

TC.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
BEVACİZUMAB VE FOTODİNAMİK TEDAVİYLE
KOMBİNE BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİK
VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Emek ER MÜDÜROĞLU

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Seyhan TOPBAŞ

ESKİŞEHİR
2008

TEZ KABUL – ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emek Er MÜDÜROĞLU'na ait “Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Bevacizumab ve Fotodinamik Tedaviyle Kombine Bevacizumab Tedavisinin Etkinlik ve Güvenilirliğinin Araştırılması” isimli çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

23.06.2008

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye: Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğrt. Üyesi (Tez Danışmanı)

Üye: Doç. Dr. Nazmiye EROL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğrt. Üyesi

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarih
ve /Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
DEKAN

TEŞEKKÜR

Göz hekimi olarak meslek hayatıma atılmamda bir okul olarak gördüğüm Eskişehir Osmangazi Üniversitesindeki eğitim hayatımda emeği geçen Prof. Dr. Sumru Yurdakul, Prof. Dr. Nilgün Yıldırım, Prof. Dr. Hikmet Başmak, Doç. Dr. Ahmet Özer ve Doç. Dr. Nazmiye Erol ve Yard. Doç. Dr. Afsun Şahin'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tez çalışmamın yürütülmesi ve çalışma hayatımda ki desteğinden ötürü sayın tez danışmanım Prof Dr. Seyhan Topbaş'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

ER MÜDÜROĞLU, E. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda bevacizumab ve fotodinamik tedaviyle kombine bevacizumab tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2008. Ekim 2006- Mart 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde neovasküler tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) nedeniyle tedavi uygulanan hastalar incelendi. Çalışmaya 73 hastaya ait 78 göz kabul edildi. Olgular klinik bulgularına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup hastalara İntravitreal Bevacizumab (İVB), ikinci grup hastalara ise Fotodinamik Tedaviyle (FDT) birlikte İVB tedavisi uygulandı. İVB, her iki tedavi grubunda birer ay arayla ardışık 3 doz şeklinde yapıldı. 4. aydan sonra hastalar aylık kontrollere çağrıldı, nüks kriterleri olan hastalara İVB tedavisi tekrarlandı. Hastalar 10 ay boyunca takip edildi. İVB tedavi grubunda başlangıç görme keskinliğine ve Koroid Neovaskülarizasyonuna (KNV) göre görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Onuncu ayda lezyon boyutu 5400 µm'den küçük KNV'ler ile 5400 µm'den büyük KNV'ler görme keskinliklerine göre incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,037^*$). OKT bulgularına göre santral makula kalınlığında 46.7 µm azalma gözlemlendi ($p=0,045^*$). Onuncu ayda gözlerin %77'sinde görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp bulundu. YBMD'ye bağlı gelişen tüm KNV'lerde İVB tedavisinin görme keskinliğini koruduğu ve santral makula kalınlığını azalttığı görüldü. FDT+İVB tedavi grubunda başlangıç görme keskinliğine, KNV tipine ve lezyon büyüklüğüne göre görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. OKT bulgularına göre santral makula kalınlığında 81.6 µm azalma gözlemlendi ($p=0,000^{***}$). Onuncu ayda gözlerin %80'inde görme keskinliği'nde 3 sıradan az kayıp bulundu. Baskın klasik KNV'lerde kombine tedavinin görme keskinliğini koruduğu ve santral makula kalınlığını azalttığı görüldü. Ek enjeksiyon sayılarının tedavi grubundan bağımsız olarak KNV tipiyle ilişkili olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, bevacizumab, fotodinamik tedavi.

ABSTRACT

ER MÜDÜROĞLU, E. Bevacizumab combined with vertoporfirin photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab in neovascular age related macular degeneration. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Ophthalmology, Eskişehir, 2008.

Patients treated with neovascular age related macular degeneration in Department of Ophthalmology Retina Clinic between October 2006 and March 2008 were evaluated. This was prospective series at 78 eyes of 73 patients enrolled to this study. Eyes were divided in two groups according to the inspection findings. While Photodynamic Therapy(PDT) combined with three consecutive Intravitreal Bevacizumab(IVB) were applied to one group of patients, intravitreal bevacizumab was applied to the other group of patients. Three consecutive intravitreal bevacizumab were applied to both group of patients in the period of monthly intervals. After 4 months patients were called for monthly observations. The patients who had recurrence criteria received intravitreal bevacizumab therapy again. In the group of IVB treatment, there were no statistically significant differences in visual acuities for all eyes according to CNV type and baseline visual acuity. However, there was a statistically significant difference in visual acuities according to lesion size($p=0,037^*$). 81,6 μm decrease was found in the thickness of central macula according to OCT data($p=0,045^*$). Visual acuity lost less than -3 lines for 77% of IVB treated eyes. IVB treatment kept visual acuity stable and decreased the thickness of central macula for all types CNV. In the group of PDT+IVB treatment, there were no statistically significant differences in visual acuities for all eyes according to CNV type, lesion size and baseline visual acuity. 81,6 μm decrease was found in the thickness of central macula according to OCT data($p=0,000^{***}$). Visual acuity lost less than -3 lines for 80% of PDT+IVB treated eyes. PDT+IVB treatment kept the visual acuity stable and decreased the thickness of macula for predominant classic CNV. Regardless to treatment group, there was a relation between number of additional injections and type of CNV.

Key words: Age related macular degeneration, bevcizumab, phodynamic therapy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji	2
2.2. Makula Anatomisi	3
2.3. YBMD’de Epidemiyolojik Faktörler	3
2.4. Yaşın Getirdiği Yapısal Değişiklikler	3
2.5. Koroidal Neovaskülarizasyonu	7
2.6. İskemi ve Anjiogenez	9
2.7. Neovasküler YBMD’nin Anjiografik Özellikleri	14
2.8. YBMD tanısı ve tedavi uygulamalarında OKT’nin rolü	15
2.9. YBMD’da Fotodinamik Tedavidenin Yeri	16
2.10. Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	33
4.1. KNV Gruplarına Göre Görme Keskinliği Bulguları	37
4.2. Lezyon Boyutuna Göre Görme Keskinliği Bulguları	42
4.3. Tedavi Sonrası Görme Değişimlerinin Başlangıç Görme Keskinliğine Göre Değerlendirilmesi	44
4.4. OKT Bulguları	46
4.5. Ek Enjeksiyon Uygulamaları	49
4.6. Fundus Bulguları	52
4.7. Fundus Anjiyografi Bulguları	55

5. TARTIŞMA	57
KAYNAKLAR	65
EKLER (Klinik Uygulamalarımızdan Bazı Örnekler)	

SİMGELER VE KISALTMALAR

aFGF	: Acidic Fibroblast Growth factor
AP-1	: Activator Protein-1
bFGF	: Basic Fibroblast Growth factor
BLD	: Bazal Laminar Depozit
BM	: Basal Membran
CFH	: Compleman Factor H
ECM	: Extracellular Matrix
EGF	: Epidermal Growth Factor
ETDRS	: Early Treatment Diabetik Retinopatı Study
FA	: Fundus Flourescein Anjiografi
FDT	: Fotodinamik Tedavi
GLD	: Lezyonun En Uzun Doğrusal Çapı
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
ICG	: Indosiyanın Green
IL-8	: İnterlökin 8
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
IVTA	: İntravitreal Triamcinolone
KNV	: Koroidal neovaskülarizasyon
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LogMAR	: Minimum Rezolusyon Açısının Logaritması
MAC	: Membran Attack Complex
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP	: Matriks Metalloproteinase
MPS	: Macular Photocuagulation Study
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PEDF	: Pigment Epithelium Derived Factor
PIGF	: Placenta Growth Factor
RPE	: Retina Pigment Epiteli

TAP	: Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TGF β	: Transforming Growth Factor
TIMP	: Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinase
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor α
tPA	: Tissue Plazminogen Activator
TTT	: Transpupiller Termoterapi
uPA	: Urokınase Plazminogen Activator
UVA	: Ultraviole A
VEGF Trap	: Vascular Endothelial Growth Factor Trap
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	: Vertoporfirin İn Photodynamic Therapy
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Degeneresansı

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Yaşın getirdiği Yapısal Değişiklikler	4
Şekil 2.2. Sert Drusen	5
Şekil 2.3. YBMD gelişiminde Lipofussin birikimi, Drusen oluşumu, lokal İnflamasyon ve KNV	6
Şekil 2.4. KNV oluşumu ve YBMD ilişkisi	9
Şekil 4.1. KNV Tipine Göre Tedavi Yöntemi Dağılımı	34
Şekil 4.2. LogMAR Ünitesi ile Görme Keskinliği Değişimi	35
Şekil 4.3. Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası 10. Ayda Görme Keskinliği Değişimi	37
Şekil 4.4. Görme Keskinliği Korunma Oranları	37
Şekil 4.5. FDT+İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği Değişimi	39
Şekil 4.6. İVB Tedavi Protokolü Alan Gözlerde Lezyon Tipine Göre Görme Keskinliği Değişimi	40
Şekil 4.7. Lezyon Tipine Göre Görme Keskinliği Değişim Oranları	41
Şekil 4.8. YGK ve DGK Grubunun FDT+İVB Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişiklikleri	46
Şekil 4.9. YGK ve DGK Grubunun İVB Tedavi Protokolünde Görme Keskinliği Bulguları	46
Şekil 4.10. Tedavi Gruplarına Göre OKT Bulguları	48
Şekil 4.11. FDT+İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve OKT Bulguları	49
Şekil 4.12. İVB Grubunda Görme Keskinliği ve Görme Keskinliği Bulguları	50

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Anjiogenik Ve Antianjiogenik Faktörler	10
Tablo 4.1. Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Dermografik Dağılımı	33
Tablo 4.2. KNV Tipine Göre Tedavi Grupları Dağılımı	33
Tablo 4.3. Tedavi Gruplarına Göre Görme Keskinliği Değişimi	34
Tablo 4.4. Görme Keskinliği LogMAR Sırası Değişiklikleri	35
Tablo 4.5. Görme Keskinliğinin Korunma Oranları	37
Tablo 4.6. İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri .	37
Tablo 4.7. FDT+İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri	39
Tablo 4.8. Lezyon Tipine Göre Görme Keskinliği Düzeyleri	41
Tablo 4.9. Lezyon Tiplerine Görme Keskinliği Korunma Oranları	42
Tablo 4.10. Lezyon Büyüklüğüne Göre İVB Grubunda Görme Keskinliği LogMAR Ünitesi Değişiklikleri	43
Tablo 4.11. Lezyon Büyüklüğüne Göre FDT+İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri	44
Tablo 4.12. Tedavi Protokollerine Göre YGK ve DGK Grubu LogMAR Ünitesi Değişiklikleri	45
Tablo 4.13. Tedavi Gruplarına Göre OKT Bulguları	47
Tablo 4.14. FDT+İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve Görme Keskinliği Bulguları	48
Tablo 4.15. İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve OKT Bulguları	49
Tablo 4.16. Ek Enjeksiyon Yapılan Hastaların Özellikleri	51
Tablo 4.17. Tedavi Gruplarına Göre Ek Enjeksiyon Sayıları	51
Tablo 4.18. Tedavi Grupları ve Lezyon Tipine göre Ek Enjeksiyonların Dağılımı	52
Tablo 4.19. Ek Enjeksiyon Yapılan Hastalarda OKT Bulguları	53
Tablo 4.20. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Lezyon Özellikleri	54
Tablo 4.21. Tedavi Öncesi Fibrozis Komponentine Göre KNV'lerin Görme Keskinliği Değişimi	54
Tablo 4.22. Tedavi Sonunda Fibrozis Komponentine Göre KNV'lerin Görme Keskinliği Değişimi	55

Tablo 4.23. Tedavi Öncesi Atrofi Komponentine Göre KNV'lerin Görme Keskinliği Değişimi	55
Tablo 4.24. Tedavi Sonunda Atrofi Komponentine Göre KNV'lerin Görme Keskinliği Değişimi	56
Tablo 4.25. Fundus Anjiografi Bulguları (Orta ve Çok Sızıntısı Olan Grup)	57
Tablo 4.26. FA Bulguları (Sızıntısı Olmayan veya Az Olan Grup)	57

1.GİRİŞ

YBMD 50 yaşın üzerindeki kişilerde en sık görülen geri dönüşümsüz, ciddi santral görme kaybıyla sonuçlanan bir makula hastalığıdır. Hastalık genelde bilateraldir, ancak iki göz eşit olarak etkilenmeyebilir. Temel ve klinik bilimlerdeki çok sayıda araştırmaya rağmen patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Etyolojide çok sayıda faktör olduğu düşünülmektedir. Yaş, metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörlerin uzun dönemde birbiriyle etkileşmesiyle makula bölgesinde (koryokapillaris, bruch membranı, retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörler) dejenerasyon meydana gelir.

YBMD'lı olgulardan sadece %2'si görme kayıplarının nedeninin bu hastalık olduğunu bilmektedir. On beş yıl içinde hastalık prevalansının ikiye katlanacağı öngörülmektedir (1-2). Görme yakınmaları makuladaki subretinal veya intraretinal sıvı, kanama, neovasküler doku ve fibrosisten kaynaklanır. Görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı derecede artmaktadır. 60-64 yaş arasında %2.3, 65-69 yaş arasında %5.9, 70-74 yaş arasında %12.1 ve 75-80 yaş arasında %27.3 oranında görülmektedir (3).

Bu kadar yaygın görülen bir hastalıkta henüz etkili, patolojiyi ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut tedaviler görme keskinliğini korumak yönündedir. Yeni tedavi arayışları hızla sürmektedir. Çalışmamızın amacı YBMD'na bağlı subfoveal KNV'nunda iki tedavi grubunun etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Birinci tedavi grubu ardışık 3 doz İVB enjeksiyonudur. İkinici grupta ise tek başına ardışık FDT ile birlikte ardışık 3 doz İVB uygulamasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

YBMD, 50 yaş üzerindeki bireylerde santral görme kaybına yol açan bir hastalıktır. Non-neovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Hastaların yalnızca %10'u neovasküler gruptadır, ancak YBMD'ye bağlı legal körlüklerin %90'ı buna bağlıdır. Kuru tip RPE ve fotoreseptörün ilerleyici dejenerasyonudur. Hastalıkta RPE'inde metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak druzen gelişimi söz konusudur. Oftalmoskopik muayenede önce RPE atrofisi ve proliferasyonu ve druzen görülür (4).

Yaş tip YBMD'da KNV, koroidden kaynaklanan yeni damarların Bruch membranını geçerek subretinal aralığa doğru ilerleyerek gelişir. KNV fibroblastik aktiviteyi de uyarır. Oluşan fibrovasküler kompleks Bruch membranı ve RPE'nin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, küçük görme, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, hemoraji ve lipid KNV'e işaret eder (5).

Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD druzen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, KNV ve diskiform skarları içermektedir (4).

Makula retinanın yüksek görme kapasiteli, özelleşmiş bir bölgesidir. Anatomik olarak arka kutbun merkezinde yer alır. Ksantofil pigmentleri ve iki veya daha fazla ganglion hücresi tabakası mevcuttur (5).

2.1 Embriyoloji

Nöroretina:

Embriyogenezi hayatın ilk ayında başlar. Nöroektodermden gelişir. Foveal çukurluk geç embriyolojik dönemde gelişir, olgunlaşıp 20/20 görme keskinliğine ulaşması 1 yaşını bulur. İç nöroektodermal tabaka iç nöroblastik tabaka (müler, amakrin ve ganglion hücreleri) dış nöroblastik tabaka (kon ve rod, horizontal ve bipolar hücreler) olarak ikiye ayrılır. Santral ve periferik retina arasındaki fark 1-3. aylar arasında ortaya çıkar. Ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve amakrin hücre tabakası incilir. Konlar 5, rodlar 6. ayda ortaya çıkar. Makula 7.

ayda çeşitli tabakalarda ki hücrelerin göçüne bağlı olarak incelik ve fovea çukurluğu oluşur (6).

Retina Pigment Epiteli:

Nöroektodermin dış tabakasından oluşur Nöroektoderm pigmentasyonu erken embriyolojik dönemde tamamlanır ve RPE melanin içeriği tüm insanlarda birbirine yakındır (6).

Vaskülarizasyon:

Retina vaskülarizasyonu 16. haftada optik sinir başında başlar, termde nazal oro serrataya ulaşır, temporaldeki vaskülarizasyon termden sonra tamamlanır. Fovea çevresinde ki 450-600µm'luk alanda retinal kan damarı bulunmaz. Üretilen çeşitli teoriler, öncül oluşan kapillerlerin gerilemesi ve başlangıçtan beri o bölgenin damarsız olduğu yönündedir (6).

Koroid:

4. haftada mezanşimden köken alır (6).

2.2.Makula Anotomisi:

Makula optik disk merkezinden temporalde 4mm ve inferiorda 0.8mm uzaklıkta 5.5mm yarıçaplı bölgedir. 3 farklı zona yarılır; fovea (foveolayıda içerir.) parafovea ve perifovea. Fovea OD'den 3mm (iki optik disk çapı) mesafededir (6).

2.3.YBMD'de Epidemiyolojik Faktörler:

Yaş (en önemli), ailede YBMD'li başka bireylerin varlığı, sigara içimi, hipertansiyon, C reaktif protein yüksekliği, beyaz küre artışı, bitkisel yağ alımındaki artış, tek veya doymamış yağ asitleri, linoleik asit alımı, kadın cinsiyet, hipermetropi, mavi iris rengi ve uzun süre güneşe maruz kalma YBMD gelişme riskini arttırıcı faktörlerdir (5). Siyah ırk, dokosaheksaenoik asit alımında artış, bol miktarda balık yemek, kabuklu yemiş alımı, koyu yeşil yapraklı sebze alımı, yüksek serum karoten düzeyi, A-C vitaminlerinden ve luteinden zengin beslenme YBMD gelişme riskini azaltır (7).

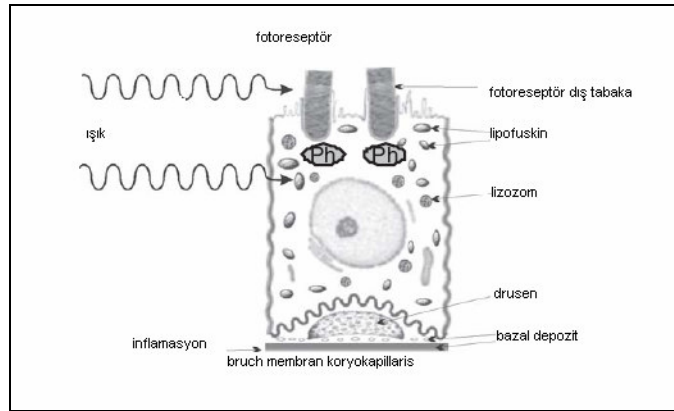
2.4. Yaşın Getirdiği Yapısal Değişiklikler

RPE'nin görevlerinden biride dış segment disklerini fagosite etmektir. 70 yıllık bir yaşamda yaklaşık 3 milyar disk fagosite edilir. Genç ve sağlıklı lizozomlarda fagosite edilmiş diskler hemen degradasyona uğrar ancak ilerleyen

yaşlarda lizozomlarda tam degradasyon yapılamaz. Yaşla beraber fotoreseptör sayısı azalmakta, pigment epitelindeki melanin granülleri kaybolmaktadır. Lipofussin, druzen ve bazal laminar depozit birikimi görülmektedir (8).

2.4.1. Lipofussin

Lipofussin içeriğinde %50 lipid, %44 fagozomal, %6 lizozomal proteinler ve fotoreseptör kaynaklı hücrel retinoid taşıyıcı proteinler bulunur ve hücre içinde birikir. Lipofussin bir araya gelmiş sitotoksik öğelerden (fotoreaktif moleküller, retinoid deriveleri) oluşur. UVA ve yüksek doz oksijenin indüklemesiyle proteinler, lipid ve dioksiribonükleik asit üzerinde oksidatif hasar oluşur (Şekil 2.1). Lipofussin hücrel yaşlanma indikatörü olarak kullanılabilir, post mitotik tüm hücrelerde birikir, otofloresan etki gösterir ve sarı-kahve renklidir. RPE'nin %25'ini kaplayabilir. Lipofussin komponentleri lizozomal protein degradasyonu inhibe eder. Reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açarak deterjan etkisi yaratır ve RPE apoptozisine sebep olur (7).



Şekil 2.1. Yaşın Getirdiği Yapısal Değişiklikler (15).

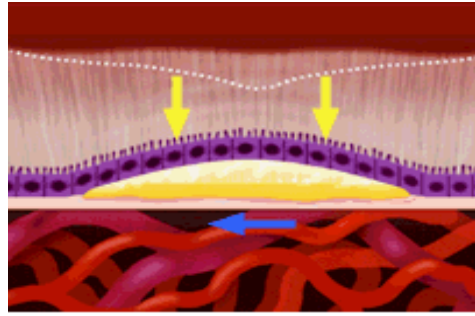
2.4.2. Druzen

RPE bazal membranı ile bruch membranı iç kollajenöz tabakası arasında yer alan şekilsiz hücre dışı depozitlerdir. Büyüklüğüne ve biçimine göre ikiye ayrılır (9).

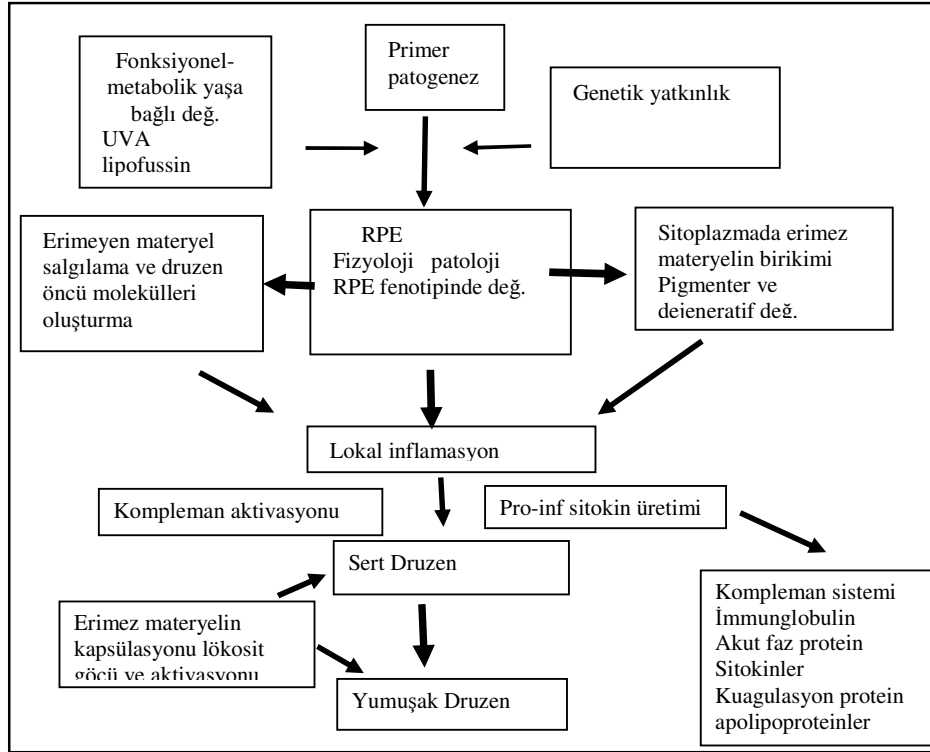
Sert Druzen: YBMD'de %95 oranında görülen boyutları 63 μm 'den küçük, keskin sınırlı sarı- beyaz birikintilerdir. KNV gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturmaz (7). Druzen üzerindeki RPE hücrelerinde dejeneratif değişiklikler

görülür (9). Şekil 2.2’de druzen varlığının hücrelerin artık ürünlerinin atılımında ve koroid damarlarından beslenmesinde aksaklıklara yol açması şematize edilmiştir (9).

Yumuşak Druzen: 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir. 1000 µm üzerindeki druzenler druzenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanır. Druzenlerin histokimyasal analizlerine bakıldığında RPE artıkları, immün bileşenli moleküller, dendritik hücre, immunglobulin, Class II antigen, kompleman kaskad ürünleri (aktivatör, inhibitörler ve Compleman Factor H CFH), Membran Atak Kompleksi (MAC ;C 5b-9) ve fotoreseptörler bulunur (10). CFH 1. kromozom üzerindeki mutasyonların YBMD gelişimindeki rolü gösterilmiştir (11). Bazal membranın kalınlaşması, yapısının bozulması ve druzen gelişimi bruch membranında çatlaklara yol açar. Bu çatlaklar koryokapillaristen yeni damarların RPE altına ilerlemesine olanak tanır ve KNV oluşur (12-15). Bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde gelişme oranı yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak bildirilmiştir (12). Şekil 2.3’de gösterildiği gibi immün sistem aktivasyonu ile lokal inflamasyona sebep olur.



Şekil 2.2.: Sert Druzen (15).



Şekil 2.3.: YBMD gelişiminde Lipofussin birikimi, Druzen oluşumu, lokal inflamasyon ve KNV (12-15).

2.4.3. Bazal Laminar Depozit (BLD)

Bazal membran ile RPE arasında bazal laminar depozit (kollajen materyel) depolanır. Kompleks elektron dens materyel, bazal membrana ait parçalar ve fibröz kollajenin çevresini sarmasıyla oluşur. BLD, yumuşak druzen ile korelasyon gösterir (12).

Bazal Lineer Birikim: Bazal lineer birikim ise Bruch membranının iç kollajen bölgesinde RPE bazal membranının dışında lipidden zengin granüler ya da vesiküler yapıda materyel birikimidir. Bruch membranı yaşla beraber kalınlaşma gösterir. Yaşla beraber lipid içeriği artar, hyaluranik asit içeriği azalır. Bu da RPE hücrelerindeki pompanın bozulmasına bağlı olarak RPE dekolmanı gelişimine sebep olur. Bruch membranında kolesterol esterlerinin birikmesi membranı hidrofobik hale getirir. Bruch membranındaki lipid birikintileri büyüme faktör salınımı ve KNV için potensiyel risk oluşturur, ancak kesin mekanizma henüz açığa kavuşmamıştır. (8).

Koryokapillaris: Koryokapillaris yaşla beraber lümen çapında ve vasküler hacimde azalma görülür. YBMD'li hastalardaki makula altı koryokapillaris volümü hastalık olmayan gruba göre daha fazladır bu da RPE'nin koryokapillaris hayati fonksiyonları üzerindeki etkisini gösterir (12-15).

2.5. Koroidal Neovaskülarizasyon

İnsan retinası vucuttaki en yüksek oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteye sahiptir. Retina damarları dış pleksiform tabakaya kadar beslenmeyi sağlarken daha derin tabakaların beslenmesi koroid damarlarından sağlanır. Depozitlerin varlığı büyüme faktörlerini tetikleyebilir. Anjiogenez (Vasküler Endotelial Growth Factor, VEGF) ve anti- anjiogenez (Pigment Epithelium-Derived Factor, PEDF) faktörleri arasındaki dengenin bozulması koroidal neovaskülarizasyonu tetikler (8).

KNV koryokapillaristen köken alan yeni damarların Bruch membranının dış bölümündeki bir defekttten RPE altı alana veya subretinal alana ulaşması sonucu oluşur. KNV temel olarak koryokapillaris-Bruch membranı-RPE-dış retina bileşimini zarar gördüğü her durumda oluşabilir (16). KNV, RPE altı alanda veya subretinal alanda sıvı ve kan sızıntısına neden olarak RPE dekolmanı ve seröz retina dekolmanı oluşturabilir. KNV'nun esas olarak bir çeşit yara iyileşmesi olduğu düşünülmektedir. Yapılan histopatolojik çalışmalarda KNV'da RPE ve makrofaj hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. KNV'nun aşamaları başlangıç evresi, inflamatuvar evre ve bunu takip eden dönemde inflamasyonda gerileme ile beraber hücresel elemanlarda azalmayla karakterize skatrizasyon evresidir (17-22). KNV özel bir uyarıya karşı gelişen non-spesifik ve stereotipik bir yara iyileşmesidir. Tüm KNV'larda bir miktar inflamasyon görülmekle beraber, inflamasyonun şiddeti KNV'a neden olan hastalığa ve KNV'nun fazına göre değişiklik göstermektedir (22).

Temel olarak üç tip KNV mevcuttur; Tip 1-RPE altı, Tip2-subretinal ve mikst tip. KNV oluşurken gelişen damarlar ilk etapta kapillerlerden oluşmakla beraber ilerleyen zamanla beraber vasküler yapı arteriol ve venüllere dönüşür (17). Tip 1 KNV genelde çok sayıda başlangıç noktasından oluşur. Kapillerler Bruch membranını aştıktan sonra horizontal olarak RPE altında yayılırlar. Bu yayılımın amacı iskemik durumda olan RPE-dış retina kompleksini kanlandırmaktır. Bu olay VEGF ve diğer anjiogenik sitokinlerle oluşturulmaktadır. Tip 1 KNV'nun oluşumu bazal laminer depozitlerle ilişkili görünmektedir. Tip 1 KNV oluşumu RPE ve dış

retinanın beslenmesini artırır, erken dönemde fotoreseptörler etkilenmediği için görsel belirtiler olabilir. Tip 2 KNV ise subretinal alanda oluşur. Genelde tek bir alandan gelişir. Bu tip membran daha çok Oküler Histoplazmozis Sendromu (OHS), gibi fokal hastalıklarda görülür (17).

KNV'nun başlangıç evresinde RPE ve fotoreseptör hücreleri VEGF salgırlar. PEDF ise yine RPE'den salgılanır ve VEGF'e karşı inhibitör etkisi vardır (22). Yine RPE tarafından monosit kolonizasyon proteini (MCP) ve Interlökin 8 (IL 8) sekresyonu gerçekleştirilir. Böylece makrofajlar koryokapilleristen Bruch membranını dış yüzeyine yönelirler ve Bruch membranına uzanan yeni vasküler tomurcuklanma alanlarında toplanırlar. Yine Bruch membranındaki defektlerin kenarlarında da makrofaj birikimleri oluşur. Bu makrofajlar tümör nekroz faktör alfa salgılayarak (TNF α), RPE'den VEGF, MCP ve IL8 sekresyonunu arttırlar (15,17-21). Ek olarak TNF α RPE'den integrin α 3 ve integrin α 5 ekspresyonunu da artırır. İntegrinlerin salgılanması RPE migrasyonuna yol açar (20).

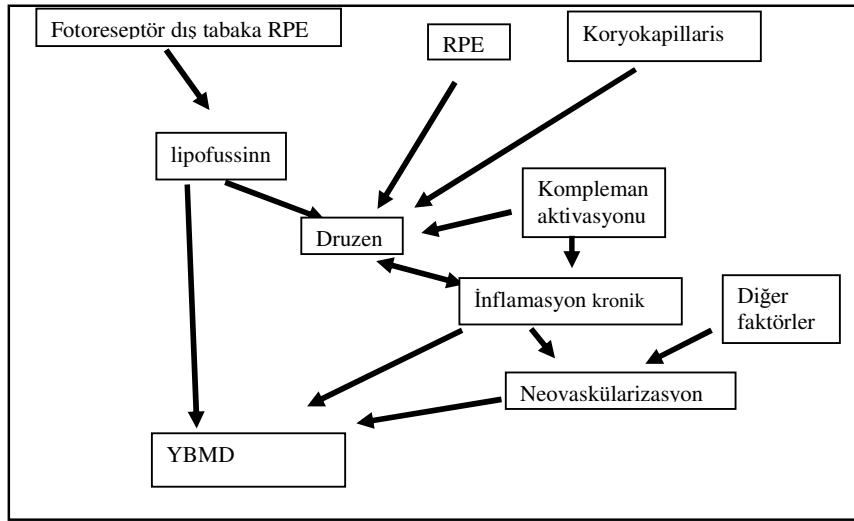
Koryokapilleristen köken alan vasküler endotel, VEGF etkisiyle gelişim gösterir. KNV gelişiminde anjiogenezisle beraber vaskülogenezis de rol alır. Dolaşımında bulunan hematopoetik kök hücreler (HKH), gereken durumlarda vaskülogenezis oluşturma potansiyeline sahiptirler ve VEGF-1 reseptörlerinden başlayarak KNV'da vaskülogenezis oluşturlar (17).

Başlangıç evresinin ardında KNV aktif inflamatuvar evreye ilerler. Bu safhada vasküler endotel ve makrofajlar matriks metalloproteinazlarını (MMP) salgılamaya başlarlar. MMP KNV'nun dokular arasında ilerlemesini kolaylaştırmak için bir nevi yol açıcı gibi görev yapar. Yine MMP'nin etkisini inhibe eden bazı sitokinler de; Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinases (TIMPP) RPE'den ve bölgedeki hücrelerde salgılanırlar. Bu esnada makrofajlar fibrinogenezis ile ilgili bir faktör salgılayarak KNV'nun gelişimini sürdürebileceği bir çatı oluşturlar (22).

Aktif faz esnasında salgılanan diğer sitokinler, anjiopoetinler ve reseptörleri (Tie 1, Tie2), büyüme faktörlerinden asidik Fibroblast Growth Factor (a-FGF) ve bazik Fibroblast Growth Faktör (b-FGF)'dir. Yine aktif faz esnasında RPE'den Transforming Growth Factor beta (TGF- β) sekresyonu başlar ki bu sitokinin KNV'nun büyümesini sınırladığı düşünülmektedir. Aktif faz esnasında stabilize

olmaya başlayan KNV'da MMP ile TIMP arasında, anjiopetin 1 ve 2 arasında, PEDF ile VEGF arasında ve fibrin ile plazminojen arasında bir denge oluşur (17).

Sitokinler arasında denge oluşuktan sonra, bu denge inhibitör faktörler lehine bozulur ve KNV involusyonel evreye girer. Bu evrede RPE TIMP ve PEDF sekresyonunu artırır ve çeşitli reaksiyonlar sonucu KNV diskiform skara dönüşür. Sonuçta RPE tüm evrelerde en aktif rolü oynayan komponenttir. Tüm safhalarda çeşitli atrofik ve inhibitör sitokinleri salgılayarak KNV'nun gelişimini ve involusyonunu yönetir (12,14,15,17,23). Şekil 2.4.'de yukarıda anlatılanlar şematize edilmiştir.



Şekil 2.4. KNV Oluşumu ve YBMD İlişkisi (15,17).

2.6. İskemi ve Anjiogenez

Makula bölgesindeki membran artıkları ve lipofussin birikimi makulanın beslenmesi ve oksijenizasyonunu azaltır ve hipoksiye bağlı anjiogenez indüklenir. Anjiogenezin düzenlenme evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Henüz tüm anjiogenik etkileşimlerin niteliği açıklığa kavuşmamıştır. Anjiogenik uyarıların artışı ve anjiogenez inhibitörlerinin azalışı anjiogenez başlatmaktadır. Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler Tablo 2.1'de gösterilmektedir (24).

Yeni damar oluşumu aşağıda belirtilen olayları kapsayan çok basamaklı bir süreçtir; Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması, endotel hücre

aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü, tübül oluşumu ve olgunlaşma, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesidir. Endotel hücreleri göç etmek ve çoğalmak için uyarıldığında bazal membran (BM) ve hücreler arasında bölünme gerçekleşir. Hasarlı dokudan büyüme faktörleri salınır, proteolitik enzimler devreye girer, BM ve Ekstra Selüler Matriks (ECM) yıkımı başlar. Ürokinaz tipi Plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörleri (tPA), plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlarıdır. Plasmin, ECM yıkımı ve MMP aktivasyonunu ve VEGF izoformlarının aktif form olan VEGF₁₁₀'a dönüşümünü sağlar. VEGF₁₁₀' da uPA ve tPA'yi artırır ve ECM yıkımı ve MMP aktivasyonunu sağlar (25-27).

ECM ve BM yıkımını endotel hücrelerinin farklılaşması, çoğalması ve göçü izler. Çoğalıp göç eden endotel hücreleri birbirlerine integrinler (endotel hücre membranında ki proteinler) vasıtasıyla tutunurlar. Endotel hücrelerinin işlevi bitince ECM yıkımı inhibe olur. Yeni kapillerde BM sentezini takiben perisit ve düz kas hücreleri BM'i sarar. Anjiogenez tamamlanınca aktivatörler azalır, inhibitörler artar. Kapiller ağ oluşumu tamamlanınca, kan dolaşımı başlar (24-27).

Tablo 2.1. Anjiogenik ve Antianjiogenik Faktörler (24).

Anjiogenik Faktörler	Anjiogenezi Önleyen Faktörler
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktör)	Trombospondin- 1
PGF (Plasental büyüme faktör) (PlGF)	Anjiostatin
FGF (Asidik, bazik fibroblast büyüme faktör)	Endostatin
FGF-3 (Fibroblast büyüme faktör-3)	Vazostatin
FGF-4 (Fibroblast büyüme faktör-4)	Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü
TGF- α (Transforme edici büyüme faktör- α)	Trombosit faktör-4 fragmanı
TGF- β (Transforme edici büyüme faktör- β)	Prolaktin derivesi
EGF (Epidermal büyüme faktör)	PEDF
HGF (Hepatosit büyüme faktör)	Proliferinle ilgili protein
TNF- α (Tümör nekroz faktör- α)	İnterferon- α - β
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktör)	Anjiopoetin-2
GCSF (Granülosit koloni uyaran faktör)	Antitrombin-3 fragmanı
IL- 8 (İnterlökin-8)	İnterferon ile indüklenebilen protein- 10

2.6.1. Anjiogenik Büyüme Faktörleri

Epidermal Büyüme Faktörü: (Epidermal Growth Factor, EGF); Polipeptit yapılı olup birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Epitel hücreler, endotel ve fibroblastlar için kemotaktiktir. Anjiogenez ve kollagenaz aktivitesini uyarır (28).

Fibroblast Büyüme Faktörü: (Fibroblast Growth Factor, FGF); Heparine bağlanan anjiogenik proteindir. FGF, endotel hücrelerinde çoğalma ve epiblast hücrelerinin endotel hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Ayrıca, bFGF doğrudan veya dolaylı olarak endotel hücre aktivitesini düzenler. Potent bir endotel hücre stimülatörü olan bFGF; endotelde migrasyon, proliferasyon ve tüp oluşumundan sorumludur. bFGF ile VEGF'in anjiogenez üzerinde sinerjistik etki gösterdikleri bilinmektedir. PDGF ve bFGF de heparine bağlı peptid yapıda büyüme faktörleri olarak VEGF gibi tirozin kinaz reseptörleri üzerine etki ederek dimerizasyon, otoposforilasyon ve neticede Mitogen Activate Edici Protein Kinaz (MAPK) gibi intrasellüler kinazların aktivasyonunu sağlarlar. Böylece activator protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörleri uyarılarak mitojenik etkili genlerde cevap oluşturulur (29).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü: (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF); Trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur. Tümörler, endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörleri salgırlar. Makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem mitogenez uyarır. Kollajen ve fibronektin sentezini uyarır; ayrıca kollajenaz aktivitesini artırır (30).

Transforme Edici Büyüme Faktörü-β: (Transforming Growth Factor β, TGF-β); Trombositler, makrofajlar, lenfositler, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilmiştir. Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur, hasarlanan bölgeye degranülasyonla salınır. Düşük dozda anjiogenik, yüksek dozda antianjiogenik özellikler gösterir. Monositleri uyararak FGF, PDGF, TNF-α, IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Makrofajlar için kemotaktiktir; fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. Kollajen sentezini uyarırken, diğer taraftan kollajenazı aktive eden faktörlerin etkisini azaltır. Fibroblastlarda fibronektin ve proteoglikan sentezini uyararak yara

kontraksiyonunda rol oynar. Matriks remodeling olayında görev yapar. Ayrıca epitelial hücre proliferasyonunu uyarır (31).

Tümör Nekroz Faktörü - Alfa (Tumor Necrosis Factor; TNF): Düşük dozda endotelial hücre çoğalmasını ve tübül oluşumunu sağlarken, yüksek dozda zıt etki gösterir. İnaktif prekürsör olarak salınır ve ekstraselüler ortamda aktive edilir. VEGF salınımını direkt indükler ve ekstraselüler matriks komponentlerinin, plazminojen aktivatörlerinin ve proteaz inhibitörlerinin üretimini artırır. Proenflamatuar özellikleri ile in vivo olarak yeni damar oluşumuna yol açar (32).

VEGF: Özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücrelerinin çoğalması, göçüne ve farklılaşmasına sebep olur. 6. Kromozomun kısa kolunda yerleşmiş, 8 ekzondan oluşan bir gen bölgesine sahiptir Disülfid bağlarıyla birbirine bağlı dimerik bir glikoproteindir (33).

VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir. Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gerekli olduğu görüldü. VEGF, histaminin 50 bin katı güce sahiptir. Bu sayede plazma proteinleri, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri ekstravaze olmakta, ödem sıvısı ve interstisyel basınç artmakta, normalde anti-anjiogenik olan stroma pro-anjiogenik stromaya dönüşmektedir. Endotelial hücrelerde gen ekspresyonunu yeniden programlamakta, onları apoptozise karşı koruyarak endotelial hücre yaşlanmasını durdurmaktadır. IL-1 β , TGF- α , TGF- β , TNF- α , bFGF ve VEGF ekspresyonunu arttırmaktadırlar (34-35).

Hipoksi varlığında HIF-1 (HIF1 β) VEGF promoter bölgesine entegre olur. VEGF mRNA sentezini uyarır, VEGF protein sentezini sağlamaktadır. HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β iki alt üniteden oluşmaktadır. Normoksik koşullarda HIF-1 α ubiquitin yolu ile devamlı degrade edilmekte böylece HIF-1 β engellenmektedir (35).

Retinada ganglion hücreleri, müller hücreleri, retina pigment epitel hücreleri, perisitler ve glial hücrelerden sentezlenir. Koroidal damarların gelişimi için RPE'den üretilen VEGF gereklidir. Eksikliği durumunda mikroftalmi ve görme kaybı gelişir. Kuru tip YBMD'de lokalize RPE atrofilerine denk alanlarda koroidal damar atrofi gözlenmektedir (34-38).

Aynı zamanda VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (Placenta growth factor; PIGF) adı verilen altı üyeden meydana geldiğini göstermiştir (38).

VEGF-A: Geni, 6. kromozom'da (6p21.3) kodlanmıştır. Aynı zamanda Human-VEGF olarak bilinir. VEGFR-1 VEGFR-2 reseptörleri üzerinden anjiyogenik etki gösterir. VEGFR-1 (nörofilin 1 VEGF-A'nın reseptöre ilgisini artırır.) üzerinden pozitif ve negatif anjiyogenik etki gösterir. VEGFR-2 VEGF-A'nın mitojenik, anjiyogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkisi gösterir. VEGF-A'nın şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Heparine bağlanma özellikleri birbirinden farklıdır. Bunlar içerdikleri aminoasit sayılarına göre major formları VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ şeklinde, minör formları ise VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃ olarak isimlendirilmişlerdir (39-40). Bu izoformlardan VEGF₁₂₁ hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF-A plasmin ile bioaktif form olan VEGF₁₁₀'a (küçük, diffüze olabilen) dönüşür. VEGF₁₁₀'un endotel hücre büyümesi uyarımı damar geçirgenlik artışı, mitojenik aktivitesi VEGF₁₆₅'ten küçüktür VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅ ve VEGF₁₆₅ salgılandığında kolayca diffüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ ise salgılandığı halde molekül ağırlıkları büyük olduğundan dolayı ekstrasellüler mesafede kalır hücre içine giremez ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz (41). VEGF₂₀₆, VEGF'ün orijinal karakteristik formu olup, yaklaşık 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir. VEGF₁₆₅, VEGF₁₂₁'in aksine hücre yüzeyindeki veya ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara ve heparine bağlanan formdur. VEGF₁₈₉ heparin ve heparan sülfat proteoglikanına bağlanmayı tetikler ve artırır. Vaskülogenez ve anjiyogenezi düzenler, damar geçirgenliğini artırır, apoptozisi engelleyerek endotel hücrelerinin yaşamını uzatır ve nöron koruyucudur (35-38,42).

VEGF-B: Başlangıçta VEGF-A ile %23'ü homolog olan bir sinyal peptidinin bölünmesinden sonra, 186 aminoasitli bir protein olarak oluşur. 6. ekson'da oluşan bir alternatif splicing ile tamamen farklı terminal COOH⁻ grupları içeren 167 aminoasitli bir proteine dönüşür. VEGF-B, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1'e (VEGFR-1) bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmalarında, ECM yıkımı, hücre adezyonu hücre göçünde rol alır (43).

VEGF-C: VEGF-benzeri protein olarak da bilinir. VEGF-A ile %16'sı benzeyen 388 aminoasitten oluşmuştur. Lenfatik damarların oluşmasında (lenfanjiogenez) rol oynamaktadır. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak vasküler ve lenfatik endotelial hücrelerde mitojenik etki yapar. Yara iyileşmesinde rol alır (43).

VEGF-D: 334 aminoasitten oluşan ve VEGF-A'ya %31 oranında aynı amino asitler içeren bir proteindir C-terminal uçlarında zengin sistein domainleri içerir. Bu da VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak VEGF-C ile benzer işlevler yapar (43).

VEGF-E: VEGF-A ile aminoasit dizilimi %25 oranında aynı olan bir polipeptittir. Güçlü bir mitojen ve permeabilite arttırıcı faktördür. VEGFR-1'e bağlanmayı başaramaz ama VEGFR-2'ye seçici olarak bağlanarak etkisini gösterir. İnsanda bulunmaz (43).

Placenta Büyüme Faktörü (Placenta Growth Factor; PIGF): VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. Sinyal peptitlerinin bölünmesi sırasında önce 131 amino asite sahiptir. Daha sonra yeni aminoasitlerin eklenmesiyle VEGF-A ile %37 oranında benzeşen ve 152 aminoasit içeren son şekli oluşur VEGF-B gibi VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir (43).

2.6.2. Anti-anjiogenik Faktörler

PEDF: Nörotrofik, nöroprotektif ve antianjiogenik etkileri bulunur. 50 kDa glikoprotein, endotel hücre proliferasyonu ve göçünü inhibe eder. Retinal hipoksi durumunda PEDF yapımı azalır. PEDF artışı oküler neovaskülarizasyonları azaltır. Oküler neovaskülarizasyon durumunda eş zamanlı olarak VEGF ve PEDF artışı olur. PEDF anti anjiogenik etkisini FGF₂ üzerinden gösterir (5).

2.7. Neovasküler YBMD'nin Anjiografik Özellikleri

Druzen fundus anjiografisinin (FA) erken ve orta evresinde hiperfloresans görünümde olup geç evrede floresansında azalma görülür. Klasik KNV retina damarları henüz dolmadan koroid dolun fazında floresans vermeye başlar. Dantel şeklinde sınırları belirgin lezyon görülür. İlerleyen dönemlerde floresans azalır çevre dokuya sızıntı olur. Gizli KNV (occult) RPE hipertrofi veya proliferasyonu, Bruch membranında proliferatif atıklar, retina altı kanama ve PED olgularıyla

beraber olan KNV'lar FA'da net olarak görülemezler. ICG bu lezyonları daha iyi gösterir (44). Fibrovasküler PED'de floresin bu lezyonlarda 30-60 saniye sonra granüler bir tarzda belirir. Floresansında artış görülür ancak klasik membranın parlaklığına ulaşamaz. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır ve ya boya sensoryel tabakanın altına kaçar (44). Geç faz hiperfloresansında erken fazda sızıntının kaynağı gösterilemez. 2-5 dk sonra görülür hale gelir ve sensoryel retina altında boya göllenir. Pigment epiteli dekolmanı (PED) Seröz PED erken fazdan itibaren giderek artan, RPE altı sızıntıya bağlı, tekdüze parlak düzgün sınırlı bir hiperfloresans gösterir. Hemorajik PED hemoraji hiperfloresansı bloke eder. Druzenoid PED hafif floresansı vardır. Fibrovasküler PED dolamsı yavaş ve lekeli. Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı hiperfloresans blokajı ise aynen devam eder (44).

2.8. YBMD Tamsı ve Tedavi Uygulamalarında Optik Koherens Tomografinin Rolü

OKT biyolojik dokulardan tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Kullanılan ışık dalgaları biyolojik dokularda yansımaya uğrar. OKT'de görüntü elde etmek için düşük koherens interferometriden yararlanır. Optik interferometri ışık kullanılarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümleri yapabilen bir yöntemdir. OKT ışık kaynağından yayılan ışık parsiyel yansıma aynasında iki farklı ışığa ayrılır. Bunlar referans ve ölçüm ışıklarıdır. Referans ışığı, uzaklığı daha önceden belirlenen referans aynasına; ölçüm ışığı ise oküler yapılara gönderilir. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal fark ölçülür ve elde edilen bu zamansal farktan incelenen dokunun tomografik kesiti çıkartılır. Bu yöntemle ilk elde edilen görüntüler gri skala görüntüleridir. Gri skala görüntüleri incelenen dokuların yansıma özelliklerine göre siyah, gri ve beyaz renklerden oluşur. Vitreus gibi düşük yansıma özelliğine sahip dokular siyah, RPE ve retina sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıma özelliğine sahip dokular beyaz, fotoreseptör hücre tabakası gibi orta derecede yansıyan dokular gri olarak görünürler. Bir bilgisayar programı yardımıyla elde edilen gri skala görüntüleri klinik uygulamada kullanılan renkli forma dönüştürülür. Retina hakkında ayrıntılı morfolojik değerlendirme ve retina ve sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü yapılabilir (45).

OKT'de retinanın farklı tabakalarının nasıl görüleceği ışığı yansıtma özelliklerine göredir. Makula hastalıklarında OKT'nin yeri yadsınmaz (46-47).

Druzen, retina katındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür. Seröz PED; retina ve RPE'nin lokalize elevasyonu (altındaki bölge siyah boşluk), Fibrovasküler PED; retina ve RPE'nin lokalize daha sığ elevasyonudur RPE sınırları net olarak seçilemez, hemorajik PED dekole retinanın altında siyah boşluk görülür koroid hiperfloresansı izlenmez. KNV, RPE ve koryokapillaris kompleksi lokalize bir şekilde kalınlaşmış ve retina içine doğru genişlemiş olduğu görülür. Kistoid ödemde, retina içi sıvı (hiporeflektan boşluklar) septalarla birbirinden ayrılmıştır, diffüz tip makula ödeminde ise retina kalınlığı artmış olarak izlenir. Retina altı sıvı birikimi, retinanın alt sınırı ile RPE arasında hiperreflektans boşluk izlenir. Retina altı kanama, retina alt sınırında hiperreflektans boşluk altında yapıların yansımaları gizler. Coğrafik atrofi, retina içi dokular incelmış retina altı dokularda gelişen fibrozis sonucu yansıtma özelliklerinde artış olur. Diskiform skar, retina altı dokuların ve neovasküler membranın fibroze uğraması sonucu yansıtma özellikleri artar (45-47).

2.9. YBMD'da Fotodinamik Tedavinin Yeri

FDTnin temel iki özelliği vardır. Bunlar vücuda verilen maddenin hedef bölgede toplanması ve bu maddenin aktif hale geçmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanmasıdır. Vertoporfirin etken maddesi kullanılır.

2.9.1. Vertoporfirin (Benzoporfirin Derivat Monoasit, BPD-MA)

Formülü $C_{41}H_{42}N_4O_8$ ve molekül ağırlığı ise 718.81 Da'dur. Vertoporfirin iki dalga boyunda (689 ve 400 nm) aktive olabilir. Klinikte 689 nm dalga boyunda nontermal diod laser kullanılır. Laser ışınları hedef bölgeye bir biomikroskop aracılığıyla gönderilir ve ışık istenilen bölgede düşük güçte bir helyum neon (He-Ne) ışını ve standart kontakt lens yardımıyla hedeflenir. Neovasküler endotel hücrelerinin (hızlı proliferer olur, düşük ağırlıklı lipoprotein, LDL reseptör üretimi artar.) aktiviteleri yüksektir. Vertoporfirin hızlı ve selektif bir şekilde endotel hücrelerine alınır. Vertoporfirin kan dolaşımında LDL ile kompleks oluşturur. LDL-vertoporfirin kompleksi LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Vertoporfirin yapısındaki zengin lipid içeriğinden dolayı 5 dakika

içinde RPE'de birikime uğrar. İki saat içinde koroid ve fotoreseptörlerde tespit edilemezken RPE'de çok az bulunur. Neovasküler dokuda birikir ve 60-90 dakika arasında maksimuma ulaşır ve 48 saat sonra ise dokuda rastlanamaz hale gelir (48). Vertoporfirin metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Eliminasyon safra yoluyla olur. İntravenöz enjeksiyonda plazma yarı ömrü 2-5 saattir. Ciddi olmayan karaciğer yetmezliklerinde problem oluşturmaz ancak orta ve ciddi karaciğer yetmezliklerinde vertoporfirin ile yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. Tetrasiklin, sulfanamidler, tiazid grubu diüretikler ve fenotiazinler gibi ışığa duyarlılık yaratan ilaçların vertoporfirinle beraber kullanımına dikkat etmek gerekir. Klinik uygulamalarda bilinen ciddi bir yan etkisi yoktur. Işığa maruz bırakılan hayvan deneklerde ışık şiddeti ve dozuyla doğru orantılı olarak cilt reaksiyonları gelişir (48-50).

2.9.2. Fotodinamik Tedavinin Etki Mekanizması

FDT fotokimyasal olaylar zincirini başlatan ve ışığa maruz kaldığında aktif hale geçen vertoporfirin etken maddesiyle yapılan bir tedavi yöntemidir. Bir porfirin türevidir. KNV ışığı absorbe edince, ilaç tekil (S0) durumundan uyarılmış tekil (S1) durumuna geçer. Daha sonraki basamakta moleküler elektron seviyelerinde çaprazlaşmalar sonucunda vertoporfirin uyarılmış tekil durumdan uyarılmış üçlü (T1) durumuna geçer ve T1 ya direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak ya da enerjisini oksijene (3O_2) transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Gerek aktive olmuş ilaçtan enerjinin moleküler oksijene transferi (Tip II mekanizma), gerekse enerjinin diğer moleküllere transferi (Tip I mekanizma) ile ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller FDT'deki doku tahribatını sağlar. FDT'de daha çok Tip II mekanizma etkilidir. Tip I ve II için hedef dokuda yeterli oksijen bulunması gerekir. FDT'nin dokularda neden olduğu tahrip edici etki üç mekanizma (hücresel, damarsal ve immunolojik mekanizmalar) varlığı ile tanımlanmıştır (51-52).

Hücresel mekanizma çoğunlukla tekil oksijenin etkisi ile ortaya çıkar. Tekil oksijenin oldukça kısa olan yarılanma süresi (nano-saniye-mikrosaniye) sayesinde genellikle çevre dokular hücresel tahribattan etkilenmez. Hücre tahribatında apoptozis ve nekroz mekanizmaları etkili olmaktadır. Apoptozis bir seri enzim

aktivasyonları sonucunda ortaya çıkan programlı hücre ölümüdür. Apoptoziste önce nükleer DNA ve bunu takiben hücre parçalanır (51-53).

Vertoporfirin in vivo FDT sırasında damar hasarına, kan akımı stazına ve sonuçta damar tıkanmasına neden olmaları ile açıklanabilir. Damar hasarının ve kan akımının stazının derecesini direkt olarak ilacın aktivasyonu sırasında dolaşımdaki ışığa duyarlı ilaç miktarı belirler. Damar tıkanmasına giden yoldaki ilk basamak endotel tahribatıdır. Tekil oksijen ve hücre membranı ile reaksiyona girebilen diğer aktif ürünler endotelde tahribata neden olur. Diğer bir hipoteze göre de endotel tahribatı hücre iskeletinde değişimlere, bu da endotel hücrelerinde büzüşmeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak aralarındaki boşlukların açılmasına neden olur. Oluşan boşlukların açığa çıkan bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive olmuş trombositlerden histamin, tromboksan, TNF α gibi vazoaaktif ürünler salınır ve bunlar vazokonstrüksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur (51,54).

FDT tümör tahribatı için kullanıldığında inflamatuvar mediatörlerin (interlökin-1B, interlökin-2 ve tümör nekrotizan faktör-7 lafa gibi çeşitli sitokinlerin) arttığı görülmüştür. FDT uygulanan hastalarda en belirgin artış ise VEGF'dedir. FDT'yle vasküler oklüzyon sağlanmasını takiben hipoksinin sebep olduğu HIF (Hipoksi Induced Factor) YBMD olgularında FDT ile inflamatuvar yanıtın indüklenmesi belki de yara iyileşmesini uyararak tekrarlayıcı KNV oluşturur. HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β iki alt üiteden oluşmaktadır. Normoksik koşullarda HIF-1 α ubiquitin yolu ile devamlı degrade edilmekte böylece HIF-1 β engellenmektedir. Hipoksi varlığında HIF-1 β VEGF promoter bölgesine entegre olur, VEGF mRNA sentezini artırır. VEGF protein sentezini sağlamış olur. (51,54)

Düşük dozda ışığa duyarlı ilacın ve ışığın (subletal doz) dendridik hücreler ya da Langerhans hücreleri gibi antigen sunumu sağlayan hücrelerin aktivitesini azaltarak immunolojik değişimlere neden olur. Damar tıkanmasına giden yoldaki ilk basamak endotel tahribatıdır. Tekil oksijen ve hücre membranı ile reaksiyona girebilen diğer aktif ürünler endotelde tahribata neden olur. Bir diğer teoride endotel tahribatı büzüşmeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak

aralarındaki boşlukların açılmasına sebep olur ve oluşan boşluklarda bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır (51,55-56).

2.9.3. Fotodinamik Tedavi Uygulama Grubunda Uygulama Tekniği

30 ml ilaç 10 dakika içinde intravenöz yolla verilir, ilacın bitmesinden 5 dk sonra 83 saniye süresince termal olmayan 689 nm laser uygulanır. Hastanın boyu ve ağırlığına göre mevcut cetvellerden vücut yüzey alanı bulunur, buna uyan vertoporfirin miktarı bulunur, 30 ml'ye %5 Dekstroz ile tamamlanır ($6\text{mg}/\text{m}^2$). İlacın hazırlanması için gerekli malzemeler distile su, %5 Dekstroz, enjektörler, IV infüzyon seti ve filtrelerdir. Vertoporfirin 15 mg'lık flakonlarda bulunur. İçerisine 7 ml distile su ilave edilip tam olarak çözülmesi sağlanır. Toplam 7.5 ml'ye ulaşan bu çözeltide ki ilaç konsantrasyonu ml'de 2mg'dır. Hazırlandıktan sonra ışıktan korumalı ve 4 saat içinde kullanılmalıdır. 30 ml'lik solüsyon bir pompaya yerleştirilir, 10 dk'da ön kol veninden gidecek şekilde ayarlanır (3ml/ dk). İnfüzyon hattının ucunda bulunan hava filtresi ile tam olarak çözülmemiş partiküllerin geçmesi engellenir. 10 dk sonunda enjektördeki ilaç bittikten sonra infüzyon hattında kalan ilaç 5 ml'lik Dekstroz ile yaklaşık 1 dk perfüze edilerek tüm ilacın verilmesi sağlanır. İlaç damar dışına kaçtığında şiddetli ağrı, ödem ve enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği olur. Bu durumda infüzyon durdurulur, ilacın yarısından fazlası gitmişse uygulamaya planlandığı gibi devam edilir. Daha azı gitmişse yeni bir damar yolundan devam edilir. Laser uygulaması yeni infüzyondan 10 dk sonra yapılır. Laser spot çapının hesaplanmasında öncelikle lezyonun en uzun doğrusal çapı (GLD) anjiyografik görüntüde ölçülür. Bu dijital görüntüleme yöntemlerinde özel program kullanılarak yapılır. Tedavi spotu KNV, hemoraji, PED ve bloke floresansı içermelidir. Tedavi spotunun optik sinir kenarına 200 mikrondan daha yakın olmamasına dikkat etmek gerekir (50-51).

Laser sistemindeki zaman ayarı infüzyonun başlatılması ile aynı anda çalıştırılır. Bu sistem 15 dk'dan geri saymaya ayarlanmıştır. 10 dk infüzyon süresi, infüzyon hattındaki ilacın yıkanması, hastanın laserin olduğu biomikroskopun önüne oturtulması, kontakt lens büyütme faktörü ismi ve laser spot çapının sisteme girilmesi, kontakt lensin göze yerleştirilmesi ve lezyonun görüntülenmesi yapılır. Laser infüzyonundan 15 dk sonra 83 sn boyunca ışık uygulamasına ayarlanmıştır.

689-nm termal olmayan laser ışığının dozu 50J/cm'dir ve bu 83'de 600mW/cm² olarak uygulanır (50-51).

Tedaviden sonra 48 saat boyunca hastaların direk gün ışığı veya kuvvetli oda ışığına maruz kalması engellenmeli ve verilen gözlükleri 48 saat boyunca takmaları sağlanmalıdır. Hasta dışarı çıkmak zorunda kaldığında şapka takmalı ve bacak ve kolları kapatacak şekilde giyinmelidir. Yine bu süre içinde ışık ile yapılacak muayene veya diş tedavisinden kaçınmalıdır. Hastalar tedaviden kısa bir süre sonra gelişebilen geçici görme azalmaları açısından uyarılmalıdırlar. Bunlar genellikle ilk bir hafta içerisinde kendiliğinden geriler. %1 hastada ağır görme kaybı gelişebilir bu durumda görme keskinliği tedavi öncesi düzeyine dönmeden yeniden tedavi edilmemelidir. Hastalar yeniden tedavi gerekebileceği konusunda mutlaka uyarılmalıdır. Yeniden tedavi gerekli görülürse 3. ayda tekrarlanabilir (55-61).

Fotodinamik Tedavi (FDT): ABD'de klasik tipte lezyon içeren ve en geniş çapı 5400 mikronu geçmeyen subfoveal lezyonlar ile 4 disk çapını geçmeyen, görmesi 20/40 (0,5) den az olan okkült lezyonlar için onay almıştır. Başlangıçta aynı görme keskinliğine sahip olan olguların FDT ile tedavi edilen ve tedavisiz takip edilen grup olmak üzere ikiye ayrılması ile oluşturulan "Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy" (TAP) çalışmasında; 2 yıl sonunda FDT tedavisi alan grupta başlangıca göre görme kaybının olduğu, bu kaybın takip grubu ile karşılaştırıldığında daha az olduğu görüldü (62-64). Bu sonuçlara dayanarak takip grubuna da FDT tedavisi verilmiş ve her iki grup 5 yıl sonunda karşılaştırılmıştır. Sonuç itibariyle 5 yıl boyunca FDT tedavisi alan olgularda görme kaybının ETDRS eşelinde 2 sıradan az olduğu, ikinci yıldan itibaren FDT tedavisi alan kontrol grubun da bu kaybın 4 sıradan fazla olduğu görüldü (62). Bu bilgiler ışığında; mevcut diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında FDT ile istatistiksel olarak başarılı sonuçlar alınsa da FDT nin uygulama alanının kısıtlılığı ve görme kaybını önleyememesi en önemli handikaplarını oluşturmaktadır (64).

2.10. Tedavi

On yıl öncesinde görme keskinliği kaybını engelleyemediğimiz YBMD'da bugün birçok tedaviden bahsetmekteyiz. Ancak mevcut tedaviler arzu edilen kriterleri sağlayamamaktadır. İdeal bir tedavi; ucuz, kolay bulunabilir ilaç ya da

teknik olmalı, tek uygulama yeterli etkinliği sağlamalı, etkinliği uzun süre devam etmeli, nüks olmamalı, mevcut görmeyi koruduğu gibi birkaç sıralık görme artışı sağlamalı, sistemik ve oküler yan etkisi minimal olmalıdır.

Kuru tip YBMD, yaş tip YBMD'den daha sık görülür. Atrofik tip YBMD druzen ve retina pigment epitelinin jeografik atrofisinden oluşur. Jeografik atrofi fovea merkezini tuttuğunda santral skotom gelişir ve bunun etkinliği gösterilmiş bir tedavisi yoktur. Bazı araştırma sonuçları vitamin ve benzeri destek tedavisi önermektedirler (65). Koroidal Neovaskülarizasyonu önleme çalışması böyle çok merkezli ve randomize bir çalışma yürütmüş ve iki gözünde de büyük yumuşak druzen mevcut olguların, lazer uygulanan gözlerinde tedaviden sonra neovaskülarizasyon oluştuğunu ve bunların genellikle subfoveal ve gizli karakterde olduğunu tespit etmiştir (66-67).

2.10.1. Kuru Tip YBMD Tedavi

Antioksidan Tedavi: Retina oksidatif strese hassastır ve pek çok antioksidanı içerir. Yaşlanma için en yaygın hipotez, serbest radikallere bağlı hücrelerde oksidatif hasar gelişmesidir. Bu hipoteze göre, serbest radikalleri parçalayan enzimler (superoksit dismutaz ve peroksidaz) hücreleri koruyucu etki gösterir. Zamanla oksidatif sürecin birikimiyle geri dönüşümsüz doku hasarı oluşur ve yaşlılığın fenotipik değişiklikleri görülür. Genetik veya çevresel faktörler gibi spesifik risk faktörleri olduğunda oksidatif stres patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Risk faktörleri arasında "oksidatif koruyucu" enzimlerin bir veya daha fazlasında genetik defekt, antioksidan maddelerin diyet ile eksik alımı veya çevresel faktörler (sigara içimi gibi) yer almaktadır. Bazı araştırmacılar, sürekli yaşa bağlı hasara maruziyeti nedeniyle santral nörosensoryal retina ve retina pigment epitelinin serbest radikallere daha hassas olduğunu bildirmekteler. Serbest radikalleri ve peroksidleri parçalayan retina pigment epitel enzimleri olan katalaz, sitoplazmik bakır, çinko içeren süperoksit dismutaz ve mitokondriyal manganez içeren superoksit distumazdan bahsedilmektedir. Retinanın ayrıca askorbik asit (vitamin C), a-tokoferol (vitamin E) ve karotenoidleri (lutein ve zeaksantin) içerdiği bilinmektedir. Karotenoidlerden zengin beslenme ile makula pigment dansitesinde artış izlenmektedir (65). Yaşa bağlı göz hastalıkları çalışma grubu (AREDS); YBMD'da yüksek doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg

beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir (68). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri YBMD'da progresyonu %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir. YBMD olmayanlarda veya erken YBMD'daki faydası izlenmemiştir (49,69). Sonuç olarak kuru tip YBMD tedavisinde hali hazırda bazı vitamin preparatlarını önermek dışında elimizde aktif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

2.10.2. Eksudatif YBMD Tedavi

Yaş tip YBMD de ise durum farklıdır. Lazer fotokoagulasyon, radyoterapi, transpupiller termoterapi, çeşitli sistemik ilaçlar, vitreoretinal cerrahi yöntemleri, perioküler-intravitreal enjeksiyonlar ve FDT gibi birçok tedavi yöntemi uygulanabilmektedir.

Lazer Fotokoagulasyon: Lazer tedavisi ekstrafoveal, jukstafoveal ve küçük subfoveal sınırları belirgin klasik KNV için çok sayıda klinik çalışmayla etkinliği gösterilmiş bir tedavidir. Dört günden daha yeni bir FA tetkik ve tedavi arasında neovaskülarizasyonun büyüme olasılığı riskini azaltır. Tedavinin amacı tüm neovasküler lezyonu kapatmaktır. Uniform beyaz bir lezyon oluşturacak şekilde 0.2-0.5 saniyelik 200 mikronluk birleşik yanıklar oluşturulur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda lazer dalga boyunun görsel sonuçlar açısından özel bir avantaj taşımadığı tespit edilmiştir (70-71). Takip sırasında amaç nükslerin erken tespitidir ve olguların yaklaşık yarısında 1-2 yıl içinde nüks gelişmektedir. Bu nedenle 2-4 hafta, 6-8 hafta, 3-4 ay, 6-9 ay, 12 ay, 18 ay ve 24. ayda FA tekrarlanır. Tedavi planlanırken hastaya tedavisiz doğal seyir anlatılmalıdır. Tedavi edilmeyen olgularda 5 yıl sonundaki ağır görme kaybı oranı ektrafoveal olan olgularda %64, tedavi edilen olgularda ise %46'dır. Jukstafoveal olgularda aynı oranlar %58 ve %49'dur. Subfoveal olanlarda ise görme lazer tedavisiyle önce düşmekte, ancak 3 yıl sonunda görme kaybı oranı hemen hemen yarı yarıya azalmaktadır. Sınırları belli olmayan (kötü sınırlı) KNV'lerde ise böyle çok merkezli randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen ICG ile erken fazda damar ağı ve geç fazda ise fokal odak tespit edilen olgularda lazer fotokoagulasyon tedavisi önerilmektedir (72-73). Günümüzde lazer fotokoagulasyon tedavisi ektrafoveal lezyonlar ile sınırlıdır, birçok jukstafoveal lezyonda bile artık tedavi tercihi FDT yönünde olmaktadır (73).

Radyoterapi: Esasen onkolojide kullanılan bir tedavi yöntemi olmakla beraber neoplastik olmayan hastalıkların tedavisinde de kullanım alanı bulmaktadır. Çoğalmakta olan hücrelere zarar verdiği bilinen radyoterapinin tek dozda verilen 10 greyin altında fotoreseptör ve 20 grey altında RPE hasarı yapmadığı ve dozun fraksiyonlara bölünmesi durumunda toksisitenin azalıp, bölünen hücreler üzerinde DNA yapısını bozan etkisinin devam ettiği bulundu (74-76). Macular Photocoagulation Study (MPS) kriterlerine uymayan bir grup hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama 7-11 aylık takip süresince radyoterapi tedavisi alan grupta %61.3 oranında KNV stabilizasyonu veya regresyonu sağlanmış ve görme keskinliği %80.6 olguda korunmuş veya sabit kalmıştır. Aynı çalışmada tedavi almayan grupta ise tüm hastalarda membranda büyüme görülmüş ve %55.5 hastada görmede azalma tespit edilmiştir (76). Bu çalışmadan da anlaşıldığı gibi radyoterapi özellikle seçilmiş olgularda KNV için etkili bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Ancak potansiyel tehlikeleri ve tedavi şemalarının ve takip kriterlerinin tam olarak oturmaması nedeniyle ve yine FDT'nin gerek etkinlik, gerekse güvenlik açısından hızla popüler olması nedeniyle KNV için radyoterapi tedavisi güncelliğini yitirmiştir (74-76).

Transpupiller Termoterapi (TTT): Tıpkı radyoterapi gibi öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir (75). Ayrıca, radyoterapi ile birlikte doku mikrodalga veya ultrason gibi bir yöntemle 40-45 dereceye ısıtıldığında radyoterapinin etkisinin arttığı bilinmektedir. Bu derecelerde oluşan doku hasarı geriye dönüşümlüdür. 45-65 derece gibi daha yüksek sıcaklıklar ise termoterapi adını alır ve oluşan doku hasarı geri dönüşümsüzdür. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda TTT sonuçları ilk kez 1999 yılında radyoterapi ile ilgili ilk yayınlarda verilmiştir (76). Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtası ile spot büyüklüğü 3 mm civarında ve genelde 800mw enerji altında bir dozda göze yöneltilerek RPE'deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60 saniyelik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. Lezyon yerleşimi ekstrafoveal ve jukstafoveal olduğunda standart tedavi yöntemi MPS tarafından önerilen termal laser fotokoagulasyonudur (77). İlk kullanıldığı dönemde faydaları gösterilen, fiyat ve teknik olarak uygulanabilirliği kolay olan bu tedavi yöntemi de FDT'nin popülerliğinin artması ile gündemden uzaklaşmaktadır. Yine yapılan bir etkinlik çalışmasında görmesi 0.2'nin üzerinde olan bir grup dışında

etkin olmadığı gösterilmiştir (78). Bu sebeple eşik altı lazer tedavilerinin yeri ve dozu tıpkı radyoterapi gibi yeniden gözden geçirilmeli, hasta seçim ve değerlendirme kriterleri standardize edilmeli, kombinasyon tedavileri değerlendirilmelidir (75).

Vitreoretinal Cerrahi: Gelişmeler retina altındaki koroidal neovasküler membranların cerrahi olarak çıkartılabilmesi olanağını sağlamış ve submakuler cerrahi çalışmaları başlamıştır. Teorik olarak membranın cerrahi olarak çıkartılması santral görme kaybını sınırlayacak, komşu fotoreseptörlerin hasar görmesini engelleyecek ve ayrıca membran üzerindeki fonksiyon gören az sayıdaki fotoreseptöre lazer fotokoagülasyon tedavisinin aksine zarar vermeyecektir. Subfoveal retina pigment epitelinin bütünlüğünün görsel sonuçlar açısından öneminin anlaşılması otolog pigment epitel greftleri ve pigment epiteli hücre transplantasyonu ile ilgili çalışmalara ağırlık vermiştir (79-80). Hastalığın durumuna göre subfoveal hemorajinin çıkarılması, subretinal KNV çıkarılması ve makula translokasyonu gibi çeşitli cerrahi tedaviler tarif edilmiştir. Seçilmiş olgularda bu tedavi modaliteleri ile görmede stabilizasyon ve zaman zaman da görme artışı sağlanabilmektedir (81). Fakat FDT'nin yaygınlaşması ve çeşitli intravitreal enjeksiyonların yapılması ile birlikte bu tedavi yöntemi de giderek popülaritesini yitirmektedir.

Triamsinolon Asetonit: Sentetik bir steroid olup antiinflamatuvar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Sadece inflamasyonu azaltmakla kalmaz, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır. Ayrıca vasküler endotelial hücre ekstrasellüler matriksinin yapımını da etkiler (82). Yaş tip YBMD hastalarında özellikle FDT ile kombine kullanımında faydaları gösterilmiştir (83-84). YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen inflamatuvar reaksiyonu ve anjiogenezi inhibe etmektedir. İntravitreal triamcinolone (IVTA) sonrası komplikasyonlar; katarakt oluşumu, göz içi basınç yüksekliği, endoftalmi ve regmatojen retina dekolmanıdır (84).

Anekortav Asetat: Anti-anjiogenik etki gösteren bir steroiddir (85). Anekortav asetatin YBMD'li olgularda etkilerini incelemek için birkaç çalışma yürütülmüştür. Anekortav asetat, spesifik olarak tasarlanmış bir kanülle 6 ay aralıklarla lokal anestezi altında arka sklera üstüne enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Anekortav asetatin etkisini ve güvenilirliğini araştırmak için baskın

klasik KNV'li olgulara üç ayrı dozda (30 mg, 15 mg ve 3 mg) uygulanmış ve kontrol grubu ile bir yıllık takip sonuçları karşılaştırılmıştır. 12. ayın sonunda gerek ortalama görme düzeylerindeki değişiklik, gerekse görmenin stabilitesi ve şiddetli görme kaybının önlenmesi açısından 15 mg anekortav asetatın kontrol grubuna üstünlüğü gözlemlendi (86-90). Faz III çalışmasında ise, klasik tip KNV'li YBMD olgularında 15 mg anekortav asetat uygulaması ile FDT arasındaki fark araştırılmıştır. Bu çalışmanın bir yıllık takibinin sonucunda FDT uygulanan olgular ile anekortav asetat uygulanan olgular arasında görme düzeyinin korunması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (88-90).

Antianjiogenik ilaçlar :

- Anjiogenik faktörlerin inhibisyonu (anti-VEGF tedaviler)
 - VEGF inhibitörleri
 - VEGFR inhibitörleri (deneysel aşamadaki tedaviler)
 - Monoklonal antikolarlar
 - a) Bevacizumab
 - b) Ranibizumab
 - c) VEGF-Trap (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Kapanı)
 - d) Pegaptanib sodyum (aslında bir antikor olamamasına karşın aynı etkiyi gösterir.)
- Doğal anti-anjiogenik faktörlerin uygulanması
 - Trombospondin-1
 - Endostatin ve Angiostatin
 - İnterferonlar
- Endotel hücrelerinin inaktivasyonu (deneysel aşamadaki tedaviler)
- MMP inhibitörleri (deneysel aşamadaki tedaviler)

Pegaptanib sodyum (Macugen; Eyetech/Pfizer): 28-baz ribonükleik asit molekülüne, polietilen glikol parçalarının bağlanmasından oluşmaktadır. 50 kDa molekül ağırlığındadır. Selektif olarak VEGF₁₆₅'e bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir. Antikor değildir ama antikor etkisi gösterir. İmmünojenik değildir. Farmakokinetiği 6 haftada bir vitre içi uygulanmasını desteklemektedir (91). VEGF-A'nın heparin bağlama alanına bağlanarak VEGF₁₆₅ ve daha büyük izomerlerin VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller Pegaptanib sodyumun etkinliğini

araştırmak için VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmasında yaş tip YBMD'li 1186 olguya üç değişik dozda ve sham tedavi şeklinde randomize 1:1:1:1 olarak kullanılmıştır (0.3 mg, 1,0 mg ve 3.0mg) 6 hafta aralarla vitreus içi pegaptanib uygulanmıştır (89-90). 54 haftalık takip sonunda tüm tedavi dozlarında üç sıradan daha az görme kaybı sham grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. VEGF₁₆₅'i selektif olarak etkilemesiyle güvenli oluşu teorik bir üstünlük oluştururken hızlı sıvı azalması sağlayamaması ve sadece sınırlı olguda görme artışı olması zayıf yönleridir. FDT veya diğer anti-VEGF'ler ile kombinasyon ile tedavide yer alabilir (88).

Bevacuzimab, rhuMab VEGF (Avastin Genentech Roche, ülkemizde ki preparat adı Altuzan Roche): İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarnının insana uyarlanması ile fareden VEGF'e karşı elde edilmiş monoklonal antikordur (IgG) (90). Metastatik kolon kanserleri ve küçük hücreli dışındaki akciğer kanserlerini tedavisinde 2004 yılında FDA onayı almış bir ajandır. Tümör hücreleri yarım santimlik boyutu artışlarında artık difüzyonla beslenemez hale gelir ve yeni kan damarlarına ihtiyaç duyarlar. Tümöral hücrelerden salgılanan mediatörler (en önemliside VEGF) anjiogenezi başlatır. Kolon kanserlerinde 5 Floro Urasil (FU) tedavisine adjuvan olarak bevacizumab eklenir. Her 14 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde 5 mg/kg dozda kullanılır. Serumda yarılanma ömrü ortalama 20 gündür (91). Kolon kanseri nedeniyle sistemik bevacizumab tedavisi alan hastalarda YBMD bulgularında belirgin bir düzelmeyin fark edilmesi üzerine Mayıs 2005 tarihinden bu yana intravitreal off-label olarak kullanılmaktadır (92). YBMD ile başlayan bevacizumab'ın oküler kullanımı genişleyerek neovasküler glokom, pseudofakik kistoid makula ödem, santral retinal ven oklüzyonlarına bağlı makuler ödem, proliferatif diabetik retinopati, diabetik makuler ödem, premature retinopatisinde kullanılmaya başlanmıştır (93-94). 3 yıl gibi kısa bir sürede pubmed'de 300'ün üstünde bevacizumab'ın oküler kullanımı ile ilişkili yayınlanmış makale bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda vitreus içi bevacuzimab uygulanmasının görme düzeylerinin anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (95). Vertoporfirin gibi dünya çapında standart bir uygulama protokolü de yoktur. Her klinik kendi protokolünü uygulamaktadır. Genelde yapılan uygulama tek başına ya da kombine tedavilerde ilk doz uygulayıp aylık kontrollerde OKT ve

muayene bulgularına göre KNV aktivitesi devam ediyor ise intravitreal tedaviye sürdürmek şeklindedir. Intravitreal uygulama dozu 1.25-2.5 mg aralıktadır. Oküler kullanımda 1 haftadan daha uzun bir süre sistemik dolaşımda kalır. VEGF vaskülogenez ve anjiogenezi düzenler, damar geçirgenliğini artırır, apoptozisi engelleyerek endotel hücrelerinin yaşamını uzatır ve nöron koruyucu etki gösterir (34-40). Oküler komplikasyonlar: korneal abrazyon, kemozis, lens yaralanması, oküler inflamasyon, retina pigment epitel ayrılması, akut vizyon kaybıdır. Sistemik komplikasyonlar: beyin infarktı, sistolik kan basıncında yükselme, yüz derisinde kızarıklık, kaşıntıyla birlikte yaygın döküntü, menstruel irregülasyon olarak belirtilmiştir. Ancak bunlar oldukça nadir görülen komplikasyonlardır. GİB yüksekliği görülmemiştir (96). Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa (150000 Da) olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retina veya retina altı boşluğa geçişini muhtemelen zorlaştırır. Bilindiği gibi retinanın 50 kDa'dan daha büyük moleküllere karşı geçirgenliği yoktur. Internal limitan membran ve ganglion hücre tabakası retina geçişine engel olur. VEGF'in major yapım yeri RPE bazal yüzüdür, bu bölgedeki ilacın yeterli bir konsantrasyon da olması etkinliği sağlayacaktır (35).

Ranibizumab: Bevacizumab'ın molekül büyüklüğü nedeniyle VEGF'e karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen yaklaşık 48 kDa monoklonal antikor parçasının vitreus içine uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkarak, insan VEGF'ine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir (73). Ranibizumabın YBMD'li olgularda etkinliğini değerlendirmek üzere birçok klinik araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda intravitreal ranibizumab uygulaması FDT ile karşılaştırılmış, ranibizumab tedavisi alan hastalarda hem görme kaybının anlamlı olarak daha az olduğu, hem de görme artışının anlamlı olarak daha çok olduğu görülmüştür (97-98).

VEGF-Trap: VEGF-trap, VEGF reseptör 1 ve 2 nin antijen bağlayan kısımlarıyla Immunoglobulin G'nin (IgG), Fc parçalarının birleştirilmesiyle oluşturulan bir füzyon proteindir. Bu füzyon proteinin reseptör kısmı bütün VEGF-A izoformlarının yanında VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü

1 ve 2 ye bağlanabilme özelliğine sahiptir. Böylece VEGF-Trap VEGF-A'nın tüm izoformlarını bloke etmekle kalmayıp, proanjijenik özelliğe sahip diğer VEGF ailesi üzerinden de etkisini göstermektedir. Sistemik VEGF-Trap uygulamasının yapıldığı bir çalışmada 1 mg/kg dozda ilaç verilen hastalarda tedavinin faydalı etkileri gösterilmiştir. Faz I çalışmaları devam etmektedir (99).

Thrombospondin-1: Endojen olarak üretilen bir endotel hücre inhibitörüdür. Oldukça büyük bir protein olmasına rağmen TSP-1'in anti-anjiyogenik etkisi proteinin N-terminal kısmında bulunur. Bu nedenle ABT-510 gibi TSP-1 proteininin aktif kısmını taklit eden rekombinant proteinler üretilmiştir (100).

Endostatin ve Angiostatin: Her ikisi de endotel hücrelerinde apoptozu indükleyen ve migrasyon ve proliferasyonu önleyen endojen anti-anjiyogenik faktörlerdir. Endostatin kollajen XVIII'in 20 kDa'luk, angiostatin ise plazminojenin 38 kDa'lık fragmanıdır. Rekombinant Endostatin'in i.v. bolus enjeksiyonları sonrasında hiçbir yan etki görülmemiş olması umut verici olmuştur (101).

İnterferonlar: İmmünomodulator, antiviral ve anti-anjiyogenik özellikleri olan doğal sitokin ailesidir. Anti-anjiyogenik aktiviteleri ilk kez hayat kurtarıcı olarak çocukluk hemangiomalarında gösterilmiştir. Ayrıca Kaposi sarkomunda da etkili oldukları bilinmektedir (86). Anjiyogenezi, endotel hücreleri üzerinde antimitotik ve antimigratuar etkiyle birlikte parankimden b-FGF salınımını önleyerek bloke ederler. İnterferon 2 α anti-anjiyogenik amaçla çeşitli dozlarda uygulanmış ve bir yıl sonunda INF 2- α verilen olgularda görme kaybının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (99).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulunun 13 Mayıs 2008 gün ve 05 sayılı onayı alındı. Ekim 2006-Mart 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde aktif primer ya da tekrarlayıcı subfoveal YBMD'a bağlı KNV nedeniyle tedavi uygulanan hastalar incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. YBMD' ye bağlı KNV olan hastalar
2. 50 yaş üstü hastalar
3. Görme keskinliğini azaltacak başka bir oküler hastalığı bulunmayan hastalar
4. Bilgilendirilmiş onam formu alınabilecek hastalar olarak belirlendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- 1- Akut hepatit ya da klinik açıdan önemli karaciğer hastalığı
- 2- Porfiri ya da porfirin duyarlılıkları
- 3- Son altı ay içinde serebrovasküler olay, myokard infarktüsü, kontrolsüz hipertansiyon atakları olanlar, arteriyel tromboembolik olay geçiren hastalar
- 4- Üçten fazla FDT tedavisi alan hastalar
- 5- Daha önce subfoveal TTT tedavisi yapılanlar
- 6- Vitrektomize gözler olarak belirlendi.

Hastalığın klinik evresine göre hastalar iki ayrı tedavi grubuna ayrıldı. Birinci grupta 44 göze İVB, ikinci grupta ise 34 göze FDT ile beraber intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi uygulandı. Baskın klasik lezyonlar başlığı altında saf klasik ve KNV alanın %50'sinden fazlasına kaplayan klasik KNV'ler dahil edildi. Gizli KNV'ler başlığı altında ise minimal klasik KNV'ler, saf gizli KNV'ler ve KNV'a bağlı geniş hemorajileri olan gözler dahil edildi.

FDT+İVB tedavisi alan hastaların özellikleri:

- 1- Klasik ve baskın klasik lezyonlar,
- 2- Gizli ve minimal klasik lezyonlarda ise hastalığın ilerlediğine ilişkin belirtiler gösteren hastalar

Sadece İVB tedavisi alan hastaların özellikleri;

- 1- Geniş hemoraji nedeniyle KNV'si net izlenemeyen hastalar,
- 2- Geniş pigment epitel dekolmanı (PED) olanlar,
- 3- Lezyonu optik disk'e 200 mikrondan daha yakın olan hastalar,
- 4- Minimal klasik ve saf gizli KNV'si olan ve FDT önerilmeyen hastalar.
- 5- Makula santralinde geniş atrofi ve fibrozisle birlikte KNV'si bulunan görme keskinliği çok düşük olan hastalar.

İVB tedavisi her iki tedavi grubunda da 4 hafta arayla toplam 3 doza tamamlandı. Daha sonra hastalar aylık takiplere alındı. Takiplerinde nüks görülen hastalara tekrar İVB tedavisi uygulandı.

Ek enjeksiyon yapma kriterleri;

- 1- 3 doz sonrası çekilen OKT'de ilk OKT'ye göre makula kalınlığı değişmeyen ya da artış gösteren hastalar.
- 2- 3 doz sonrası çekilen FA ve lüzum halinde çekilmiş olan FA'larında KNV nüksü olan, mevcut KNV sınırlarının genişlediği ve sızıntının devam ettiği hastalar.
- 3- 3 doz sonrası OKT'da kuru lezyona sahip olup daha sonraki aylarda subretinal sıvı veya kistik makulopati geliştiği durumlar.
- 4- Kontrol muayenesinde yeni hemoraji varlığı.
- 5- Görme keskinliğinde 2 sıranın altında düşüş görülen hastalar.

Her iki tedavi grubuna toplam 73 hastanın toplam 78 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 45'i erkek (%60), 36'sı (%40) kadın idi. Çalışma öncesi tüm hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçüldü. Test mesafesinden ve test basamakları arasındaki seviye farkından etkilenmeyen ve görme keskinliğinin değerlendirilmesinde standart yaklaşım olan Minimum Resolüsyon Açısının Logaritması (LogMAR) alındı. Bu yüzden Early Teratment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) LogMAR kartında 4 metre mesafeden en üst sırayı okuyamayan hastalarda mesafe yarıya indirilerek okutulmaya çalışıldı. Yine okuyamayan hastalarda mesafe tekrar yarıya düşürüldü. Mesafenin her yarıya düşürülüşünde ETDRS sırasının LogMAR karşılığına 0.3 LogMAR puanı eklendi (101). Topcon IMAGEnet 2000 America Corporation, Paramus ile fundus görüntüleri ve FA alındı. OTI Ophthalmic Technologies Inc.

Canada Spectral OCT/SLO ile vitreoretinal yüzey ile retina pigment epiteli arasındaki mesafeyi belirten makula kalınlıkları cihazın otomatik programından bulundu.

Tedavi endikasyonu konan hastalara hastalıkları ve tedavi hakkında detaylı bilgi verildi. FDT ve İVB'yi kabul eden hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı. Hastaların boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hesaplanan VKİ' ne göre $6\text{mg}/\text{m}^2$ olacak şekilde infüze edilecek verteporfin dozu hesaplandı. Daha sonra Visudyne flk. 7 ml enjeksiyonluk distile su ile sulandırılarak $2\text{mg}/\text{ml}$ ' lik konsantrasyonda verteporfin elde edildi. VKİ' ne göre hesaplanan ilaç dozuna göre gereken miktarda solüsyon flakondan alındı ve üzerine 30 ml' ye tamamlanacak şekilde %5 Dekstroz ilave edildi. Böylece hazır hale getirilen solüsyon intravenöz yoldan infüzyon pompası ile 10 dakika içinde, $3\text{ml}/\text{dk}$ olacak şekilde verildi Hastalara lazer tedavisi infüzyonun başlamasından 15 dakika sonra uygulanmaya başlandı. Uygulanacak olan spot büyüklüğü Topcon Image Net programları ile ölçülüp kaydedildi ve uygulanması gereken spotun sınırlarının optik diskten en az 200 mikron uzakta olmasına dikkat edildi. İnfüzyonun başlamasından itibaren 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını, $600\text{mW}/\text{cm}^2$ ve total doz olarak $50\text{ J}/\text{cm}^2$ olacak şekilde 83 saniye uygulandı. Hastalara 48 saat boyunca doğrudan güneş ışığına ve evde şiddetli düzeyde ışığa maruz kalmamaları önerilerek, koruyucu gözlük verildi. İVB enjeksiyonu FDT sonrası 48. saatte yapıldı.

Altuzan (Roche) flakonun 4 ml'lik çözeltisi içinde 100 mg bevacizumab bulunur dolayısıyla 0,05ml'de 1,25 mg etken madde içerir. Ameliyathanede 4ml'lik flakon açılarak steril koşullarda PPD enjektörlerine direk flakondan çekildi. Sonrasında steril poşetlere konarak, ağızları sterilizasyon makinesi ile kapatıldı. Isı ve ışıktan korunarak buzdolabında +4 derecede maximum 14 gün içinde hastalara uygulandı. 14 günü geçen ilaçlar atıldı. Tüm enjeksiyonlar standart protokol dahilinde yapıldı. İVB bu işlem için poliklinik koşullarında özel tahsis edilen odada asepsiye dikkat edilerek yapıldı. Öncesinde ultraviole ile odanın sterilizasyonu sağlandı. Enjeksiyon işlemi yapan doktor ve ekibi bone, galoş, maske ve cerrahi önlük giyerek olası kontaminasyon engellendi. Enjeksiyon öncesi bölgesel alan temizliği %10'luk betadin ile yapıldı. Steril eldiven giyilip, steril drape göze

yerleştirildi. Proparakain hidroklorür ile topikal anestezinin ardından kapak spekulumu ile göz kapakları açılıp %5'lik betadine damla uygulandı. 27 gauge'lik PPD iğnesi ile üst temporalde limbusun 3,5 mm gerisinden (pars planadan) 0,05ml (1,25 mg) bevacizumab vitreus kavitesi içerisine yavaşça enjekte edildi. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklendi. Enjeksiyon sonrası topikal antibiyotiği 1 hafta süreyle günde 4 kez kullanmaları önerildi. Bu işlem 4 hafta aralıklarla toplam 3 kez tekrarlandı.

Son dozdan 1 ay sonra yani 4. ayda hasta kontrole çağrılarak ETDRS LogMAR eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri alındı. Tam oftalmoskopik muayeneleri yapıldı. Her kontrolde görme keskinliği ile beraber İVB enjeksiyonu da yapıldığı için göz içi inflamasyon, lens hasarı, retina dekolmanı açısından incelendi. 78 D'lik volk lens ile yapılan fundus muayenesinde sıvı eksudasyon ve hemorajinin durumu ve subretinal fibrozis gelişimi kaydedildi. Fundus görüntüleri ve anjiyografileri alındı. OKT ile makula kalınlıkları değerlendirildi. Ek enjeksiyon kriterlerine uyan hastalara ilave tedavi uygulandı. 4 aydan 10. aya kadar hastalar aylık takip edildi. Aylık takiplerde ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, fundus muayeneleri ve OKT ile makula kalınlıkları değerlendirildi. Gerekli görülen hastalara ek doz İVB yapıldı. Hastaların 10. ay kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Görme keskinlikleri ölçüldü, makula bölgesi FA ve OKT ile değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirilmede Minitab 15 İstatistical Software programı kullanıldı. İki popülasyona ait ortalamaların denkliliğini incelemek için t-testi kullanıldı. Hastaların cinsiyete göre dağılımı, tedavi gruplarındaki göz sayıları dağılımları arasındaki istatistiksel analiz ki-kare testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

YBMD'na bağı subfoveal KNV olan 73 hastanın 78 gözü çalışmaya dahil edildi. Tablo 4.1.'de tedavi gruplarına hastaların demografik dağılımı görülmektedir. Buna göre hastaların 42'si erkek (%57,5) 31'i kadındı (%42,5). Hastaların yaşları 50-82 yaş (ort 70.53 \pm 7.58 yaş) arasında dağılıyordu. Çalışmaya dahil edilen 78 gözün 15'i katarakt cerrahisi geçirmişti. Hastaların % 80.8'i fakik %19.2'i psödo fakikti. Otuz dört göze (%43.5) FDT+İVB tedavisi, 44 göze (%56.4) ise İVB tedavisi uygulandı.

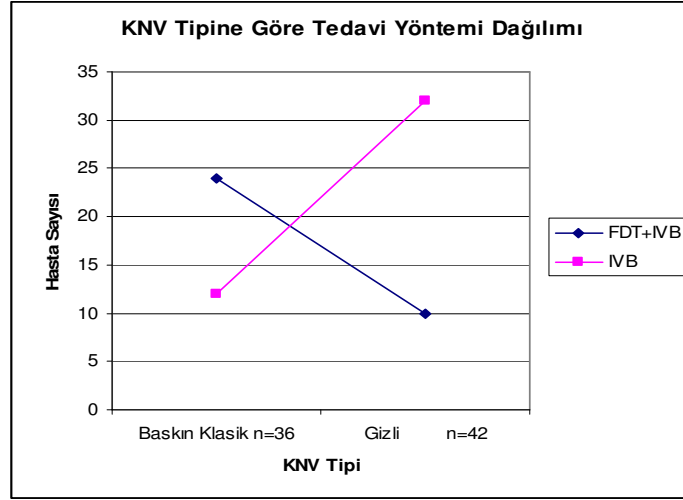
Tablo 4.1. Tedavi Gruplarına Göre Hastaların Demografik Dağılımı

	FDT+İVB n=34	İVB n=44
Yaş Ort	71,62 \pm 7,11	69,45 \pm 8,05
Kadın	16	15
Erkek	16	26
Fakik	29	34
pseudofakik	5	10

Tablo 4.2. ve Şekil 4.1'de KNV tipine göre tedavi grupları dağılımı görülmektedir. Buna göre 44 göze İVB tedavisi uygulandı; 12'si (%27.2) baskın klasik, 32'ü (%72.8) gizli KNV idi. 34 göz FDT+İVB tedavisi aldı; 24'ü (%70.5) baskın klasik KNV, 10'u (%29.5) gizli KNV'ye sahip idi. Tedavi gruplarına göre lezyon tipleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kombine grupta baskın klasik, İVB grubunda gizli KNV'lerin ağırlıkta olduğu görüldü (p<0,001***).

Tablo 4.2. KNV Tipine göre Tedavi Grupları Dağılımı

Tedaviye göre Göz Dağılımı	Baskın Klasik KNV n=36	Gizli KNV n=42
İVB	12	32
FDT+İVB	24	10



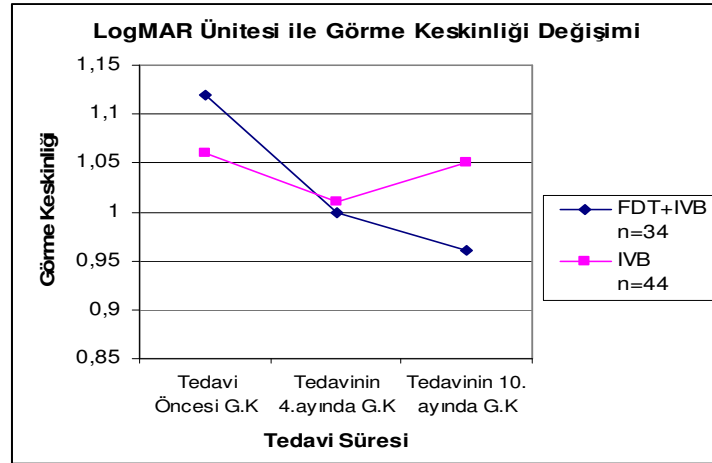
Şekil 4.1. KNV Tipine Göre Tedavi Yöntemi Dağılımı

Tablo 4.3 ve Şekil 4.2.'de tedavi gruplarına göre görme keskinliği değişimi gösterilmektedir. İVB grubunda görme keskinliği tedavi öncesi 0.2-1.6 LogMAR arasında (ort.1.06±0.4), 4. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort.1.01±0.38), 10. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.05±0.36) idi. Tedavi grupları arasında 4. ay (p=0.745) ve 10. ayda (p=0.271) görme keskinlikleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Takiplerde 10. ayda görme keskinliğinin korunduğu görüldü. Tedavi öncesi ve sonrasında görme keskinliği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,828).

FDT+İVB grubunda görme keskinliği tedavi öncesi 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort.1.12±0.37), 4.ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1,00±0,41), 10.ayda 0.1-1.6 LogMAR arasında (ort. 0,96±0,45) idi. Takiplerde (ilk başvuru ve tedavi sonrası 10. ay kıyaslandığında) görme keskinliği ortalamalarında bir artış görüldü. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,232).

Tablo 4.3. Tedavi Gruplarına göre Görme Keskinliği Değişimi

	FDT+İVB n=34	İVB n=44
Tedavi Öncesi Görme Keskinliği	1,12 ±0,37	1,06±0,40
Tedavinin 4. ayında Görme Keskinliği	1,00±0,41	1,01±0,38
Tedavinin 10. ayında Görme Keskinliği	0,96±0,45	1,05±0,36
	P=0,232	p=0,828



Şekil 4.2. LogMAR Ünitesi ile Görme Keskinliği Değişimi

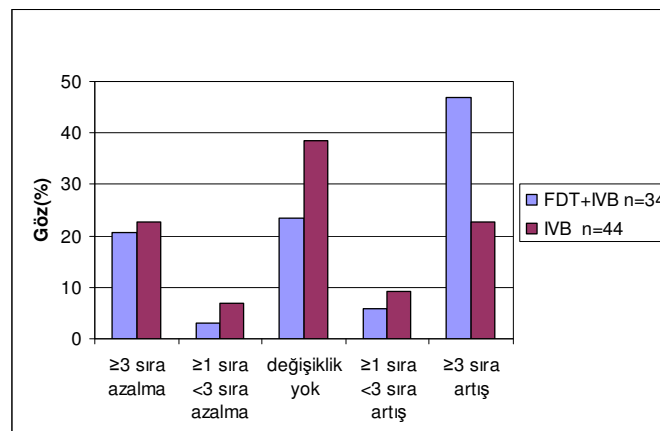
Görme keskinliği korunması derken görmenin stabil kalması ve artışı kastedilmektedir. Tablo 4.4.'de tedavi gruplarına göre görme keskinliği LogMAR sırası değişiklikleri gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Görme Keskinliği LogMAR Sırası Değişiklikleri.

TEDAVİ	n	≥3 sıra azalma		≥1 sıra <3 sıra azalma		değişiklik yok		≥1 sıra <3 sıra artış		≥3 sıra artış	
		Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %
İVB 0-4AY	44	6	13,64%	6	13,64%	20	45,45%	2	4,55%	10	22,73%
İVB 4-10AY	44	5	11,36%	3	6,82%	29	65,91%	4	9,09%	3	6,82%
İVB 0-10AY	44	10	22,73%	3	6,82%	17	38,64%	4	9,09%	10	22,73%
FDT+İVB 0-4AY	34	5	14,71%	1	2,94%	12	35,29%	4	11,76%	12	35,29%
FDT+İVB 4-10AY	34	3	8,82 %	4	11,76%	17	50,00%	3	8,82%	7	20,59%
FDT+İVB 0-10AY	34	7	20,59%	1	2,94 %	8	23,53%	2	5,88%	16	47,06%

Buna göre İVB tedavi grubunda 4. ayda gözlerin tedavi öncesine göre %72.7'sinde (32 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %26.3'inde (12 göz) görme keskinliği azaldı. Görme keskinliğinde azalma görülen 12 gözün 6'sında 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi. Görme keskinliği 10. ayda tedavi öncesine göre % 70.5'inde (31 göz) korundu ya da arttı, % 29.5'inde (13 göz) görme keskinliği'nde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 13 gözün 10'unda 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp görüldü. Görme keskinliği 10. ayda tedavinin 4. ayına göre % 82'sinde (36 göz) korundu ya da arttı, % 18'inde (8 göz) görme keskinliği'nde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 8 gözün 5'inde 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi.

FDT+İVB tedavi grubunda 4. ayda tedavi öncesine göre gözlerin %82.3'ünde (28 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %17.7'sinde (6 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 6 gözün 5'inde 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp olduğu görüldü. Onuncu ayda tedavi öncesine göre gözlerin %76.4'inde (26 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %23.6'sinde (8 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 8 gözün 7'sinde 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi. Onuncu ayda tedavinin 4. ayına göre gözlerin % 80'inde (27 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %20'sinde (7 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 7 gözün 3'ünde 15 harften yada 3 satırdan daha fazla kayıp görüldü. Şekil 4.3'de tedavi gruplarına göre 10 aylık dönemde görme keskinliği değişimi görülmektedir.

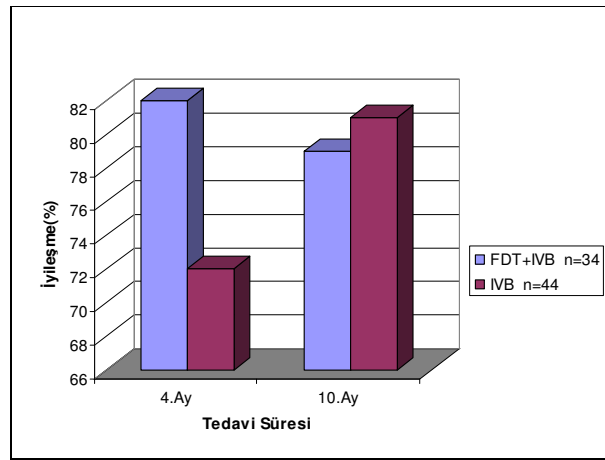


Şekil 4.3. Tedavi Sonunda Tedavi Öncesine göre Görme Keskinliği Değişimi

Tablo 4.5'te görme keskinliği korunma oranları ve Şekil 4.4.'de sütun grafiği görülmektedir. Buna göre FDT+İVB tedavisi alan grupta 4. ayda %82, 10. ayda %77 oranında görme keskinliği korundu. İVB tedavisi alan grupta ise 4. ayda %72, 10. ayda %70 bulundu.

Tablo 4.5. Görme Keskinliğinin Korunma Oranları

FDT+İVB 4 AY	FDT+İVB 10 AY	İVB 4 AY	İVB 10 AY
82%	77%	72%	70%



Şekil 4.4. Görme Keskinliği Korunma Oranları

4.1. KNV Gruplarına Göre Görme Keskinliği Bulguları

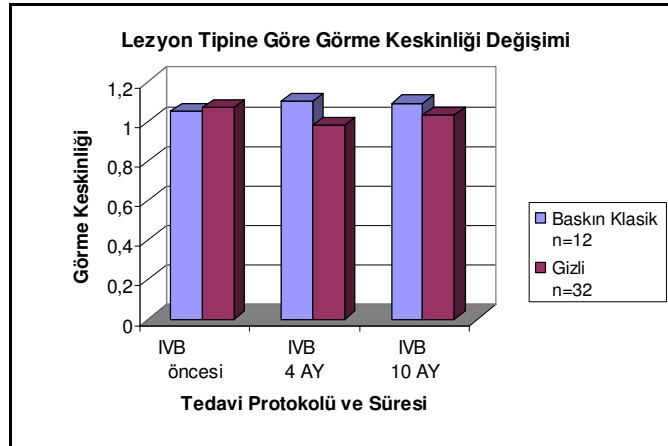
Tablo 4.6'da İVB tedavi grubunda KNV tiplerine göre görme keskinliği değişikliği ve Şekil 4.5.'de sütun grafiği gösterilmektedir.

Tablo 4.6. İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri

Öncesi ve Sonrası Takip Süresi	Baskın Klasik KNV LogMAR n=12	Gizli KNV LogMAR n=32	p değeri
İVB öncesi	1,05±0,29	1,07±0,44	p=0,859
İVB 4 AY	1,10±0,22	0,98±0,42	p=0,445
İVB 10 AY	1,09±0,19	1,03±0,41	p=0,647
	P=0,830	P=0,700	

Buna göre İVB tedavi grubunda tedaviden önce hastaların görme keskinliklerinde lezyon tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.859$). Baskın klasik KNV'lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.5-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.05 ± 0.29) 4 ayda 0.8-1.5 LogMAR arasında (ort. 1.1 ± 0.22) 10 ayda 0.8-1.3 LogMAR arasında (ort. 1.09 ± 0.19) idi.

Gizli KNV'lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.2-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.07 ± 0.44) 4. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.98 ± 0.42) 10. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.03 ± 0.41) idi. Tedavinin 4. ayında baskın klasik KNV'lerde hafif bir düşüş, gizli KNV'lerde artış görüldü. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.445$). Tedavinin 10. ayında görme keskinliğinde tedavi öncesine göre değişiklik saptanmadı. Ayrıca lezyon tipleri arasında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.647$).



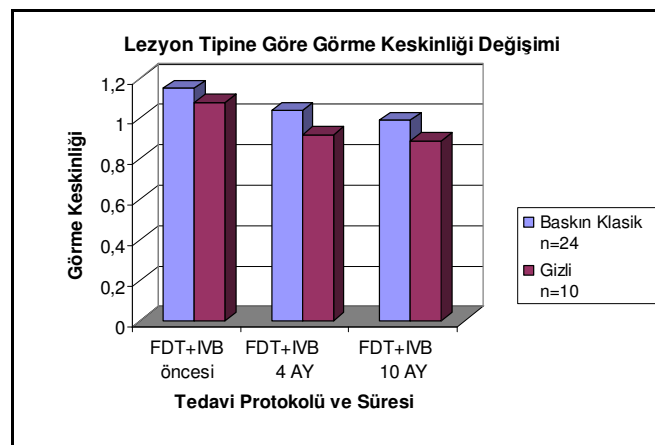
Şekil 4.5. İVB Grubunda Lezyon Tipine Göre Görme Keskinliği Değişimi

Tablo 4.7’de FDT+İVB tedavi grubunda KNV tiplerine göre görme keskinliği değişimi ve Şekil 4.6.’da sütun grafiği görülmektedir. FDT+İVB tedavisi öncesinde lezyon tiplerine göre görme keskinlikleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.630$). FDT+İVB tedavisi alan Baskın Klasik KNV’lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.6-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.15 ± 0.37), 4. ayda 0.4-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.04 ± 0.4), 10. ayda 0.2-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.99 ± 0.47) idi.

Gizli KNV’lerde ise tedavi öncesi görme keskinliği 0.7-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.08 ± 0.4), 4. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.92 ± 0.44) 10.ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.89 ± 0.41) idi. Tedavinin 4. ayında görme keskinliğinde bir artış olmakla birlikte lezyon tipleri arasında ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.445$). Tedavinin 10. ayında görme keskinliğinde artış devam etti. Ancak lezyon tipleri arasında ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.558$).

Tablo 4.7. FDT+İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri.

Öncesi ve Sonrası Takip Süresi	Baskın Klasik KNV LogMAR n=24	Gizli KNV LogMAR n=10	p değeri
FDT+İVB öncesi	1,15 ± 0,37	1,08 ± 0,4	P=0,630
FDT+İVB 4 AY	1,04 ± 0,40	0,92 ± 0,44	P=0,445
FDT+İVB 10 AY	0,99 ± 0,47	0,89 ± 0,41	P=0,558
	P=0,416	P=0,558	



Şekil 4.6. FDT+İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği Değişimi

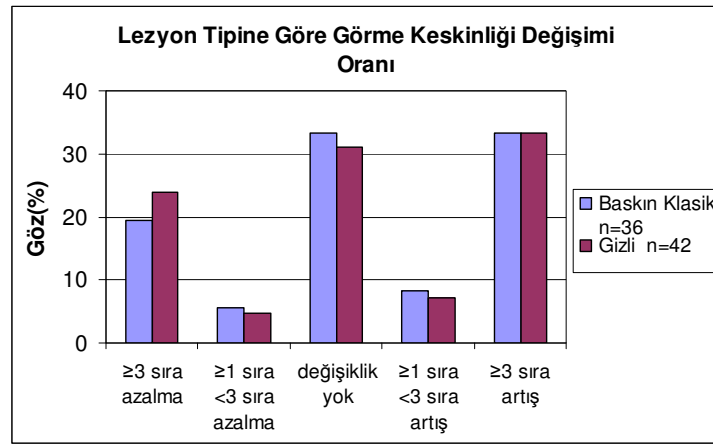
Tablo 4.8.'de her iki gruptaki hastalarda lezyon tiplerine göre 10 aylık dönemde görme keskinliğindeki değişim ve Şekil 4.7.'de ise sütun grafiği görülmektedir. Buna göre Baskın klasik KNV'li gözlerde tedavi sonrasında 4. ayda tedavi öncesine göre gözlerin %78'sinde (28 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %22'sinde (8 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 8 gözün 7'sinde 15 harften yada 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi. Onuncu ayda tedavi öncesine göre gözlerin %75'inde (27 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %25'ünde (9 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 9 gözün 7'sinde 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi. Tedavi seyri boyunca görme keskinliği incelendiğinde tedavi sonrası 10. ayda, 4. aya göre gözlerin %86'sında (31 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %14'ünde (5 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 5 gözün 3'ünde 15 harften yada 3 satırdan daha fazla kayıp gözlendi.

Tablo 4.8. Lezyon Tipine göre Görme Keskinliği Düzeyleri

TEDAVİ	n	≥3 sıra azalma		≥1 sıra <3 sıra azalma		değişiklik yok		≥1 sıra <3 sıra artış		≥3 sıra artış	
		Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %
Baskın Klasik 0-4 AY	36	7	19,44 %	1	2,78 %	15	41,67 %	3	8,33 %	10	27,78 %
Baskın Klasik 4-10 AY	36	3	8,33%	2	5,56 %	23	63,89 %	3	8,33 %	5	13,89 %
Baskın Klasik 0-10 AY	36	7	19,44 %	2	5,56 %	12	33,33 %	3	8,33 %	12	33,33 %
Gizli 0-4 AY	42	4	9,52%	6	14,29 %	17	40,48 %	3	7,14 %	12	28,57 %
Gizli 4-10 AY	42	5	11,90 %	5	11,90 %	23	54,76 %	4	9,52 %	5	11,90 %
Gizli 0-10 AY	42	10	23,81 %	2	4,76 %	13	30,95 %	3	7,14 %	14	33,33 %

Gizli KNV'li gözlerde tedavi sonrasında 4. ayda gözlerin %76 'sında (32 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %24'ünde (10 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 10 gözün 4'ünde 15 harften

yada 3 satırdan daha fazla kayıp gözlemlendi. Tedavinin 10. ayında %71.5'inde (30 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %27.5'inde (12 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 12 gözün 10'unda 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlemlendi. Tedavinin seyri sırasında 10. ayda, 4. aya göre % 76'sında (32 göz) görme keskinliği korundu ya da arttı, %24'inde (10 göz) görme keskinliğinde azalma görüldü, görme keskinliğinde azalma görülen 10 gözün 5'inde 15 harften ya da 3 satırdan daha fazla kayıp gözlemlendi.



Şekil 4.7 Lezyon Tiplerine Göre Görme Keskinliği Değişim Oranı.

Tablo 4.9.'da FDT+İVB ve İVB tedavi gruplarında lezyon tiplerine göre görme keskinliği korunma oranları gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Lezyon Tiplerine göre Görme Keskinliği Korunma Oranları

Lezyon tipi	görme keskinliği Korunması					
	0 - 4 AY		4 - 10 AY		0 - 10 AY	
	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %	Göz (n)	Göz %
Baskın Klasik KNV İVB n=12	8	67%	10	83%	9	92%
Baskın Klasik KNV FDT+İVB n=24	20	83%	21	88%	20	83%
Gizli KNV İVB n=32	24	75%	25	78%	23	73%
Gizli KNV FDT+ İVB n=10	8	80%	7	70%	7	70%

Buna göre 10 aylık takiplerinin sonunda baskın klasik KNV'li gözlerin FDT+İVB tedavisi alan (n=24 göz) grupta %83 (20 göz) oranında görme keskinlikleri korundu. İVB tedavisi alan grupta (n=12 göz) 4. ve 10. ayda sırayla %67 ve %92 oranında korunduğu görüldü.

Gizli KNV'li ve FDT+İVB tedavisi alan grupta (n=10 göz) 4 ayda görme keskinliği korunma oranı %80 iken 10 ayda %70 olarak bulundu. Gizli KNV'li ve İVB tedavisi alan grupta (n=32 göz) 10. ayda görme keskinliği korunma oranı %73 olarak bulundu.

4.2. Lezyon Boyutuna Göre Görme Keskinliği Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 78 göz, lezyonunun 'lezyon kenarlarından geçen en büyük doğrusal çaplarına'(GLD) göre ikiye ayrıldı. 5400µm ve 5400µm'dan küçük olan lezyonlar küçük lezyon, 5400µm'dan büyük olan lezyonlar büyük lezyon olarak tanımlandı. Tablo 4.10.'da lezyon büyüklüklerine göre İVB protokolünde görme keskinliği değişiklikleri görülmektedir.

Tablo 4.10. Lezyon Büyüklüğüne göre İVB Grubunda Görme Keskinliği Değişiklikleri.

Öncesi ve Sonrası Takip Süresi	Küçük Lezyon ≤ 5400 n=28	Büyük Lezyon > 5400 n=16	p değeri
İVB öncesi	0,99±0,41	1,19±0,37	P=0,125
İVB 4 AY	0,95±0,36	1,12±0,39	P=0,165
İVB 10 AY	0,96 ±0,33	1,20±0,37	P=0,037 *
	P=0,917	P=0,827	

İVB tedavi grubunda GLD ort. 5136 µm idi. İVB tedavisi öncesinde büyük ve küçük lezyona sahip hastaların görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.125). İVB tedavi grubunda 5400µm'den küçük olan KNV'lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.99+0.41), 4. ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.95+0.36), 10 ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort 0.96+0.33) idi. 5400µm'den büyük olan KNV'lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.6-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.19+0.37), 4. ayda 0.3-1.6

LogMAR arasında (ort. 1.12+0.39), 10 ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.2+0.37) idi. Tedavinin 4. ayında görme artışı olmasına karşın istatistiksel olarak her iki boyuttaki lezyonlar arasında fark bulunamadı (p=0.165). Tedavinin 10. ayında küçük lezyonlarda görme artışı, büyük lezyonlarda göre görme stabilizasyonu sağlandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0.037*). Küçük lezyonlar tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde incelendiğinde görme artışı sağlandığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü (p= 0.917). Ancak büyük lezyonlara göre görme prognozu daha iyi bulundu. Büyük lezyonlar tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde incelendiğinde görmenin stabil kaldığı saptandı (p=0.827).

Tablo 4.11.'de lezyon büyüklüğüne göre FDT+İVB grubunda görme keskinliği değişiklikleri görülmektedir.

Tablo 4.11. Lezyon Büyüklüğüne göre FDT+İVB Protokülünde Görme Keskinliği Değişiklikleri

Öncesi ve Sonrası Takip Süresi	Küçük Lezyon LogMAR ≤ 5400 n=19	Büyük Lezyon LogMAR > 5400 n=15	p değeri
FDT+İVB öncesi	1,08±0,39	1,18±0,36	P=0,496
FDT+İVB 4 AY	0,93±0,39	1,10±0,43	P=0,247
FDT+İVB 10 AY	0,87±0,41	1,06±0,49	P=0,234
	P=0,247	P=0,765	

FDT+İVB tedavi grubunda GLD ort. 5173.52µm idi. FDT+İVB tedavi grubunda 5400µm'den küçük olan KNV'lerde tedavi öncesi görme keskinliği 0.6-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.08+0.39) 4 ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.93+0.39) 10 ayda 0.2-1.6 LogMAR arasında (ort. 0.87+0.41) idi. 5400µm'den büyük olan KNV'lerde tedavi öncesinde görme keskinliği 0.7-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.18+0.36) 4 ayda 0.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.1+0.43) 10. ayda 0.3-1.8 LogMAR arasında (ort. 1.06+0.49) idi. FDT+İVB tedavisi öncesinde büyük ve küçük lezyona sahip hastaların görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.496). Tedavinin 4. ayında küçük lezyonlarda görme artışı

olmasına karşın istatistiksel olarak aralarında bir fark bulunamadı ($p=0.247$). Tedavinin 10. ayında her iki büyüklükteki lezyonda görme artışı devam etti. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.234$). Küçük lezyonlar tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde incelendiğinde görme artışı olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Büyük lezyonlarda tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde incelendiğinde görme artışı sağlanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.765$).

4.3. Tedavi Sonrası Görme Değişimlerinin Başlangıç Görme Keskinliğine Göre Değerlendirilmesi

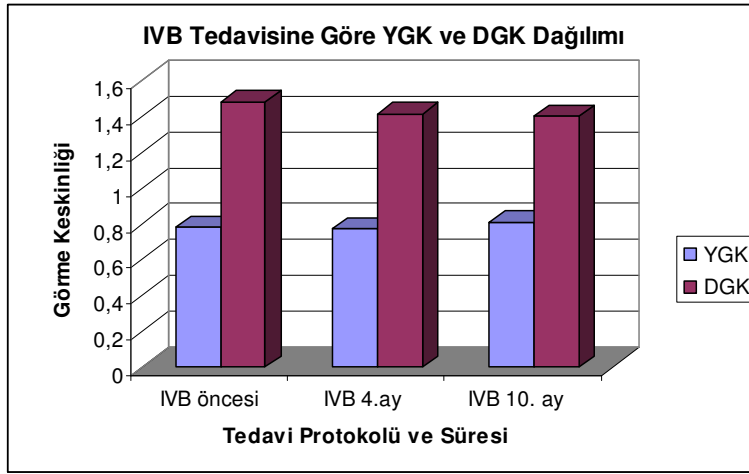
Görme keskinliğine göre hastalar 2 grupta değerlendirildi. LogMAR eşeli 1.0 ve altında olanlar yüksek görme keskinliği (Y GK), 1.0'ın üstünde olanlar düşük görme keskinliği (DGK) olarak sınıflandırıldı. Tablo 4.12'de tedavi gruplarına göre yüksek ve düşük görme keskinliği grubu LogMAR ünitesi değişiklikleri ve Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.'da sütun grafikleri gösterilmektedir.

Tablo 4.12. Tedavi Gruplarına göre Yüksek(Y GK) ve Düşük Görme Keskinliği (DGK) Grubu LogMAR Ünitesi Değişiklikleri

Takip Süresi	n	Yüksek görme keskinliği	%	Düşük görme keskinliği	%
İVB öncesi	44	0,78±0,25 n=26	59%	1,48±0,15 n=18	41%
İVB 4 ay	44	0,77±0,24 n=27	61%	1,41±0,14 n=17	39%
İVB 10 ay	44	0,81±0,25 n=26	59%	1,40±0,14 n=18	41%
FDT+İVB öncesi	34	0,82±0,14 N=19	56%	1,52±0,14 n=15	44%
FDT+İVB 4 ay	34	0,75±0,25 n=22	65%	1,50±0,15 n=12	35%
FDT+İVB 10 ay	34	0,71±0,30 n=23	68%	1,48±0,18 n=11	32%

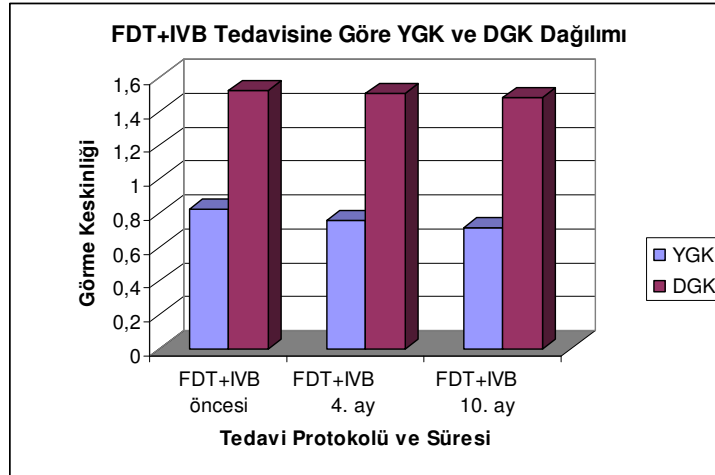
Buna göre İVB tedavi grubunda 26 gözün görme keskinliği 0.2-1.0 LogMAR arasında (ort. 0.78±0.25), 18 gözün görme keskinliği 1.3-1.6 LogMAR arasında (ort.1.48±0.15) idi. Tedavinin 4. ayında 26 gözün 9'ünde görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde kayıp görüldü, 17 gözde ise görme keskinliği korundu. 18 gözün

10'unda görme keskinliği 3 sıra ve üzerinde artış gösterdi, 8'inde ise görme keskinliği aynı kaldı. YGK grubunda toplam 27 göz, DGK grubunda ise toplam 17 göz bulundu. Tedavinin 10. ayında 27 gözün 10'unda 3 sıra ve üzerinde kayıp, 17 gözün görme keskinliği ise sabit kaldığı gözlendi. On yedi gözün 9'unda 3 sıra ve üzerinde görme artışı, 8 gözde ise görme keskinliğinin korunduğu görüldü. YGK grubunda görme keskinliği 0.3-1.0 LogMAR arasında (ort 0.81 ± 0.25) idi. DGK grubunda 10. ayda görme keskinliği ort. 1.40 ± 0.14 olarak bulundu (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. YGKve DGK Grubunun İVB Grubunda Görme Keskinliği Bulguları.

FDT+İVB tedavi grubunda 19 gözün görme keskinliği 0.6-1.0 LogMAR arasında (ort. 0.82 ± 0.14), 15 gözün görme keskinliği 1.3-1.6 LogMAR arasında (ort. 1.52 ± 0.14) idi. Tedavinin 4. ayında 19 gözün 3'ünde görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde kayıp görüldü, 16 gözde ise görme keskinliği korundu. 15 gözün 6'sında görme keskinliği 3 sıra ve üzerinde artış gösterdi, 9'unda ise görme keskinliği aynı kaldı. YGK grubunda toplam 22 göz, DGK grubunda ise toplam 12 göz bulundu. Tedavinin 10. ayında 22 gözün 4'ünde 3 sıra ve üzerinde kayıp, 18 gözün görme keskinliği ise sabit kaldığı gözlendi. On iki gözün 5'inde 3 sıra ve üzerinde görme artışı, 7 gözde ise görme keskinliğinin korunduğu görüldü. YGK grubunda görme keskinliği 0.1-1.0 LogMAR arasında (ort 0.71 ± 0.3) idi. DGK grubunda 10. ayda görme keskinliği ort. 1.48 ± 0.18 olarak bulundu (Şekil 4.9.)



Şekil 4.9. YGK ve DGK Grubunun FDT+İVB Tedavisi Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin Logmar Ünitesi Değişikliği

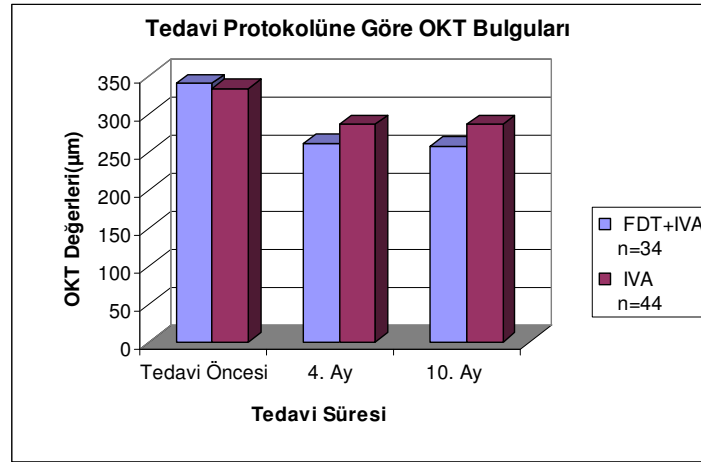
4.4. OKT Bulguları

Tablo 4.13’de tedavi gruplarına göre OKT bulguları ve Şekil 4.10.’da ise sütun grafiği gösterilmektedir. Buna göre İVB tedavi grubunda tedavi öncesi ortalama makula kalınlığı 234-764 μm arasında (ort $332.6 \pm 97.90 \mu\text{m}$) idi. İVB tedavisi alan hastaların 4. ayda OKT makula kalınlığı 180-840 μm arasında (ort. $285.9 \pm 103.1 \mu\text{m}$) idi. Tedavi öncesine göre 47 μm ’lik bir azalma görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.045^*$). İVB tedavisi alan hastaların 10. ayda OKT makula kalınlığı 180-570 μm arasında (ort. 285.9 ± 103.1) idi. Makula kalınlıkları öncesi ile karşılaştırıldığında 47 μm bir azalma görüldü. Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ($p=0.045^*$) 4. aydaki makula kalınlığının korunduğu görüldü.

Tablo 4.13. Tedavi Gruplarına Göre OKT Bulguları

	FDT+İVB n=34	İVB n=44
Tedavi Öncesi OKT	339,40 \pm 90,30	332,60 \pm 97,90
OKT 4 AY	260,90 \pm 68,10	285,90 \pm 103,10
OKT 10 AY	257,80 \pm 61,90	285,90 \pm 103,10
	P=0,000***	P=0,045*

FDT+İVB tedavisi öncesinde ortalama makula kalınlığı 215-605 μm arasında (ort $339.4 \pm 90.30 \mu\text{m}$) idi. FDT+İVB tedavisi alan hastaların 4. ayda OKT makula kalınlığı 180-500 μm arasında (ort. $260.9 \pm 68.1 \mu\text{m}$) idi. Makula kalınlığı tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında $78.5 \mu\text{m}$ 'lık bir azalma olduğu görüldü. Bu azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p=0.000^{***}$). FDT+İVB tedavisi alan hastaların 10. ayda OKT makula kalınlığı 185-400 μm arasında (ort. $257.8 \pm 61.9 \mu\text{m}$) idi. Makula kalınlığı tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında $82 \mu\text{m}$ bir azalma olduğu görüldü. Tedavi öncesine göre istatistiksel olarak çok güçlü bir ilişki olduğu ($p=0.000^{***}$) ve 4. aydaki makula kalınlığının korunduğu görüldü.



Şekil 4.10. Tedavi Gruplarına Göre OKT Bulguları

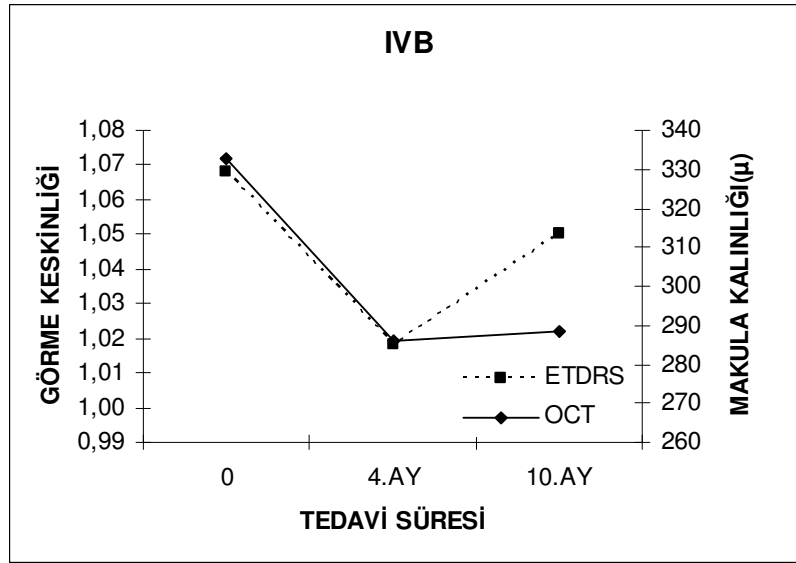
Tablo 4.14'de İVB tedavi grubunda görme keskinliği ve OKT bulguları ve Şekil 4.11'de ise 3 değişkenli grafiği görülmektedir.

Tablo 4.14. İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve OKT Bulguları

	OKT Makula Kalınlığı	Görme Keskinliği
İVB öncesi	$332,60 \pm 97,90$	$1,06 \pm 0,40$
İVB 4 AY	$285,90 \pm 103,10$	$1,01 \pm 0,38$
İVB 10 AY	$285,90 \pm 103,10$	$1,05 \pm 0,36$

Buna göre İVB tedavisiyle ilk 4 ayda OKT makula kalınlıklarında azalma ve görme keskinliğinde artış gözlemlendi. Ancak 10. ayda makula kalınlığının değişmemesine karşın görme keskinliğinde azalma olduğu görüldü.

İVB tedavi grubunda tedavi başlangıcında LogMAR verileri ile OKT makula kalınlığı arasında pozitif yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu istatistiksel olarak tespit edildi, yani hastaların görme keskinliği arttıkça makula kalınlığının azaldığı görüldü (pearson korelasyon analizi COR:0,393 p=0,008**).



Şekil 4.11. İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve OKT Bulguları

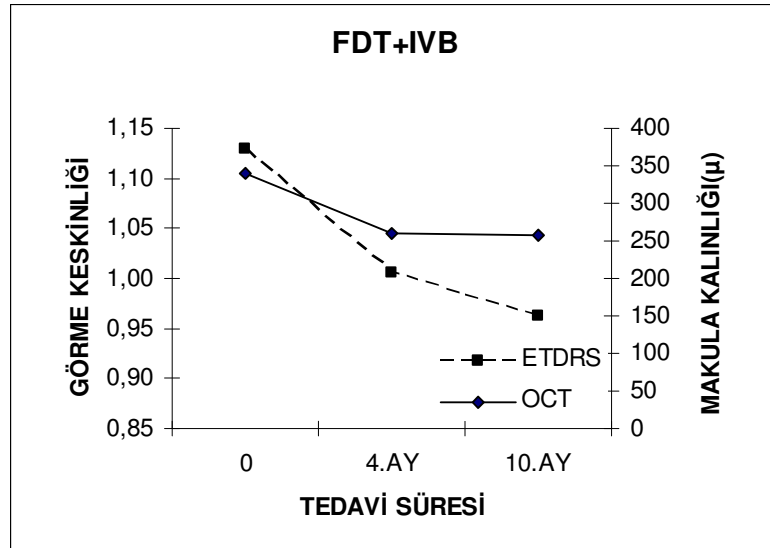
Tablo 4.15.'de FDT+İVB tedavi grubunda görme keskinliği ve OKT bulguları ve Şekil 4.12'de ise 3 değişkenli grafiği gösterilmektedir.

Tablo 4.15. FDT+İVB Tedavi Grubunda Görme Keskinliği ve OKT Bulguları

	OKT Makula Kalınlığı	Görme Keskinliği
FDT+İVB öncesi	339,40 ± 90,30	1,12 ± 0,37
FDT+İVB 4 ay	260,90 ± 68,10	1,00 ± 0,41
FDT+İVB 10ay	257,80 ± 61,10	0,96 ± 0,45

Buna göre FDT+İVB tedavisiyle ilk 4 ayda OKT makula kalınlıklarında azalma ve görme keskinliğinde artmanın olduğu ve tedavinin seyrinde ise bu

azalmanın korunduğu görüldü. Dördüncü aydan sonra makula kalınlığının değişmediği, görme keskinliğindeki artışın ise daha yavaş seyirli olarak devam ettiği görüldü.



Şekil 4.12. FDT+İVB Tedavi Grubunda Alan Görme Keskinliği ve OKT Bulguları

4.5. Ek Enjeksiyon Uygulamaları

Tedavide hedeflenen amaçlardan birisi de kombine tedavilerle enjeksiyon sayısını azaltabilmektir. Her iki tedavi grubunda da 3 ardışık doz İVB rutin olarak yapıldı. Ek enjeksiyon uygulamaları 3'den fazla İVB tedavisi alan hastaları belirtmektedir. Tablo 4.16.'da ek enjeksiyon yapılan hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.16. Ek Enjeksiyon Yapılan Hastaların Özellikleri

	Baskın Klasik KNV			Gizli KNV		
	Hasta Sayısı	Ek Enjeksiyon Alan Hasta Sayısı	Ek Enjeksiyon Alan Hasta %	Hasta Sayısı	Ek Enjeksiyon Alan Hasta Sayısı	Ek Enjeksiyon Alan Hasta %
İVB 10 ay	12	3	25%	32	20	63%
FDT+İVB 10 ay	24	5	21%	10	6	60%
FDT+İVB ve İVB	36	8	22%	42	26	62%

Buna göre baskın klasik KNV'lerde İVB tedavisi alan 12 gözün 3'üne (%25) ek enjeksiyon yapıldı. FDT+İVB tedavisi alan 24 gözün 5'ine ek enjeksiyon yapıldı (%21). Yapılan tedaviden bağımsız toplamda 36 gözün 10'una (%22) ek enjeksiyon yapıldı.

Gizli KNV'lerde İVB tedavisi alan 32 gözün 20'sine (%63) ek enjeksiyon yapıldı. FDT+İVB tedavisi alan 10 gözün 6'sına (%60) ek enjeksiyon yapıldı. Yapılan tedaviden bağımsız toplamda 42 gözün 26'sına (%62) ek enjeksiyon yapıldı .

Tablo 4.17.'de tedavi gruplarına göre ek enjeksiyon sayıları görülmektedir. Tedavi gören 78 gözün (%100) 34'üne (%43.5) ek enjeksiyon yapıldı. Buna göre 15 göze 1 enjeksiyon (%18), 4 göze 2 enjeksiyon (%5), 11 göze 3 enjeksiyon (%13), 5 göze 4 enjeksiyon (%6), 1 göze 5 enjeksiyon (%1.5) yapıldı.

Tedavi protokolü gereği 3 ardışık doz da hesaba katıldığında FDT+İVB tedavi grubunda kişi başına düşen ort. enjeksiyon sayısı 3.7 iken İVB grubunda 4.0 olarak bulundu. Baskın klasik KNV'lerde % 21-25 oranında ek enjeksiyon yapılırken Gizli KNV'lerde bu oranın %61-63'e çıktığı görüldü.

Tablo 4.17. Tedavi Gruplarına Göre Ek Enjeksiyon Sayıları

Ek Enjeksiyon Sayısı n	FDT+İVB		İVB		TOPLAM	
	Göz n	%	Göz n	%	Göz n	%
1	5	%6	10	%12	15	%18
2	0	%0	4	%5	4	%5
3	7	%9	4	%5	11	%13
4	2	%2.5	3	%4	5	%6
5	0	%0	1	%1,5	1	%1,5

Tablo 4.18'de tedavi grupları ve lezyon tipine göre ek enjeksiyonların dağılımı gösterilmektedir. Baskın klasik KNV'lerde FDT+İVB tedavisi alan grupta ek enjeksiyon yapılan 5 göze toplam 14 enjeksiyon yapıldı, göz başına 1-4 enjeksiyon aralığında ort. 2.8 ± 1.1 olarak bulundu. İVB tedavisi alan grupta 3 göze toplam 5 enjeksiyon yapıldı, ort. 1.66 ± 0.57 olarak bulundu. 8 göze toplam 19 enjeksiyon ort 2.38 ± 1.06 olduğu görüldü.

Gizli KNV'lerde FDT+İVB tedavisi alan grupta ek enjeksiyon yapılan 6 göze toplam 12 enjeksiyon yapıldı. Göz başına 1-3 enjeksiyon aralığında ort. 1.2 ± 1.31 enjeksiyon yapıldı. İVB tedavisi alan grupta 20 göze 46 enjeksiyon yapıldı. Göz başına 1-5 enjeksiyon aralığında ort 1.39 ± 1.56 idi. Toplamda 26 göze 58 enjeksiyon 1-5 enjeksiyon aralığında ort 2.23 ± 1.31 olarak bulundu. FDT+İVB tedavi grubunda olan iki hastanın takiplerinde yeni KNV görülmesi üzerine tekrar FDT+İVB kombine tedavisi uygulandı.

Tablo 4.18. Tedavi Grupları ve Lezyon Tipine Göre Ek Enjeksiyonların Dağılımı

	Baskın klasik KNV			Gizli KNV		
	FDT+İVB 10 ay n=24	İVB 10 ay n=12	FDT+İVB ve İVB n=36	FDT+İVB 10 ay n=10	İVB 10 ay n=32	FDT+İVB ve İVB n=42
Ek Enj. Alan Göz n	5	3	8	6	20	26
Ek Enjeksiyon Alan Göz %	21%	25%	22%	60%	63%	62%
Toplam Ek Enjeksiyon n	14	5	19	12	46	58
Göz başına düşen enjeksiyon ort.	$2,80\pm 1,10$	$1,66\pm 0,57$	$2,38\pm 1,06$	$2,00\pm 1,10$	$2,30\pm 1,38$	$2,23\pm 1,31$

Tablo 4.19'da ek enjeksiyon yapılan hastalarda OKT bulguları gösterilmektedir.

Tablo 4.19. Ek Enjeksiyon Yapılan Hastalarda OKT Bulguları

	Baskın Klasik	Gizli	p değeri
İVB İLK	$330,50\pm 57,40$	$333,40\pm 110,10$	$p=0,931$
İVB 4 ay	$267,20\pm 54,50$	$292,90\pm 116,20$	$p=0,467$
İVB 10 ay	$269,40\pm 77,20$	$295,40\pm 97,00$	$p=0,409$
FDT+İVB İLK	$357,90\pm 96,10$	$295,10\pm 56,50$	$p=0,064$
FDT+İVB 4 ay	$266,00\pm 76,30$	$248,70\pm 43,70$	$p=0,508$
FDT+İVB 10 ay	$255,60\pm 61,20$	$262,90\pm 66,70$	$p=0,760$

Lezyon tiplerine göre tedavi gruplarının OKT üzerine etkileri değerlendirildiğinde baskın klasik KNV'lerde FDT+İVB tedavi grubunda tedavi öncesi OKT makula kalınlığı 250-605µm aralığında(ort. 357.9±96.1µm), 4. ayda 205-500µm aralığında (ort. 266±76.3µm), 10. ayda 196-375µm aralığında (ort. 255.6±61.2µm) idi. İVB tedavi grubunda alan grupta tedavi öncesi OKT makula kalınlığı 260-450µm aralığında(ort.330.5±57.4µm), 4 ayda 201-345µm aralığında (ort. 267.2±54.5µm), 10. ayda 200-302µm aralığında (ort. 269.4±77.2 µm) idi. FDT+İVB tedavi grubunda, OKT makula kalınlıkları lezyon tiplerine göre kıyaslandığında p değerleri sırasıyla; tedavi öncesi (p=0.064), 4 ayda (p=0.508) ve 10. aydaki (p= 0.760) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Gizli KNV'lerde FDT+İVB tedavi grubunda tedavi öncesi OKT makula kalınlığı 215-380µm aralığında (ort.295.1±56.5µm), 4 ayda 230-300µm aralığında (ort. 248.7±43.7µm), 10 ayda 221-373µm aralığında (ort.262.9±66.7µm) olarak bulundu. İVB tedavi grubunda tedavi öncesi OKT makula kalınlığı 230-764 µm aralığında(ort. 333.4±110.1µm), 4. ayda 205-840µm aralığında (ort. 292.9±116.2µm), 10. ayda 205-570µm aralığında (ort. 295.4±97µm) idi. İVB tedavi grubunda, OKT makula kalınlıkları lezyon tiplerine göre kıyaslandığında p değerleri sırasıyla; tedavi öncesi (p=0.931), 4. ayda (p=0.467) ve 10. ayda p=0.409 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

4.6. Fundus Bulguları

Tablo 4.20'de tedavi öncesi ve sonrasında lezyonların özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.20. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Lezyonların Özellikleri.

	Tedavi öncesi n=78 (%100)		Tedavi sonrası n=78 (%100)	
	FDT+İVB n=34 (%43.5)	İVB n=44 (%56.5)	FDT+İVB n=34 (%43.5)	İVB n=44(%56.5)
Atrofi	8 %10	7 %9	12 %15	22 %28
Fibrozis	8 %10	10 %13	25 %32	24 %31

KNV ile birlikteliği olan RPE atrofileri ve subretinal fibrozis varlığı incelenmiştir. Tedavi öncesinde RPE atrofisi görülme oranının her iki tedavi grubunda benzer olduğu görüldü. On aylık tedavi sonunda RPE atrofisi ve subretinal fibrozis yüzdesinde artış olduğu gözlemlendi. Ki kare testi ile tedavi öncesinde RPE atrofisi ve subretinal fibrozis grubu karşılaştırıldığında $p=0,874$, tedavi sonrası iki grup kıyaslandığında $p=0,233$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.21’de tedavi öncesi fibrozis birlikteliğine göre KNV’lerin görme keskinliği değişimi görülmektedir. Buna göre lezyon tipi ve yapılan tedaviden bağımsız olarak KNV’lerin subretinal fibrozis birlikteliğini inceleyecek olursak tedavi öncesinde 60 göz fibrozis içermezken 18 gözde fibrozis komponenti bulundu. Subretinal fibrozis komponenti olan KNV’lerin görme keskinliği ort. $1,32\pm 0,36$ LogMAR, olmayan grupta ise görme keskinliği ort. $1,03\pm 0,38$ LogMAR olarak bulundu. Subretinal fibrozisi olmayan gözler ile fibrozis olanlar arasında görme keskinliği açısından çok anlamlı bir fark olduğu görüldü (tedavi öncesi $p=0.006^{**}$, 10.ayda $p=0.007^{**}$).

Tablo 4.21. Tedavi Öncesinde Fibrozis Komponentine Göre KNV’lerin Görme Keskinliği Değişimi

	Tedavi öncesinde		P değeri
	Fibrozis yok n=60	Fibrozis var n=18	
Başlangıç Görme Keskinliği	1,03±0,38	1,32±0,36	P=0,006**
10.aydaki Görme Keskinliği	0,95±0,40	1,23±0,35	P=0,007**
	P=0,346	P=0,763	

Tablo 4.22’de tedavi sonunda fibrozis komponentine göre KNV’lerin görme keskinliği değişimi görülmektedir. Buna göre tedavi öncesinde 18 gözde subretinal fibrozis izlenirken tedavi seyriyle bu rakamın 49 göze çıktığı gözlemlendi. Tedavi sonunda görme keskinliği fibrozis olmayan grupta (n=29 göz) ort. $0,86\pm 0,36$ LogMAR, fibrozis içeren grupta (n=49 göz) ise ort. $1,10\pm 0,40$ LogMAR olarak bulundu. p değeri $0,008^{**}$ idi, istatistiksel olarak çok anlamlı bir fark vardı.

Tablo 4.22. Tedavi Sonunda Fibrozis Komponentine Göre KNV’lerin Görme Keskinliği Değişimi

	Fibrozis Yok n=29	Fibrozis Var n=49	p Değeri
Tedavi Sonrası Görme Keskinliği	$0,86\pm 0,36$	$1,10\pm 0,40$	$0,008^{**}$

Tablo 4.23’de tedavi öncesi atrofi komponentine göre KNV’lerin görme keskinliği değişimi görülmektedir. Buna göre lezyon tipi ve yapılan tedaviden bağımsız olarak KNV’lerin subretinal fibrozis birlikteliği inceleyecek olursak tedavi öncesinde 53 göz RPE atrofisi içermezken 25 gözde atrofi komponenti bulundu. RPE atrofi komponenti olan KNV’lerin görme keskinliği ort. $1,08\pm 0,42$ LogMAR, olmayan grupta ise görme keskinliği ort. $1,14\pm 0,34$ LogMAR olarak bulundu. İki grup kendi aralarında incelenecek olursa tedavi öncesinde $p=0,530$ ve 10. ayda $p=0,145$ idi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.23. Tedavi Öncesi Atrofi Komponentine Göre KNV’lerin Görme Keskinliği Değişimi

	Tedavi Öncesinde		
	Atrofi Yok n=53	Atrofi Var n=25	p Değeri
ilk	$1,08\pm 0,42$	$1,14\pm 0,34$	$p=0,530$
10.ay	$0,97\pm 0,42$	$1,11\pm 0,35$	$p=0,145$
	$p=0,306$	$p=0,947$	

Tablo 4.24’de tedavi sonunda RPE atrofisi birlikteliğine göre KNV’lerin görme keskinliği değişimi görülmektedir. Buna göre tedavi sonunda 44 gözde atrofi izlenmezken 34 gözde atrofi olduğu görüldü. Görme keskinliği atrofi olmayan grupta ort. $1,03\pm 0,41$ LogMAR, atrofi içeren grupta ise ort. $0,99\pm 0,40$ LogMAR olarak bulundu. p değeri 0,657 idi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.24. Tedavi Sonunda Atrofi Komponentine Göre KNV’lerin Görme Keskinliği Değişimi

	Atrofi Yok n=44	Atrofi Var n=34	p Değeri
Tedavi Sonrası Görme Keskinliği	1,03±0,41	0,99±0,40	p=0,657

4.7. Fundus Anjiografi Bulguları

Tablo 4.25’te orta ve çok sızıntısı olan grup, Tablo 4.26’da ise sızıntısı olmayan veya az olan gruba ait fundus anjiografi bulguları görülmektedir.

Tablo 4.25. Fundus Anjiografi Bulguları (Orta ve Çok Sızıntısı Olan Grup)

Takip Süresi	sızmanın ilerlemesi (ÇOK)						orta derecede sızma					
	Baskın Klasik			Gizli			Baskın Klasik			Gizli		
	Göz n	Sızıntı Çok Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Çok Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Orta Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Orta Olan Göz n	%
FDT+ İVB 4 ay	24	1	4,17%	10	3	30%	24	4	17%	10	3	30%
FDT+ İVB 10 ay	24	1	4,17%	10	0	0%	24	2	8%	10	5	50%
İVB 4 ay	12	0	0,00%	32	0	0%	12	2	17%	32	7	22%
İVB 10 ay	12	0	0,00%	32	2	6%	12	0	0%	32	3	9%

Buna göre baskın klasik KNV'lerde FDT+İVB tedavi grubunda FA'da sızıntı olmaması, az bir sızıntı olması, orta derecede sızıntı olması ve sızıntının artması olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; 4. ayda %46 (11 Göz), %33 (8 Göz), %17 (4 Göz), %4.17 (1 Göz). 10. ayda %75 (18 Göz), %13 (3 Göz), %8 (2 Göz), %4.17 (1 Göz) olarak bulundu. Baskın klasik KNV'lerde İVB tedavi grubunda FA'da sızıntı olmaması, az bir sızıntı olması, orta derecede sızıntı olması ve sızıntının artması olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; 4 ayda %50 (6 Göz), %33 (4 Göz), %17 (2 Göz), %0. 10 ayda %83 (10 Göz), %17 (2 Göz), %0, %0 olarak bulundu. Gizli KNV'lerde FDT+İVB tedavi grubunda FA'da sızıntı olmaması, az bir sızıntı olması, orta derecede sızıntı olması ve sızıntının artması olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; 4 ayda %30 (3 Göz), %10 (1 Göz), %30 (3 Göz), %30 (3 Göz). 10 ayda %30 (3 Göz), %20 (2 Göz), %50 (5 Göz), %0 olarak bulundu. Gizli KNV'lerde İVB tedavi grubunda FA'da sızıntı olmaması, az bir sızıntı olması, orta derecede sızıntı olması ve sızıntının artması olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; 4. ayda %53 (17 Göz), %25 (8 Göz), %22 (7 Göz), %0, 10. ayda %66 (21 Göz), %19 (6 Göz), %9 (3 Göz), %6 (2 Göz) olarak bulundu.

Tablo 4.26. FA Bulguları (Sızıntısı Olmayan veya Az Olan Grup)

Takip Süresi	Az derecede sızma						Sızma olmaması					
	Baskın Klasik			Gizli			Baskın Klasik			Gizli		
	Göz n	Sızıntı Çok Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Çok Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Orta Olan Göz n	%	Göz n	Sızıntı Orta Olan Göz n	%
FDT+ İVB 4 ay	24	8	33%	10	1	10%	24	11	46%	10	3	30%
FDT+ İVB 10 ay	24	3	13%	10	2	20%	24	18	75%	10	3	30%
İVB 4 ay	12	4	33%	32	8	25%	12	6	50%	32	17	53%
İVB 10 ay	12	2	17%	32	6	19%	12	10	83%	32	21	66%

5. TARTIŞMA

YBMD 50 yaşın üzerindeki kişilerde yaygın olarak görülen geri dönüşümsüz, ciddi santral görme kaybıyla sonuçlanan makula hastalığıdır. 15 yıl içinde hastalık prevalansının ikiye katlanacağı öngörülmektedir. Görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı derecede artmaktadır (1-3). Mevcut tedaviler görme keskinliğini korumak yönündedir. FDA onayı almış FDT, vitre içi pegaptanib ve ranibizumab uygulanmakta olan tedavilerdir. Günümüzde KNV tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır. FDT ile direkt olarak lezyon, anti-VEGF ajanlar ile de anjiogenik siklusun tedavisi hedeflenmektedir.

Vertoporfirin ile FDT, FDA'ın KNV tedavisi için onayladığı ilk farmakolojik ajandır. TAP (Treatment of AMD with Photodynamic therapy) çalışmasında 3 sıradan az görme kaybı %59 oranında, VIP çalışmasında %45 ve placebo grubunda ise %32 olarak bildirilmiştir. FDT, YBMD'da hastalığın doğal seyrine göre şiddetli görme kayıplarını %50 oranında azaltmaktadır (55,64).

FDT, tedavi bölgesindeki koryokapillariste oklüzyona yol açmaktadır. Retinanın alt tabakalarının beslenmesi koryokapillaristen difüzyon yoluyla olmaktadır. Hipoksik kalan retina bölgesinden HIF aracılı olarak, VEGF'in mRNA düzeyi ekspresyonunda artış görülmekte ve VEGF hücre dışı bölgede artmaktadır. VEGF artışına bağlı vasküler permeabilite artışı, anjiogenezin uyarılması, hücre proliferasyonu, migrasyon ve doku faktörlerinin uyarılması gerçekleşir. FDT tedavisindeki erken retina altı sıvı artışı RPE hasarına yol açabilir. FDT, tedavi sonrası hızlı bir şekilde KNV kapanmasını tetikler. Ancak VEGF artışı KNV'nin yeniden proliferasyona sebep olabilir. Bu sebepten dolayı tekrarlanan FDT'ler retina ve koryokapillariste birikici bir hasara yol açabilir (140). Sonuçta görme keskinliğinde düşüş görülebilir. Günümüzde FDT anti-VEGF ile kombine tedavilerde kullanılmaktadır.

Pegaptanibin etkinlik ve güvenilirliğin araştırıldığı VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) çalışmasında 6 haftada bir yapılan vitreus içi enjeksiyonlarla 3 sıradan az görme keskinliği kaybı oranı %70 olarak bulunmuştur. KNV tedavisindeki yararlı etkisinin 2.yılda da devam ettiği

görülmüştür. Birinci yıldan sonra Pegaptanib'in kesildiği grupta 2. yılda görme keskinliği azalmıştır (89).

Ranibizumab'ın etkinlik ve güvenilirliğin araştırıldığı MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) çalışmasında 2 yıl boyunca ayda bir enjeksiyon tekrarlanmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda 3 sıradan daha az görme kaybı %93, 2. yıl sonunda ise %91 olarak bulunmuştur (137).

FDT ile 2 farklı doz Intravitreal Ranibizumab'ın (IVR) karşılaştırıldığı ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında 3 sıradan az görme kaybı oranları; FDT grubunda %64, 0.3mg ranibizumab grubunda %94 ve 0.5mg ranibizumab grubunda %96 olarak bulunmuştur (138).

FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne[R] to Evaluate Safety) çalışmasında hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış birinci gruba FDT, ikinci gruba ise FDT ile kombine IVR tedavisi verilmiştir. Birinci yılda FDT grubunda 3 sıradan az görme kaybı oranı %68, FDT+IVR grubunda ise %90 olarak bulunmuştur. 2.yılda FDT grubunda %75 ve FDT+IVR grubunda ise %87,6 olduğu bulunmuştur. Görme keskinliklerinde; FDT+IVR grubunda 4,6 sayılık artış ve FDT grubunda 7,8 sayılık bir azalma görülmüştür (119).

PrONTO çalışmasında (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis) ardışık 3 doz IVR'yi takiben OKT kontrollerine göre ek enjeksiyon kararı verilmiştir. Buna göre yıllık enjeksiyon ortalaması 5,3 olarak bulunmuştur. Görme keskinliğinde ilk 3 ay içinde bir artış görülmüş ve bu artış 12 ay boyunca korunmuştur. Görme keskinliği ortalama 9 sayı artmıştır (139).

PIER çalışmasında ardışık 3 doz IVR'ı takiben 3 ayda bir enjeksiyona devam edilmiştir. Birinci yılda görme keskinliği korunma oranları 0,3 mg IVR grubunda 83%, 0,5 mg IVR grubunda 90% ve sham grubunda 49% olarak bulunmuştur. OKT makula kalınlıklarında; sham grubunda 20 µm, 0,3 mg IVR grubunda 60 µm ve 0,5 mg grubunda 90 µm bir düşüş görülmüştür. İlk 3 doz sonrası ulaşılan maksimum görme keskinliği korunamayıp başlangıç görme değerlerine dönüş görülmüştür. Kontrol grubunda ise sürekli bir düşüş izlenmiştir (112).

78 göze ait KNV'lerin ilk fundus muayenesinde subretinal fibrozisi olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldığında; tedavi öncesi ve sonrasında görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Birçok araştırmada subretinal fibrozisli hastaları, görme keskinliği üzerindeki belirgin etkisinden dolayı çalışma dışı bırakmaktadır. Çalışmamızda subretinal fibrozisin tedavi sonunda görme keskinliğini nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık. Tedavi sonunda fibrozisi olan ve olmayan hastaların görme keskinlikleri kendi aralarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. RPE beslenmesi koryokapillaristen diffüzyonla olmaktadır. Subretinal alanda inflamasyon sonrası gelişen bir fibrozis dokusu, RPE'ne ciddi hasar verir.

YBMD'da kombine tedavinin (FDT+vitreus içi anti-VEGF ilaç uygulaması) amacı, 3 ayda bir yapılması gereken FDT'nin olası komplikasyonlarını önlemek için uygulama sıklığını azaltmak ve 4-6 haftalık aralarla yapılan vitreus içi enjeksiyon sayısını düşürmektir. Çalışmamızda FDT ile kombine İVB uygulaması ve İVB uygulamasının etkinliği araştırıldı. Ülkemizde off label olarak bevacizumab tedavisi sağlık bakanlığı izni ve bilgisi ile birçok merkezde yapılmaktadır.

Çalışmamızda; kombine tedavi alan 34 göz ile İVB tedavisi alan 44 gözün tedavi sonrası sonuçlarını, lezyon tiplerini, makula kalınlıklarını ve görme keskinliklerini değerlendirdik. İVB ve FDT+İVB gruplarında tedavi sonunda görme keskinlikleri bakımından tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Lezyon tipleri bakımından karşılaştırıldığında, kombine tedavi grubunun daha çok baskın klasik, İVB grubunun ise gizli KNV'den oluştuğu görüldü. Bunun nedeni klasik lezyonların tedavisinde FDT'nin kanıtlanmış etkinliğinin olmasıydı (145).

Çalışmamızın FDT+İVB grubunda tedaviden sonra görme keskinliği korunma oranları; 4. ayda %82, 10. ayda %77 olarak bulundu. OKT makula kalınlıklarında 4.ayda 78.5 µm, 10 ayda 81.6 µm bir azalma gözlemlendi. Kişi başına düşen enjeksiyon sayısı 3.7 olarak bulundu.

Tedavi sonunda FDT+İVB grubunda 3 sıra ve üzeri görme keskinliği kaybı oranı %20, görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde artış görülen hastalar %47 ve 0-3 sıra arasında görme keskinliğinde değişim görülme oranı %32 idi.

FDT+İVB tedavisi sonunda YGK grubunda 2 gözde 3 sıra ve üzerinde görme keskinliği kaybı görülürken, DGK grubunda 6 gözün görme keskinliğinde 3 sıra ve üzeri artış görüldü.

OKT santral makula kalınlığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki incelendiğinde; 4. ayda OKT'de hızlı düşüş ve görme keskinliğinde hızlı bir artış gözlenirken 10. ayda bu oranların korunduğu gözlendi. Bu MARINA ve ANCHOR çalışmalarında da benzer bulunmuştur (137-139).

FDT+İVB grubu için karşılaştırılabilecek en yakın klinik araştırma FOCUS çalışmasıdır. FOCUS çalışmasında sadece klasik ve baskın klasik KNV'ler dahil edilmiştir. Tedavi protokolümüzde 10. ayda kişi başına düşen ort. enjeksiyon sayısı 3.7 iken FOCUS'ta 1. yılda 10.9'dur. Anti VEGF ajan Bevacizumab'a karşı ranibizumab'dır. FOCUS'ta 3 sıradan az görme kaybı %90.5, çalışmamızda ise %80 olarak bulundu (119).

Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda FDT+İVB kombine tedavisi, tedavi sonrasında görme keskinliğinde 1-3 sıralık artış ve OKT makula kalınlıklarında 60-174 μm 'luk bir azalma gözlenmiştir. Kişi başına düşen enjeksiyon sayıları 1.9-2'dir (102,107-110,113-114).

İVB grubunda tedaviden sonra görme keskinliği korunma oranları; 4. ayda %72, 10. ayda %70 olarak bulundu. OKT makula kalınlıklarında 4.ayda 46.7 μm , 10 ayda 46.7 μm 'luk bir azalma gözlendi. Kişi başına düşen enjeksiyon sayısı 4.0 olarak bulundu.

Tedavi sonunda İVB grubunda 3 sıra ve üzeri görme keskinliği kaybı oranı %23, görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde artış görülen hastalar %23 ve 0-3 sıra arasında görme keskinliğinde değişim görülme oranı %54 idi.

İVB tedavisi sonunda YGK grubunda 15 göz 3 sıra ve üzerinde görme keskinliği kaybı görülürken, DGK grubunda 9 göz görme keskinliğinde 3 sıra ve üzeri artış görülmüştür. Kombine tedavide YGK ve DGK gruplarına ait gözler tedavi öncesi ve sonrasında görme keskinliklerinin koruduğu görüldü. İVB tedavisinde YGK ve DGK gruplarına ait gözlerin tedavi öncesi ve sonrasında görme keskinliklerinin değiştiği görüldü. Ancak literatürde başlangıç görme keskinliklerine göre hastaları gruplandıran ve tedavi sonunda grupların istatistiksel olarak değerlendiren başka bir yayına rastlanmadı.

OKT santral makula kalınlığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki incelendiğinde; 4. ayda OKT’de hızlı düşüş ve görme keskinliğinde hızlı bir artış gözlenirken 10. ayda makula kalınlıkları korunurken görme keskinliğinde başlangıç değerine gerileme gözlemlendi. Bu PIER çalışmasında da benzer bulunmuştur. Makula kalınlığının azalması karşın RPE fonksiyon bozukluğu, atrofisi, subretinal fibrozis gelişimi görme keskinliğini belirleyen faktörler olduğu savunulmuştur (112).

Literatürde yayınlanan ilk İVB uygulaması, daha önce çok sayıda tedavi almasına rağmen görme keskinliği kaybı gelişen 63 yaşında bayan hastaya aittir. 1.0 mg İVB uygulanıp 1. hafta ve 4. hafta sonuçları bildirilmiştir. İVB tedavisi öncesi görme keskinliği 20/400 iken 1. ve 4. haftada 20/125 olarak bulunmuş. OKT makula kalınlıklarında ise tam bir resolüsyon görüldüğü bildirilmiştir (134).

İVB grubu PrONTO çalışmasına benzerdir. Her iki çalışmada da anti-VEGF tedavi 3 ardışık doz olarak kullanılıp sonrasında OKT kriterlerine göre ek enjeksiyon uygulamaları yapılmıştır. 3 ardışık doz uygulaması MARINA ve ANCHOR gibi geniş serili, randomize çalışmalarda anti-VEGF tedavilerde maksimum görme keskinliği’ne 3. dozdan sonra ulaşıldığı belirtilmiştir. Görme keskinliği sınırlayan faktör ise retinal sıvının resorpsiyonuyla beraber RPE atrofisi varlığı, subretinal fibrozis varlığıdır. Anti-VEGF ajan olarak PrONTO çalışmasında ranibizumab çalışmamızda ise bevacizumab kullanılmıştır. PrONTO çalışmasının çalışmamızdan en önemli farkı tedavi öncesi KNV ile birlikte atrofi ve fibrozisi olan hastalar araştırmaya alınmazken biz tüm YBMD’ye bağlı KNV’leri dahil ettik. PrONTO çalışmasında görme keskinliği korunma oranı %82.5 iken bizim çalışmamızda %70 olarak bulunmuştur (aynı oran MARINA ve ANCHOR’da sırasıyla %71.3 ve %77.7 idi.). PrONTO çalışmasında görme keskinliğinde 10.8 harflik bir artış görülmüştür, çalışmamızda başlangıç görme keskinliği korundu. Görme keskinliğindeki fark kullanılan ajandan ötürü değil de tedaviye başlama kriterlerindeki farktan kaynaklanmaktadır diye yorumlandı. Çünkü tedavi öncesi KNV ile birlikte atrofi ve fibrozis varlığı görme keskinliği’ni istatistiksel olarak anlamlı olarak etkilemektedir. PrONTO çalışmasında kişi başına düşen enjeksiyon sayısı 5.6 iken çalışmamızda ise 4.0 olarak bulunmuştur. PrONTO çalışmasında başlangıç OKT makula kalınlığı 394 µm, tedavi sonunda 204 µm, çalışmamızda 333 µm ve 286 µm idi (137-139,140).

Literatürdeki diğer İVB çalışmalarında tek doz uygulayıp sonuçlarının yayınlanması ya da OKT takiplerine göre yeniden tedaviler uygulamak şeklindedir. En uzun 1 yıllık sonuçları bildiren çalışmalar mevcuttur. Genelde İVB tedavisi çalışmamızda olduğu gibi mevcut tedavilere iyi cevap vermeyen YBMD'ye bağlı KNV'lere uygulanmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda kontrol grubunun görme keskinliği korunma oranı %18 olarak bulunmuştur (55).

Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda İVB, tedavi öncesine göre tedavi sonrası görme keskinliğinde 1-4 sıralık artış (%85 oranında görme keskinliğinde korunma) ve OKT makula kalınlıklarında 67-174 µm'luk bir azalma gözlenmiştir (102-104, 106, 111, 118, 120-124,135). Kişi başına düşen enjeksiyon sayıları ort.1.69 ile 3.6 arasındadır (104, 106, 135).

Bevacizumab'ın intravitreal kullanım dozunu 1-2,5 mg arasında bildiren çalışmalar mevcuttur. IBeNA çalışmasında YBMD'ye bağlı KNV'si olan 45 hasta 3 eşit gruba ayrılmış ve gruplara sırasıyla 1,0 mg, 1,5 mg ve 2,0 mg dozlarında tek sefere mahsus İVB uygulanmıştır. Hastalar 1'inci, 6'ıncı ve 12'inci haftalarda toksisite ve komplikasyon yönünden incelenmiştir. Sonuçta tek doz İVB uygulaması iyi tolere edilen lokal ve sistemik yan eki göstermeyen bir tedavi olarak bulunmuştur (95). Çalışmamızda vitre içine 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yaptık.

Yapılan tüm çalışmalarda anti VEGF tedaviler retina altı sıvı ve makula ödeminde hızlı bir düzelme sağlamakta ancak KNV'yi tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Sadece VEGF inhibisyonu devam ettiği sürece KNV sessiz (uykuda) kalmaktadır. Bu da İVB tedavisi ile FDT karşılaştırıldığında tedavi sonrası GLD düzeylerinde FDT'ye göre hızlı bir düşüş görülmemesinin sebebi olabilir diye düşünülmektedir (120).

Bevacizumab var olan KNV üzerine bir etki gösterememekte ancak VEGF'in sebep olduğu ödem ve yeni damar oluşumlarını inhibe etmektedir. Böylece KNV'nin büyümesi engellenmektedir. Ancak kronisite denilen bir kavram üzerinde durulmaktadır. Kronik lezyonlarda tedaviye cevap olmakla birlikte erken dönemde nüksler görülmekte, tedavi sayısı ve süresi belirgin olarak uzamaktadır. Ranibizumab için bildirilen 24 enjeksiyonluk seriler mevcuttur. Bevacizumab'ın böylesi uzun tedavilerde retina ve koroid damarları üzerine etkisi ne olacaktır bilinmemektedir (120).

YBMD'de tedavi öncesinde tam bir oftalmolojik muayene, OKT ve FA yapılır. KNV'nun durumu ve klinik yaklaşım yapılacak tedavi kriterlerini belirlemektedir. Lezyon tipi ve karakteristiğine göre hangi tedavinin uygulanacağı konusunda bir konsensus mevcut değildir. Genel olarak yaklaşım; ektrafoveal KNV'lerde argon lazer fotokoagülasyonu ve FDT, klasik-baskın klasik ve aktivitesi yüksek gizli KNV'lerde FDT ile kombine anti-VEGF tedaviler, YBMD'ye bağlı tüm KNV'lerde ise monoterapi olarak anti-VEGF tedaviler uygulabileceği şeklindedir. Anti VEGF'lerin uygulama tekrarları bakımından görüş birliği yoktur. Anti-VEGF tedaviler aylık enjeksiyon protokolleri ya da OKT kontrollerine göre enjeksiyon tekrarı şeklinde yapılabilmektedir. Çünkü OKT, FA ve muayene bulgularına göre çok daha erken nüksleri göstermektedir. PrONTO çalışması ve yaygın olarak İVB uygulamalarında OKT ile takip edilip gerektiğinde tedavi uygulayarak ardışık enjeksiyonların getirdiği maddi ve iş yükünü ayrıca yan etki profilini azaltmak hedeflenmektedir (126). Biz de çalışmamız da bu protokole uygun olarak baskın klasik KNV'lere kombine tedavi, gizli KNV'lere ise İVB tedavisi uyguladık. İki grup içerdiği gözler bakımından homojen değildi. Bu nedenle gruplar arasında istatistiksel analiz yapılmadı. Gruplar birbirinden bağımsız olarak, tedavilerin etkinlik ve güvenilirliği incelendi. Üç ay ardışık, standart enjeksiyondan sonra aylık takiplerle gereği halinde enjeksiyon uygulandı. Buna göre FDT+İVB grubunda enjeksiyon sayısı ortalama 3.7, İVB grubunda ise 4.0 olarak bulundu. Literatürde de enjeksiyon sayısı değişik çalışmalarda FDT+İVB kombine tedavilerinde 1.9-2 ve İVB çalışmalarında 1.69-3.6 olarak bulunmuştur.

İnsandaki bevacizumabın yarılanma ömrü 21 gün olarak belirlenmiştir. 2 insan gözünde yapılan çalışmada İVB enjeksiyonunu takiben 3 gün sonra vitrektomi yapılmış, alınan vitreus örneğinde bevacizumaba rastlanmamıştır. Bevacizumabın yarılanma ömrü daha uzun olduğundan sistemik yan etkisinin daha fazla olacağı öngörülebilir. Klinik incelemelerden diyabetik retinopatili gözlerde tek göze yapılan İVB'nin diğer gözde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bevacizumab antikor molekülünün tamamını, Fc parçasını da içermektedir. Teorik olarak bevacizumab VEGF'i bağlayarak KNV'de kompleman kaskatını aktive eder. Ancak yapılan histopatolojik çalışmalarda İVB sonrasında çıkarılan KNV'lerde çok zayıf bir

inflamasyon görülmüştür. Farklı bir görüşe göre de Fc parçası immün hücrelerle etkileşime girebilir ve immün inhibisyon sağlayabilir.

İVB uygulaması birçok oküler ve sistemik yan etki potansiyeli taşımaktadır. Yapılan yan etki çalışmaları; 1.455 adet İVB enjeksiyonluk çalışmada %0,8'inde RPE rüptürü (ciddi PED'li olgularda daha sık) görülmektedir (128). 24 tavşan gözünde İVB öncesi ve sonrasında VEP ve ERG yapılmış ve aralarında fark gözlenmemiş ancak elektron mikroskopisinde fotoreseptörlerde mitokondrial hasar ve apoptotik ekspresyon görülmüştür (129). İVB tedavisi öncesi, 1 hafta, 6 hafta ve 12.haftada ERG ölçümlerinin yapıldığı bir çalışmada ise; dalgalanmalar normal varyasyon içinde kabul edilmiştir (130). 3 doz İVB enjeksiyonunu takiben makular translokasyon cerrahisi yapılan bir hastada cerrahi sonrası histopatolojik incelemede geniş fibrotik koroid, düzensiz Bruch membranı ve avasküler RPE proliferasyonu görülmüştür (131). İVB enjeksiyonunu takiben 2. günde ağrısız, infeksiyöz endoftalmi görülen iki hastaya pars plana vitrektomi ve intravitreal antibiyotik uygulanmış. Kültürlerinde Gram pozitif kuagulaz negatif stafilokok üremiştir (132). 7113 İVB enjeksiyonunda infeksiyöz endoftalmi oranı %0,01 olarak bulunmuştur (133). İlacın kolorektal Ca nedeniyle kullanımında bildirilen yan etkiler tromboembolik olay, hipertansiyon, burun kanaması, hemoptizi, proteinüri ve gecikmiş yara iyileşmesi olarak belirtilmiştir. Kolorektal Ca için 5 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Göz için ise maksimum 2,5 mg kullanılmakta ve direkt olarak KNV hedef alınmaktadır. Monoklonal antikor olan bevacizumab VEGF ile bağlanarak (antijen-antikor kompleksi oluşarak) sistemik dolaşımdaki etkisi de azalmış olur. Çalışmamızda oküler ve sistemik yan etki görülmedi.

Geniş, randomize, kontrollü vaka serileri olan çalışmalar FDT+İVB'nin etkinlik, güvenilirlik ve uzun dönem tedavisindeki yeri için gereklidir.

AntiVEGF ilaçlar YBMD'nunda giderek artan yaygınlıkta kullanılmaktadır. Tedavide hangi antiVEGF ilacın (ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sodyum) daha etkili olduğu ve PDT+antiVEGF tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için geniş, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bressler SB. Defining the Prevalence of AMD and Investigating Racial Differences Prevalence rates and racial differences in AMD can help guide the development of screening and treatment policies. *Retina Today* 2007;5:10.
2. Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness *Am J Ophthalmol* 1998;125:90-93.
3. University Eye Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67:609-616.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
5. Spaide R. Etiology of late-age-related macular disease. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz- Mercado H, Jager RD, Yasuo Tano, editors. *Age-Related macular Degeneration A Comprehensive Textbook*. USA:Philadelphia;Lippincott Williams& Wilkins;2006.p.23-35 .
6. Kolb, H. The neural organization of the human retina. In "Principles and Practices of Clinical Electrophysiology of Vision" In Eds. Heckenlively, J.R. and Arden, G.B. Mosby Year Book Inc. , St. Louis, pp. 1991:25-52.
7. Age Related Eye Disease Study Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-2232.
8. Bressler SB Maguire MG Bressler NM Fine SL. The Macular Photocoagulation study grup the relationship of drusen and abnormalaties of RPE to the prognosis of ARMD. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.

9. Algvare PV, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss? *Acta Ophthalmol Scand*, 2003;81: 427–429.
10. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:411–431.
11. Bok D. Evidence for an inflammatory process in age related macular degeneration gains new support. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102:7053–7054.
12. Bressler N, Silva JC, Bressler SM, Fine SL. Clinicopathologic of drusen and retina pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. *Retina* 1994;14:130-142 .
13. Gren WC, Mc Donnell P, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
14. Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration Natural History and Treatment Outcomes. *Retina* 2005;25:1065–1084.
15. Novak JZ. Age related macular degeneration pathogenesis and therapy *Pharmalogical Reports*. 2006;58:353-363.
16. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD. Age-related macular degeneration in Retina-Vitreus. *AAO Journal*; 2003; 49-76.
17. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496-503.
18. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P, Capone A, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised sub-retinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 464-472.
19. Grossniklaus HE, Gass JDM. Clinicopathologic correlation of surgically excised type 1 and type 2 choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126:59-69.

20. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-868.
21. Otani A, Takagi H, Oh H. Expression of angiopoetins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1912-1920.
22. Schwartz SD, Tran D, Hsu YSJ. Gene transfer on retina pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks laser-induced choroidan neovascularization (CNV) in male cynomolgus monkeys. *ARVO Abstracts* 2002;3915.
23. Bressler MN, Bressler SB, Fine S L: Neovascular (exudative) Age-Related Macular Degeneration. In Ryan S J : *Retina* , Third Ed. Mosby Inc.St Louis, 2001;1100-1135.
24. Haroon ZA, Peters KG, Greenberg CS, Dewhirst MW. Angiogenesis and Oxygen Transport in Solid Tumors. In: Totowa, New Jersey, Teicher BA (eds). *Antiangiogenic Agents in Cancer Therapy*. 3- 21, Humana Press, 1999.
25. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: *Int J Cancer*. 1997;72:1-22.
26. Blasi F. uPA, uPAR, PAI- 1: Key intersection of proteolytic, adhesive and chemotactic highways? *Immunol Today*.1997;18:415-417.
27. Stepanova VV, Tkachuk VA. Urokinase as a multidomain protein and polyfunctional cell regulator. *Biochemistry (Mosc)*. 2002;67:109-118.
28. Giordano F, De Marzo A, Vetrini F, Marigo V. Fibroblast growth factor and epidermal growth factor differently affect differentiation of murine retinal stem cells in vitro. *Mol Vis*. 2007;13:1842-1850.
29. Steiling H, Werner S. Fibroblast growth factors: Key players in epithelial morphogenesis, repair and cytoprotection. *Curr Opin Biotechnol*. 2003;14: 533-537.

30. Betsholtz C. Biology of platelet-derived growth factors in development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today*. 2003; 69:272-285.
31. Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor-beta. *Pharmacol Ther*. 2003; 98: 257- 265.
32. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *J Nucl Med*. 2003; 47: 149- 161.
33. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68:1017-1021.
34. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-676.
35. Adamis AP, Shima DT, The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease *Retina* 2005;25:111–118.
36. Schlingemann RO, Victor WM Van Hinsbergh. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease *Br J Ophthalmol*. 1997;81;501-512.
37. S.X. Zhang, Jian.-xing Ma Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy: *Progress in Retinal and Eye Research* 2007;26:1–37.
38. Witmera A.N, Vrensenb GFJM, Van Noordenc CJF., Schlingemanna RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progr Retin Eye Res*. 2003;22:1–29.
39. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004;187:246-253.
40. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocrine Reviews* 1997;18:4-25.
41. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:1169-1174.

42. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271:603-606.
43. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:561-569.
44. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. In:Karaçorlu M editör. Koroid neovaskularizasyonları & Fotodinamik tedavi;2006.s.5-12.
45. Schuman JS Puliafito CA Fujimoto JG. OCT of ocular diseases. *Arch Ophthalmol*, Feb 2005; 123: 292.
46. Van Veltoven MEJ, Frank D. Verbraak, Yannuzzi LA, Rosen RB, Podoleanu AGH, De Smet MD. Imaging the retina by en face optical coherence tomography. *Retina* 2006;26:129-136.
47. Oral D, Leyla S. Atmaca Optik Koherens Tomografi. *T Klin Oftalmoloji* 2001;10:34-40.
48. Product Monograph Visudyne third Edition Novartis AG Basel;2003.
49. Flynn H.W., Bressler SB, Brown G.C. Acquired diseases affecting macula. *Retina and vitreous*. 2004; 12 :108-111.
50. Macular Photocoagulation Study Group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824.
51. Van Der Berg HE Ballini JP. Principle of therapy in Photodynamic therapy of ocular diseases editors Gragoudas es Miller JW Zografoz L Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2004.
52. Tzekov R, Lin T, Zang KM. Ocular changes after photodynamic treapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:574-576.
53. Garbo GB, The tissue of lipozomes, emulsions or inclusion complexes may potentiative in vivo effects of SnET2. *SPIE Photon Ther* 1990;1203:118-125.
54. Finger VH, Vascular effect of Photodynamic Treapy. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:323-328.

55. Treatment of ARMD with Photodynamic therapy (TAP) study group: Photodynamic therapy of neovascularization in age related macular degeneration with vertopofin. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
56. Tatar O, Kaiserling E, Adam A; Gelisken F, Shinoda K, Völker M, Bart A. Lafaut, Ulrich K, Bartz-Schmidt, Grisanti S. Consequences of Verteporfin Photodynamic Therapy on Choroidal Neovascular Membranes. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:815-823.
57. 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 clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
58. Gelişken F, Inhoffen W, Partsch M. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-520.
59. Hussain D, Miller JW, Michaud N. Intravenous infusion of liposomal benzoporphin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:978-985.
60. Luty GA, McLeod DS, Mergers C. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-977.
61. Henderson BW, Dougherty TJ: How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992;55:145-157.
62. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials- TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
63. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathological myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.

64. Vertoporphin in Photodynamic Therapy Study Group.: Vertoporphin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization- vertoporphin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:541-560.
65. Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1427-1436.
66. Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. In: *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara:Güneş Kitabevi; 2001.
67. Friberg TR, Musch DC, Lim JI, Morse L, Freeman W, Sinclair S. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology* 2006;113:622-628.
68. Flood V, Smith W, Wang J.J. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2002; 109:2272-2278.
69. Richer S. Lutein—An Opportunity For Improved Eye Health. *JANA* 2001;4:6-7.
70. The Canadian Ophthalmology Study Group. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:181-185.
71. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC, Levy MH, Garcia CA, Morse LS. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology*. 1999;106:2082-2090.
72. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-1231.

73. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 741-747.
74. Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: results of follow up in a nonrandomised study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 1046-1050.
75. Or M, Subaşı M. Yaşa bağlı makula dejeneresansında radyoterapi ve traspupiller termoterapi tedavilerinin güncel durumu: Bu çalışmalardan neler öğrendik?. *T Klin Oftalmoloji* 2006;2:54-59.
76. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: Results of a non randomized study. *Radiation Medicine* 1999;17:169-73.
77. Macular Photocoagulation Study Group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824.
78. Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster. TTT4CNV Study Group. Results from the TTT4CNV Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology in Visual Science.*2005;46: EAbstract:2311.
79. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:635-641.
80. Treumer F, Bunse A, Klatt C, Roeder J. Autologous. RPE-choroid sheet transplantation in AMD. Morphological and functional results. *Br. J Ophthalmol.* 2007;91:349-353.
81. Müftüoğlu G. Yaşa bağlı makula dejeneresansının cerrahi tedavisi. *T Klin Oftalmoloji* 2006;2:60-64.
82. Ishibashi T, Miki K, Sorgente T, Patterson R, Ryan SJ. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovaskularization in subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 708-711.

83. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: One year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
84. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with vertoporphin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
85. Gitter KA. Age-related macular degeneration. In: Yannuzzi LA eds. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989: 15-25.
86. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Ziliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110: 2372-2383.
87. Comer GM, Thomas AC, Crishell MH, Tolentino MH. Current and future treatment options for nonexudative and exudative AMD. *Drugs & Aging* 2004;21:967-992.
88. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:3-13.
89. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
90. Sönmez K, Atmaca LS. Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *T Klin Oftalmoloji* 2006;2:38-47.
91. McCormack PL, Keam SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2008;68:487-506.

92. R PJ Moshfeghi AA Puliafito CA. OCT findings after IVB (avastin) for ARMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;26:960-963.
93. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, Kook D, Burger J, Strauss R, Kunze C, Haritoglou C, Kampik A, Priglinger S. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2008 ;92:351-355.
94. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, Saravia M, Avery RL, Wu L, Eid Farah M, Pieram. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:213-216.
95. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Scott IU. Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569-4578.
96. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344–1349.
97. Eskens F. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004; 90:1-7.
98. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *New Eng J Med* 1992;326:1456-1463.
99. Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jiang S, Leidich R, Papadopoulos N, Pyles EA, Torri A, Wiegand SJ, Thurston G, Stahl N, Yancopoulos GD. Inaugural Article: VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:18363-18370.
100. Gordon MS, Mendelson D, Guirguis M. ABT-510, an anti-angiogenic, thrombospondin-1 (TSP-1) mimetic peptide, exhibits favorable safety profile, and early signals of activity in a randomized phase Ib trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 195-201.

101. Eskens F. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004; 90:1-7
102. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Everett AI, Jumper JM, Arthur FU. Intravitreal bevacizumab for perviously treated choroidal neovascularization from age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:432-438.
103. Richard FS, Ketan L, Howard FF, James MK JR, Catherine BM, LAWrencw AY, John S, Jason S, Yale LF, Micheal JC. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.
104. Pradeepa Y, Vincent AD, James CL, Ragen KT, David MF. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (avastin) in exudative age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:994-998.
105. Iryna AF, Lingyun C, Victoria LM, Igor K, Ajay MT, Willaim RF. Standardized visual acuity results associated primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:701-706.
106. Clearly CA, Juim S, Ravikumar K, Kelliher C, Ancheson RW, Hickey-Dwyer M. Intravitreal bevacizumab in treatment of neovascular degeneration, 6-9 month results. *EYE* 2008;22:82-86.
107. Mandepp SD, Gaurav KS, Kevin JB, Edwin HR JR, Robert AM, Asheesh T. Combined Photodynamic therapy with vertoporfirin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:988-993.
108. Ioannis DL, Athanasios IK, Thanos DP, Alexandros AR, Dimitrios AK, Ioannis V. intravitreal bevacizumab combined with Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:891-896.
109. Hamid A, Ramin T, Masound S, Mohammad R, Reza K, Alieza L, Mohsen A, Mohammad HD, Siamak M. Single session Photodynamic therapy with

- intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age related macular degeneration. *BMC Ophthalmology* 2007; 7:10-17.
110. Albert JA, Stephan P, Indre O. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:133-140.
111. Weigerrt G, Michels S, SAcu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt U. and intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus Photodynamic therapy plus triamcinolone for neovascular in age related macular degeneration 6 moth results of a prospective randomised controlled clinical study. *Br. J. Ophthalmol* 2008;92:356-360.
112. Carl DR, David MB, Prema A, Hubin Y, Tsontcho I, Susan S, Naveed S on Behalf of the Pier study group. Randomized, double masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER study year1. *Am J Ophthamol.* 2008;145:239-248.
113. Ratimir L, Nikica G. vertoporphirin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age related macular degeneration. *Ophthalmolgy* 2007;114:1179-1185.
114. Rogerio AC, Rodrigo J, Daniela C, Luiz ASM Jr., Jose AC, Ingrid US. intravitreal bevacizumab combination with vertoporphirin Photodynamic therapy and for choroidal neovascularization associated with age related macular degeneration.(IBeVe study). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1273-1280.
115. Marcu SL, Stefanie EK, Victoria HH, Martin HH, Nicole E, Frank GH. Combined intravitreal bevacizumab and Photodynamic therapy for choroidal neovascular age related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:17-25.
116. Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration editorial. *N Engl J Med* 2007;356:747-748.
117. Philip R, David MB, Jeffrey SH, David SB, Peter KK, Carol YC, Robert YK for MARINA study grup. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.

118. Ziad FB, Alexander S, Rola NH, Christelle P, El H. intravitreal bevacizumab vs vertoporphirin Photodynamic therapy for neovascular in age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1357-1361.
119. Andrew NA, Lisa T, Carol YC, Angele S. Focus study grup. Ranibizumab combined with vertoporphirin therapy in neovascular age related macular degeneration (FOCUS) : Year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008 [E-pub ahead of print]
120. Ziad FB, Ali B, Alexandre S, Zeina AH, ChristelleP, Baha NN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
121. Robert LA, Dante JP, Melvin DR, Alessandro AC, Ma'an AN, Matthew JG. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
122. Fabio BA, Michel EF, Wagner CS, Gustavo BM. Intravitreal bevacizumab for exudative age related macular degeneration after multiple treatments. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:215-220.
123. Ryan MR, Philip JR, Carmen AP, Sander RD, Janet LD, Harry WF, Serafin G, William JF, Richard CL, Geeta AL, Jackie KN, Gaurav K. Sort term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
124. Vaughn ME, Andreas KL, Christina JF, David JW, Peter JF, Timothy S, Geoffrey GE, Thomas KS, Susan KN, Michael LK. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-444.
125. Philip NA, In Editor. Intravitreal VEGF- inhibitors: is Avastin a generic substitute for Lucentis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2007;85:2-4.
126. Ilse K, Shahrezaei SA, Alexandra G, Susanne B. Activity Of Neovascular With Bevacizumab: Comparison Between Optical Coherence Tomograhly And Flourescein Angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:755-772.

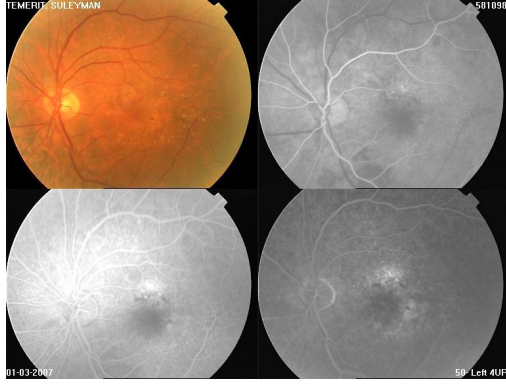
127. Rogerio AC, Rodrigo J, Daniela C, Jose AC, Luiz ASM. Intravitreal Bevacizumab For Neovascularization Caused By Age Related Macular Degeneration (Ibena Study) Results Of A Phase 1 Dose –Escalation Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4567-4578.
128. Shawn MR, Pradeepa Y, Fred YC, Inigo AC, Mark SB, Vincent AD, Susan GE, David AF, Mark WJ, Maurico L, Carlos M, Darius MM, Rafael N, Brett JR, Steven RS, Stephen JS, David NZ. Retinal pigment epithelium intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Retina* 2007;27:535-540.
129. İnan ÜÜ, Avcı B, Kusbeci T, Kaderli B, Avcı R, Temel S. Preclinical safety evakuation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1773-1781.
130. Raj KM, Laura AB, Donald LW. Elektrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (avastin) teratment. *Retina* 2006;26:270-274.
131. SK Gibran, A Sachdev, T Stappler, R Newsome, D Wong, P Hiscott. Histological findings of a choroidal neovascular membrane removed at the time of macular translocation in a patient previously teated with intravitreal bevacizumab teratment (Avastin). *Br J Ophthalmol* 2007;91:602-604.
132. Anggio FB, Farah ME, Melo GB, PA d’Azevedo, Pignatan ACC, Höfling-Lima AL. Acute endoftalmitis following intravitereal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2007;21:408-409.
133. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey:Using the internet to asses drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344–1349.
134. Rosenfeld PJ, Mosfenhi AA, Puliafato CA. Optical coherence tomografy findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular ager related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.

135. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Marc Saab, Nouredin NB. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A one-year prospective study. *american journal of ophthalmology*, 2008;145:985-991.
136. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full length and fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol.* 1999;27:536-544.
137. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, and Kim RY, for the MARINA Study Group Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
138. Kaiser RK, Chung CY, and Kim RY, for the MARINA Study Group Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
139. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Judy PS, and Schneider S for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
140. Lalwani GA, Fung AE, Michels S, Dubovy SR, Feuer WJ Jr, Puliafito CA, Rosenfeld PJ. An OCT-guided variable-dosing regimen with ranibizumab (Lucentis) in neovascular AMD: two year results of the PrONTO study. 2007;143:566-582.
141. Tzekov R, Lin T, Zang KM. Ocular changes after photodynamic treapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:574-576.
142. Garbo GB, The tissue of lipozomes, emulsions or inclusion complexes may potentiative in vivo effects of SnET2. *SPIE Photon Ther* 1990;1203:118-125.
143. Finger VH, Vascular effect of Photodynamic Treapy. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:323-328.
144. Miller JW, Gragoudas ES. Photodynamic treapy for choroidal neovascularization and age related macular degeneration. In *macular surgery*

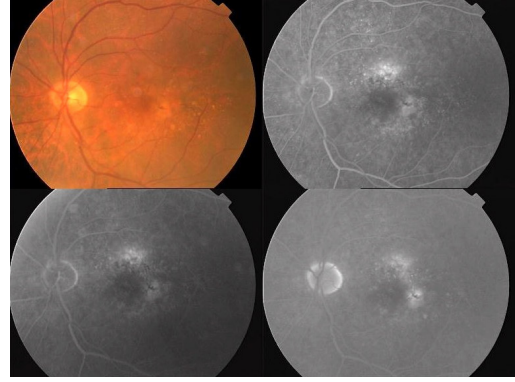
editors: Quiroz-Mercada H, Alfaro IIDV, Liggett PE, Tano Y, De Juan Jr E, Lippincott Williams& Wilkins; 2000:154-164.

145. Akar S. Koroid Neovaskularizasyonlarının Tedavisinde Fotodinamik Tedavinin Yeri 2005;13:9-12.

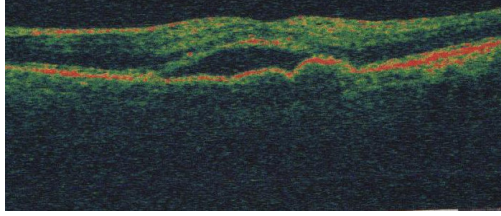
KLİNİK UYGULAMALARIMIZDAN BAZI ÖRNEKLER



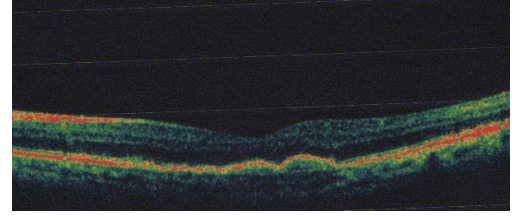
Resim 1 Hasta 1 FDT+İVB Tedavi Öncesi



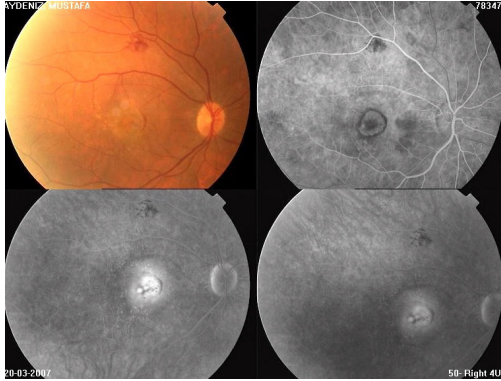
Resim 2 FDT+İVB Grubunda Sonrası



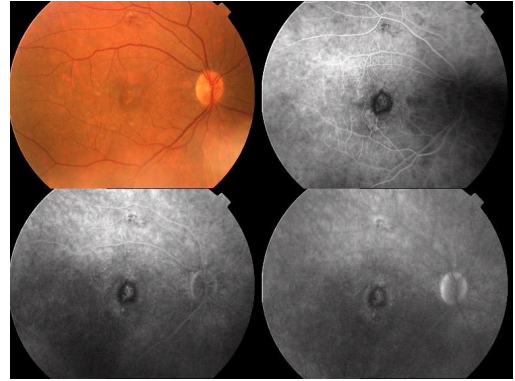
Resim 3 Tedavi Öncesi OKT



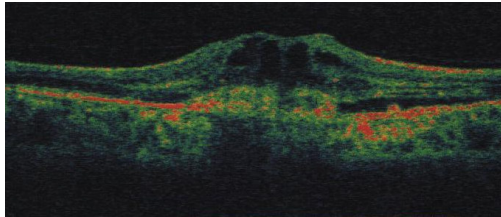
Resim 4 FDT+İVB Grubunda Sonrası



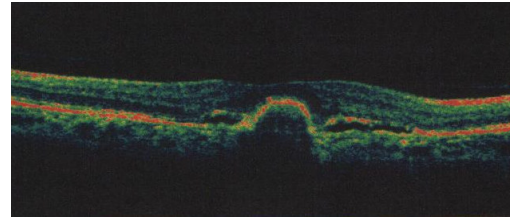
Resim 5 Hasta 2 Tedavi Öncesi



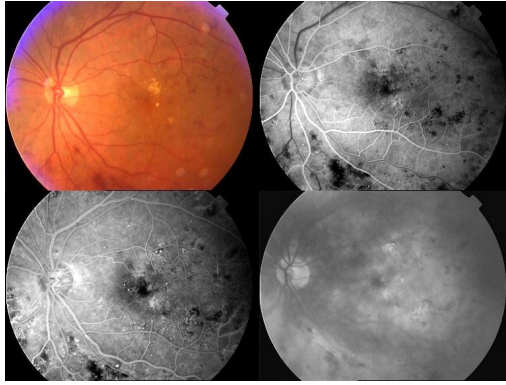
Resim 6 FDT+İVB Grubunda Sonrası



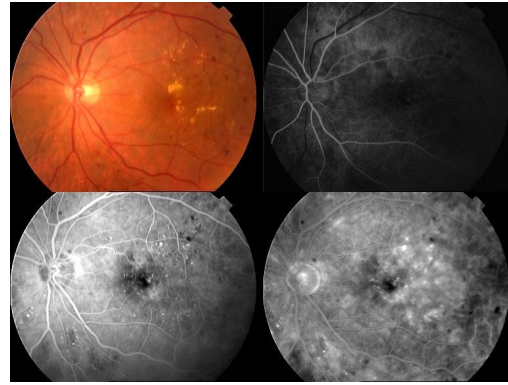
Resim 7 Tedavi Öncesi OKT



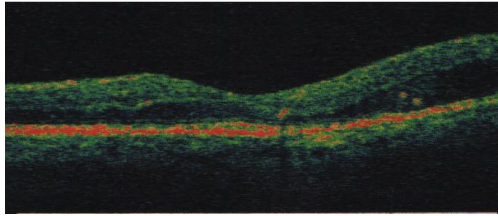
Resim 8 FDT+İVB Grubunda Sonrası



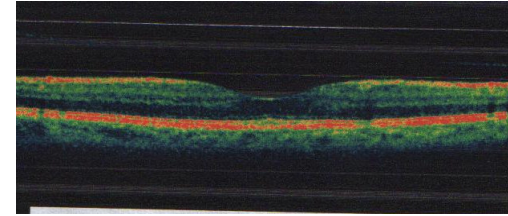
Resim 9 Hasta 3 Tedavi Öncesi



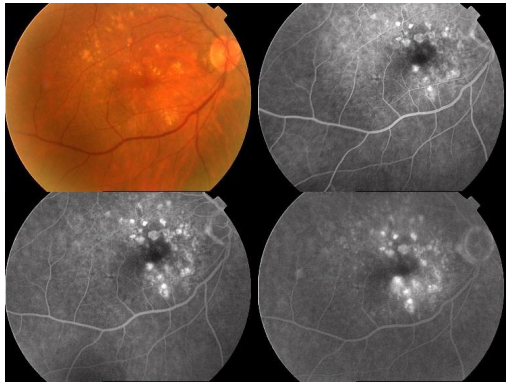
Resim 10 İVB Grubunda Sonrası



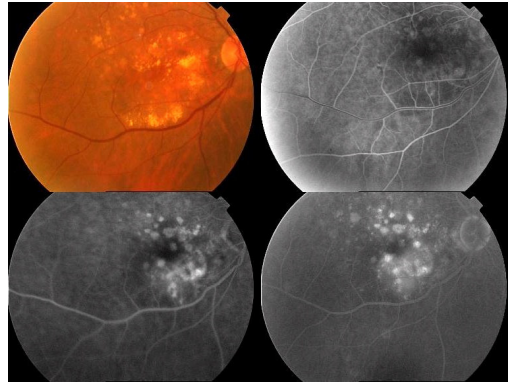
Resim 11 Tedavi Öncesi OKT



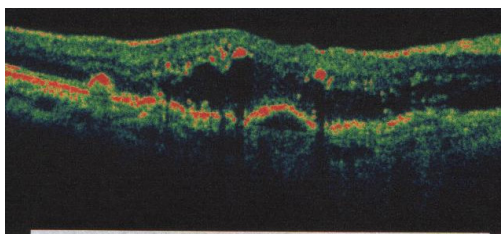
Resim 12 İVB Grubunda Sonrası



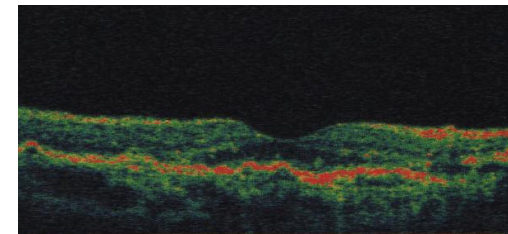
Resim 13 Hasta 4 Tedavi Öncesi



Resim 14 İVB Grubunda Sonrası



Resim 15 Tedavi Öncesi



Resim 16 İVB Grubunda Sonrası