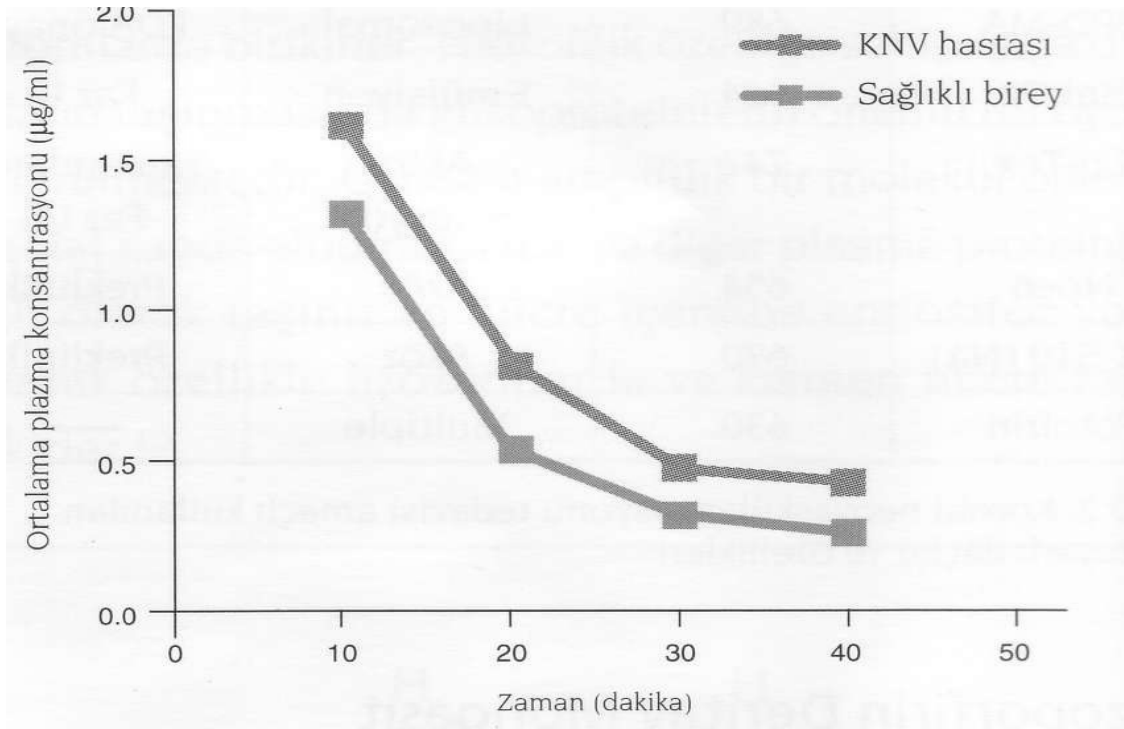
**Resim 1. Benzoporfirin Derivat Monoasit (BPD-MA, Verteporfin)**

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  $689 \pm 3$  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 lipoproteinlere (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 (75,77). 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 (77).

Deneyssel olarak oluşturulan kornea neovaskularizasyonunda 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 daka yavaş bir faz izler. Üçüncü eliminasyon fazı ise uzamış bir fazdır.



**Resim 2. Verteporfinin Eliminasyon Fazları**

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 kullanımı önerilmemektedir (77).

### **ATX-S 10**

ATX-S 10 (Na) (13,17-bis [1-karboksipropionil ] karbomolietil- 8-etenil-2-hidroksi-3-hidroksiminoetiliden-2,7,12,18-tetranetilen 6 porfirin sodyum ) fosfat tamponunda,7.4 ph değerinde kolayca çözünen ampifilik özelliğe sahip ışığa duyarlı ikinci kuşak ilaçtır. Maymun deneylerinde koroid neovaskülarizasyonlarında seçici tıkanma sağladıkları gösterilmiştir.

### **Kloro-alüminyum Sulfanat Fitalosiyanın (AlPcS4)**

Fitalosiyanınlar yapılarında merkezi yerleşimli çinko ya da alüminyum gibi metaller bulunur. Fitalosiyanınların insan üzerindeki güvenilirlikleri tam olarak tanımlanmadığından, deneysel oküler neovaskülarizasyonların geriletmesinde kullanılmışlardır.

### **Lutetium Teksafirin**

Merkezlerinde metalik bir iyon bulunan 732 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösteren bir ilaçtır. Deriden hızlı atılarak deri reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde koroid neovaskularizasyonlarında gerilemeler sağladığı gösterilmiştir.

### **Mono-L- Aspartil klorin e6**

Doku tarafından çok hızlı alındığı ve dokudan çok hızlı atıldığı için ciddi fotosensitivite reaksiyonlarına neden olmaz. 664 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon yeteneğine sahip deneysel şartlarda koroid neovaskularizasyonunda gerileme sağlayan bir ilaçtır.

### **Tin Etil Etiopurpurin (SnET2, Purlitin)**

664 nm dalga boyunda etkinliği olan, deneysel koroid neovaskularizasyonunda kullanılmış fototoksik özelliği düşük ışığa duyarlı ikinci kuşak ilaçtır. Deneysel çalışmalarda güçlü damar tıkaçıcı özelliğinin olduğu ve retina damarlarında tromboz yapabildiği gösterilmiştir.

## 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 lipoproteine 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 (78,79).

Hüresel mekanizma, damarsal mekanizma ve immunolojik mekanizma fotodinamik tedavideki doku tahribatını açıklayan başlıca mekanizmalardır. Hüresel mekanizmada etki tekil oksijen etkisiyledir. Apoptozis ve nekroz mekanizmasıyla etkinlik gösterir. 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- $\alpha$  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-  $\alpha$  gibi çeşitli sitokinler artar. Ancak sitokinlerdeki artışın yara iyileşmesini uyararak rekürren koroid neovaskülarizasyonunun oluşumuna neden olabilmektedir (75,79).

## 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 2. 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

kompliksiyondur. 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 3. 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 kompliksiyona rastlanmıştır (80,81,82).

### 2.8.1.c Sistemik Kompliksiyonlar

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**

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

## **2.9 Fotodinamik Tedavi ile İlgili Klinik Çalışmalar**

Verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavinin uygulama biçiminin, etkinliğinin ve güvenirliliğinin 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 (81,83).

### **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.

### 3. MATERYAL VE METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2004-Şubat 2006 tarihleri arasında subfoveal koroidal neovasküler membran (KNVM) tanısıyla yalnız verteporfin ile fotodinamik tedavi uygulanan ve en az 1 yıllık takipleri bulunan (Şubat 2007) 50 yaş üzerindeki 91 hastanın 119 gözü çalışma kapsamına alındı.

Tedavi öncesi hastalardan detaylı anamnez alındı. Hastalar sistemik hastalıkları özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanım öyküleri olup olmadığı açısından sorgulandı. Oküler anamnezde 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 değerlendirilerek logMAR eşdeğerlerine çevrildi.

Hastaların anjiyografik muayene ve değerlendirmeleri Zeiss 450 FF fundus kamarayla bağlantılı dijital sistemle ve Visupac 2 programıyla yapıldı. Olgular anjiyografik görüntülerine göre baskın klasik, minimal klasik ve okült olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve kayıtlı olan program yardımıyla lezyon çapları ölçüldü.

#### **Uygulama Tekniği**

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

## **Hasta Bilgilendirilmesi**

Tedavi uygulamasından önce tüm hastalar hastalığın doğal seyri ve bu tedavide başarı olarak tanımlanan görme keskinliğinin stabilizasyonu ile ilgili olarak detaylı bilgilendirildi.

## **İlacın Hazırlanması**

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Mevcut cetvellerin bir yüzünden belirli ağırlık ve boya tekabül eden vücut yüzey alanı bulundu. Cetvelin diğer yüzünden buna uyan verteporfin miktarı ve bunu 30 ml'ye tamamlayacak dekstroz miktarı belirlendi.

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

## **İlacın Verilmesi**

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

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

## **Laser Tedavisinin Uygulanması**

15 dakikadan geri saymaya ayarlanmış olan laser sistemi infüzyonun başlaması ile çalıştırıldı. Hasta laserin bağlı olduğu biomikroskopun önüne oturtularak tedavinin uygulanacağı göze topikal anestezi damla uygulandı. Anjiyografik görüntüden lezyonun en uzun doğrusal çapına 1000 mikron eklenerek laser spot çapı ölçüldü ve laser sistemine girildi. Laser infüzyonunun başlatılmasından 15 dakika sonra sabit 83 saniye süresince ışık uygulamasına ayarlandı. 689 nm termal olmayan laser ışığının dozu 50 J/cm'dir ve bu 83 saniye süresince 600 mW/cm<sup>2</sup> olarak uygulandı.

## **Tedavi Sonrası Önlemler ve Takip**

Tedavi sonrası hastalara koruyucu gözlükler hemen takıldı ve 48 saat boyunca direkt gün ışığına ve kuvvetli oda ışığına maruz kalmamaları önerildi. Hastaların 48 saat sonra gün ışığına çıkabilecekleri ancak 1 hafta boyunca gözlüklerini takmaları önerildi.

Hastalar tedaviden kısa süre sonra gelişebilecek geçici görme azalmaları açısından uyarıldı ve bu durumun genellikle 1 hafta içinde kendiliğinden gerileyebileceği belirtildi. Hastalar tedavi sonrası 1. hafta, 1. ay ve 3. ay ve 3'er ay arayla takibe alındı. Hastaların kontrollerinde tam oftalmolojik muayene, anjiyografik görüntülemeleri yapıldı. 3'er aylık kontrollerde gerekli olgularda tekrar tedavisi uygulandı. Aktif lezyon tekrar FDT'ye rağmen gerilemeyen olgularda intravitreal triamsinolon asetonid + FDT uygulandı. İlerleyen takiplerde hastalarda bevacizumab + FDT tedavisi uygulandı. Ancak bu çalışmada anti-VEGF ile kombine FDT'ler değil, Yalnız FDT uygulanan hastaların uzun dönem sonuçları değerlendirildi.

## **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

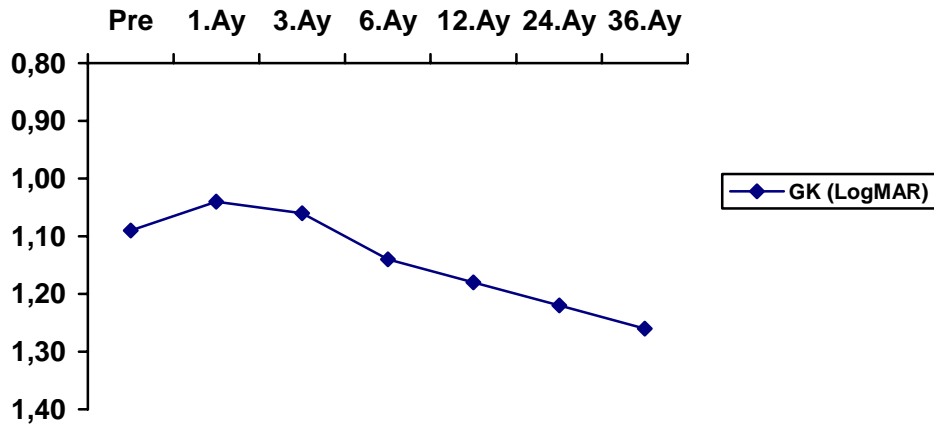
Yaşa bağı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlu 91 hastanın 119 gözü çalışmaya dahil edildi. Takip süresi en az 12 ay, en çok 36 ay olup ortalama  $20 \pm 6$  ay idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Koroidal neovaskülarizasyonun tipine ait veriler Tablo 2’de gösterilmiştir. Görme keskinliğine ait veriler Tablo 3’de gösterilmiştir. Oküler özgeçmişleri değerlendirildiğinde, 84 (%71) göz fakik, 5 (%4) gözde ise glokom mevcuttu. Görme keskinliğinde azalmayı fark etme süreleri  $14 \pm 8.33$  ay (1-24 ay) idi. Hastaların göz renkleri değerlendirildiğinde 70 (%59) göz kahverengi, 9 (%8) göz mavi, 10 (%9) göz yeşil idi. Olguların takip süresince yapılan tekrar tedavi sayısı 1.9 idi (Tablo 2). Tedavi uygulanan gözlerin başlangıç en geniş lezyon çapı (EGLÇ) değerlendirildiğinde tüm gözlerde EGLÇ  $3480 \mu\text{m}$  (standart deviasyon [SD]: $1560 \mu\text{m}$ , ortalama,  $3360 \mu\text{m}$ ) iken son kontrollerinde  $3560 \mu\text{m}$ ’ye (SD: $1650 \mu\text{m}$ , ortalama,  $3450 \mu\text{m}$ ) ‘ye yükselmişti (Tablo 2). Ancak EGLÇ’da gözlenen artmaya rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusu değildi (P=0.564, eşleştirilmiş t-test).

Fotodinamik tedaviden sonraki takiplerinde 1, 3, 6, 9 ve 12 ve daha sonraki aylardaki görme keskinliğinde gözlenen değişiklikler Snellen eşeline göre verildi (Tablo 3). Bir yıllık takip sonucunda 6’ında (%5) başlangıç görme keskinliğine göre artış, 52’sinde (%44) azalma, 61’inde (%51) ise değişiklik saptanmadı. 24 aylık takiplerini tamamlanan 39 gözün 2’sinde (%5) artış, 20’sinde (%52) azalma, 17’sinde ise (%44) değişiklik saptanmadı. 36 aylık takipleri tamamlanan 18 gözün 2’sinde (%11) artış, 9’ünde (%50) azalma, 7’sinde (%39) Snellen sırasında değişiklik saptanmadı.



Hastalarda görülen yan etkiler ve komplikasyonlar Tablo 4’de gösterilmiştir. İnfüzyonun uygulanması sırasında 4 hastada (%4) sırt ağrısı görüldü. Tedaviyi takiben ilk bir hafta içinde 3 (%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  $1.1 \pm 0.6$  (logMAR), son takiplerinde  $1.2 \pm 0.5$  (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 1 Demografik Özellikler**

n	91 Olgu/119 Göz
Cinsiyet	
Erkek	50
Kadın	41
Yaş (yıl)	
Mean	71 (SD=8.3)
Ortalama Takip Süresi (ay)	20 (SD=5.9)
Sigara	29 (%32)
Hipertansiyon	45 (%40)
Diabetes Mellitus	11 (%12)

**TABLO 2 Koroidal Neovaskülarizasyon Tip ve Çapları**

Baskın Klasik	42 (%35)
Minimal Klasik	17 (%14)
Okkült	60 (%51)
Başlangıç EGLÇ	$\mu$
Ortalama	3480
Sonuç EGLÇ	
Ortalama	3560
Uygulanan Tedavi Sayısı	
Ortalama	1.9

**TABLO 3. Fotodinamik Tedavi Sonrası Görme Keskinliğinin Dağılımı**

	1. ay (N=119) (%)	3.ay (N=119) (%)	6.ay (N=119) (%)	9.ay (N=119) (%)	12 ay (N=119) (%)	24 ay (N=39) (%)	36 ay (N=18) (%)
<b>3 sıradan fazla artış</b>	4 (3)	5 (4)	4 (3)	4 (3)	1 (1)	0 (0.0)	0 (0)
<b>1-3 sıra artışı</b>	12(10)	11(9)	9 (8)	12 (11)	5 (4)	2 (5)	2(11)
<b>Değişiklik olmayan</b>	94 (79)	74 (62)	62 (52)	54 (45)	61 (51)	17(44)	7(39)
<b>1-3 sıra azalma</b>	7 (6)	25 (21)	32 (27)	36 (30)	44 (37)	8 (21)	5(28)
<b>3 sıradan fazla azalma</b>	2 (2)	4 (4)	12(10)	13 (11)	8 (7)	12 (31)	4 (22)
<b>* Snellen Görme Keskinliği göre</b>							

**TABLO 4. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar**

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

## 5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Fotodinamik tedavinin YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir yöntemdir (80,81,83). Bu çalışmada amaç YBMD'na bağlı subfoveal KNV tedavisinde kullanılan verteporfinin orta ve uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi ve sonuçlarının çok merkezli klinik çalışma sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde çalışmamızda olguların %45'ini kadınlar %55'ini erkekler oluşturmaktaydı. Kadın erkek oranı hemen hemen eşitti. Altan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadın erkek oranı 1.5 ve Beaver Dam çalışmasında 2 olarak bulunmuştur (84,85).

AREDS ve Rotterdam çalışmalarında 10 paket-yıl ve üzerinde sigara kullanımı ve ileri YBMD arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (86,87) . Altan ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %40'ında 10 paket-yıl ve üzerinde sigara kullanım öyküsü mevcutken, bizim çalışmamızda bu oran %32 olarak tespit edildi (84). İris rengi ve cilt pigmentasyon faktörlerinin çalışmalarının yapıldığı ülkelerde irksal özelliklere göre farklılık göstermesi doğal iken Altan ve ark.'ın çalışmalarında tespit ettikleri gibi açık kahverengi pigmenti en yüksek oranda grlmüştur (84). Bizim alışmamızda da olguların çoğunun açık kahverengi pigmentli irise sahip oldukları tespit edildi. Ancak Blue Mountain çalışmasında iris rengi ve cilt pigmentasyonu ile erken ve geç YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (88).

Sistemik hastalıklardan hipertansiyon ve diabetes mellitus açısından değerlendirildiğinde 91 olgunun 45'inde (%49) hipertansiyon, 11'inde (%12) 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

(56,85,89,90).

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 (91,92). TAP çalışmasına göre ilk 3 aylık zaman içinde tekrar gereksinimi %90.8, VIP çalışmasında %68.9 olarak bulunmuştur (81,83). Çalışmamızda ise olguların %61.5'ine tekrar tedavi gereksinimi duyulmuştur. YBMD olgularında ortalama seans sayısı TAP Çalışması'nda 2.8, Yetik ve ark.'nın çalışmasında 1.48'dir (83,93). Bizim çalışmamızda ise ortalama seans sayısı 1.9 idi. TAP ve VIP çalışmasında eğer tedaviden 3 ay sonraki kontrolde FFA'da minimal sızıntı saptanırsa, muayenede subretinal sıvı olmasa da görme keskinliği stabil de olsa yeniden tedavi uygulanmakta ve sonraki 3. ayda minimal sızıntı ve membranda stabilizasyon varlığında tedavi yapılmazken, Altan ve ark. uygulamalarında görmede stabilizasyon ve minimal sızıntı saptanan olgularda tedaviyi 3 ay ertelenmiştir (94,84). 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 kombine İVTA+FDT uygulanırken, takip eden periyoda %9'una kombine bevacizumab+FDT tedavisi uygulandı.

Her ne kadar TAP çalışmasında görme keskinliği için alt sınır 20/200 , VIP çalışmasında 20/100 olarak kabul edilsede YBMD tanısıyla ilk defa kliniğimizde görülen olguların görme keskinlikleri oldukça düşük olduğu için diğer kriterler uyumlu ise FDT uygulandı (94). 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 (95). Axer-Siegel ve ark.'nın çalışmalarında başlangıç lezyon büyüklüğü daha düşük olan ve görme keskinliği daha iyi olan gözlerde sonuç görme keskinliğinin daha

iyi olduğu saptanmıştır (96). Bu seride baskın klasik koroidal neovaskularizasyon hakimken, benzer şeklide daha küçük lezyon ve daha iyi görme keskinliği olan olgularda sonuç görme keskinliğinin daha iyi olduğu saptanan VIP çalışmasında okült koroidal neovaskularizasyon hakimiyeti mevcuttu. Hemen hemen aynı oranda baskın klasik ve okült tipin hakim olduğu çalışmamızda da benzer şekilde başlangıç lezyon büyüklüğü küçük olan gözlerin sonuç görme keskinlikleri daha iyi olarak bulunmuştur.

Okült koroidal neovaskularizasyonda doğal gidişat değişken ve uzun sreler görme keskinliği korunabilirken, baskın klasik koroidal neovaskularizasyonlu olgularda hızla görme kaybı gelişmektedir. Bizim alışmamızda 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 alışma gruplarında en geniş lezyon apı (EGL) 9 MPS disk alanından (yaklaşık 5400 µm) küçük olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak diğer kriterler uyduğunda EGL 5400 µm üzerinde olan olguların da tedavi edilebileceği bildirilmektedir (94). Bizim alışmamızda da EGL 5400 µm üzerinde olduğu halde diğer TAP ve VIP alışma Grupları kriterlerine uygun olan olgularıda çalışmamıza dahil ettik.

Axer-Siegel ve ark.'nın daha çok baskın klasik koroidal neovaskularizasyonlu olguların dahil edildiği 12 aylık takiplerin bulunduğu çalışmasında gözlerin %27'sinde görme keskinliğinde artış, %13.5'inde değişiklik saptanmazken, %59.5'inde azalma tespit edilmiştir (96). Dört yüz iki hastanın dahil edildiği ve daha 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 saptanmadı (84). Klasik ve okült olgu sayısının hemen hemen eşit olduğu çalışmamızda ise tüm olguların takiplerinin tamamlandığı 12 ay sonunda %5 olguda görme keskinliğinde artış görülürken, %44 gözde azalma, %51 gözde ise değişiklik saptanmadı. Yirmi dört aylık takibi sonucunda ise %52 gözde görme

keskinliğinde azalma tespit edildi. Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde artış diğer çalışmalara göre düşük bulunmakla birlikte değişiklik saptanmayan gözlerin yüksek bulunması hastaların kliniğimize başvurmaları sırasında oldukça düşük görme keskinliği ile başvurmaları ile açıklanabilir.

FDT'nin oküler komplikasyonunun en önemlisi koroid damarlarına bağlı ağır görme kaybıdır. Tedavi sonrası görülen ani görme kaybı TAP Çalışmasında %0.7, VIP Çalışmasında %1.8 hastada bildirilmiştir (97). 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 (84). Bizim çalışmamızda %2.1 hastada ani görme kaybı gelişti. Ancak çalışmamızda ilk bir hafta kontrollerinde görme kaybı gelişen gözlerde görme kaybında düzelme tespit edilmedi.

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 (98,99,100,101,102,103). 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. Bu ajanlardan en dikkat çekici olan ise steroidlerin tedavi seçeneği olarak sunulmasıdır. FDT sonrası gelişebilecek inflamatuvar reaksiyonlarla VEGF ekspresyonunu antagonize etmeye aday bir ajan olarak triamsinolon dikkat çekmektedir (100). Gizli ve klasik subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlu olgularda intravitreal triamsinolon enjeksiyonu denenmiş ancak sağlanan anatomik başarının fonksiyonel düzelmeye yansımadağı fark edilmiştir. SKNV tipi gözetilmeksizin primer olarak kombine FDT- intravitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulanan hastalarda görme keskinliği, 12 aylık takip sonucu belirgin olarak artış gösterirken, daha önce FDT uygulanan nüks hastalarda aynı tedavi rejimi artış sağlayamamıştır (13). Kombine tedavi bir

alternatif yöntemi olmakla birlikte triamsinolonun yan etkileri bu tedaviye olan yaklaşımı daha dikkatli kılmıştır. İVTA enjeksiyonunu takiben göz içi basıncında artış ve katarakt gelişimi en sık komplikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır (104). Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan VEGF monoklonal antikor olan bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) alternatif tedavi şekli olarak kullanılmaktadır (105). Yapılan bazı kısa serili klinik çalışmalarda bevacizumabın görme keskinliğini arttırdığını, OCT’de retinal kalınlığın azaldığı gösterilmiştir (106,107,108,109). 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. Ancak tedavi maliyetinin yüksek olması ve tedavinin etkinliğinin sağlanabilmesi için tedavi tekrarı sayısının yüksek olması nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde yönelilmektedir. Bu çalışmanın yalnız FDT yanında diğer tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde bir referans olacağı kanaatindeyiz.



## ÖZET

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Orta Ve Uzun Dönem Fotodinamik Tedavi Sonuçlarımız**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda subfoveal koroidal neovasküler membranlı olgularda verteporfin ile fotodinamik tedavinin orta ve uzun dönem sonuçlarını incelemek.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde Ocak 2004- Şubat 2006 tarihleri arasında subfoveal koroidal neovasküler membranlı yaşa bağlı makula dejenerasyonlu verteporfin ile fotodinamik tedavi uygulanan 91 olgunun 119 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların görme keskinlikleri ETDR ve Snellen eşeli ile değerlendirilerek logMAR skalasında eşdeğerlerine dönüştürüldü. Anjiyografik görüntülerden olguların lezyon tipleri tespit edildi.

Olguların ortalama yaşı  $71 \pm 8.3$  yıl, ortalama takip süresi ise  $20 \pm 6$  ay idi. Fundus fluoresein anjiyografik görüntülerine göre değerlendirildiğinde gözlerin 42'si (%35) baskın klasik, 17'si (%14) minimal klasik, 60'i (%51) ise okült idi. Oniki aylık takipleri sonucunda %44 gözde görme keskinliğinde azalma, 24. ayda %52 gözde görme keskinliğinde azalma tespit edildi.

Subfoveal koroidal neovasküler membranlı yaşa bağlı makula dejenerasyonlu olgularda orta-uzun dönemde görme keskinliğinin korunmasında verteporfin ile fotodinamik tedavi etkin bulunmuştur.

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

## ABSTRACT

### **Medium And Long Term Results Of Photodynamic Therapy With Verteporfin In Subfoveal Choroidal Neovascularization Due To Age Related Macular Degeneration**

To evaluate the medium and long term results of photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascularization due to age related macular degeneration.

One hundred nineteen eyes of 91 patients who had photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for subfoveal choroidal neovascular membranes due to age related macular degeneration between January 2004 and February 2006 in Department of Ophthalmology of Süleyman Demirel University, School of Medicine. Visual acuities were examined with ETDRS and Snellen charts and converted to logMAR units. Membranes were angiographically classified.

Mean age was  $71 \pm 8.3$  years and mean follow-up was  $20 \pm 6$  months. Membrane types classified according to FFA were predominantly classic in 42 eyes (35%), minimal classic in 17 eyes (14%), occult in 60 eyes ( 51%). Visual acuity was decreased 66% of the eyes in 12 months and 52% of the eyes in 24 months.

Photodynamic therapy with verteporfin is effective in preserving visual acuity due to age-related macular degeneration in medium and long term.

**Key Words:** Age related macular degeneration, subfoveal choroidal neovascular membran, photodynamic therapy, verteporfin

## 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. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301-304.
14. Ergun E, Maar N, Ansari-shahrezai, Wimpissinger B, Krepler K, Wedrich A, Stur M. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:10-16.
15. Sarks JS, Sarks SH, Killingworth 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. *Ophtalmology* 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 Ophthalmol* 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 Ophthalmol* 1991; 109:1258-65.
44. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanin green 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* 68:514-519,1984.
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: Regeneration 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 photocoagulation 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 Ophtalmol* 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. Pegabtanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 351: 2004;2805-2816.
70. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophtalmology* 2005;112:301-304.
71. 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.
72. Von Tappeiner H, Jensionek A. Therapeutische versuche mit fluorescierenden stoffen. *Munch Med Wochenschr* 1903;47:2042-2044.
73. Lipson R, Blades E. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960;82:508-516.
74. Packer AJ, Tse DT, Gu X-Q, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization: a preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1193.
75. Miller JW, Gragoudas ES. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. In *Macular Surgery*. Editors: Quiroz- Mecerada H, Alfaroll DV, Liggett PE, Tano Y, De Juan Jr E. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia: 2000.
76. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle pf photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia:2004.
77. Product Monograph. Visudyne. 3rd edition. Novartis AG, Basel 2003.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.



83. 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.
84. Altan T, Kapran Z, Yalçın O, et al. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Subfoveal koroidal Neovaskülarizasyonun verteporfin ile Fotodinamik Tedavisinin Orta ve Uzun Dönem Sonuçları. *Retina-Vitreus*. 2006;14:169-174.
85. 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.
86. Vingerling JR, Hofman A, Grabbe DE et al.: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1193-1196.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Retina and Vitreous. Section 12. Basic and Clinical Science Course 2005-2006, American Academy of Ophthalmology, U.S.A. 2005.320-321.
91. 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.
92. 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 general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980.24.335-610.
93. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, Özkan Ş. Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2005.13.173-178.
94. 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.

95. 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.
96. 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 Ohthalmol. 2004;137:258-264.
97. Treatment of Age-Related Macular Degeneration w.th 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.
- 98.Augustin AJ, Schmidt-Erfurth. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetamide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006.141.638-645.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
- 102.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.
103. Schmidt-Erfurtg 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.
104. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al. Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. Am J Ophthalmol 2005, 139: 993-998.
105. Preliminary results from a phase III study showed patients with wet AMD treated with Lucentis quarterly experienced a 16 letter benefit over the control group at one year.

June 02,2006.

106. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.

107. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.

108. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.

109. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.