

GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), özellikle de hastalığın neovasküler formu, Amerika ve gelişmiş ülkelerin çoğunda 60 yaş üzerindeki populasyonda ağır santral görme kaybının önde gelen nedenidir. Görülme sıklığı ve ilerleyişi yaşla beraber anlamlı derecede artmaktadır. YBMD oranı 66-74 yaşlarında %10 iken, 75-85 yaşlarında artış göstermekte ve % 30'lara kadar yükselmektedir.¹ 2020 yılında 85 yaş ve üzerindeki populasyonun %107 artacağı beklenirse YBMD'nda prevalansıda dramatik olarak artacaktır.²

YBMD'nun prevalansı yaşla ilgili olduğu için, gelişmiş ülkelerde yaşlı populasyonun oranı arttıkça, YBMD'nun sosyoekonomik anlamda önemi daha da artmaktadır. Bununla birlikte, YBMD yalnızca ileri yaş grubundaki insanları etkilemekle kalmamaktadır; nispeten genç ve halen aktif olabilen 50'li yaşlarda kişilerde de, hastalığın görülme riski yüksektir.³

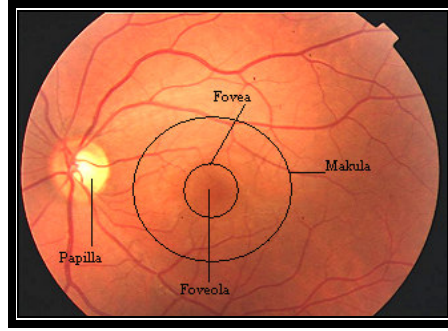
Görme keskinliği kaybı genellikle koroidal neovaskülerizasyondan (KNV) yani koryokapillerlerden içeri doğru olan yeni damar büyümesinden kaynaklanmaktadır. Şiddetli görme kaybına yol açan neovasküler tipi için birçok tedavi şekli mevcut olup güncel tedaviler, hasarı tedavi etmekten çok durdurucu niteliktedir. Foveayı kapsamayan termal koagülasyon, KNV tedavisinde halen tercih edilen bir yöntemdir. Fakat yalnızca çok az hasta için elverişlidir ve ani görme keskinliği kaybına yol açabilir. Subfoveal KNV'nda laserle fotokoagülasyonunun sınırlılıklarının bulunması ve YBMD'nda KNV'nun önemli bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle, bu hastalıkta sonlanımı olumlu değiştirebilmek için başka tedavilerde değerlendirilmektedir. Henüz deneme aşamasında olan yöntemler mevcuttur.⁴ Fotodinamik tedavi (FDT) ise subfoveal KNV'nda etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış bir yöntemdir.^{5,6} Son zamanlarda intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) güncel bir tedavi yöntemi olarak FDT ile kombine edilmektedir.⁷

Çalışmamızda, YBMD'na bağı subfoveal KNV'nda FDT'nin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MAKULANIN ANATOMİSİ

Foveayı çevreleyen ve ganglion hücre katının birden fazla nükleus katmanına sahip olduğu bölge makuladır. Histolojik olarak ksantofil pigmenti taşır. Sınırları belirgin değildir. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde horizontal çapı 5,5 mm kadardır. Umbo, foveola, fovea, parafovea, ve perifovea makulayı oluşturur (Resim 1).



Resim 1: Santral retina görünümü

Fovea: Makulanın merkezinde, globun optik aksı üzerinde, optik sinir başından 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1,5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölge retina kalınlığı 0,25 mm kadardır ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkavdır. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform katlar yoktur. İç nükleer hücre katman sayısı fovea kenarında yarıya inmiştir.

Foveola: 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler fovea kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluşturur. Foveola merkezine **umbo** adı verilmektedir.

Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile **Henle tabakası** oluşur.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgeye denir. Burada retina kalınlığı 0,56 mm kadardır. İç nükleer kat kalındır ve ganglion hücre yoğunluğu fazladır. Sinir lifi katıda kalındır. Bu bölgede rod/kon oranı 1'dir.⁸

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

YBMD, 50 yaş üzerindeki hastalarda sık olarak görülen retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koriokapillarislerin dejenerasyonu ile karakterize bir makula hastalığıdır. Amerika ve gelişmiş ülkelerin çoğunda 60 yaş üzerindeki populasyonda ağır santral görme kaybının en önde gelen nedenidir.

PREVALANS

YBMD'nun görülme sıklığı ve ilerleyişi yaşla beraber anlamlı derecede artmaktadır. Copenhagen Göz Kliniği tarafından yapılan çalışmada ise YBMD prevalansı 60-64 yaş arasında %2.3, 65-69 yaş arasında %5.9, 70-74 yaş arasında %12.1, 75-80 yaş arasında %27.3'tür.¹

İNSİDANS

YBMD'nun insidansını belirlemek için çok az çalışma yapılmıştır. Beaver Dam çalışması erken ve geç YBMD gelişiminin 5 yıllık kümülatif insidansını belirlemiştir. Erken YBMD insidansı 43-54 yaş arasında % 3.9 iken 75 yaş ve üzerinde % 22.8'e yükselmiştir. Geç YBMD insidansı ise tüm yaş gruplarında %0.9'dur. 75 yaş ve üzerinde ise % 5.4'tür.⁹ POLA çalışmasında ise YBMD'nun 3 yıllık insidansı %0.49 olarak bulunmuş ve 80 yaş üzerinde %3.41'e ulaştığı rapor edilmiştir.¹⁰

RİSK FAKTÖRLERİ

1- Demografik Risk Faktörleri

a) Yaş: YBMD'nda yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörü olup yaş ilerledikçe görülme sıklığı anlamlı derecede artmaktadır.¹¹⁻¹⁴ Beaver Dam çalışmasında geç YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %0.1, 55-64 yaş arasında %0.6, 75 yaş ve üstünde %7.1 iken herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8.5, 75 yaş ve üstünde % 36.8 bulunmuştur.³ Rotterdam çalışmasında ise neovasküler YBMD prevalansı 55-64 yaş arasında %0.1 iken 85 yaş ve üstünde %7.4 olarak saptanmıştır.¹⁵

b) Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla YBMD'nun görülme sıklığının hafifçe fazla olması yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{11-14,16} Kadınların nispeten daha uzun yaşama sahip olması ve kişisel bakımlarının erkeklere göre daha iyi olması kadınlardaki görülme sıklığının fazla olmasını açıklayabilir. Ancak Rotterdam, Beaver

Dam ve Copenhagen çalışmalarında YBMD prevalansında kadın ve erkek arasında fark bulunmamıştır.^{1,3,15}

e) Etnik/İrk: NHANES III çalışması YBMD prevalansının non-hispanik siyahlara (%7.4) göre non-hispanik beyazlarda (%9.3) daha sık olduğunu bulmuştur.¹⁷ Baltimore çalışmasında ise erken YBMD'nun beyaz ve siyahlarda prevalans farkının olmadığını, ancak geç YBMD'nun yaşlı beyazlarda (%1.91) yaşlı siyahlara (%0.91) göre daha sık olduğunu rapor etmiştir.¹⁸ YBMD prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak nokta YBMD'nun siyahlara göre beyazlarda daha sık görüldüğüdür.^{11-14,16}

d) Sigara: Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD'nun herhangi bir formu için tartışmasız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Risk faktörleri içinde engellenebilir olanların arasındadır.^{3,15,19,20} YBMD ile sigara arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur.^{19,20} Sigara içimini bıraktıktan sonra risk giderek azalır. 20 yıl ve üzerinde sigarayı bırakan kişilerde risk hiç içmeyenlere eşitlenir.²⁰ Sigaranın RPE, koroid ve retinayı etkileme mekanizması henüz tam açıklık kazanmamasına rağmen 2 hipotez mevcuttur. Bu hipotezler sigaranın serum antioksidan seviyesinde azalmaya yol açarak oksidatif stres yaratması ve vazokonstriktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesidir.¹³

e)Eğitim: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda yüksek olması çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{21,22} Bunun sebebinin strese fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür.¹³ Beaver Dam Çalışma Grubu tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında YBMD ile eğitim arasında bağlantı olmadığı rapor edilmiştir. Farklı çalışmalardan farklı sonuçların alınmasının sebebi henüz açık değildir.²³

f) Alkol kullanımı: Alkol kullanımı ile YBMD gelişimi hakkında çelişkili raporlar mevcuttur.⁵ Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken²², bazılarında ilişki bulunmuş ve alkol tipinde önemli olduğu savunulmuştur.¹⁹

g) Güneş Işığı: Güneş ışığına maruziyet ile YBMD gelişimi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazılarında risk faktörü olduğu savunulmuştur.^{21,24} Göz Hastalıkları Vaka Kontrol Çalışma Grubu ise geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında ilişki bulunmamıştır.²²

h) Vücut-kitle indeksi: Vücut-kitle indeksinin normal oranların dışında olması ile YBMD arasında birlikteliğe bazı çalışmalar destek olmuşşada çoğu çalışmada gösterilmemiştir.

I) Diyet: Doymuş yağ asitleri ve kolesterolün diette yüksek miktarda alımı ile YBMD riski artmaktadır.^{22,25,26,27} Bu iki mekanizma ile olabilir. Birincisi kolesterolün ateroskleroz riskini arttırarak koroid sirkulasyonunu etkilemesi, ikincisi ise yağların Bruch membranında depolanarak hem RPE'ne besin sağlanmasını hem de atıkların uzaklaştırılmasını engellemesidir.¹³ Vitamin C, E, karatenoidler (özellikle likopen) ve çinko gibi antioksidanların YBMD progresyon riskinin azaltılmasında rol oynayabileceği kanıtlanmasına^{28,29} rağmen bazı çalışmalarda birliktelik bulunmamıştır.³⁰

2- Oküler Risk Faktörleri

a) İris rengi: Açık renk irisliilerin YBMD progresyonuna daha eğilimli oldukları gösterilmiş olmasına³¹ rağmen bunla çelişkili yayımlar mevcuttur.³²

b) Refraktif kusur: Hiperopik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır.^{21,22} Toplum temel alınarak yapılan çalışmaların bir bölümünde bu görüş desteklenmiştir, ancak bütün çalışmalar desteklememektedir.^{24,34}

c) Lens opasitesi: Katarakt cerrahisi ile geç YBMD birlikteliği geniş toplum bazlı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda şu sebepler ileri sürülmüştür. Katarakt cerrahisi ultraviyole ışığın geçmesi için bir bariyer oluşturan lensin alınmasını sağlayarak YBMD riskini arttırabilir. Katarakt cerrahisi sonrasında oluşan inflamatuvar değişiklikler YBMD progresyonunu hızlandırabilir. Lens opasitesinin varlığı fundusun görülebilmesi için bir bariyer oluşturarak tanıyı zorlaştırabilir. Aynı zamanda bu çalışmalarda yoğun katarakt ile geç YBMD arasındaki birliktelik te risk faktörlerinin benzer olmasına bağlanmıştır.³⁵

3- Vasküler Faktörler

a) Hipertansiyon: YBMD'nun risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda sistemik hipertansiyonu olanlarda veya hipertansiyon için medikal tedavi alanlarda YBMD'nin daha sık olduğu saptanmıştır.^{21,36}

b) Kardiovasküler Faktörler³⁷

4- Medikal tedaviye Bağlı

Aspirin, antiasitler, hidrokloriazid, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, tiroid hormonları, beta-blokerler, östrojen ve progesteronun 5 yıldan fazla devamlı kullanımı risk faktörü olarak bulunmuştur.²¹ Winson ve arkadaşlarının³⁸ yaptıkları bir çalışmada ise statin ve aspirinin YBMD hastalarında KNV gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.

5-Genetik Faktörler

YBMD'nun ailesel yatkınlığının olması ve YBMD ile birlikte olan gen varyasyonlarının bulunması çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.³⁹

6- Diğer risk faktörleri

Antioksidan enzim eksikliği,⁴⁰ Serum leptin seviyesi yüksekliği,⁴¹ dehidroepiandrosteron seviyesi yüksekliği,⁴² homosistein seviyesi yüksekliği,⁴⁴ plazma fibrinojen seviyesi yüksekliği⁴⁴ diğer risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

PATOGENEZ

Bruch membranı 5 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırayla:

- 1- RPE'nin bazal membranı
- 2- İç kollajen tabaka
- 3- Elastik tabaka
- 4- Dış kollajen tabaka
- 5- Koryokapillarisin bazal membranıdır.

Bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri bazal lineer depozit adı verilen vesiküler, granüler ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir.⁴⁵ Bazal lineer depozitler, Bruch membranında kalınlaşmaya ve su permeabilitesine azalmaya yol açarlar. Su permeabilitesinde azalma, besin ve atık değişiminde bozulmaya yol açarak soft druzen gelişimine zemin hazırlayabilir.³⁷

Aynı zamanda Bruch membranında yaşa bağımlı olarak giderek artan miktarlarda lipid birikimi olur. Bu lipid birikimi, kendi mekanik etkisinin yanı sıra

membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal bir takım bozukluklara yol açar. Yine yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur.⁴⁵

Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofini izler.³⁷

Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler, membranın immünolojik açıdan aktif bir doku haline gelmesine yol açmakta ve makrofajların, dev hücrelerin, komplemanın ve immün komplekslerin eşlik ettiği düşük dereceli bir inflamasyona sebep olmaktadır.³⁷ VEGF, homodimerik bir proteindir ve normal gözlerde RPE'nin koroide bakan tarafından salgılanır. Reseptörleri koryokapillarisin RPE'ne komşu kenarında bulunur. RPE'nin koroid üzerindeki trofik rolü VEGF ile ilişkilidir. Bu sebepten dolayı VEGF sekresyonunun artışı KNV patogenezinde rol oynar. Çalışmalar primatlarda laserle indüklenen KNV'unda ve klinik olarakta YBMD hastalarında yüksek VEGF seviyelerini göstermiştir.³⁷

VEGF, endotel hücreleri için potent bir mitojenik ajandır ve vasküler permeabiliteyi artırır. VEGF sekresyonunu tetikleyen faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte lokalize hipoksi, FGF, inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. VEGF, sekrete edildikten sonra koryokapillarisdeki reseptörlerine bağlanır. Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lümen formasyonu, komşu kapiller füzyonu ile oluşan yeni damarlarda dolaşım başlar. Ayrıca vasküler permeabiliteyi artırarak intraretinal sıvı birikimine neden olur. Bunlardan başka inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olarak inflamasyon ve anjiogenezis döngüsünün devam etmesini sağlar.⁴⁶ VEGF'den başka YBMD'lu hastalardan eksize edilen membranlarda FGF'de yoğun olduğu görülmüştür ve anjiogenik bir ajan olarak KNV patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür.⁴⁷

Patogenezdaki vasküler hipoteze göre ise serebrovasküler ve koroidal dolaşımında yaygın direnç artışı olur. Eğer koroidal direnç artışı serebrovasküler dirençten fazlaysa koroidal perfüzyon düşer ve osmotik gradient artar. Koroid kan damarları RPE'den osmotik gradiente karşı pompa işlevinden sorumludur. Sonuçta metabolik artıkların yığılmasıyla druzen oluşur. Koroidal direnç artışı serebrovasküler dirençten daha az ise bu durumda yüksek koroidal perfüzyon var demektir. Bu da KNV gelişimi için

predispozan bir faktördür. Chen ve arkadaşları⁴⁸ asimetrik eksüdatif YBMD olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmalarda KNV'lu gözlerin druzeni olan gözlere göre pulsatil oküler kan akımının daha fazla olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu bulgular YBMD'nun vasküler patogenezi desteklese pulsatil kan akımı değişikliklerinin eksüdatif YBMD'nun sebebi mi, yoksa hastalığa sekonder olduğu tam olarak açıklık kazanmamıştır.

YBMD'NUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

DRUZEN

YBMD'nun en erken tesbit edilebilen bulgusu olan druzenler, kollajen, RPE organelleri ve hücre süreçlerini kapsayan ekstrasellüler eozinofilik materyal olup RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz katı arasında yer alır.⁴⁹ Beaver Dam çalışmasında 43-86 yaş arasındaki populasyonun %95,5'inde en az bir gözünde bir veya daha fazla druzen olduğu görülmüştür. Bütün yaş gruplarında en çok görülen druzen tipi 63 µm'den küçük ve sınırları belli druzendir. 125 µm'den büyük druzen 43-54 yaş arasında %1,9, 75 yaş üzerinde %24 olarak görülmüştür.³

Klinik Sınıflama

Druzen Tipi: Genel olarak sert ve yumuşak druzen olmak üzere 2 tipe ayrılır. Sert druzen, iyi sınırlı, sarı-beyaz birikimlerdir. Yumuşak druzen ise sınırları keskin olmayan, birleşmeye eğilimli, yoğunluğu merkezine göre kenarlarda daha az olan yaşa bağlı değişikliklerdir.⁵⁰

Druzen Boyutu: Çapı, 63 µm'den az olanlar küçük druzenlerdir ve genellikle sert druzen olarak düşünülür. Çapı, 125 µm'den fazla olanlar büyük druzenlerdir ve genellikle yumuşak druzen olarak düşünülür. Çapı 63-125 µm arasında olanlar yumuşak veya sert olabilir.⁵⁰

Druzen Floresansı: Sert druzenler, fluoresein anjiyografide (FA) pencere defekti olarak görülür. Yumuşak druzenler, FA'da erken dönemde hiperfloresans olarak izlenir, geç dönemde ise solabilir veya boyanın devam etmesi şeklinde görülebilir.⁴⁹

Klinikopatolojik Sınıflama

1- Küçük, sert druzen: Bruch membranı iç katında periodic acit-schiff (PAS) pozitif hyalin materyal ve RPE'de lipid birikimi şeklindedir.⁵¹

2- Sert druzen kümeleri (Yalancı yumuşak druzen): Küçük, sert druzenlerin sıkı bir şekilde paketlenmesi ile klinik olarak yumuşak druzen olarak görülen tiptir. FA'de sert druzen topluluğu olduğu görülür. Sert druzenin varlığı ve sayısı YBMD'nda progresyon açısından bir risk faktörü değildir.⁵¹

3- Yumuşak Druzen: Patogeneze göre 3'e ayrılır.

Granuler Yumuşak Druzen: Amorf yapıdaki bazal lineer birikimlerin lokalize dekolmanıdır. Genellikle atrofi alanlarında yerleşir ve regresyonun erken dönemlerinde görülür.⁵¹

Druzenoid Pigment Epitel Dekolmanı: Bruch membranındaki lipid yapıdaki birikimlerin hidrofobik bariyer oluşturarak seröz sıvı toplanmasına neden olmasıyla oluşur.⁵¹

Membranöz Druzen: Vesiküler ve granüler yapıda lipidten zengin materyalin Bruch membranında toplanmasıyla oluşur. RPE'nin yaygın disfonksiyonu sonucu meydana gelir. FA'de zayıf ve geç hiperfloresans verirler. KNV oluşması için yüksek risklidir.⁵¹

4- Retiküler Druzen: Retiküler druzenler FA'de bulgu vermezler. Histolojik yapısı aydınlatılmamıştır. KNV oluşması için yüksek risklidir.⁵¹

5- Gerileyen Druzen: RPE ve fotoreseptor atrofisinin olduğu yerde basal laminar birikimlerin lokalize dekolmanıdır. FA'de hiperfloresans verirler. Geç YBMD için düşük risklidir.⁵¹

YBMD, Age –Related Eye Disease Study (AREDS) tarafından geç YBMD'na progresyon açısından düşük, orta ve yüksek riskli kategorilere ayrılmıştır.⁵²

1- Erken YBMD

a) Düşük riskli non-neovasküler YBMD: Makulada küçük, sert druzen ($\leq 63 \mu\text{m}$) ile minimal yada hiç pigment değişikliği olmaması ve normal santral görme keskinliği ile karakterizedir. Bu hastaların %10'u 5 yılda riskli gruba, %1,3'ü geç YBMD'na progresyon gösterir.

b)Orta riskli non-neovasküler YBMD: Gözlerden birinde yada her ikisinde yaygın orta büyüklükte ($63-125 \mu\text{m}$) veya daha geniş ($\geq 125 \mu\text{m}$) druzen vardır. 5 yılda geç YBMD'na progresyonu yaklaşık %18'dir.

c)Yüksek riskli non-neovasküler YBMD: Diğer gözde neovasküler değişiklikler olsun yada olmasın yumuşak druzen, konfluent druzen, belirgin veya belirgin olmayan druzen ve pigment epitel değişikliği ile karakterizedir. Bu gözde 5 yıl sonra % 10 oranında neovasküler değişiklikler olabileceği gösterilmiştir.

2-Geç YBMD:

a) Coğrafik atrofi

b) Neovasküler YBMD

YBMD'NİN KLİNİK TIPLERİ

NON-EKSÜDATİF YBMD

Druzenler, RPE atrofisi veya RPE dejenerasyonu, fokal hiperpigmentasyon ve RPE'nin coğrafik atrofisi (areolar atrofi) ile karakterizedir. Non-eksudatif tip YBMD'nun %90'ını oluşturmaya karşın, görme kaybının %20'sinden sorumludur.⁵³ Beaver Dam çalışmasında tüm yaş gruplarında RPE dejenerasyonu %8.3, RPE anormallliği %13.1 olarak bulunmuştur ve yaşla beraber görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Jeografik atrofi ise %0.6 oranında saptanmıştır.³ Non-eksudatif tip YBMD, birkaç ay veya birkaç yıl zarfında azar azar gelişen görme kaybıyla birlikte.⁴

RPE Atrofisi veya Dejenerasyonu: RPE atrofisi veya dejenerasyonu, nörosensoryel retinanın incilmesi ve yer yer RPE'de hipopigmentasyon ile karakterizedir. Floresein anjiyografide retiküler veya punktat karakterde blokaj ile birlikte RPE dejenerasyonuna bağlı diffüz hiperfloresans görülebilir.⁵⁴

Fokal Hiperpigmentasyon: Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. Floresein anjiyografide fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresans olarak izlenmektedir.⁵⁴

RPE'nin Coğrafik Atrofisi (Areolar Atrofi): RPE'nin coğrafik atrofisi non-neovasküler YBMD'nun ileri formudur. Coğrafik atrofide nörosensoryel tabaka incelmıştır. RPE ve fotoreseptör kaybı mevcuttur. Koryokapiller vasküler yetmezlik mevcuttur. Atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer, önceden var olan druzenler kaybolur.

Floresein anjiyografide jeografik atrofi olan bölgelerde erken dönemde arkaplan koroidal floresans belirgin olarak izlendiğinden hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller

çok yavaş dolun gösterir. Anjiogramın geç döneminde ise koroidal ve skleral doku boyanmasının daha görülebilir hale gelmesine bağlı olarak persistan hiperfloresans izlenir.⁵¹

EKSÜDATİF YBMD

KNV, pigment epitel dekolmanı, masif subretinal hemoraji, RPE yırtıkları veya diskiform skar ile karakterizedir. YBMD'nun %10'luk bölümünü oluşturmaya⁵⁵ karşın geç YBMD'nun 2/3'den sorumludur.⁴ Neovaskülarizasyon ile seyreden YBMD prevalansı Beaver Dam çalışmasında³ %0.88, Rotterdam çalışmasında¹⁵ %0.72 olarak rapor edilmiştir.

Eksüdatif YBMD olan hastalar metamorfopsi, santral veya parasantral skotom ve ani, nonspesifik görme azalmasından şikayetçi olurlar. KNV'u olan bütün olgular semptomatik değildir. KNV için en spesifik bulgu metamorfopsidir, bu da hasta çok dikkat etmediği sürece anlaşılabilir, ancak Amsler grid testi ile ortaya çıkar. Büyük druzeni, fokal hiperpigmentasyonu olan non-neovasküler YBMD olan hastalar klinik ve anjiografik olarak düzenli olarak takip edilmelidir.

Bütün hastalar slit ışık ile kontakt lens kullanılarak muayene edilmelidir. Fundus muayenesinde, gri-yeşil renkte subretinal lezyon, subretinal sıvı, subretinal hemoraji, kistik retinal ödem, RPE elevasyonu, KNV periferinde hemoraji ve KNV'nun direkt kendisi görülebilir.⁴⁶

KNV'nin FFA Bulguları

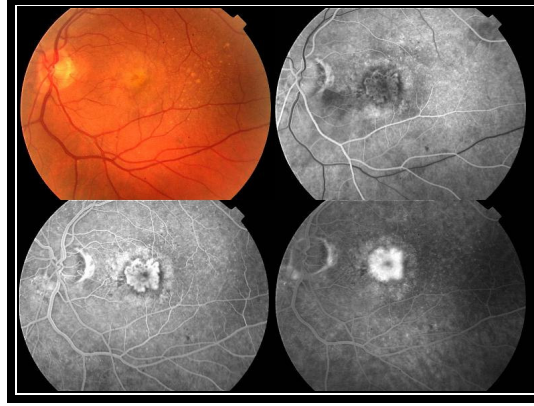
Macular Photocoagulation Study (MPS) grubu, KNV'nun 2 temel anjiografik formunu tanımlamıştır. Bunlar klasik ve gizli KNV'dur.⁴⁶

Klasik KNV: Klasik KNV, boya geçişinin en erken evresi esnasında dantel paterninde dolun gösteren belirgin bir membranı takiben boya geçişinin zirveye ulaşması eşliğinde parlak hiperfloresans görülmesi ve ardından subretinal mesafeye ve KNV çevresine sızıntılar ile karakterizedir (Resim 2).⁴⁶ FA ile eksüdatif YBMD saptanan hastaların sadece %13'ünde iyi sınırlı veya klasik membran saptanır.⁵⁶

Klasik KNV, foveal avasküler zonun (FAZ) merkeziyle ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.⁵³

- a) Ekstrafoveal KNV: FAZ'un merkezinden 200 daha uzakta olanlar

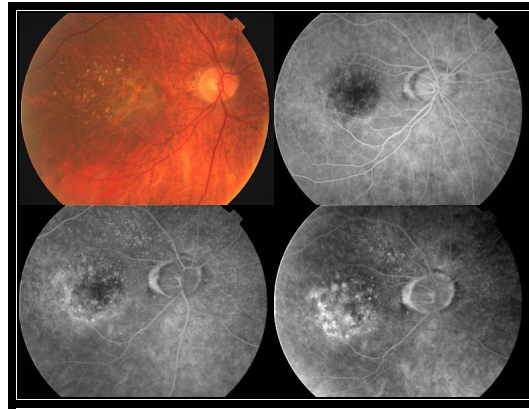
- b) Jukstafoveal KNV: FAZ'un merkezine 200 µm'den daha yakın bulunmalarına rağmen bizzat merkezi tutmamış olanlar
- c) Subfoveal KNV: FAZ'un merkezini tutanlar



Resim 2: Klasik Tip KNV'nun FFA Görünümü

Baskın klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya daha fazlasını kapladığı KNV tipidir.⁵³

Minimal Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kapladığı KNV tipidir.⁵³



Resim 3: Gizli Tip KNV'nun FFA Görünümü

Gizli KNV: 2 tip floresein paterni içerir. Birincisi fibrovasküler pigment epitel (PED) dekolmanıdır. Bu tipte irregüler RPE elevasyonu mevcuttur. Floresein enjeksiyonundan 1-2 dakika sonra hiperfloresans izlenir ancak klasik KNV kadar

sınırları belirgin ve yoğun değildir. Enjeksiyondan 10 dakika sonra sızan floresein kalıcı olur. İkinci tip ise kaynağı belirlenemeyen bir odaktan sızma şeklindedir. Erken dönemde kesin hatlarla kendini göstermemesine rağmen geç dönemde hiperfloresansa sebep olan ve net sınırlar ortaya koyamayan bir membrandır (Resim 3).^{46,57}

NEOVASKÜLER YBMD TEDAVİSİ

Laser Fotokoagulasyonu (LFK): Son yıllara kadar neovasküler YBMD tedavisinde tek efektif yöntem olarak görülen bir tedavidir. Tedavide amaç, neovaskülarizasyonu koagulasyon nekrozu yaratarak yok etmektir. Laser ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. LFK sırasında retinada yaklaşık 40°-60° ısı artışı olur ve nörosensoryel retina hasarlanır.³⁸

Günümüzde genel kanı iyi sınırlı, ektrafoveal membranlarda LFK yararının net ve tartışmasız olduğudur. Bu tür membranlarda fovea merkezinden uzakta olduğumuz için sonradan gelişebilecek komplikasyonlarda da önlem ve tedavi şansımız olabilecektir.⁶¹ Ancak jukstafoveal membranlarda tartışmalar hayli yoğun olup, net bir fikir yoktur. Subfoveal membranlarda ise LFK'nun hemen sonrasında gelişen ani görme kaybı nedeniyle LFK'nun yeri yoktur. Başka tedavi alternatifleri düşünülmelidir.⁴⁶

Tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörler yetersiz tedavi ve nüks oranının yüksek olmasıdır.

Submakuler Cerrahi. Teorik olarak submaküler cerrahide, foveadaki retinal fotoreseptörler korunarak alttaki KNV uzaklaştırılması planlanmıştır.⁶² Klinik çalışmaların çoğunda sonuçlar yüz güldürücü değildir.^{63,64,65} YBMD'nda hastalığın diffüz karakterde olması, RPE'nin yaygın bir şekilde tutulması, yaşlı RPE'nin rejenerasyon kapasitesinin oldukça azalması ve hastalığın kronik bir hal aldığı olgularda retinal fotoreseptörlerde geriye dönüşümsüz hasar nedeniyle iyi görme sonuçları elde edilememektedir. Cerrahinin başarısı için uygun vaka seçimi önemlidir.

Makuler Translokasyon Cerrahisi: Makula translokasyonu, makula bölgesindeki retinanın yaslanmış olduğu hasarlı veya membran pigment epitelinin daha sağlıklı bir pigment epiteline kaydırılması yöntemidir.^{62,66} Bugün, 180° ve 360° periferel retinotomi ile veya sınırlı makuler translokasyon cerrahisi

uygulanabilmektedir. Cerrahi tekniklerin gelişmesi, deneyimli cerrahlar ve daha iyi vaka seçimi ile etkili ve güvenli bir cerrahi olabilir.⁶²

Antianjiyojenik Tedavi:

Pegaptanip Sodyum (Macugen®): Pegaptanip, VEGF'ün selektif antagonistidir. VEGF'ün 165 aminoasitlik major patolojik isoformuna bağlanarak, bunun VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF'ün inhibisyonuyla, anjiyogenezisi ve vasküler permeabilityyi azaltarak etkinliğini gösterir. Önerilen tedavi şekli 0.3 mg pegaptanip sodyumun 6 hafta aralarla intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır.⁶⁷ Pegaptanip sodyum ile yapılan çalışmada YBMD'na ikincil subfoveal KNV olan 1186 hastaya randomize olarak 1:1.1:1 oranında 0.3, 1.0 ve 3.0 mg pegaptanip sodyum ve plasebo tedavisi intravitreal olarak uygulanmıştır. Birincil sonuç 54 haftalık takipte, görme keskinliği kaybı 15 harften daha az olanların oranıdır. Birincil sonuç açısından dozlar arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken, lezyon tipine (baskın klasik, minimal klasik ve gizli), boyutuna ve başlangıçtaki görme keskinliğinden bağımsız olarak neovasküler YBMD tedavisinde pegaptanip sodyum etkili bulunmuştur. Ciddi oküler yan etki olarak endoftalmi, travmatik lens hasarı ve retina dekolmanı görülmüş olup diğer intravitreal verilen ilaçlarla fark bulunmamıştır.⁶⁸

Ranibizumab (Lucentis ®): Rekombinant monoklonal antibody teknolojisi ile üretilen, VEGF'ün bütün isoformlarına bağlanabilen insan anti -VEGF antibody fragmanıdır. VEGF'ün inhibisyonuyla etkisini gösterir.⁵⁷ Rosenfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada güvenli ve maksimum tolere edilen tek intravitreal enjeksiyonluk dozun 500 µg olduğu bulunmuştur.⁶⁹ Yapılan faz I ve II çalışmalarında neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir.⁵⁷ Fakat faz III çalışmaları olan MARINA ve ANCHOR halen devam etmektedir. Husain ve arkadaşları, maymunlarda deneysel KNV üzerinde yaptıkları çalışmada ranibizumad ile kombine edilen FDT'nin sadece FDT uygulananlara kıyasla anjiyografik sızıntıda daha fazla azalmaya sebep olduğunu göstermiştir. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir.⁷⁰

Thalidomide: Gelişen fetal ekstremite tomurcuklarında anjiyogenezisi inhibe ederek dismelia'ya yol açan potent bir teratojen ajandır. İn vitro koşullarda, insan RPE

hücre proliferasyonuna sebep olan VEGF, bFGF ve PDGF'ün azalmasına sebep olmaktadır. Neovasküler YBMD thalidomide'nin etkinliği araştırılmaktadır.⁶²

Interferon- α (IFN- α): IFN- α , anti-anjiyojenik, antiproliferatif, antiviral, immünregulator özellikleri olan endojen bir glikoproteindir. Vasküler endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Büyüme faktörlerinin bağlandığı endotel reseptörleri bloke eder.⁶² Yapılan çalışmalarda görme keskinliğinin artırılmasında veya anjiografik bulgularda başarısız olduğu görülmüştür. Yan etkilerinin sık ve klinik olarak anlamlı olması nedeniyle de genellikle KNV tedavisinde önerilmemektedir.^{71,72}

Steroid Bazlı Tedaviler:

Anecortave Asetate(Retaane®) : Anecortave asetate anjiostatik etkiye sahip sentetik bir kortikosteroid olup posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde uygulanır. Glukokortikoid aktiviteye sahip değildir. Anjiostatik mekanizması, damar büyümesi sırasında endotel hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler proteazların inhibisyonuna dayanır. Bu mekanizma, anjiyojenik uyarının başlamasından bağımsız olduğu için diğer antianjiyojenik ilaçların mekanizmasından farklıdır.⁶²

Anecortave asetatin, subfoveal baskın klasik KNV'ü üzerindeki etkinliği ve güvenliği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Anecortave asetate klinik çalışma grubu, subfoveal baskın klasik KNV olan 128 YBMD hastasına 1:1:1:1 oranında 30, 15, 3 mg anecortave asetate ve plasebo tedavisi uygulamışlardır. Anecortave asetatin 15 mg dozunun 1 yıl boyunca görmenin korunmasında, şiddetli görme kaybının ve subfoveal KNV büyümesinin önlenmesinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.⁷³

Slakter ve arkadaşları⁷⁴, subfoveal baskın klasik KNV olan 530 YBMD hastasına randomize olarak 1:1 oranında 15 mg anecortave asetate ve verteporfin FDT'si uygulamışlardır. Anecortave asetate başlangıçta ve 6. ayda yapılırken FDT sızma olması durumunda her 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12 aylık takipte iki grup arasında görme keskinliğinin stabilizasyonu açısından fark bulunmamıştır. Posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde 6 aylık aralarla uygulanan anecortave asetatin, subfoveal klasik KNV için etkili ve güvenli bir tedavi olarak FDT alternatif olabileceğini savunmuşlardır.

Triamsinolon Asetonid (TA): TA, sentetik bir kortikosteroid olup antiinflamatuvar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Anjiostatik etkisi iki yönlü mekanizma ile

oluşur. Sadece inflamasyonu azaltmakla kalmaz, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltırlar. Ayrıca vasküler endotelial hücre ekstrasellüler matriksinin yapımında etkilerler⁶². Preklinik çalışmalar, intravitreal triamcinolone acetone (IVTA) deneysel olarak indüklenen subretinal KNV'nun gelişme insidansını azalttığını göstermiş⁷⁵ olmasına rağmen pilot çalışmalar IVTA'nun neovasküler YBMD tedavisinde monoterapi olarak önermemişlerdir.⁷⁷ Bunun için IVTA ile kombine edilen FDT çalışmaları başlatılmıştır. Geniş serili çalışmalar tamamlanmamış olmasına rağmen kontrol grubu olmayan, küçük serili çalışmalar da olumlu sonuçlar alınmıştır. IVTA YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen inflamatuvar reaksiyonu ve anjiogenezisi inhibe ederek görme kaybını azalttığını savunmuşlardır.⁷⁷⁻⁸¹ IVTA ile ilişkili olan ve iyi bilinen komplikasyonlar katarakt oluşumu ve göziçi basıncının yükselmesidir. Endoftalmi ve regmatojen retina dekolmanı riskide mevcuttur.⁸²

Radyoterapi: Radyasyon tedavisi direk iyonizan radyasyonun patolojik bölgeye verilmesi ile uygulanır. Teleterapi (eksternal ışın tedavisi) ve brakiterapi (episkleral radyoaktif plak tedavisi) olmak üzere 2 teknik mevcuttur. Bu tedavi yöntemi, başka bir tedavi seçeneği olmayan minimal klasik veya geniş, saf gizli KNV'u için uygulanabilir.^{62,83}

Transpupiller termoterapi (TTT): Son zamanlarda YBMD'li hastalarındaki subfoveal gizli KNV'nun tedavisi için yaygınlaşmıştır.⁸⁴ TTT, düşük retinal irradyans, geniş spot çaplı, uzun atımlı, infrared diod laser (810 nm) uygulamasıdır. Laser gücü, lezyon büyüklüğüne, koryoretinal pigmentasyona, makular elavasyona, ortam şartlarına, subretinal hemorajiye, RPE atrofisine ve neovasküler morfolojiye bağlıdır. Tedavi etkisinin ortaya çıkabilmesi için 60 saniye süreyle uygulanması gerekir. RPE yırtığı için risk faktörü olan baskın seröz PED ve tedavi sonrası şiddetli görme kaybı oluşabilen geniş coğrafik atrofi TTT için kontrendikasyon teşkil ederler.^{60,62}

Gen terapisi, retinal transplantasyon, retinal protez ve retinal rejenerasyon gibi deneme aşamasında olan tedavi modaliteleride mevcuttur.⁵

FOTODİNAMİK TEDAVİ VE YÖNETİMİ

TARİHÇE

Fotodinamik tedavi (FDT), ışık ile aktive olan ilacın damar içine verilmesini takiben hedef dokuda birikmesi , ilacın emilim zirvesine uygun dalga boyunda ışıkla uyarılmasıyla fotoaktive olması ve oluşan serbest oksijen radikallerinin hücre yıkımı, damarda tromboz ve tıkanıklık meydana getirmesine dayanan bir tedavi tekniğidir. Bu teknik yeni ışık ile aktive olan ilaçların ortaya çıkışı ve araştırmalarda yoğun olarak kullanılışı ile yeniden canlanmıştır. Işık ile aktive olan ilaçların, terapötik etki elde etmek için kullanılması 3500 yıl öncesine, vitiligonun Psöralen ile tedavi edildiği zamana dayanmaktadır. 1900'lü yılların başında Von Tappeiner ve Rabb, ışıkla aktive olan ilaçların sitotoksik etkilerini ilk olarak tanımlamıştır. Van Tappeiner ve Jodlbauer ise bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstermiş ve fotodinamik etki olarak adlandırmıştır.⁸⁵⁻⁸⁹ Modern FDT, 1960 yılında Lipson ve arkadaşlarının hematoporfirin derivesini deneysel ve klinik çalışmalarda kullanmasıyla başlamıştır.^{85-90,110} Bu teknik gastrointestinal sistem, uterus, beyin, akciğer, mesane kanserleri ve deri hastalıklarında kullanılmıştır.^{86,90-92}

1980'li yılların sonunda FDT'nin göz hastalıklarında kullanılması ile ilgili deneysel çalışmalar başlamıştır. Çeşitli hayvan modellerinde kornea⁹³, iris⁹⁴⁻⁹⁶ ve koroid⁹⁷⁻¹⁰⁷ dokusunda damar endotel hücrelerinin selektif olarak fotokimyasal hasara uğradığı gözlenmiştir. Bunun üzerine insanlarda koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde, FDT'nin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için çalışmalar başlatılmıştır.^{108,109} Bugün, koroid neovaskülarizasyonunun verteporfinle fotodinamik tedavisinde çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü ve rasgele yöntemli klinik çalışma sonuçları mevcuttur.^{5,6,111-118}

İŞIK İLE AKTİVE OLAN İLAÇLAR

Bugüne kadar oküler neovaskülarizasyonların ve insan malignansilerinin fotodinamik tedavisinde, optimal ajanı bulabilmek ve fotodinamik hasarın mekanizmasını açıklayabilmek için hayvan modellerinde ve in vitro ortamlarda çeşitli ışık ile aktive olan ilaçlar kullanılmıştır. İlk olarak kullanılanlar porfirin, hematoporfirin, dihematoporfirin ve türevleridir. Bunlar birinci jenerasyon ilaçlardır. Bu

ilaçların 600 nm üzerindeki dalga boylarında ışık emiliminin zayıf olması, doku penetrasyonlarının düşük olması, plazmadan temizlenme sürelerinin uzun olması ve deride ışığa karşı duyarlılık artışının uzaması nedeniyle yeni jenerasyon ilaçlar araştırılmıştır. Biyolojik olarak stabil, fotokimyasal olarak etkili, hedef doku selektivitesi yüksek, çevre doku toksisitesi düşük, plazmadan ve dokudan temizlenmesi hızlı, deride ışığa karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu minimal, doku penetrasyonu yüksek olan ilaçlar amaçlanmıştır.¹¹⁹ Bunun için molekülün hidrolipoamfilitesi, kimyasal özellikleri ve yükü değiştirilerek ikinci jenerasyon ilaçlar üretilmiştir (Tablo 1).¹²⁰

Klorin Türevleri

Klorin e6

Monoaspartil klorin e6 (Npe6)

Mezo-tetra klorin (mTHPC)

Bakterioklorin

Fitalosiyenin ve naftalosiyenin türevleri

Silikon naftalosiyenin (SINc)

Çinko fitalosiyenin (ZnPc)

Klor alüminyum sülfat fitalosiyenin (CASPc)

Benzoporfirin türevleri

Benzoporfirin türevi monoasid (BPD-MA) (Verteporfirin)

Purpurin Türevleri

Tin etil etiopurpurin (SnET2)

Texafirin Türevleri

Lutetium texafirin (Lu-Tex)

ATX-S10

Tablo 1: İkinci Jenerasyon Işık İle Aktive Olan İlaçlar

İkinci jenerasyon ilaçların gelişmesiyle koroid neovaskülarizasyonlarında FDT çalışmaları hız kazanmıştır. İkinci jenerasyon ilaçlardan verteporfirin, SnET2 ve lutetium texafirin insanlardaki koroid neovaskülarizasyon çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Verteporfirin bugün için koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı alan tek ilaçtır.

VERTEPORFİN

Verteporfin (Benzoporfirin türevi monoasid, BPD-MA, Visudyne ®), 2. jenerasyon ışık ile aktive olan ilaçtır. Moleküler formülü $C_{41}H_{42}N_4O_8$ olup, molekül ağırlığı 718.8 dir.¹²¹ BPD-MA_C ve BPD-MA_D aktif regioizomerlerinin eşit olarak 1:1 oranında karışımından oluşur.¹²¹⁻¹²³ Regioizomerlerin etki potansiyeli eşittir.^{124,125}

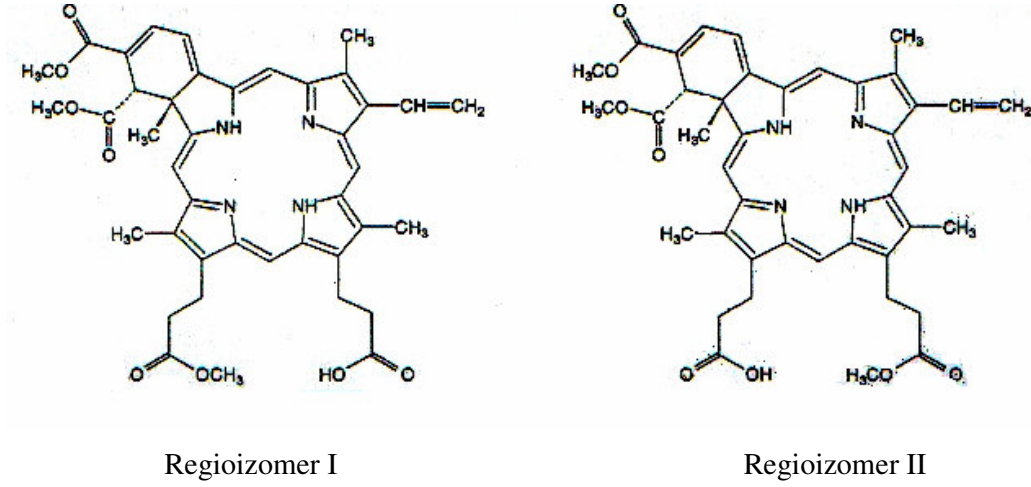
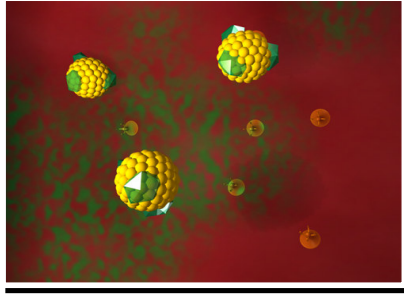


Figure 1: Verteporfinin kimyasal yapısı

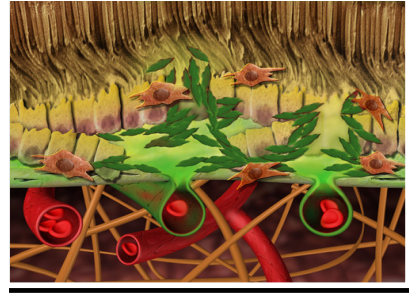
Verteporfin, absorpsiyon/uyarılma spektrumu 350-690 nm arasında olup 354, 418, 574, 626 ve 690 nm dalga boylarında maksimum absorpsiyona uğrar.¹²⁶ Extinction katsayısı $34000 (M.cm)^{-1}$, kuantum ürünü 0,8'dir.¹³¹ 689 nm dalga boyundaki non-termal lazer ışığı ile aktive edildiği zaman FDT için potent bir ajandır.^{123,127-130} Dalga boyu, birinci jenerasyon ışık ile aktive olan ajanlardan uzundur. Uzun dalga boyu, lazer ışığının kan, sıvı, melanin ve fibrotik doku gibi koroid neovasküler lezyonların önünde yer alabilen yapılardan geçip daha derinlere penetre olmasına neden olur. Böylece sitotoksik etki potansiyeli yüksektir.¹³² In vitro hücre kültüründe 630 ve 690 nm dalga boylarında yapılan çalışma anti-tümör etkisinin 690 nm'de daha fazla olduğunu göstermiş, bunu da olasılıkla daha derin dokulara penetrasyonuna bağlamıştır.¹³³

Lipofilik bir molekül olup ilacın plazmadaki çözünürlüğünü arttırmak, istenilen hücre ve dokulara hedeflendirilmesini sağlamak ve hücre içine geçişini kolaylaştırmak için dimiristol fosfatidilkolin ve yumurta fosfatidilgliserolünden oluşan tek katlı lipozomal preparatlarda hazırlanmıştır.^{134,135}

İnsan plazmasında verteporfinin %90'ı lipoproteinlerle taşınır. En fazla HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ile kompleks oluştururken hücre içine alınmasında LDL (düşük dansiteli lipoprotein)-verteporfin kompleksi önemlidir (Resim 4). LDL-verteporfin kompleksi LDL reseptör bağımlı endositoz ile alınır (Resim 5).^{136,137} Yapılan çalışmalarda bu reseptörlerin endotel tarafından sentezlendiği ve neovasküler dokuda daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir.¹³⁸ Böylece neovasküler dokuda LDL alımı daha fazla olmakta, buda verteporfinin neovasküler dokuda selektif etki gösterip, çevredeki sağlıklı dokuya zarar vermemesine neden olmaktadır.^{133,139,140}



Resim 4: Verteporfin LDL Kompleksi



Resim 5: LDL Reseptörlerinde Toplanma

Verteporfin intravenöz enjeksiyondan sonra ilk 1-3 saatte dağılıma uğrar.¹²² Farelerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalar verteporfinin hızlıca dokularda özellikle karaciğer, böbrek ve dalakta dağıldığını göstermiştir. Oküler yapılardan da yüksek miktarlarda lipid içeren koroid dokusunda, RPE ve fotoreseptörlerde hızlıca toplanırken kornea, lens ve vitreus gibi avasküler yapılarda bulunmamıştır.¹⁴¹

İlacın plazma yarı ömrü yaklaşık 5-6 saattir.¹⁴² Böylece intravenöz enjeksiyondan sonra 24 saat içinde kandan hızlıca temizlenir. Temizlenme bifaziktir. Hızlı fazı takiben yavaş fazı mevcuttur. Bu özellik klinikte verteporfin infüzyonu ile lazer uygulaması arasındaki sürenin kısa olmasına, ışığa karşı aşırı duyarlılık süresinin azalmasına ve tekrarlayan tedavilerde ilaç toplanmamasına izin verir.^{122,128}

Verteporfinin dağılım ve eliminasyon kinetiği doza bağımlı değildir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ise doza ve infüzyonun süresine bağımlıdır. C_{max} 'a infüzyonun sonunda ulaşılır.¹²² Hafif hepatik disfonksiyonu olanlarda C_{max} değişmezken ilacın plazma yarı ömrü yaklaşık %20 oranında artar.^{121,122} Verteporfin farmakokinetiği yaşa, cinse, ırka ve hafif hepatik disfonksiyona göre değişmez. Bu faktörlere göre doz ayarlaması yapılması gerekmez.¹²²

Verteporfinin yalnızca marjinal miktarları karaciğer ve plazma esterazları tarafından benzoporfirin türevi diaside (BPD-DA) metabolize olur. Eliminasyon temel olarak fekal yol ile yapılır. Verilen dozun %0,01'den azı idrarda bulunur.

Visudyne ile hamile kadınlarda yapılmış çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle, ancak tedaviden beklenen fayda, fetüs üzerindeki potansiyel riskten ağır basıyor ise hamile kadınlarda kullanılmalıdır. İnsan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emziren annelere uygulanmamalı veya emzirmeye ara verilmelidir. Karsinogenezis ve mutagenesis potansiyeli ile ilgili çalışmalar mevcut değildir.

İnsanlarda spesifik bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte etki mekanizması esas alındığında bazı ilaçlar verteporfin tedavisini etkileyebilir. Işığa duyarlılığa sebep olan bazı ajanların (örn:tetrasiklinler, sülfonamidler, fenotiyazinler, sülfonilüre, hipoglisemik ajanlar, tiazid diüretikleri, griseofulvin) bir arada kullanımı ışığa duyarlılık reaksiyonu potansiyelini arttırabilir.

Aktif oksijen türlerini doyuran veya radikalleri ortadan kaldıran dimetil sülfoksit, beta-karoten, etanol, format ve mannitolün verteporfin aktivitesini azalttığı düşünülmektedir.

Kalsiyum kanal blokörleri, polimiksin B veya radyasyon tedavisi verteporfinin vasküler endotel tarafından alım oranını arttırabilir.

Tromboksan A2 inhibitörleri gibi pıhtılaşmayı, vazokonstriksiyonu veya trombosit agregasyonunu azaltan ilaçlar verteporfin aracılı tromboz ve platelet agregasyonunu azaltabilir.¹²¹

FDT MEKANİZMASI

FDT, iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamak, ışık ile aktive olan ilacın genellikle intravenöz infüzyon şeklinde verilmesidir. İkinci basamak ise ilacın, emilim zirvesine uygun dalga boyundaki non-termal lazer ışığı ile aktive edilmesidir.^{88,127-130,143} İlaç, non-termal lazer ışığı ile aktive edildiği zaman kendisine çarpan fotonun enerjisini absorbe ederek uyarılma durumuna geçer, yani tek değerlikli düşük enerji seviyesinden (S_0) tek değerlikli yüksek enerji seviyesine (S_1) atlar. S_1 'deki molekül kendiliğinden yayınıma uğrayarak S_0 'a geçebilir. Buna fluoresans denir. S_1 'deki molekül foton absorpsiyonu yada yayınıma yapmadan elektron spinlerindeki değişiklik ile üç değerlikli yüksek enerji seviyesine (T_1) de gelebilir (Intersystem crossing, ISC). T_1 'deki

molekülden fosforesans oluşabildiği gibi alternatif olarak ISC ile S_0 'a geri dönebilir. Fosforesans oluşmadığı ve S_0 'a geri dönüşüm önemsiz derecede olduğu zaman T_1 , uzun ömürlü T_1 (Metastabil T_1) olarak adlandırılır. Metastabil T_1 , FDT'nin en önemli araürünüdür. (Figüre 2).^{88,127,129,143}

ISC, fluoresans ve fosforesans oluşum olasılıkları molekülün özelliğine bağlıdır. Fluoresans oluşum olasılığı fazla olan moleküller göz anjiografisinde kullanılırken, ISC ile uzun ömürlü metastabil T_1 oluşturanlar FDT için esansiyeldir.^{88,143}

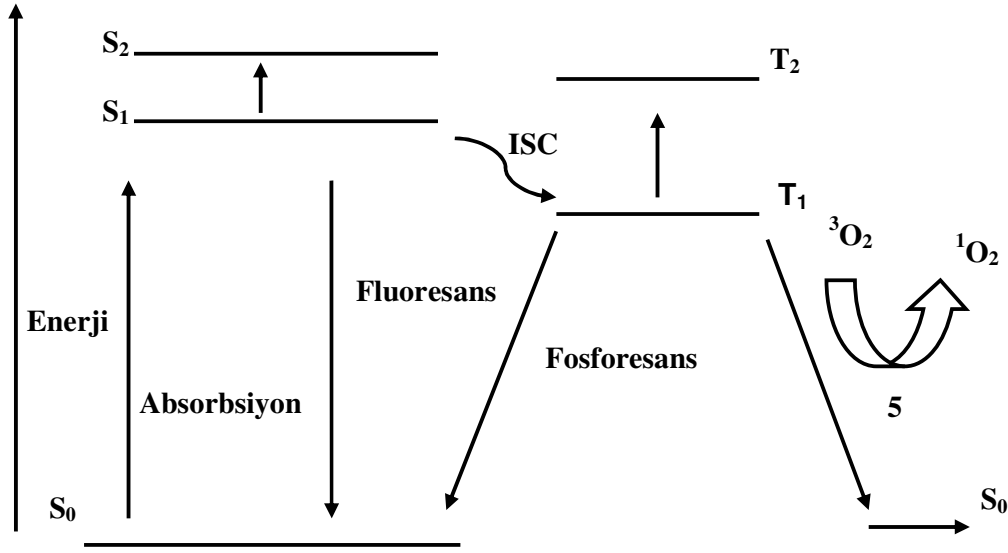


Figure 2: Fotoaktivasyonda enerji-seviye diagramı

Non-termal laser ışığı absorpsiyonu ve ISC sonrasında oluşan T_1 'deki molekül iki tip fotokimyasal reaksiyona girebilir.^{88,127-139,131,143}

Tip I reaksiyon, elektron veya hidrojen atom transfer reaksiyonudur. Ortamda oksijen mevcut ise hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^\cdot) ve süperoksit radikali (O_2^\cdot) gibi reaktif oksijen ara ürünleri meydana gelir.^{88,127-139,131,143}

Tip II reaksiyon, moleküler oksijene enerji transferine dayanır. Reaksiyon sonucunda tek değerlikli oksijen molekülü (1O_2) oluşurken, foton absorpsiyonu yapabilecek S_0 'daki molekül tekrar meydana gelir.^{88,127-129,143} Böylece foton absorpsiyonu, metastabil T_1 molekülü ve tek değerlikli oksijen molekülü oluşumu döngü olarak devam ederken oksijen harcanır. Oksijen bu reaksiyonda hız kısıtlayıcı

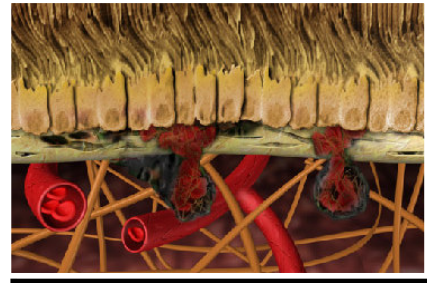
basamaktır. Oksijen tükenince tek değerlikli oksijen molekülü, ışık ile aktive olan ilacın kendisi ile reaksiyona girerek özelliklerini değiştirir. Buna photobleaching denir.^{88,143}

Tip I ve II reaksiyon sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri ve tek değerlikli oksijen molekülü ilacın toplandığı bölgede biyolojik yapılara benzer şekilde zarar vermelerine^{88,127-129,143} rağmen yapılan klinik ve prelinik çalışmalar fotodinamik hasarda tip II reaksiyonun primer rol oynadığını göstermiştir.^{88,123,143}

FDT tarafından oluşturulan hücre ve doku hasarı temel olarak 3 mekanizmaya dayanır. Bunlar hücresel, vasküler ve immünolojik mekanizmalardır.¹⁴⁴ Her mekanizmanın hasara katkısı ışık ile aktive olan ilacın özelliklerine, tedavi edilen dokuya ve tedavi parametrelerine bağlıdır. Verteporfin ile yapılan FDT'de vasküler mekanizmanın baskın olduğu gösterilmiştir. Vasküler hasarda ilk basamak endotel hücre hasarıdır. Endotel hücre hasarı ile vasoaktif ajanlar ve pıhtılaşma faktörleri salgılanırken hücre iskelet yapısında da değişiklik olur. Hücre iskelet yapısındaki değişiklik hücre şeklini değiştirir, hücreler arasındaki sıkı bağlantıları bozar. Böylece subendotelyal bazal membran açığa çıkar. Endotel hücre hasarıyla salgılanan pıhtılaşma faktörleri¹⁴⁵ ve subendotelyal bazal membranın açığa çıkması trombosit agregasyonunu ve tıkaç oluşmasını sağlarken vasoaktif ajanlarda vasküler geçirgenliğin ve sızıntının artmasına sebep olur. Polimorfonükleer lökositlerde hasarlı bölgeye yapışarak trombosit aktivasyonuna ve vasküler geçirgenliğin artmasına yardımcı olur. Bu arada kalsiyum seviyesindeki değişiklik ve membran lipidlerinin hasarıyla açığa çıkan tromboksan vasokonstrüksiyona neden olur. Sonuçta trombosit agregasyonu ile oluşan trombüs, vasküler geçirgenliğin artması ve vasokonstrüksiyon kan akımının durmasına, doku hipoksisine en sonunda da vasküler yapının kapanmasına sebep olur (Resim 6-7).^{127,129,143}



Resim 6: Endotel hücre hasarı, trombüs oluşumu



Resim 7: Yeni oluşan kan damarı okluzyonu

Verteporfinle FDT'nin oküler patolojilerde vasküler okluzyona sebep olduğu 1994'te rapor edilmiştir.¹⁰⁷ Bundan sonra oküler neovaskülarizasyonun verteporfin FDT'si ile okluzyonunu ve mekanizmasını aydınlatmak için hayvan modellerinde araştırmalar yapılmıştır. Schmidt-Erfurt ve arkadařları¹⁴⁶ modifiye sütün tekniği ile oluşturulan korneal neovaskülarizasyonda lipozomal benzoporfin derivesinin (verteporfin) etkisini araştırmışlardır. 692 nm dalga boyunda ve en az 10 J/cm²'lik laser ışığına maruz kalan korneal neovaskülarizasyonun anjiosunda tamamen kapanma görölmüştür. Işık veya elektron mikroskopuyla yapılan histolojik incelemeler komşu kornea stromasında ve iris damarlarında olmaksızın endotelde selektif hasar göstermiştir.

Schmidt-Erfurt ve arkadařlarının¹⁰⁵ benzoporfin derivesiyle yaptıkları başka bir çalışmada 692 nm dalga boyunda, 100mW/cm² güçte ve en az 10J/ cm²'lik laser ışığına maruz kalan subretinal koroidal neovasküler membranın nöral retina ve RPE'de minimal hasar ile endotele yapışık intraluminal fototrombüs ile kapandığı gözlenmiştir.

Maymunlarda yapılan çalışmalar verteporfin FDT'sinde minimal retinal ve koroidal hasar ile koroidal neovasküler membranın kapandığını göstermiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde endotel hücre hasarı ve neovasküler dokunun trombosit, eritrosit, polimorfonükleer lökosit, fibrin ile tıkanığı görölmüştür.^{101,102,104}

Nicola ve arkadařları¹⁴⁷ subfoveal klasik KNV nedeniyle FDT uygulanan 82 yaşındaki hastaya, FDT'den 4 hafta sonra submakular membranektomi yapmıştır. Submakular membranın elektron mikroskopu ile değerlendirilmesinde endotel hücre dejenerasyonu, trombosit egregasyonu ve trombüs formasyonu görölmüştür.

Verteporfinle FDT mekanizmasında vasküler olaylar önemli rol oynasada immünolojik olaylarında etkili olduğu gösterilmiştir. FDT aracılı inflamatuvar mediatörlerin (interlökin-1 β , interlökin-,2, TNF- α) salınımı ve inflamatuvar cevabın aktivasyonu YBMD hastalarında yara iyileşmesini uyarabilir ve KNV'nun rekürrensine sebep olabilir. Diğer taraftan TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı vasküler yapının kapanmasına sebep olabilir.¹²⁷

KLİNİKTE FOTODİNAMİK TEDAVİ

Hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalar verteporfinle yapılan FDT'nin selektif olarak koroidal neovasküler membranı kapattığını gösterebilir. Bu çalışmalarda FDT'nin görme keskinliği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Ayrıca hayvan modellerindeki koroidal neovasküler membranın patofizyolojisinin insanlardan farklı olması ve verteporfin farmakokinetiğinin türe spesifik özellikleri nedeni ile insanlardaki koroidal neovaskülarizasyonun verteporfinle FDT'si için çalışmalar başlatılmıştır.¹²⁸

Verteporfin ile yapılan ilk pilot çalışmada, subfoveal KNV olan 61 hastaya tek seans FDT uygulanmıştır. 6mg/m^2 veya 12mg/m^2 verteporfin verilerek 690 nm dalga boyunda laser uygulanmış fotodinamik etkiler oftalmoskopik ve anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Tedavi edilen alanda hasar oluşmaksızın KNV kapanmış, anjiyografi ile 1. haftada gözlerin tamamında, 4. haftada ise %50'sinde sızıntının kaybolduğu görülmüştür. Ancak aşikar KNV olan gözlerin %70-80'ninde 12. haftada tedavi öncesine göre daha az miktarda tekrar sızıntı başlamıştır.¹⁴⁸

Bu sonuçlar üzerine verteporfinin KNV'nun tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini belirlemek amacıyla faz I ve faz II çalışmaları başlatılmıştır. Miller ve arkadaşları¹⁰⁸ YBMD'na bağlı subfoveal KNV'ü olan 128 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tek seans verteporfin ile FDT sonrası 1. haftada neovaskülarizasyonun kapandığını ve görmenin stabil hale geldiğini ancak sızıntının 4.haftadan sonra tekrar başladığını ve 12. haftaya kadar arttığını bildirmişler ve tekrarlayan tedavilere gereksinim olduğunu vurgulamışlardır. Yine aynı grubun 128 hastadan tekrar tedavi ihtiyacı olan 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tekrarlanan tedaviler sonrası yan etkilerde artma olmaksızın flöresein sızıntısının azaldığı saptanmıştır. Son tedavi uygulamasından sonra 3 ay süreyle görmenin korunduğu, ancak daha uzun süreli etkilerin belirlenebilmesi için ileri çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır¹⁰⁹. Bunun üzerine verteporfin FDT'sinin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmış ve bu çalışma sonuçlarına göre verteporfin FDT'si için KNV'nun özelliklerine ve hastanın muayene bulgularına dayanan hasta seçim kriterleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Hasta Seçim Kriterlerinde Lezyon Bilesiminin Rolü

Baskın Klasik KNV

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun fotodinamik tedavisi (TAP) çalışmasında YBMD'nun neden olduğu subfoveal KNV görülen 609 hasta 2:1 oranında verteporfin veya plasebo ile tedavi edilmiştir. 12. ay muayenesine kadar olan her takip muayenesinde, plasebo uygulanan gözlerle kıyasla, verteporfin uygulanan gözlerde, görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve fluoresein sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür. 12. ay muayenesinde, verteporfin uygulaması yapılan gözlerin %61'inde (402 gözden 246'sı), plasebo uygulananların ise %46'sında (207 gözden 96'sı), başlangıca göre görme keskinliği kaybı, 15 harften daha az olmuştur. Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının % 50 veya daha fazlasını kapladığı (baskın klasik KNV), özellikle de gizli KNV mevcut olmayan (saf klasik KNV), vakaların alt grup analizlerinde, verteporfin tedavisinin görme keskinliği açısından yararlı etkileri bulunduğu açıkça kanıtlanmıştır. Klasik KNV alanı >%0, fakat <%50 olduğu vakalarda (minimal klasik KNV), görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁵

Subfoveal baskın klasik KNV lezyonların olduğu YBMD hastalarında, verteporfin tedavisinin görme keskinliği açısından faydalı etkilerinin, 2 yıl boyunca güvenli bir şekilde sürmesi nedeni ile bu tip vakalarda verteporfin tedavisi yapılmasının gerekli olduğu 24 aylık çalışma sonucu ile kanıtlanmıştır. Sonuç olarak TAP çalışması, verteporfin FDT'nin subfoveal baskın klasik KNV olan YBMD hastalarında seçilmiş olgularda şiddetli ve hafif görme kaybı riskini azalttığını göstermiş ve bu tip lezyonlarda önermiştir.^{113,115}

Minimal Klasik KNV

Minimal klasik KNV'da verteporfin tedavisi (VIM) çalışmasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği en az 20/250 olan ve 6 MPS disk alanından büyük olmayan minimal klasik KNV olan 117 YBMD hastası üç gruba bölünmüştür. Plasebo grubu, verteporfin grubu standart laser dozu (600mW/cm²,50J/cm²), verteporfin grubu düşük laser dozu (300mW/cm²,25 J/cm²). 3'er aylık aralarla takip edilen hastaların 24. ay muayenesinde verteporfin standart laser dozu uygulanan gözlerin %53'ünde, verteporfin düşük laser dozu uygulanan gözlerin %26'sında ve plasebo uygulanan gözlerin %62'sinde başlangıca göre görme keskinliği kaybı 15 harften daha az

olmuştur. Her iki verteporfin grubu, plasebo ile karşılaştırıldığında 6 MPS disk alanından büyük olmayan minimal klasik KNV'nda görme kaybı riskini azaltır.¹¹⁸

Saf Gizli KNV

Fotodinamik tedavide verteporfin (VIP) çalışmasına YBMD ikincil gelişen, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği derecesi en az 50 olan (Snellen eşdeğeri yaklaşık 20/100) ve kanama belirtisi veya hastalığın henüz ilerlediğine ilişkin belirtiler gösteren saf gizli subfoveal KNV'u olan hastalar ile en iyi görme keskinliği derecesi en az 70 olan (Snellen eşdeğeri yaklaşık 20/40) subfoveal klasik KNV olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara randomize olarak 2:1 oranında verteporfin veya plasebo tedavisi uygulanmıştır. Her 3 ayda bir yapılan takip muayenelerinde, anjiyografide fluoresein sızması görüldüğü durumlarda, aynı uygulama tekrarlanmıştır. 24 aylık takiplerde verteporfin grubundakilerin %54'ünde (225 hastadan 121'i) ve plasebo grubundakilerin %67'sinde (114 hastadan 76'sı), görme keskinliği kaybı en az 15 harf olmuştur ($p<0.023$). 24. ay muayenesinde, verteporfin lehine anlamlı sonuçlar, bütün çalışma grubu ve başlangıçta saf gizli KNV teşhisi konmuş hastalar altgrubu içinde geçerlidir bulunmuştur. Saf gizli KNV lezyonlarının altgrup analizleri, tedavinin yararlı etkilerinin, hem küçük lezyonlu (4 disk alanı veya daha az), hem de başlangıçta görme keskinliği derecesi düşük (harf puanı 65'ten az, yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/50 veya daha az) hastalarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Öte yandan hem daha büyük lezyonlu (4 disk alanından büyük), hem de görme derecesi iyi (harf puanı 65 veya daha fazla, Snellen eşdeğeri 20/50 veya daha iyi) olan hastalarda yararlı olmayabileceğini belirtmiştir. Sonuç olarak VIP çalışması küçük lezyonlu veya görme keskinliği düşük olan saf gizli KNV bulunan YBMD hastalarının verteporfin FDT'sinden yarar sağlayabileceğini göstermiştir.¹¹⁷

Hasta Seçim Kriterlerinde Lezyon Büyüklüğünün Rolü

TAP çalışması, verteporfin FDT'sinin baskın klasik KNV'u üzerindeki tedavi etkinliğinde lezyon büyüklüğünün etkili olmadığını göstermiştir. VIP çalışmasında, 4 MPS disk alanına eşit veya küçük olan saf gizli KNV'nda verteporfin FDT'si önerilirken 4 MPS disk alanından büyük olan hastalara görme keskinliği 20/50'den düşük olduğu zaman verteporfin FDT'si önerilmiştir. VIM çalışmasında ise 6 MPS disk

alanından küçük olan minimal klasik lezyonlarda tedavi etkinliği gösterilirken, 6 MPS disk alanından büyük olan lezyonlarda çalışma yapılmamıştır.¹¹⁷

Hasta Seçim Kriterlerinde Lezyon Yerleşiminin Rolü

TAP ve VIP çalışmaları verteporfinin subfoveal KNV'deki tedavi etkinliğini değerlendirmek için yapılmış olup TAP çalışmasında subfoveal olarak değerlendirilen 28 göz fotoğraf okuma merkezi tarafından jukstafoveal olarak değerlendirilmiş ve verteporfin tedavisi uygulanmıştır. Bu lezyonlarda da verteporfin FDT'sinin yarar sağladığı ve 12. ayda yapılan kontrol muayenelerinde görme kaybı yada değişimi bildirilmemiştir.⁵ Blair ve arkadaşlarının¹⁴⁹ yaptıkları retrospektif bir çalışmada 21 gözde jukstafoveal KNV saptanmış ve ortalama görme keskinliğinin FDT uygulamasını izleyen en az 12 aylık süre boyunca sabit kaldığı gösterilmiştir.

Hasta Seçim Kriterlerinde Görme Keskinliğinin Rolü

TAP çalışmasına en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 74-34 harf olan (Snellen eşdeğeri yaklaşık 20/40 ile 20/200), VIP çalışmasına en iyi düzeltilmiş görme keskinliği en az 50 olan (Snellen eşdeğeri yaklaşık 20/100) hastalar dahil edilmiştir.^{5,117} Ancak diğer tüm kriterlere uyuyorsa ve daha ileri görme kaybının hastanın yaşam kalitesini düşüreceği düşünülüyorsa sırf görme keskinliği derecesi nedeniyle tedavi kısıtlanmamalıdır.¹⁵⁰

Hasta Seçim Kriterlerinde Etkili Olmayan Faktörler

Hasta seçiminde yaş, sistemik hipertansiyon, önceki laser fotokoagulasyonu, submaküler cerrahinin uygulanmış olmasının bir önemi yoktur. TAP ve VIP çalışmaları verteporfin FDT'sinin yaştan, sistemik hipertansiyondan etkilenmediğini göstermiştir.¹⁵⁰

TAP Çalışmasında Hasta Dışlanma Kriterleri⁵

- RPE'nin yırtılması
- Birincil sonlanım ile ilgili analizde karışıklık yaratabilecek ve çalışmaya alınan gözün görmesini etkileyen yada etkileyecek önemli herhangi bir oküler hastalık
- KNV'nu belirleyecek fotoğrafların alınamaması

- Çalışma gözüne KNV nedeniyle, foveal olmayan birleşik laser fotokoagulasyonu dışında bir tedavi uygulanması öyküsü
- Çalışmanın başlamasından önceki 12 hafta içinde, araştırılan başka bir yeni ilaç kullanmak ya da diğer bir oftalmik klinik denemede yer almak
- Aktif hepatit ya da klinik açıdan önemli bir karaciğer hastalığı
- Porfiri yada diğer porfirin duyarlılıkları
- Önceden KNV'na yönelik FDT
- Çalışma gözüne son 2 ay içinde intraoküler cerrahi girişim ya da son ay içinde kapsulotomi yapılması

FDT YÖNETİMİ

FDT iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamak verteporfinin intravenöz infüzyon şeklinde verilmesidir. İkinci basamak non-termal laser ışığının uygulanmasıdır.¹⁵¹ Non-termal laser denilmesinin sebebi ise maksimum ısı artışının yaklaşık olarak 2° olmasıdır.¹⁵²

Verteporfinin Hazırlanması

Verteporfin (Visudyne®), tek kullanımlık, steril, lipid bazlı, liyofilize yeşil toz halinde 15 mg'lık flakonlar şeklindedir. Oda sıcaklığında 20°C-25°C (68°F-77°F) arasında saklanmalıdır ve ışıktan korunmalıdır.

Verteporfin flakonu içine 7 mL distile su eklenmeli(verteporfin dozu 2mg/ml) ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalanmalıdır. Sulandırılmış ilaç ışıktan korunmalı ve 4 saat içinde kullanılmalıdır. Verteporfin serum fizyolojikte çöktüğünden sulandırmak için serum fizyolojik kullanılmamalıdır.

Sulandırılmış verteporfin, boy ve vücut ağırlığı normagramlarına bakılarak belirlenen vücut yüzey alanına göre verteporfin dozu 6mg/m² olacak şekilde %5'lik dekstroz ile tekrar sulandırılır. Toplam hacim 30 mL yapılır.¹⁵¹

Verteporfin İnfüzyonu

Hazırlanan 30 mL'lik solüsyon , infüzyon hızı dakikada 3 mL olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verilir. İnfüzyona başlamadan önce intravenöz yolun açık olduğundan emin olunmalıdır. Antekübital ven gibi büyük venler tercih edilmelidir. El sırtındaki küçük venlerden kaçınılmalıdır.

Verteporfinin damar dışına çıkması enjeksiyon alanında ağrı, şişlik, renk değişikliği ve inflamasyona sebep olabilir. Bu durumda infüzyon hemen durdurulmalıdır. Enjeksiyon alanına soğuk kompres veya buz uygulanmalı ve intravenöz yol değiştirilmelidir. Intravenöz yol değiştirildikten sonra infüzyona tekrar başlanır ve laser ikinci infüzyon başlangıcından 15 dakika sonra uygulanır. Intravenöz yol bulunamıyorsa hasta 24 saat içine olmamak şartıyla tekrar tedaviye çağrılır.¹⁵¹

Laser Uygulaması

Laser ışığının spot büyüklüğünü belirlemek için ilk önce fundus kamerayla elde edilen fundus fluoresein anjiyogramı üzerinde koroidal neovasküler membranın en büyük doğrusal çapı (GLD) belirlenir. Kan, retina pigment epitelinin seröz ayrılması tüm lezyona dahil edilir. GLD kullanılan kamera sisteminin büyütmesine bölünerek fundustaki lezyonun GLD belirlenir. Kamera sisteminin büyütmesi bilinmiyor ise optik disk çapı kullanılarak hesaplama yapılır. Lezyon etrafında 500 µm'lik fazladan bir tedavi sınırı bulunmasını sağlamak için GLD'a 1000 µm eklenerek spot büyüklüğü belirlenir.

Tedavi sırasında fundus, fundus kontak lensi görüntülenir. Her kontak lensin büyütme gücü farklı olduğu için spot büyüklüğü buna göre ayarlanır. 689 nm dalga boyundaki diod laser 600 mW/cm² güçte 50J/cm² dozda 83 sn uygulanır. Tedavi sırasında fundusta görünebilir değişiklik olmaz. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçilir. İkinci göze laser uygulaması infüzyon başlamasından sonra 20 dakika içinde olmalıdır.¹⁵¹

FDT'de tedavinin etkinliği bir çok faktöre bağlıdır. Bunlar; verteporfin dozu, infüzyon süresi, laser ışığının gücü ve dozu, infüzyonun başlamasından sonra laser ışığının uygulanma zamanıdır. Standart tedavi parametrelerini belirlemek için bu faktörlerde değişiklik yapılarak ilk önce hayvan modellerinde çalışmalar yapılmıştır. Miller ve arkadaşlarının¹⁰² maymunlarda oluşturulan deneysel KNV üzerinde yaptıkları çalışmada verteporfin dozu (1-2 mg/kg), laser dozu (50,75,100,150 J/cm²), laser gücü (150,300,600 mW/cm²), infüzyon süresi ve laserin uygulama zamanı parametreleri değiştirilmiş ve bu parametrelerin KNV üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yüksek laser gücünün yan etkiye neden olmadan kısa tedavi zamanında KNV'de etkili bir kapanma sağladığını göstermiştir. Verteporfin dozu azaltıldığı zaman, laser dozunun arttırılması gerektiğini, azaltılmış verteporfin dozunun çevre dokudaki hasarı azalttığını belirtmiştir.

Erken laser uygulamalarının verteporfinin plasma seviyesi yüksekliği nedeniyle retina ve büyük koroid damarlarında hasara neden olduğunu, geç laser uygulamalarının ise plasma seviyesinde düşme olduğu için etkisinin az olduğunu göstermiştir. İnsanlarda yapılan faz I ve II alışmaları minimal etkili laser dozunun 25 J/cm^2 'den büyük olduğunu, maksimum tolere edilen laser dozunun 150 J/cm^2 'den az olduğunu, 150 J/cm^2 laser dozunda nörosensoryel retinada hasar olduğu saptamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 128 hasta farklı tedavi parametreleri ile 5 farklı rejimde tedavi edilmiştir. Verteporfin dozu 6mg/m^2 , laser gücü 600 mW/cm^2 , laser dozu $50,75,100 \text{ J/cm}^2$, infüzyon süresi 10 dakika, laser uygulama zamanı infüzyonun başlangıcından 15 dakika sonra olan rejim 4'te tedavi edilen 22 hastanın 12. hafta muayenesinde görme ve anjiyografi sonuçları diğer tedavi rejimlerine göre daha iyi bulunmuştur. Ayrıca 50 J/cm^2 laser dozuyla tedavi edilen hastaların 4. hafta anjiosunda sızma olmama oranı yüksektir. Bu nedenle rejim 4 ve 50 J/cm^2 laser dozu faz I ve II'nin tekrarlayan tedavilerinde, faz III çalışmalarında kullanılmıştır.¹⁰⁸

Hasta Bilgilendirmesi

Hastalara tedavi sonrası 48 saat ciltlerini ve gözlerini direkt güneş işığından veya parlak oda işığından özellikle halojen işıktan korumaları önerilmelidir. Görünen işığı az geçiren özel güneş gözlükleri kullanmaları, uzun kollu elbise ve pantolon giymeleri söylenmelidir.¹⁵

YAN ETKİLER

İnfüzyonla İlişkili Yan Etkiler

Enjeksiyon Bölgesinde Yan Etkiler

Ağrı, ödem, evre dokulara sızma, enflamasyon, hemoraji, aşırı duyarlılık ile karakterizedir. Fotodinamik yöntemle yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi (TAP) alışmasının bir yıllık sonuçlarında enjeksiyon yeriyle ilgili istenmeyen etki insidansı verteporfin grubunda %13,4, plasebo grubunda ise %3,4'tür.⁵ İki yıllık sonuçlarında ise verteporfin grubunda %15,9, plasebo grubunda ise %5,8'dir.⁶ Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda verteporfin tedavisi (VAM) alışmasında %1'dir.¹⁵³ FDT'de verteporfin (VIP) alışmasının bir yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %7 plasebo grubunda %2'dir.¹¹⁶ İki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %8, plasebo grubunda %5'tir.¹¹⁷

İnfüzyonla İlgili Sırt Ağrısı

Genellikle infüzyon başladıktan birkaç dakika sonra başlar, infüzyon sonlandıktan sonra hızlıca azalır. Mekanizması aydınlatılmamış olup Spaide ve Maranan¹⁵⁴ yaptıkları çalışmada lipozomal verteporfinin endotel hücre membranına bağlanmasıyla oluşan membran değişikliğinin nötrofil göçüne yol açtığını açıklamış, bunun sonucunda oluşan nötropenin de olası bir mekanizma olabileceğini savunmuşlardır. Borodoker ve arkadaşları¹⁵⁵ ise verteporfine karşı idiosinkratik reaksiyon olarak düşünmüşlerdir. Önceki verteporfin infüzyonunu sırasında oluşan ağrı haricinde belirleyici bir faktör olmadığını ve ağrının sadece sırtta lokalize olmayıp, omuz,kol, göğüs,kasık,bacakta da olabildiğini göstermişlerdir.

İnfüzyonla ilişkili sırt ağrısı insidansı TAP çalışması bir yıllık sonuçlarında %2,2, iki yıllık sonuçlarında %2,5'tur.^{5,6} VIP çalışmasının iki yıllık sonuçlarında %2,2'dir.¹¹⁷ TAP ve VIP çalışmasının plasebo gruplarında infüzyonla ilişkili sırt ağrısına rastlanmamıştır.^{5,6,116,117} VAM çalışmasında ise %0,3'tür.¹⁵³

Alerjik Reaksiyonlar

TAP ve VIP çalışmalarının bir yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda % 1,2 ve %4 iken plasebo grubunda %3,4 ve %3'tür.^{5,116} İki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %2 ve %1 iken plasebo grubunda %3,9 ve %3'tür.^{6,117}

İşığa Duyarlılık Reaksiyonları

İşığa duyarlılık reaksiyonları, genellikle verteporfin tedavisinden sonra 24 saat içinde güneş ışığına maruziyeti takiben güneş yanığı formunda ortaya çıkar. TAP çalışmasının bir ve iki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %3 ve %3,5 iken plasebo grubunda reaksiyona rastlanmamıştır.^{5,6} VIP çalışmasının bir ve iki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %4 ve %1 iken plasebo grubunda %3 ve %1'dir.^{116,117} VAM çalışmasında ise <%0,1'dir.¹⁵³ Houle ve Strong¹⁵⁶, kırmızı ışığı maruz bırakılan 17 gönüllü ve güneş ışığına maruz bırakılan 30 deri kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ışığa duyarlılık reaksiyonunun verteporfin infüzyonundan sonra 1,5 saat içinde başlayıp hızla azaldığını ve doza (6-20mg/m²) bağımlı olarak 2-6,7 gün sürdüğünü göstermişlerdir.

Oküler Yan Etkiler

Görme Bozukluğu

Akut ciddi görme azalması, tedavi sonrası yedi gün içinde görme keskinliğinin 4 sıra veya daha fazla azalması olarak tanımlanır. VAM çalışmasında %0,7 olarak bildirilmiştir.¹⁵³ VIP çalışmasının iki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %4,4 (225 hastanın 10'u) iken plasebo grubunda akut ciddi görme azalmasına rastlanmamıştır. Verteporfin grubunda akut ciddi görme azalması gelişen 10 hastanın 1'inde şiddetli subretinal sıvı, 3'ünde subretinal hemoraji mevcutken 6'sında neden bulunamamıştır. Bu hastaların çoğunda görmenin temel değerlerine kısmen veya tamamen ulaştığı gözlenmiştir.¹¹⁷

Yapılan çalışmalarda tedaviyle ilişkisinden bağımsız olarak, anormal görme, görme azalması ve görme alanı bozukluklarında görme bozukluğunun içine dahil edilmiştir. TAP ve VIP çalışmalarının bir yıllık sonuçlarında görme bozukluğu oranı verteporfin grubunda %17,7 ve %21 iken plasebo grubunda %11,6 ve %21'dir.^{5,6} İki yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %22,1 ve %42 iken plasebo grubunda %15.5 ve %23'tür.^{6,117}

Retina Kapillerinde Perfüzyon Olmaması

TAP çalışmasının bir yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %0,2 iken plasebo grubunda %1'dir.⁵ VAM çalışmasında < %0,1'dir.¹⁵³

Vitröz Kanama

TAP çalışmasının bir yıllık sonuçlarında verteporfin grubunda %1 iken plasebo grubunda %0,5'dir⁵

Sistemik Yan Etkiler

Plasebo grubuna göre verteporfin grubunda daha sık rastlanılan ve tedavi ile ilişkisine bakılmaksızın hastaların %1-10'unda görülen sistemik yan etkiler şunlardır:¹²¹

Kardiovasküler: Atrial fibrilasyon, hipertansiyon, periferik vasküler bozukluklar, variköz venler

Dermatolojik: Ekzema

Hepatik: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Hematolojik ve lenfatik: Anemi, beyaz küre sayısında azalma veya artma

Sinir sistemi: Hipoestezi, vertigo, uyku problemleri

Metabolik: Albuminüri, kreatinin seviyesinde yükselme

Sindirim sistemi: Kabızlık, gastrointestinal kanserler

Ürogenital: Prostatik bozukluk

Kas-iskelet sistemi: Artralji, artroz, myasteni

Solunum sistemi: Soğuk algınlığı, faranjit, pnömoni

Verteporfin ile yapılan faz I ve II çalışmalarında 128 hastanın %42,2'sinde sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Tedaviden bağımsız olarak en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%4,7), asteni (%3,1) ve bronşit (%3,2)'dir. VAM çalışmasında da en sık görülen sistemik yan etki baş ağrısıdır (%1,3).

YAPISAL VE ANJİOGRAFİK ETKİLER

FDT selektif bir tedavi şekli olup bu etkisi minimal retinal ve koroidal hasar ile KNV'nun kapanmasından kaynaklanmaktadır. Bu etki ile ilgili bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Kramer ve arkadaşları FDT'nin etkinliğini belirlemek için maymunlarda argon laser tarafından indüklenen KNV'lere ve FDT'nin selektivitesini belirlemek için normal gözlere infüzyon süresi, laser dozu ve gücü sabit olan verteporfin dozu ve laser uygulama zamanı değişken olan FDT yapmışlardır. FDT uygulanan normal retina ve koroid, histolojik inceleme sonunda koroid ve retinadaki kümülatif etkiye bağlı olarak derecelendirilmiştir (Tablo 1). Derece 1-3'teki hasar kabul edilebilir nitelikte bulunmuştur. Her verteporfin dozunda RPE ve fotoreseptör hasarı saptanmıştır. Verteporfin dozu azaltıldığında komşu dokularda minimal hasar ile daha selektif koryokapiller kapanma gözlenmiştir.¹⁰⁴

Husain ve arkadaşları¹⁵⁷ normal ve KNV'lu maymun gözlerinde yaptıkları çalışmada FDT sonucunda KNV kapanmasına bağlı olarak anjiografik sızmanın olmamasını tedaviden 24 saat sonra göstermişler ve bunun en az 4 hafta sürdüğünü belirtmişlerdir. FDT'nin normal retina ve koroid üzerindeki etkilerini 4-7 hafta takip etmişlerdir. FDT'den 7 hafta sonra nörosensori retinanın korunduğunu, koryokapillarisin perfüzyonunun başladığını ve RPE'nin iyileşerek pigmente RPE hücrelerinin olduğunu göstermişlerdir.

İnsanlarda FDT'nin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için yapılan faz I ve II çalışmalarında YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'u olan 128 hasta değerlendirilmiş, tek

seans verteporfin ile FDT sonrası 1. haftada neovaskularizasyonun kapandığı ancak sızıntının 4.haftadan sonra tekrar başladığı ve 12. haftaya kadar arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁸

Schmidt- Erfurth ve arkadaşları¹⁵⁸ subfoveal baskın klasik KNV olan 40 YBMD hastasına standart parametrelerle FDT uygulamışlar, KNV ve normal koroiddeki vasküler değişiklikleri incelemiştir. Daha önce yapılan hayvan modellerindeki çalışmalarla çelişkili olarak FDT'nin hemen sonrasında KNV kompleksinin tamamının tromboz ile kapanmadığını göstermişler ve FDT'den 5 saat sonra bile ana neovasküler yapının perfüzyonunun sürdüğünü, periferden kapanmaya başladığını belirtmişlerdir. Hastaların çoğunda 1. gün içinde tam kapanma görülmüştür. FDT'den 1 hafta sonra yeni damarların tekrar görüldüğünü ve 3. aya kadar büyüdüğünü saptamışlardır.

Tablo 1: FDT'nin Normal Retina ve Koroid Üzerindeki Etkilerinin Histolojik Derecelendirilmesi

| Derece | Hasarlanan Retina/Koroid Tabakası |
|--------|--|
| 1 | Sadece RPE hasarı veya RPE + hafif fotoreseptör değişikliği + dış nükleer tabakada(ONL) piknoz ± koryokapiller kapanma |
| 2 | RPE + fotoreseptör + ONL'de %10-20 piknoz + koryokapiller kapanma |
| 3 | RPE + fotoreseptör + ONL'de piknoz < %50 + koryokapiller kapanma |
| 4 | RPE + fotoreseptör + ONL'de piknoz > %50 + koryokapiller kapanma |
| 5 | RPE + fotoreseptör + ONL'de piknoz > %50 + koryokapiller kapanma + retinal veya koroidal damar hasarı |

GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D Retina Birimine Eylül 2004 ve Eylül 2005 tarihleri arasında başvuran YBMD'na bağlı subfoveal KNV olan 48 hastanın 55 gözüne FDT uygulanarak prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 32'si erkek (%66.6), 16'sı kadın (%33.3) olup, yaşları 52-83 (69.67±8.06) arasında idi.

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün 30'u subfoveal baskın klasik KNV (%54.5), 25'i ise subfoveal gizli KNV (%45.5) karakterinde idi. Hastalar ortalama 10.52 ± 3.31 ay süreyle takip edildi. Takip sırasında veya ilk muayenede intraretinal ve subretinal sıvısı fazla olan 24 göze (%43.6) IVTA enjeksiyonu ile kombine FDT yapıldı. IVTA enjeksiyonu yapılan 24 gözün 10'u subfoveal baskın klasik KNV (% 41.6), 14'ü ise subfoveal gizli KNV (%58.3) karakterinde idi.

FDT ve IVTA enjeksiyonu yapılmadan önce tedavinin yararları ve yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirildi, yazılı ve sözlü izinler alındı ve 28/02/2006 tarihli, 2006/142 sayılı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararıyla onay alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- ≥ 50 yaşında olmak
- YBMD'na ikincil KNV
- Subfoveal KNV
- Baskın klasik KNV belirtileri gösterenler (klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının en az %50'sini kapsamı) veya kanama belirtisi, hastalığın henüz ilerlediğine ilişkin belirtiler gösteren klasik komponenti olmayan gizli KNV
- Bilgilendirilerek onay vermek yada verebilecek durumda olmak

Dışlanma Kriterleri

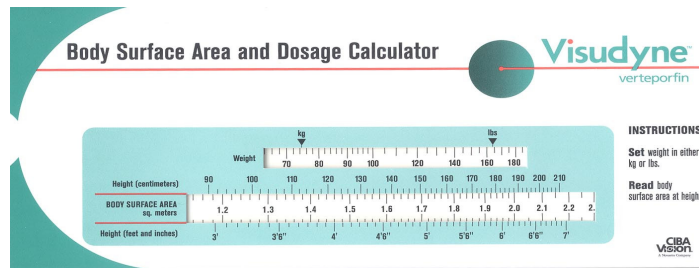
- Çalışmaya alınan gözün görmesini etkileyen önemli bir oküler hastalık
- Çalışma gözüne KNV nedeniyle foveal olmayan laser fotokoagülasyon uygulanması dışında bir tedavi uygulanma öyküsü.
- KNV belirleyecek fotoğrafların alınamaması

- Çalışma gözüne son 2 ay içinde intraoküler cerrahi girişim yada son ay içinde kapsulotomi yapılması
- Aktif hepatit yada klinik açıdan önemli karaciğer hastalığı
- Porfiri yada porfirin duyarlılıkları

Çalışmaya alınan hastalardan tam bir tıbbi hikaye alındı. Herhangi bir ilaç ve sigara kullanımına ilişkin sorular soruldu. İlaç alerjisi hassasiyetle değerlendirildi. Göz renkleri kaydedildi. FDT yapılmadan önceki 7 gün içinde boy ve kilo ölçümü, ETDRS LogMAR kartı (Precision Vision, North Harvard Ave. Villa Park, USA) ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göziçi basınç (GİB) ölçümü, slit lamp biomikroskop ile ön segment değerlendirilmesi ve 78 D'lik Volk lens ile fundus muayenesi yapıldı. Topcon Image Net 2000 fundus kamera sistemi kullanılarak 50° ve 35° derecelerde renkli fundus fotoğrafları ve FA görüntüleri elde edildi. FA işleminde, TOPCON TRC-50IX (Topcon Corporation Made in Japan) marka cihaz kullanıldı.

FDT Uygulaması

Verteporfin (Visudyne ®) flakonu içine 7 mL distile su eklendi (verteporfin dozu 2mg/ml) ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalandı. Sulandırılmış verteporfin, boy ve vücut ağırlığı normagramlarına (Resim 8) bakılarak belirlenen vücut yüzey alanına göre verteporfin dozu 6mg/m² olacak şekilde %5'lik dekstroz ile tekrar sulandırıldı. Toplam hacim 30 mL yapıldı. Hazırlanan 30 mL'lik solüsyon , infüzyon hızı dakikada 3 mL olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi.



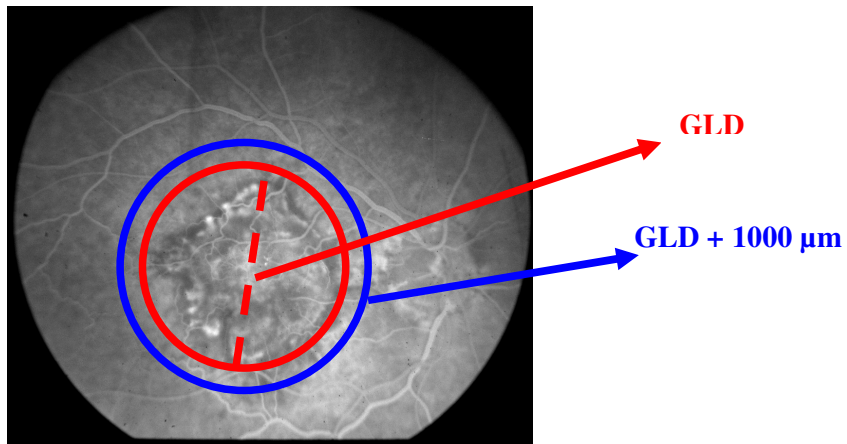
Resim 8: Boy ve vücut ağırlığı normogramı

Laser ışığının spot büyüklüğünü belirlemek için ilk önce fundus kamerayla elde edilen FA üzerinde KNV'nun GLD'si belirlendi. Kan, retina pigment epitelinin seröz ayrılması tüm lezyona dahil edildi. Optik disk çapı kullanılarak hesaplama yapıldı ve fundustaki lezyonun GLD'si belirlendi. Tedavi sırasında fundus, antirefle kaplamalı Reichel-Mainster 1x ve 2x kontak lensi ile görüntülendi (Resim 9). Kontak lens öncesi proparakain hidroklorür (Alcaine %0.5, Alcon Pharmaceuticals, Couvreur) ile topikal anestezi sağlandı. Her kontakt lensin büyütme gücü farklı olduğu için spot büyüklüğü buna göre ayarlandı.



Resim 9: Reichel-Mainster 1x ve 2x laser lensleri

İnfüzyon başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki diod lazer 83 saniye 600 mW/cm^2 güçte ve 50 J/cm^2 dozda olmak üzere GLD'den $1000 \mu\text{m}$ daha büyük olan spot size ile uygulandı (Resim 10). Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçildi.



Resim 10 : GLD ve Spot Size Görünümü

Verteporfinle FDT sırasında oluşabilecek enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler ve alerjik reaksiyonlara karşı gerekli önlemler alındı. Hastaların, tedavi sonrası direk güneş ışığından veya parlak oda ışığından 48 saat kaçınmaları ve verilen koruyucu gözlükleri takmaları önerildi.

IVTA Uygulaması

Enjeksiyon öncesi bölgesel alan temizliği %10'luk betadin (Betadine; Purdue Frederick Co, Norwalk, Conn) ile yapıldı. Kapak spekulumu ile göz kapakları açılıp % 5'lik betadine damla uygulandıktan sonra proparakain hidroklorür ile topikal anestezi sağlandı. 25 gauge'lik ppd iğne ile 0.1 ml ön kamara sıvısı alındı. Ardından limbusun 3.5 mm gerisinden, pars planadan üst temporal kadrandan 0.1 ml 4 mg triamsinolon asetonid (Kenakort-A; 40mg/ml, Bristol-Myers Squibb Co, Princeton,Nj) vitreus kavitesi içerisine enjekte edildi. Uygulama sonrası indirekt oftalmoskop ile ilacın vitreustaki dağılımı ve optik sinir perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyon sonrasında topikal antibiyotik tedavisi başlanarak ikinci kontrole gelene kadar hastaların günde dört defa damlatmaları öğütüldü.

Hasta Takibi

IVTA ile kombine edilsin veya edilmesin, verteporfinle FDT uygulandıktan sonra hastalar 1.hafta, 1.ay ve 3.ay kontrollerine çağrıldı. Birinci hafta kontrolüne gelen hastalar herhangi bir istenmeyen etki saptayıp saptamadıklarını belirlemek için yan etkiler açısından sorgulandı. IVTA enjeksiyonu yapılan hastalar endoftalmi açısından değerlendirildi.

Her kontrol muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ETDRS LogMAR kartı kullanılarak ölçüldü. LogMAR yani minimum rezolasyon açısının logaritması, görme keskinliğinin değerlendirilmesinde standart yaklaşımdır (Tablo 2). Bu parametre test mesafesinden ve test basamakları arasındaki seviye farkından etkilenmez.¹⁵⁹ Bu yüzden ETDRS Logmar kartında 4 metre mesafeden en üst sırayı okuyamayan hastalarda mesafe yarıya indirilerek okutulmaya çalışıldı.Yine okuyamayan hastalarda mesafe tekrar yarıya indirilerek görme keskinliği test edildi. Mesafenin her yarıya düşürülüşünde o mesafeden görülebilen ETDRS sırasının LogMAR karşılığına 0,3

LogMAR puanı eklendi. Ayrıca el hareketini seçebilme 1,9 LogMAR ünitesi olarak değerlendirildi. Başlangıca göre görme keskinliğindeki değişiklik;

- ≥ 6 LogMar sırası artma
- $\geq 3 - < 6$ LogMar sırası artma
- $\geq 1 - < 3$ LogMar sırası artma
- Değişiklik yok (Görme keskinliğinde stabilizasyon)
- $\geq 1 - < 3$ LogMar sırası azalma
- $\geq 3 - < 6$ LogMar sırası azalma
- ≥ 6 LogMAR sırası azalma olarak derecelendirildi. Buna göre görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış olması veya 3 LogMAR sırasından daha az kayıp **görme keskinliğinin korunması** olarak nitelendirildi.

| Standart Sıra No. | Ondalık Sistem | Snellen Eşdeğeri (Feet) | Görme Açısı (Dakika) | LogMAR |
|-------------------|----------------|-------------------------|----------------------|--------|
| - 3 | 2,00 | 20 / 10 | 0,50 | - 0,30 |
| - 2 | 1,60 | 20 / 12 | 0,63 | - 0,20 |
| - 1 | 1,25 | 20 / 16 | 0,80 | - 0,10 |
| 0 | 1,00 | 20 / 20 | 1,00 | - 0,00 |
| | 0,90 | | 1,11 | + 0,05 |
| 1 | 0,80 | 20 / 25 | 1,25 | + 0,10 |
| | 0,70 | | 1,43 | + 0,15 |
| 2 | 0,63 | 20 / 32 | 1,60 | + 0,20 |
| | 0,60 | | 1,67 | + 0,22 |
| 3 | 0,50 | 20 / 40 | 2,00 | + 0,30 |
| 4 | 0,40 | 20 / 50 | 2,50 | + 0,40 |
| 5 | 0,32 | 20 / 63 | 3,15 | + 0,50 |
| | 0,30 | | 3,33 | + 0,52 |
| 6 | 0,25 | 20 / 80 | 4,00 | + 0,60 |
| 7 | 0,20 | 20 / 100 | 5,00 | + 0,70 |
| 8 | 0,16 | 20 / 125 | 6,25 | + 0,80 |
| | 0,15 | | 6,67 | + 0,82 |
| 9 | 0,13 | 20 / 160 | 8,00 | + 0,90 |
| 10 | 0,10 | 20 / 200 | 10,00 | + 1,00 |
| 11 | 0,08 | 20 / 250 | 12,50 | + 1,10 |
| 12 | 0,063 | 20 / 320 | 16,00 | + 1,20 |
| 13 | 0,05 | 20 / 400 | 20,00 | + 1,30 |

Tablo2: Görme Keskinliği Denklik Tablosu

Her kontrolde görme keskinliği ile beraber özellikle IVTA enjeksiyonu yapılan hastalarda Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü ve katarakt ilerleyişi açısından ön segment muayenesi yapıldı. IVTA enjeksiyonundan sonra GİB 'ı 21

mmHg olup düşme eğilimi göstermeyen hastalara topikal antiglokomatöz tedavi başlandı. IVTA enjeksiyonu yapılan hastalar katarakt ilerleyişi açısından değerlendirilirken arka subkapsüler opasite varlığı esas alındı.

78D'lik volk lens ve kontakt lens ile yapılan fundus muayenesinde sıvı, eksüdasyon ve hemorajinin durumu ve subretinal fibrosis gelişmesi kaydedildi. Renkli fundus fotoğrafları çekildi. Üçüncü ay muayenesinde bunlara ilaveten hastalar FA ile değerlendirildi. FA'daki floreseın sızma derecesine göre hastalara takip veya tekrar tedavi kararı verildi. Sızmanın ilerlemesi (başlangıçta belirlenen lezyon alanındaki sızma miktarından bağımsız olarak, başlangıçta kaydedilen tüm KNV alanının ötesindeki KNV) ve orta derecede sızma (KNV alanının, başlangıçta saptanan KNV alanının ≥ 50 'sini kaplaması) durumlarında FDT tekrarlandı. Tedavinin tekrarlanmasına uygunluk için KNV'den sızmanın subfoveal olması koşulu aranmadı. Çok az sızma (KNV alanının , başlangıçta saptanan KNV alanının < 50 'sini kaplaması, ilerleme yok) ve sızma olmaması (başlangıçta saptanan lezyon alanında hiç KNV yok, ilerlemede yok) durumunda hastalar 3'er aylık aralarla FA'yı da içeren kontrol muayenelerine çağrıldı. Üç ayda bir çekilen FA'ya göre tedavi tekrarı veya takip kararı alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda istatistiksel yöntem olarak bağımsız örneklerde t testi, parametrik olmayan Friedman, Cochran, Mc Nemar ve Wilcoxon sıra toplama testi, ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

YBMD'na bağı subfoveal KNV olan 48 hastanın 55 gözü dahil edildi. Hastaların 32'si erkek (%66.6), 16'sı kadın (%33.3) olup, yaşları 52-83(69.67±8.06) arasında idi. Ortalama FDT sayısı 1,6 ±0,75, ortalama GLD 4650 ±1665 µm idi.

YBMD'ye bağı subfoveal KNV olan 48 hastanın 14'ünde (%29.2) hipertansiyon (HT) mevcuttu. İris rengi, 10 hastada açık renk (%20.6), 38 hastada ise koyu renk (%79.2) idi. Sigara içme öyküsü 27 hastada (%56.3) yoktu. Sigara içen 28 hastanın (%43.8), 12'si (%42.8) sigarayı bırakmıştı, 9'u (%57.1) ise halen içmeye devam ediyordu. Takviye olarak mikroelement kullanan hasta sayısı 16 (%33.3) idi. Çalışmaya dahil edilen 55 gözün 4'ü (%7.3) ise katarakt operasyonu geçirmişti.

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün 30'u subfoveal baskın klasik KNV (%54.5), 25'i ise subfoveal gizli KNV (%45.5) karakterinde idi. Subfoveal baskın klasik KNV ve gizli KNV olan gözlerin başlangıç demografik özellikleri dengeliydi (Tablo 3). Ortalama FDT sayısı baskın klasik KNV'de 1,8 ±0.79, gizli KNV'de 1.4 ±0.65 idi.

| Özellikler | Baskın Klasik KNV N= 30 | Gizli KNV N= 25 | P değeri |
|-------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Yaş Ortalaması | 68.37 ± 1.73 | 71.33 ± 1.41 | P=0.210 |
| Kadın | 12 | 6 | P=0.758 |
| Erkek | 18 | 19 | |
| HT Var | 6 | 9 | P=0.128 |
| HT Yok | 24 | 16 | |
| Mikroelement Var | 12 | 6 | P=0.095 |
| Yok | 18 | 19 | |
| Açık İris Rengi | 6 | 6 | P= 0.725 |
| Koyu İris Rengi | 24 | 19 | |
| Sigara Hiç | 21 | 10 | P=0.083 |
| Önceden + Halen | 9 | 15 | |
| Fakik | 27 | 24 | P=0.617 |
| Psödo fakik | 3 | 1 | |

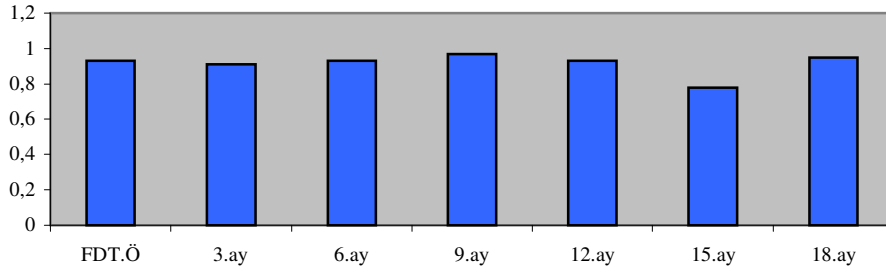
Tablo 3: KNV Tipine Göre Demografik Özellikler

Görme Keskinliği

| FDT.Ö GK n=55 | FDT.S 3.ay GK n=55 | FDT.S 6.ay GK n=55 | FDT.S 9.ay GK n=45 | FDT.S 12.ay GK n=24 | FDT.S.15.ay GK n=9 | FDT.S.18.ay GK n=4 |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0.93±0.404 | 0.91±0.355 | 0.93±0.359 | 0.97±0.324 | 0.93±0.296 | 0.78±0.236 | 0.95±0.331 |

Tablo 4: FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinde LogMAR Ünitesi Değişiklikleri (FDT.Ö: FDT öncesi FDT S: FDT sonrası GK: Görme keskinliği)

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün, FDT öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin değerleri LogMAR ünite cinsinden hesaplanarak karşılaştırıldı. Tablo 4’de ve grafik 1’de görüldüğü gibi FDT öncesi görme keskinliği 0.93 ± 0.404 iken FDT sonrası 3.ayda 0.91 ± 0.355 , 6. ayda 0.93 ± 0.359 , 9. ayda 0.97 ± 0.324 , 12. ayda 0.93 ± 0.296 , 15.ayda 0.78 ± 0.236 , 18.ayda 0.95 ± 0.331 idi. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3.ay, 6. ay, 9.ay ve 12. ay arasında görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 1: LogMAR Ünitesi İle Görme Keskinliği Değişimi

Tablo 5’te çalışmaya dahil edilen 55 gözün FDT öncesine göre FDT sonrası takiplerde görme keskinliğindeki LogMAR sırası değişiklikleri verilmiştir.

FDT sonrası 3. ayda gözlerin %54.5’inde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %43.6’sında 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 6. ayda gözlerin %45.4’ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %43.6’sında 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği

kaybı olduğu görüldü. FDT sonrası 9. ayda gözlerin %37.8'inde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %44.4'ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 12. ayda gözlerin %33.3'ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %54.2'sinde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı olduğu görüldü.

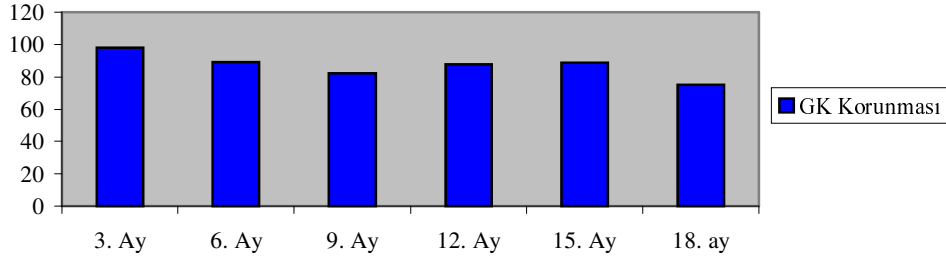
| Takip Süresi | ≥6 sıra artış | ≥3-<6 sıra artış | ≥1-<3 sıra artma | Değişiklik yok | ≥1-<3 sıra azalma | ≥3-<6 sıra azalma | ≥6 sıra azalma |
|-----------------------------------|---------------|------------------|------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| FDT.S 3.ay n=55 | ---- | 3 %5.5 | 19 %34.5 | 8 göz %14.5 | 24 %43.6 | 1 %1.8 | ---- |
| FDT.S 6.ay n=55 | ---- | 7 %12.7 | 12 %21.8 | 6 %10.9 | 24 %43.6 | 3 %5.5 | 3 %5.5 |
| FDT.S. 9.ay n=45 | ---- | 5 %11.1 | 8 %17.8 | 4 %8.9 | 20 %44.4 | 6 %13.3 | 2 %4.4 |
| FDT.S 12ay n=24 | ---- | 3 %12.5 | 5 %20.8 | ---- | 13 %54.2 | 3.6 %8.3 | 1 %4.2 |
| FDT.S 15.ay n=9 | ---- | 1 %11.1 | 3 %33.3 | ---- | 4 %44.4 | 1 %11.1 | ---- |
| FDT.S 18.ay n=4 | ---- | ---- | 1 %25 | ---- | 1 %50 | 2 %25 | ---- |

Tablo 5: FDT Öncesine Göre FDT Sonrası Görme Keskinliğinde LogMAR Sırası Değişiklikleri (**FDT.Ö:** FDT Öncesi, **FDT.S:** FDT Sonrası, **GK:** Görme Keskinliği)

Tablo 6'da grafi 2'de çalışmaya dahil edilen 55 gözün FDT öncesine göre FDT sonrası takiplerde görme keskinliğinin korunması oranları verilmiştir.

| FDT.S 3. Ay | FDT.S. 6. AY | FDT.S. 9. AY | FDT.S 12. AY | FDT.S 15. AY | FDT.S 18. AY |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| %98.1 | %89 | %82.2 | %87.5 | %88.8 | %75 |

Tablo 6: FDT Sonrası Takiplerde Görme Keskinliğinin Korunması Oranları



Grafik 2: FDT Sonrası Takiplerde Görme Keskinliğinin Korunma Oranları

KNV Gruplarına Göre Görme Keskinliği

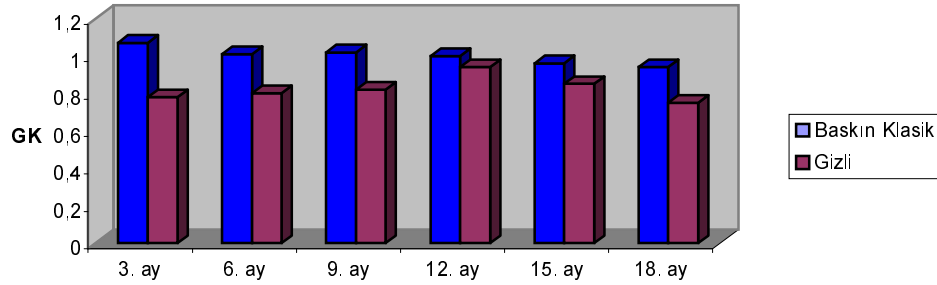
Tablo 7’de ve grafik 3’te baskın klasik KNV olan 30 gözün ve gizli KNV olan 25 gözün FDT öncesi ve sonrası ortalama görme keskinlikleri LogMAR ünite cinsinden hesaplanarak karşılaştırıldı. Baskın klasik KNV olan gözlerin FDT öncesi ortalama LogMAR görme keskinliği 1.07 ± 0.691 iken FDT sonrası 3. ayda 1.01 ± 0.511 , 6. ayda 1.02 ± 0.054 , 9. ayda 1.00 ± 0.060 , 12. ayda 0.96 ± 0.076 , 15. ayda 0.94 ± 0.090 idi. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

| FDT Sonrası Takip Süresi | Baskın Klasik KNV | Gizli KNV | P Değeri |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| FDT.Öncesi | $1,07 \pm 0,691$ n=30 | $0,78 \pm 0,385$ n=25 | P= 0,007 |
| FDT.S 3. ay | $1,01 \pm 0,511$ n=30 | $0,80 \pm 0,405$ n=25 | P=0,039 |
| FDT.S 6. ay | $1,02 \pm 0,298$ n= 30 | $0,82 \pm 0,402$ n= 25 | P= 0,043 |
| FDT.S.9.ay | $1,00 \pm 0,310$ n= 26 | $0,94 \pm 0,349$ n= 19 | P= 0,568 |
| FDT.S 12. ay | $0,96 \pm 0,314$ n= 17 | $0,85 \pm 0,251$ n= 7 | P= 0,417 |
| FDT.S 15. ay | $0,94 \pm 0,240$ n= 7 | $0,75 \pm 0,212$ n=2 | P= 0,349 |

Tablo 7: Baskın Klasik ve Gizli KNV’nun FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinde LogMAR Ünitesi Değişiklikleri ve Karşılaştırılması

Gizli KNV olan gözlerin FDT öncesi ortalama LogMAR görme keskinliği 0.78 ± 0.077 iken, FDT sonrası 3. ayda 0.80 ± 0.081 , 6. ayda 0.82 ± 0.080 , 9. ayda 0.94 ± 0.080 , 12. ayda 0.85 ± 0.095 , 15. ayda 0.75 ± 0.015 idi. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$)

Baskın klasik KNV olan gözler ile gizli KNV olan gözler görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında FDT öncesi ($p < 0,01$), FDT sonrası 3. ay ve 6. aydaki ($p < 0,05$) görme keskinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FDT öncesi, FDT sonrası 3. ay ve 6. aydaki görme keskinliği LogMAR ünite değerleri baskın klasik KNV grubunda daha yüksekti. FDT sonrası 9. ay, 12. ay ve 15. ay arasında fark bulunmazken 18. ay hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.



Grafik 3: Baskın Klasik ve Gizli KNV'nun FDT Öncesine Göre FDT Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişiklikleri

Tablo 8’de baskın klasik KNV’nda FDT öncesine göre FDT sonrası kontrol muayenelerinde görme keskinliğindeki LogMAR sırası değişiklikler gösterilmiştir.

Baskın klasik KNV’nda FDT sonrası 3. ayda gözlerin %53,3’ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %43,3’ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 6. ayda gözlerin %46,6’sında görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %43,3’ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı olduğu görüldü. FDT sonrası 9. ayda gözlerin %45,9’unda görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %38,4’ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 9. ayda %41,1’inde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %47’sinde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı oldu.

| Takip Süresi | ≥6 sıra artış | ≥3-<6 sıra artış | ≥1-<3 sıra artma | Değişiklik yok | ≥1-<3 sıra azalma | ≥3-<6 sıra azalma | ≥6 sıra azalma |
|--|---------------|------------------|------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| FDT.S 3.ay n=30 | ----- | 3 %10 | 10 %33.3 | 3 %10 | 13 %43.3 | 1 %3.3 | ----- |
| FDT.S 6.ay n=30 | ----- | 5 %16.6 | 6 %20 | 3 %10 | 13 %43.3 | 1 %3.3 | 2 %6.6 |
| FDT.S. 9.ay n=26 | ----- | 4 %15.3 | 6 %23 | 2 %7.6 | 10 %38.4 | 3 %11.5 | 1 %3.8 |
| FDT.S 12. ay n=17 | ----- | 3 %17.6 | 4 %23.5 | ----- | 8 %47 | 1 %5.8 | 1 %5.8 |
| FDT.S 15.ay n=7 | ----- | 1 %14.2 | 3 542.8 | ----- | 2 %28.4 | 1 %14.2 | ----- |
| FDT.S 18.ay n=3 | ----- | ----- | 1 %33.3 | ----- | 1 %33.3 | 1 %33.3 | ----- |

Tablo 8: Baskın Klasik KNV’nda FDT Öncesine Göre FDT Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişiklikleri (**FDT.S:** FDT Sonrası)

Tablo 9’da gizli KNV’nda FDT öncesine göre FDT sonrası kontrol muayenelerinde görme keskinliğindeki LogMAR sırası değişiklikler gösterilmiştir.

FDT sonrası 3. ayda gözlerin %56’sında görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %44’ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 6. ayda gözlerin %44’ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %44’ünde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı olduğu görüldü. FDT sonrası 9. ayda gözlerin %26’sında görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %52,6’sında 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 12. ayda gözlerin %14,2’sinde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %71,2’sinde 15 harften yada yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi.

Bu bulgularla FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. aydaki takiplerde görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$).

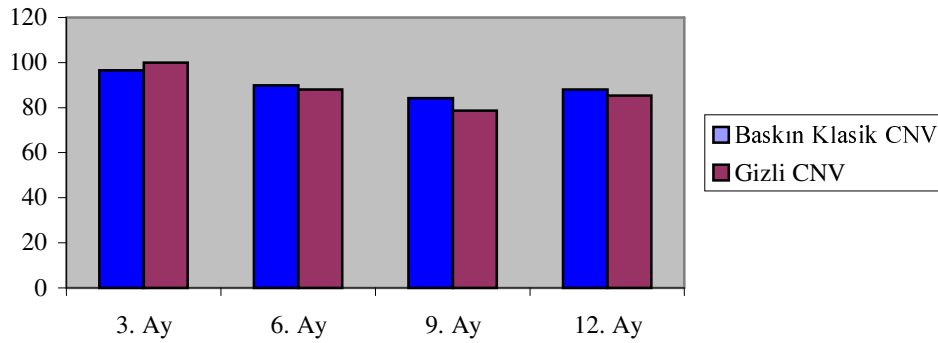
| Takip Süresi | ≥6 sıra artış | ≥3-<6 sıra artış | ≥1-<3 sıra artma | Değişiklik yok | ≥1-<3 sıra azalma | ≥3-<6 sıra azalma | ≥6 sıra azalma |
|-----------------------------------|---------------|------------------|------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| FDT.S 3.ay n=25 | ----- | ----- | 9 %36 | 5 %20 | 11 %44 | ----- | ----- |
| FDT.S 6.ay n=25 | ----- | 2 %8 | 6 %24 | 3 %12 | 11 %44 | 2 %8 | 1 %4 |
| FDT.S. 9.ay n=19 | ----- | 1 %5,2 | 2 %10,4 | 2 %10,4 | 10 %52,6 | 3 %15,7 | 1 %5,2 |
| FDT.S 12ay n=7 | ----- | ----- | 1 %14,2 | ----- | 5 %71,4 | 1 %14,2 | ----- |
| FDT.S 15.ay n=2 | ----- | ----- | ----- | ----- | 2 %100 | ----- | ----- |

Tablo 9: Gizli Klasik KNV’nda FDT Öncesine Göre FDT Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişiklikleri (FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 10’da baskın klasik ve gizli KNV’nda görme keskinliği korunma oranlarının karşılaştırması gösterilmektedir. Baskın klasik KNV ve gizli KNV görme keskinliği korunma oranlarına göre karşılaştırıldığında FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

| Takip Süresi | Görme Keskinliği Korunma Oranları | |
|---------------|-----------------------------------|---------------|
| | Baskın Klasik KNV | Gizli KNV |
| FDT. S. 3. ay | %96.6 n=30 | %100 n=25 |
| FDT.S. 6. Ay | %89.9 n=30 | %88 n=25 |
| FDT.S. 9.Ay | %84.3 n=26 | %78.6 n=19 |
| FDT.S. 12.Ay | %88 n=17 | %85.4 n=7 |

Tablo 10: Baskın Klasik ve Gizli KNV’nda Görme Keskinliği Korunma Oranlarının Karşılaştırması



Grafik 4: Baskın Klasik ve Gizli KNV’nda Görme Keskinliğinin Korunma Oranlarının Karşılaştırması

Başlangıç Görme Keskinliğine Göre

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün, başlangıç görme keskinlikleri LogMAR ünite cinsinden hesaplandı. Görme keskinliği 1.00 ve altında olanlar yüksek görme keskinliği , 1.00'in üzerinde olanlar düşük görme keskinliği olarak gruplandırıldı. Yüksek görme keskinliği grubunda göz sayısı 32 olup 15'i baskın klasik KNV, 17'si gizli KNV idi. Düşük görme keskinliği grubunda göz sayısı 23 olup 15 baskın klasik KNV, 8'i gizli KNV idi.

Ortalama takip süresi yüksek görme keskinliği grubunda 10.03 ± 3.2 ay, düşük görme keskinliği grubunda 11.21 ± 3.2 aydı. Ortalama GLD, yüksek görme keskinliği grubunda $4754 \pm 1543 \mu\text{m}$, düşük görme keskinliği grubunda $4506 \pm 1847 \mu\text{m}$ olup istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Baskın Klasik KNV

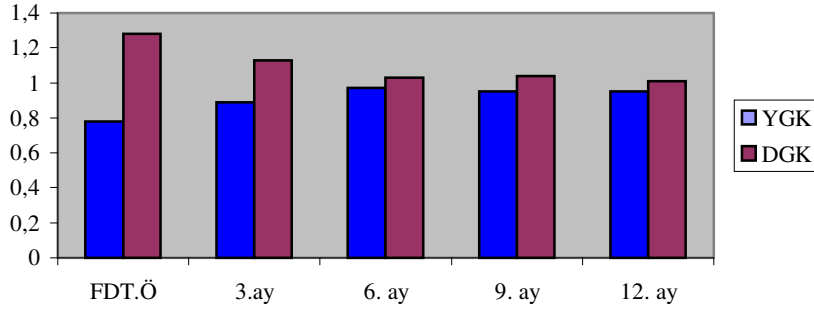
| Takip Süresi | Yüksek Görme Keskinliği | Düşük Görme Keskinliği |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| FDT.Ö GK | 0.78 ± 0.240 n=15 | 1.28 ± 0.117 n= 15 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.89 ± 0.220 n= 15 | 1.13 ± 0.286 n= 15 |
| FDT.S 6.ay GK | 0.97 ± 0.329 n= 15 | 1.03 ± 0.274 n= 15 |
| FDT.S 9.ay GK | 0.95 ± 0.312 n= 12 | 1.04 ± 0.314 n= 14 |
| FDT.S 12.ay GK | 0.95 ± 0.359 n= 7 | 1.01 ± 0.259 n= 10 |

Tablo 11: Baskın Klasik KNV'nda Yüksek ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişiklikleri (GK: Görme Keskinliği, FDT S: FDT Sonrası)

Tablo 11'de ve grafik 5'te baskın klasik KNV'nda yüksek ve düşük görme keskinliği grubunun FDT öncesi ve FDT sonrası takiplerde ortalama LogMAR görme keskinliği değerleri verilmektedir.

Baskın klasik KNV'nda yüksek görme keskinliği grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.78 ± 0.240 iken FDT sonrası 3. ayda 0.89 ± 0.220 , 6. ayda 0.97 ± 0.329 , 9. ayda 0.95 ± 0.312 12. ay $0,95 \pm 0,359$ bulundu. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 6. ay , 9. ay ve 12. ay arasındaki görme keskinliği LogMAR değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,01$). FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay arasında fark bulunmadı. Yüksek görme keskinliği grubunda FDT sonrası 6. ayda görme keskinliğinde azalmadan sonra görme keskinliğinin korunduğu görüldü.

Baskın klasik KNV'nda düşük görme keskinliği grubunda FDT öncesi görme keskinliği 1.28 ± 0.117 iken FDT sonrası 3. ayda 1.13 ± 0.286 , 6. ayda 1.03 ± 0.274 , 9. ayda 1.04 ± 0.314 , 12. ayda $1,01 \pm 0,259$ bulundu. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay ,9. ay ve 12. ay arasındaki görme keskinliği LogMAR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Düşük görme keskinliği grubunda FDT sonrası 3. ayda görme keskinliğinde artış sağlandıktan sonra görme keskinliğinin korunduğu görüldü.



Grafik 5: Baskın Klasik KNV'nda YGK ve DGK Grubunun FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği YGK: Yüksek Görme Keskinliği, DGK: Düşük Görme Keskinliği , FDT Ö: FDT Öncesi)

Baskın klasik KNV'nda yüksek görme keskinliği grubunda FDT sonrası 3. ayda %33.3 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %60 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. Düşük görme keskinliği grubunda ise %73.3 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %26.6 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü.

FDT sonrası 6. ayda yüksek görme keskinliği grubunda % 26.6 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %53.3 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü. Düşük görme keskinliği grubunda %66.6 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, % 33.3 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi.

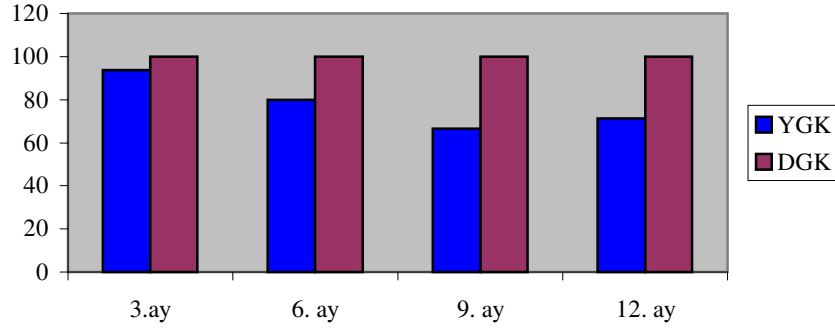
FDT sonrası 9. ayda yüksek görme keskinliği grubunda %25 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %41.6 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü. Düşük görme keskinliği grubunda %64.2 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, % 35.7 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü.

FDT sonrası 12. ayda yüksek görme keskinliği grubunda %14.2 gözde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %57.1 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü. Düşük görme keskinliği grubunda %60 gözde keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %40 gözde 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı görüldü.

Tablo 12 ve grafik 6'da baskın klasik KNV'nda yüksek görme keskinliği ve düşük görme keskinliği grubunda görme keskinliğinin korunma oranları gösterilmektedir.

| Takip Süresi | Görme Keskinliğinin Korunması | |
|----------------|-------------------------------|------------------------|
| | Yüksek Görme Keskinliği | Düşük Görme Keskinliği |
| FDT. S. 3. ay | %93.9 n= 15 | %100 n=15 |
| FDT. S. 6. ay | %79.9 n= 15 | %100 n= 15 |
| FDT. S. 9. ay | %66.6 n= 12 | %100 n=12 |
| FDT. S. 12. ay | %71.3 n= 7 | %100 n= 10 |

Tablo 12: Baskın Klasik KNV'nda Yüksek Ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda Görme Keskinliğinin Korunması (FDT S: FDT Sonrası)



Grafik 6: Baskın Klasik KNV'nda Yüksek Ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda Görme Keskinliğinin Korunması (YGK: Yüksek Görme Keskinliği, DGK: Düşük Görme Keskinliği)

Gizli KNV

| Takip Süresi | YGK | DGK |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| FDT.Ö GK | 0.63 ± 0.343 n=17 | 1.21 ± 0.197 n= 8 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.61 ± 0.336 n= 17 | 1.21 ± 0.150 n=8 |
| FDT.S 6.ay GK | 0.65 ± 0.353 n= 17 | 1.19 ± 0.198 n= 8 |
| FDT.S 9.ay GK | 0.75 ± 0.315 n=12 | 1.18 ± 0.284 n= 7 |
| FDT.S 12.Ay GK | 0,72±0.268 n= 5 | 1,12 ±0,042 n= 2 |

Tablo 13: Gizli KNV'nda Yüksek Ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği (YGK: Yüksek Görme Keskinliği, DGK: Düşük Görme Keskinliği)

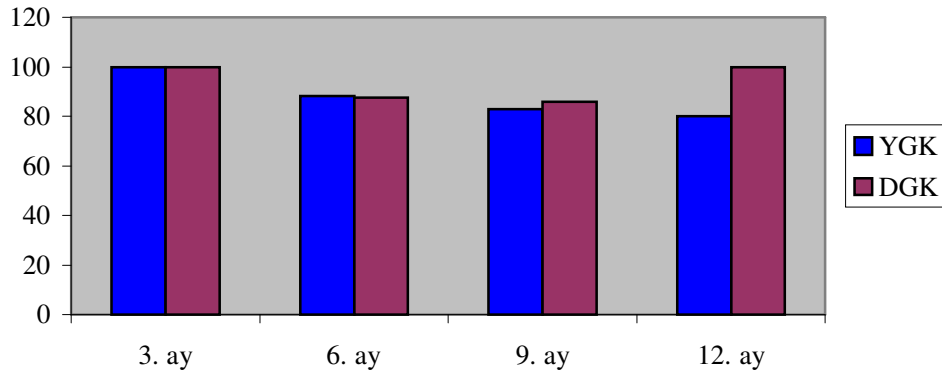
Tablo 13'de görüldüğü gibi gizli KNV'nda yüksek görme keskinliği grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.63 ± 0.343 iken FDT sonrası 3. ayda 0.61 ± 0.336 , 6. ayda 0.65 ± 0.353 , 9. ayda 0.75 ± 0.315 , 12. ayda $0.72 \pm 0,268$ bulundu. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay ,9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gizli KNV'nda düşük görme keskinliği grubunda FDT öncesi görme keskinliği 1.19 ± 0.197 iken FDT sonrası 3. ayda 1.21 ± 0.150 , 6. ayda 1.19 ± 0.198 , 9. ayda 1.18 ± 0.284 , 12. ayda $1,12 \pm 0,042$ bulundu. Bu bulgularla FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay ,9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). FDT sonrası takiplerde görme keskinliği başlangıç görme keskinliği ile koreleydi.

Tablo 14 ve grafik 7'de gizli KNV'nda yüksek ve düşük görme keskinliği grubunda görme keskinliğinin korunması oranları verilmiştir. FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9.ayda görme keskinliğinin korunması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur($p>0.05$). Düşük görme keskinliği grubundaki tedavi,görme keskinliğinin korunmasında yüksek görme keskinliği grubu kadar etkilidir.

| | Görme Keskinliğinin Korunması | |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| | Yüksek Görme Keskinliği | Düşük Görme Keskinliği |
| FDT.S. 3. Ay | %100 n= 17 | %100 n= 8 |
| FDT. S. 6. Ay | %88.2 n=17 | %87.5 n= 8 |
| FDT.S.9. Ay | %83 n= 12 | %85.7 n= 7 |
| FDT.S.12. Ay | %80 n=80 | %100 n=2 |

Tablo 14: Gizli KNV'nda Yüksek ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda Görme Keskinliğinin Korunma Oranları (FDT S: FDT Sonrası)



Grafik 7: Gizli KNV'nda Yüksek Ve Düşük Görme Keskinliği Grubunda Görme Keskinliğinin Korunma Oranları (YGK: Yüksek Görme Keskinliği, DGK: Düşük Görme Keskinliği)

Lezyon Büyüklüğüne Göre

Çalışmaya dahil edilen 55 göz lezyonun başlangıç GLD'sine göre ikiye ayrıldı. Başlangıç GLD'si 5400 µm ve altında olanlar küçük lezyon, 5400 µm'nin üstünde olanlar büyük lezyon olarak sınıflandırıldı. Küçük lezyon grubunda bulunan 35 gözün 21'i baskın klasik, 14'ü gizli KNV olup ortalama FDT sayısı 1.74 ± 0.78 idi. Büyük lezyon grubunda bulunan 20 gözün 9'u baskın klasik, 11'i gizli KNV olup ortalama FDT sayısı 1.56 ± 0.68 idi. İki grup arasında FDT sayıları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Baskın Klasik KNV

| Takip Süresi | Küçük Lezyon ≤5400 µm | Büyük Lezyon > 5400µm | P değeri |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| FDT.Ö GK | 0.90 ± 0.409 n=21 | 0.99 ± 0.409 n= 9 | P= 0.290 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.96 ± 0.285 n= 21 | 1.11 ± 0.255 n=9 | P= 0.210 |
| FDT.S 6.ay GK | 0.97 ± 0.310 n= 21 | 1.12 ± 0.255 n= 9 | P= 0.242 |
| FDT.S 9.ay GK | 0.97 ± 0.328 n= 21 | 1.09 ± 0.217 n= 5 | P= 0.452 |
| FDT.S 12.ay GK | 1.00 ± 0.840 n= 13 | 1.02 ± 0.143 n= 4 | P= 0.391 |

Tablo 15: Baskın Klasik KNV'nda Küçük Lezyon Ve Büyük Lezyon Grubunda FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği

Tablo 15'de görüldüğü gibi baskın klasik KNV'nda küçük lezyon grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.90 ± 0.409 iken FDT sonrası 3. ayda 0.96 ± 0.285 , 6. ayda 0.97 ± 0.310 , 9. ayda 0.97 ± 0.328 , 12. ayda 1.00 ± 0.840 idi. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Baskın klasik KNV'nda büyük lezyon grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.99 ± 0.409 iken FDT sonrası 3. ayda 1.11 ± 0.255 , 6. ayda 1.12 ± 0.255 , 9. ayda 1.09 ± 0.217 , 12. ayda 1.02 ± 0.143 idi. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Baskın klasik KNV'nda küçük lezyon ve büyük lezyon grubu FDT öncesi ve FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. aydaki görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

| Takip Süresi | ≥ 6 sıra artış % (n) | | $\geq 3-<6$ sıra artış % (n) | | $\geq 1-<3$ sıra artma % (n) | | Değişiklik yok % (n) | | $\geq 1-<3$ sıra azalma % (n) | | $\geq 3-<6$ sıra azalma % (n) | | ≥ 6 sıra azalma % (n) | |
|---------------|---------------------------|-----------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|----------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
| | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL |
| Lezyon | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL |
| FDT.S | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.ay | ---- | ---- | 4.7 (21) | 22.2 (9) | 42.8 (21) | 11.1 (9) | 14.2 (21) | 11.2 (9) | 25.5 (21) | 44.4 (9) | 12.7 (21) | 11.2 (9) | ---- | ---- |
| FDT.S | | | | | | | | | | | | | | |
| 6.ay | ---- | ---- | 9.4 (21) | 33.3 (9) | 28.2 (21) | ---- | 9.4 (21) | 11.1 (9) | 42.8 (21) | 44.4 (9) | 4.7 (21) | ---- | 4.7 (21) | 11.1 (9) |
| FDT.S | | | | | | | | | | | | | | |
| 9.ay | | | 9.4 (21) | 40 (5) | 28.2 (21) | | 4.7 (21) | 20 (5) | 38 (21) | 20 (5) | 14.2 (21) | 20 (5) | 4.7 (21) | |
| FDT.S | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. ay | ---- | ---- | 7.6 (13) | 25 (4) | 23 (13) | 25 (4) | ---- | 25 (4) | 53.8 (13) | 25 (4) | 7.6 (13) | ---- | 7.6 (13) | ---- |

Tablo 16: Baskın Klasik KNV'nda Küçük Lezyon Ve Büyük Lezyon Grubunda Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişikliği (KL: Küçük Lezyon, BL: Büyük Lezyon)

Tablo 16'da baskın klasik KNV'nda küçük lezyon ve büyük lezyon grubunda görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri verilmiştir. Küçük lezyon ve büyük lezyon grupları FDT öncesine göre FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. ($p>0.05$).

Tablo 17’da baskın klasik KNV’nda küçük lezyon ve büyük lezyon grubunda görme keskinliğinin korunması oranları verilmektedir. İki grup arasında FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ayda görme keskinliğinin korunması açısından fark yoktur ($p>0.05$).

| | Görme Keskinliğinin Korunması | |
|----------------------|-------------------------------|---------------|
| | Küçük Lezyon | Büyük Lezyon |
| FDT.S. 3. Ay | %87.2 n= 21 | %88.9 n= 9 |
| FDT. S. 6. Ay | %89.8 n=21 | %88.8 n= 9 |
| FDT.S.9. Ay | %80.3 n= 21 | %80 n= 5 |
| FDT.S.12. Ay | %84.4 n=13 | %100 n=4 |

Tablo 17: Baskın Klasik KNV’nda Küçük Lezyon Ve Büyük Lezyon Grubunda Görme Keskinliğinin Korunma Oranları (FDT S: FDT Sonrası)

Gizli KNV

Tablo 18’de görüldüğü gibi gizli KNV’nda küçük lezyon grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.71 ± 0.384 iken FDT sonrası 3. ayda 0.72 ± 0.404 , 6. ayda 0.73 ± 0.377 , 9. ayda 0.88 ± 0.331 , 12. ayda $0.82 \pm$ idi. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gizli KNV’nda büyük lezyon grubunda FDT öncesi görme keskinliği 0.89 ± 0.419 iken FDT sonrası 3. ayda 0.90 ± 0.403 , 6. ayda 0.93 ± 0.422 , 9. ayda 1.02 ± 0.379 , 12. ayda 0.93 ± 0.90 idi. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gizli KNV’nda küçük lezyon ve büyük lezyon grubu FDT öncesi ve FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. ayda ve 12. aydaki görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

| Takip Süresi | Küçük Lezyon ≤5400 µm | Büyük Lezyon > 5400µm | P değeri |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| FDT.Ö GK | 0.71 ± 0.384 n=14 | 0.89 ± 0.419 n= 11 | P= 0.307 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.72 ± 0.404 n= 14 | 0.90 ± 0.403 n=11 | P= 0.280 |
| FDT.S 6.ay GK | 0.73 ± 0.377 n= 14 | 0.93 ± 0.422 n= 11 | P= 0.222 |
| FDT.S 9.ay GK | 0.88 ± 0.331 n= 11 | 1.02 ± 0.379 n= 8 | P= 0.400 |
| FDT. S. 12. ay GK | 0.82 ± 0.286 n=5 | 0.93 ± 0.90 n=2 | P= 0.376 |

Tablo 18: Gizli KNV'nda Küçük Lezyon Ve Büyük Lezyon Grubunda FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği (FDT.Ö: FDT Öncesi, FDT.S. FDT Sonrası)

| Takip Süresi | ≥6 sıra artış % | | ≥3-<6 sıra artış % | | ≥1-<3 sıra artma % | | Değişiklik yok % | ≥1-<3 sıra azalma % | | ≥3-<6 sıra azalma % | | ≥6 sıra azalma % | | |
|----------------------|--------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|--------------|---------------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|---------------------|-----------|-------------|
| | (n) | (n) | (n) | (n) | (n) | (n) | | (n) | (n) | (n) | (n) | | | |
| Lezyon | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL | KL | BL |
| FDT.S 3.ay | ---- | ---- | ---- | ---- | 35.7 (14) | 36.3 (11) | 21.4 (14) | 18.1 (11) | 42.8 (14) | 45.4 (14) | ---- | ---- | ---- | ---- |
| FDT.S 6.ay | ---- | ---- | 7.1 (14) | 9 (11) | 28.4 (14) | 18 (11) | 14.2 (14) | 9 (11) | 35.7 (14) | 54.5 (11) | 14.2 (14) | ---- | ---- | 9 (11) |
| FDT.S. 9.ay | ---- | ---- | 9.09 (11) | 25 (8) | ---- | 25 (11) | 18.1 (8) | ---- | 54.5 (11) | 50 (8) | 18.1 (11) | 12.5 (8) | ---- | 12.5 (8) |
| FDT.S.1 12.ay | ---- | ---- | ---- | ---- | 20 (5) | 25 (4) | ---- | 25 (4) | 60 (5) | 50 (2) | 20 (5) | ---- | ---- | ---- |

Tablo 19: Gizli KNV'nda Küçük Lezyon Ve Büyük Lezyon Grubunda Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişikliği (KL: Küçük Lezyon; BL: Büyük Lezyon, FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 19’de gizli KNV’de küçük lezyon ve büyük lezyon grubunda görme keskinliklerinin LogMAR sırası değişiklikleri verilmiştir. Küçük lezyon ve büyük lezyon grupları FDT öncesine göre FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

| | Görme Keskinliğinin Korunması | |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | Küçük Lezyon | Büyük Lezyon |
| FDT.S. 3. Ay | %100 n= 14 | %100 n= 11 |
| FDT. S. 6. Ay | %85.4 n=14 | %90.5 n= 11 |
| FDT.S.9. Ay | %81.6 n= 11 | %75 n= 8 |
| FDT.S.12. Ay | %80 n=5 | %100 n=4 |

Tablo 20: Gizli KNV’nda Küçük Lezyon Ve Büyük Grubunda Görme Keskinliğinin Korunma Oranları (FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 20’de gizli KNV’nda küçük lezyon ve büyük lezyon grubunda görme keskinliğinin korunması oranları verilmiştir. İki grup arasında FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ayda görme keskinliğinin korunması açısından fark yoktur ($p>0.05$).

IVTA Enjeksiyonuna Göre Görme Keskinliği

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün başlangıçta veya takiplerde intraretinal/subretinal sıvısı fazla olan 24’üne FDT ile kombine IVTA enjeksiyonu yapıldı. IVTA enjeksiyonu yapılan 24 gözün 10’u baskın klasik, 14’ü gizli KNV

karakterindeydi. IVTA enjeksiyonu yapılmayan 31 gözün 20'si baskın klasik KNV, 11'i gizli KNV karakterindeydi.

IVTA enjeksiyonu yapılan 24 gözde ortalama FDT sayısı 1.6 ± 0.71 , ortalama GLD $4958 \pm 1061 \mu\text{m}$ iken IVTA enjeksiyonu yapılmayan 31 gözde ortalama FDT sayısı 1.6 ± 0.75 , ortalama GLD $4412 \pm 1998 \mu\text{m}$ olup iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Baskın Klasik KNV

| Takip Süresi | IVTA Yapılan | IVTA Yapılmayan |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| FDT.Ö GK | $1,02 \pm 0.243$ n=10 | 1.04 ± 0.192 n= 20 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.97 ± 0.233 n= 10 | 1.02 ± 0.305 n=20 |
| FDT.S 6.ay GK | 1.08 ± 0.324 n= 10 | 0.99 ± 0.288 n= 20 |
| FDT.S 9.ay GK | $1,09 \pm 0.364$ n= 10 | 0.98 ± 0.266 n= 16 |
| FDT.S. 12.ay GK | $1,04 \pm 0,407$ n= 6 | $0,94 \pm 0,260$ n= 11 |

Tablo 21: Baskın klasik KNV'nda IVTA Yapılan Ve Yapılmayan Grupta FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği
(**FDT.Ö:** FDT Öncesi, **FDT.S:** FDT Sonrası)

Tablo 21'de görüldüğü gibi baskın klasik KNV'nda IVTA yapılan grupta FDT öncesi görme keskinliği 1.02 ± 0.243 iken FDT sonrası 3. ayda 0.97 ± 0.233 , 6. ayda 1.08 ± 0.324 , 9. ayda 1.09 ± 0.364 , 12. ayda $1.04 \pm 0,407$ bulundu. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Baskın klasik KNV'nda IVTA yapılmayan grupta FDT öncesi görme keskinliği 1.04 ± 0.192 iken FDT sonrası 3. ayda 1.02 ± 0.305 , 6. ayda 0.99 ± 0.288 , 9. ayda 0.98 ± 0.266 12. ayda $0,94 \pm 0,260$ bulundu. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Baskın klasik KNV'nda IVTA yapılan ve yapılmayan grup görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında FDT öncesi ve FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$)

| Takip Süresi | ≥6 sıra artış | | ≥3-<6 sıra artış | | ≥1-<3 sıra artma | | Değişiklik yok | | ≥1-<3 sıra azalma | | ≥3-<6 sıra azalma | | ≥6 sıra azalma | |
|---------------|---------------|------|------------------|------|------------------|------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|----------------|------|
| | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) |
| IVTA | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| FDT.S | --- | --- | 40 | 5 | 20 | 40 | 10 | 40 | 30 | --- | --- | 5 | --- | --- |
| 3.ay | | | (10) | (20) | (10) | (20) | (10) | (20) | (10) | ---- | ---- | (20) | --- | --- |
| FDT.S | --- | ---- | 20 | 15 | 10 | 25 | 10 | 15 | 50 | 40 | 10 | --- | | 5 |
| 6.ay | | | (10) | (20) | (10) | (20) | (10) | (10) | (20) | (10) | (20) | --- | | (20) |
| FDT.S. | --- | --- | 20 | 12.5 | 10 | 31.2 | 10 | 12.5 | 50 | 31.2 | 10 | 12.5 | ---- | ---- |
| 9.ay | | | (10) | (16) | (10) | (16) | (10) | (16) | (10) | (16) | (10) | (16) | ---- | ---- |
| FDT.S. | ---- | ---- | 16.6 | 18.2 | 16.6 | 27.2 | ---- | ---- | 50 | 45,4 | ---- | 9 | 16,6 | ---- |
| 12.ay | | | (6) | (11) | (6) | (11) | | | (6) | (5) | | (11) | (6) | |

Tablo 22: Baskın Klasik KNV'nda IVTA Yapılan ve Yapılmayan Grupta Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişikliği (FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 22'da baskın klasik KNV'nda IVTA yapılan ve yapılmayan grupta görme keskinliklerinin LogMAR sırası değişiklikleri verilmiştir. IVTA yapılan ve yapılmayan grup arasında FDT öncesine göre FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. aydaki görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 23'te baskın klasik KNV'nda IVTA yapılan ve yapılmayan grupta görme keskinliğinin korunması oranları verilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

| | Görme Keskinliğinin Korunması | |
|----------------------|--------------------------------------|---------------|
| | IVTA + | IVTA - |
| FDT.S. 3. Ay | %87.2 n= 21 | %88.9 n= 9 |
| FDT. S. 6. Ay | %89.8 n=21 | %88.8 n= 9 |
| FDT.S 9. Ay | %80.3 n= 21 | %80 n= 5 |
| FDT.S.12. Ay | %84.4 n=13 | %100 n=4 |

Tablo 23: Baskın Klasik KNV'nda IVTA Yapılan Ve Yapılmayan Grupta Görme Keskinliğinin Korunması Oranları (FDT.S: FDT Sonrası)

Gizli KNV

| Takip Süresi | IVTA Yapılan | IVTA Yapılmayan |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| FDT.Ö GK | 0.99 ± 0.122 n=14 | 0.68 ± 0.282 n= 11 |
| FDT.S 3.ay GK | 0.94 ± 0.322 n= 14 | 0.62 ± 0.442 n=11 |
| FDT.S 6.ay GK | 0.98 ± 0.254 n= 14 | 0.62 ± 0.476 n= 7 |
| FDT.S 9.ay GK | 0.96 ± 0.393 n= 12 | 0.72 ± 0.266 n= 16 |
| FDT.S. 12.ay GK | 0,89 ± 0,287 n=4 | 0,80 ± 0,255 n= 3 |

Tablo 24: Baskın Klasik KNV'nda FDT Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliğinin LogMAR Ünitesi Değişikliği (FDT.Ö: FDT Öncesi, FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 24'de görüldüğü gibi gizli KNV'nda IVTA yapılan grupta FDT öncesi görme keskinliği 0.99 ± 0.122 iken FDT sonrası 3. ayda 0.94 ± 0.322 , 6. ayda 0.98 ± 0.254 , 9. ayda 0.96 ± 0.393 , 12. ayda $0,89 \pm 0,287$ bulundu. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay ,9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Baskın klasik KNV’nda IVTA yapılmayan grupta FDT öncesi görme keskinliği 0.68 ± 0.192 iken FDT sonrası 3. ayda 0.62 ± 0.442 , 6. ayda 0.62 ± 0.476 , 9. ayda 0.72 ± 0.266 , 12. ayda $0,80 \pm 0,255$ bulundu. FDT öncesi ile FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Baskın klasik KNV’nda IVTA yapılan ve yapılmayan grup FDT öncesi ve FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. ay görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark bulundu (<0.01). IVTA yapılan grupta görme keskinliği yapılmayan gruba göre daha düşüktü. Bunun başlangıç görme keskinliğiyle korele olduğu, takiplerde görme keskinliğinde azalma olmadığı görüldü.

Tablo 25’de gizli KNV’nda IVTA yapılan ve yapılmayan grupta görme keskinliklerinin LogMAR sırası değişiklikleri verilmiştir. IVTA yapılan ve yapılmayan grup arasında FDT öncesine göre FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. ay ve 12. aydaki görme keskinliğinin LogMAR sırası değişiklikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

| Takip Süresi | ≥6 sıra artış | | ≥3-<6 sıra artış | | ≥1-<3 sıra artma | | Değişiklik yok | | ≥1-<3 sıra azalma | | ≥3-<6 sıra azalma | | ≥6 sıra azalma | |
|--------------|---------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|----------------|-------|-------------------|------|-------------------|-------|----------------|-------|
| | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) | % | (n) |
| IVTA | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| FDT.S | --- | --- | --- | --- | 28.5 | 45.4 | 21.4 | 18.1 | 50 | 36.3 | --- | --- | --- | --- |
| 3.ay | --- | --- | --- | --- | (14) | (11) | (14) | (11) | (14) | (11) | --- | --- | --- | --- |
| FDT.S | --- | ---- | 10 | 12.1 | 20 | 36.3 | 10 | 24.2 | 50 | 34.3 | 20 | --- | 10 | --- |
| 6.ay | --- | ---- | (14) | (11) | (14) | (11) | (14) | (11) | (14) | (11) | (14) | --- | (14) | --- |
| FDT.S | --- | --- | 8..3 | --- | 8..3 | 14.2 | --- | 28.4 | 58.3 | 42.8 | 16.6 | 14.2 | 8..3 | --- |
| 9.ay | --- | --- | (12) | --- | (12) | (17) | --- | (7) | (12) | (7) | (12) | (7) | (12) | --- |
| FDT.S | ---- | ----- | ----- | ----- | 25 | ----- | ----- | ----- | 50 | 100 | 25 | ----- | ----- | ----- |
| 12.ay | ---- | ----- | ----- | ----- | (4) | ----- | ----- | ----- | (4) | (3) | (4) | ----- | ----- | ----- |

Tablo 25: Gizli KNV’nda IVTA Yapılan ve Yapılmayan Grupta Görme Keskinliğinin LogMAR Sırası Değişikliği

Fluoresein Anjiografi Bulguları

| Takip Süresi | Sızmanın İlerlemesi | | Orta Derecede Sızma | | Çok Az Sızma | | Sızma Olmaması | |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| | Baskın Klasik | Gizli | Baskın Klasik | Gizli | Baskın Klasik | Gizli | Baskın Klasik | Gizli |
| FDT.S 3.ay | 13 %43.3 n=30 | 8 %32 n=25 | 1 %3.3 n=30 | ----- | 11 %36.6 n=30 | 11 %44 n=25 | 5 %16.6 n=30 | 6 %24 n=25 |
| FDT.S 6.ay | 7 %23.3 n=30 | 6 %24 n=25 | ----- | 1 %4 n=25 | 11 %36.6 n=30 | 11 %44 n=25 | 12 %40 n=30 | 7 %28 n=25 |
| FDT.S. 9.ay | 9 %34,6 n=26 | 6 %31,5 n=19 | 3 %11.5 n=26 | ----- | 6 %23 n=26 | 5 %26.3 n=19 | 8 %30,76 n=26 | 8 %42 n=19 |
| FDT.S 12ay | 3 %29,4 n=17 | 2 %28.5 n= 7 | ----- | 1 %14.2 n=7 | 6 %23.5 n=17 | 2 %28.5 n=7 | 8 %47 n=17 | 2 %28,5 n=7 |

Tablo 26: Baskın Klasik ve Gizli KNV'nda FA Bulguları (FDT.S: FDT Sonrası)

Tablo 26'da baskın klasik ve gizli KNV'nda FA bulguları görülmektedir.

FDT sonrası 3. ayda baskın klasik KNV'nda sızmanın ilerlemesi %43.3, gizli KNV'nda %32 iken sızmanın olmaması baskın klasik KNV'nda %16.6, gizli KNV'nda %24'tür.

FDT sonrası 12. ayda baskın klasik KNV'nda sızmanın ilerlemesi %29.4, gizli KNV'de %28.5 iken sızmanın olmaması baskın klasik KNV'nda %47, gizli KNV'nda %28.5'tir. .

Fundus Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 55 gözdeki KNV'nin en büyük doğrusal çap ortalaması $4650 \pm 1665 \mu\text{m}$ olup lezyonun başlangıç özellikleri tablo 27'de verilmiştir.

| | |
|---|-----------------|
| En büyük doğrusal çap (GLD) (μm) | 4650 \pm 1665 |
| Subretinal/intraretinal sıvı | |
| Evet | 52 (%94.5) |
| Hayır | 3 (%5.5) |
| Subretinal/intraretinal hemoraji | |
| Evet | 43 (%78.2) |
| Hayır | 12 (%21.8) |
| Fibrozis | |
| % 0-25 | 54 (%98.2) |
| % 26-50 | 1 (%1.8) |
| > %50 | 0 (%0) |

Tablo 27: Başlangıç Lezyon Özellikleri (n=55)

Tablo 28'da görüldüğü gibi sıvı ve eksudasyondaki azalma ya da kaybolma oranı FDT sonrası 3. ayda %61.8, 6. ayda %76.4, 9. ayda %75.6, 12. ayda %95.9, 15.ayda %77.8, 18. ayda %100'dür.

Hemorajideki azalma ya da kaybolma oranı FDT sonrası 3. ayda %69.1, 6. ayda %78.2, 9. ayda %77.8, 12. ayda %100, 15.ayda %88.9, 18. ayda %100'dür.

Subretinal fibrozis gelişme (%25-50) oranı FDT sonrası 3. ayda %12.7, 6. ayda %16.4, 9. ayda %33.3, 12. ayda %33.3, 15. ayda %44.4, 18. ayda %25'tir.

Subretinal fibrozis gelişme (>%50) oranı FDT sonrası 3. ayda %3.6, 6. ayda %10.9, 9. ayda %13.3, 12. ayda %20.8, 15. ayda %11.1, 18. ayda %25'tir.

Bu bulgularla FDT öncesine göre FDT sonrası 3. ay, 6. ay ve 9. aydaki takiplerde sıvı, eksudasyon ve hemorajinin azalması ya da kaybolması, subretinal fibrozis gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

| Takip Süresi | Sıvı,eksuda azalma/kaybolma oranı | Hemoraji azalma/ kaybolma oranı | Subretinal fibrozis % 0-25 | Subretinal fibrozis % 26-50 | Subretinal fibrozis > %50 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| FDT.S 3.ay (n=55) | % 61.8 | %69.1 | %83.6 | %12.7 | %3.6 |
| FDT.S 6.ay (n=55) | %76.4 | %78.2 | %72.7 | %16.4 | %10.9 |
| FDT.S. 9.ay (n=45) | %75.6 | %77.8 | %53.3 | %33.3 | %13.3 |
| FDT.S 12ay(n=24) | %95.9 | %100 | %45.8 | %33.3 | %20.8 |
| FDT.S 15.ay(n=9) | %77.8 | %88.9 | %44.4 | %44.4 | %11.1 |
| FDT.S 18. ay (n=4) | %100 | %100 | %50 | %25 | %25 |

Tablo 28: FDT'nin sıvı, eksuda, hemoraji üzerine olan etkileri ve tedavi sonrası subretinal fibrozis gelişme oranları (**FDT. S:** FDT sonrası)

Fundus Bulguları

| Takip Süresi | Sıvı,eksuda azalma/kaybolma oranı | Hemoraji azalma/ kaybolma oranı | Subretinal fibrozis % 0-25 | Subretinal fibrozis % 26-50 | Subretinal fibrozis > %50 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| FDT.S 3.ay (n=30) | %56.6 | %60 | %80 | %13.3 | %6.6 |
| FDT.S 6.ay (n=30) | %76.6 | %80 | %70 | %13.3 | %16.6 |
| FDT.S. 9.ay (n=26) | %65.3 | %73 | %53.8 | %30.7 | %15.3 |
| FDT.S 12ay(n=17) | %94.1 | % 100 | %41.1 | %35.2 | %23.5 |
| FDT.S 15.ay(n=9) | %71.4 | %85.7 | %42.8 | %42.8 | %14.2 |

Tablo 29: Baskın Klasik KNV'nda FDT'nin sıvı, eksuda, hemoraji üzerine olan etkileri ve tedavi sonrası subretinal fibrozis gelişme oranları (**FDT. S:** FDT sonrası)

| Takip Süresi | Sıvı,eksuda azalma/kaybolma oranı | Hemoraji azalma/ kaybolma oranı | Subretinal fibrozis % 0-25 | Subretinal fibrozis % 26-50 | Subretinal fibrozis > %50 |
|-------------------------------|--|--|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| FDT.S 3.ay (n=25) | %68 | %80 | %88 | %12 | ----- |
| FDT.S 6.ay (n=25) | %76 | %76 | %76 | %20 | %4 |
| FDT.S. 9.ay (n=19) | %89.9 | %84.2 | %52.6 | %36.8 | %10.5 |
| FDT.S 12ay(n=7) | %100 | %100 | %57.1 | %28.5 | %14.2 |
| FDT.S 15.ay(n=2) | %100 | %100 | %50 | %50 | ----- |

Tablo 30: Gizli KNV'nda FDT'nin sıvı, eksuda, hemoraji üzerine olan etkileri ve tedavi sonrası subretinal fibrozis gelişme oranları (**FDT. S:** FDT sonrası)

Tablo 29 ve 30'de baskın klasik ve gizli KNV'nda FDT sonrası 3. ayda, 6. ayda, 9. ayda, 12. ayda ve 15. ayda FDT'nin sıvı, eksuda, hemoraji üzerine olan etkileri ve subretinal fibrozis gelişme oranları verildi. FDT sonrası 3. ayda, 6. ayda, 9. ayda ve 12. ayda sıvı, hemoraji, eksuda da azalma ve subretinal fibrozis gelişmesi açısından baskın klasik ve gizli KNV arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yan Etki

FDT yapılan 48 hastanın 3'ünde (%6.25) infüzyonla ilişkili bel ağrısına rastlandı. İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı hastaların hepsinde infüzyonun başlamasından sonraki dakikalarda başladı. Hastaların 2'sinde infüzyonun bitmesiyle geçerken 1 hastada ertesi güne kadar devam etti. Hastaların hepsinde ağrı hafif şiddetliydi. Çalışma boyunca bel ağrısı olan hastaların 1'i 3 kez, 1'i 2 kez, 1'i de 1 kez olmak üzere verteporfin tedavisi gördü. Tekrar tedavisi alan 2 hasta daha sonraki tedavilerinde infüzyonla ilişkili bel ağrısı duymadı. Verteporfine bağlı görme bozukluğu, enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler, alerjik reaksiyonlar ve ışığa duyarlılık reaksiyonları görülmedi (Tablo 31).

| Yan Etkiler | Hasta Sayısı (N= 55) |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Görme bozukluğu | 0 |
| Enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler | 0 |
| İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı | 3 (% 6.25) |
| Alerjik reaksiyonlar | 0 |
| Işığa duyarlılık reaksiyonları | 0 |

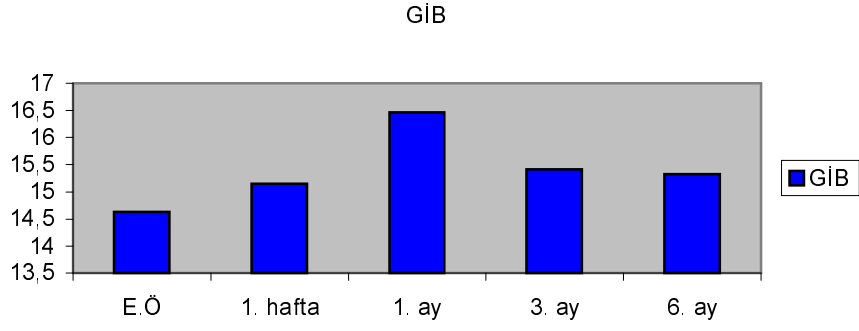
Tablo 31: FDT Sonrasında Görülen Yan Etkiler

GİB Değişikliği

| E.Ö GİB | E.S. 1.Hf. GİB | E.S. 1.Ay GİB | E.S.3.Ay GİB | E.S. 6.Ay GİB |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 14.63±4.16mmHg | 15.15±5.5 mmHg | 16.47±6.7 mmHg | 15.42±2.91mmHg | 15.33±2.65mmHg |

Tablo 32: Altı Aylık Takip Boyunca GİB Değişikliği (E.Ö:Enjeksiyon Öncesi, E.S: Enjeksiyon Sonrası)

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün 24'üne bir defa olmak üzere IVTA enjeksiyonu yapıldı. Tablo 32'de ve grafik 8'de görüldüğü gibi enjeksiyon öncesi GİB 14.63 ± 4.16 mmHg iken enjeksiyon sonrası 1. hafta 15.15 ± 5.5 mmHg, 1. ay 16.47 ± 6.7 mmHg, 3. ay 15.42 ± 2.91 mmHg, 6. ay 15.33 ± 2.65 mmHg oldu. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 2 gözde(%8.3) GİB'ı 21 mmHg'nın üzerine çıktı. GİB topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı.



Grafik 8: Altı Aylık Takip Boyunca GİB Değişikliği

Katarakt ve Endoftalmi

IVTA enjeksiyonu yapılan hiçbir gözde endoftalmi bulgusuna rastlanmadı. IVTA enjeksiyonu sonrası 1 gözde var olan arka subkapsüler opasite progresyon gösterdi ve bu göze komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon + IOL implantasyonu uygulandı.

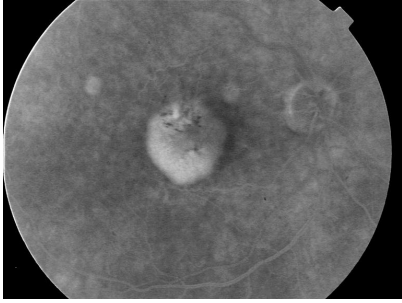
KLİNİK UYGULARIMIZDAN BAZI ÖRNEKLER



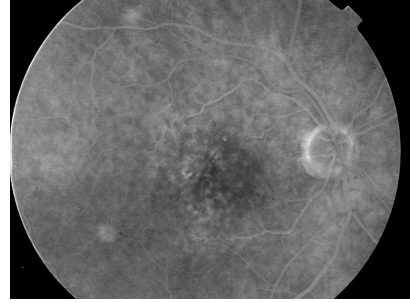
Resim 11: FDT + IVTA Öncesi



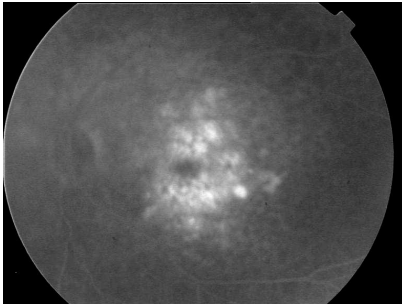
Resim 12: FDT + IVTA Sonrası 6. Ay



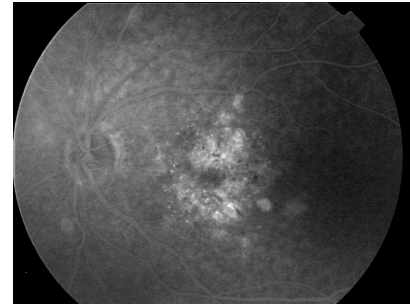
Resim 13: FDT + IVTA Öncesi



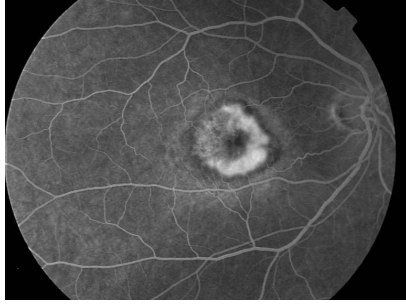
Resim 14: FDT + IVTA Sonrası 6. Ay



Resim 15: FDT Öncesi



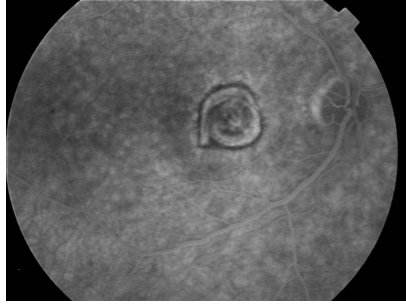
Resim 16: FDT Sonrası 6. Ay



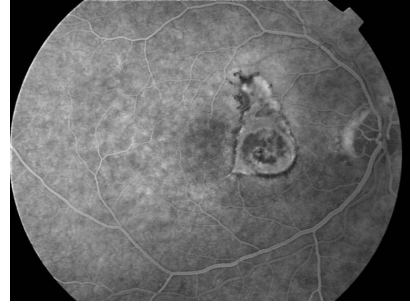
Resim 17: FDT Öncesi



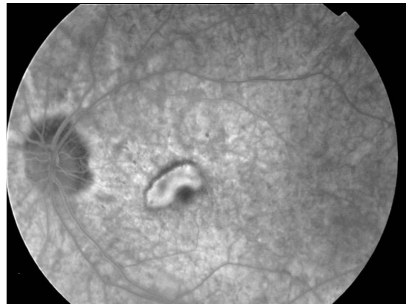
Resim 18: FDT Sonrası 3. Ay



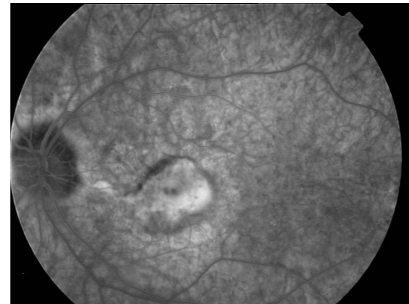
Resim 19: FDT Sonrası 6. Ay Takip



Resim 20: FDT Sonrası 9. Ayda Rekürrens



Resim 21: FDT Öncesi



Resim 22: FDT Sonrası 3. Ay

TARTIŞMA

YBMD, Amerika ve gelişmiş ülkelerin çoğunda 60 yaş üzerindeki populasyonda yasal körlüğün en önde gelen nedenidir. Prevalansı yaşa bağımlı olarak artmaktadır. YBMD oranı 66-74 yaşlarında %10 iken 75 yaş üzerinde artış göstermekte % 30'lara kadar yükselmektedir. Bununla beraber nispeten genç ve aktif olan 50'li yaşlardaki kişileride etkilemektedir.

Amerika'da 65 yaş üzerindeki populasyonda 3.6 milyon kişi erken veya geç YBMD'dan etkilenmiştir. Her yıl yaklaşık 200 bin yeni neovasküler YBMD gelişmektedir. Önümüzdeki 20 yıl içinde 65 yaş üzerindeki populasyonun 2 kat artacağı düşünülürse YBMD görülme oranı dramatik olarak artacaktır.

YBMD'nun hem atrofik hem de neovasküler tipi görme azlığına sebep olurken %80-90 oranında görme kaybına sebep olan neovasküler tipidir. Özellikle bir gözü etkilenmiş yüksek riskli bireylerde diğer gözünde 5 yıl içinde KNV gelişmesi %40'ın üzerindedir. Bunların bir çoğu tedavisiz yasal körlüğe ilerleyecektir.

Eksterafoveal klasik KNV'nun doğal seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda 2 yıllık takiplerde %56-%86 arasında görme keskinliğinde 3 sıra veya daha fazla azalma görülmüştür. Ayrıca eksterafoveal KNV'ü FAZ altına yayılıma eğilimlidir ve eksterafoveal gizli membranların seyri klasik olanlara göre daha yavaştır. Juksterafoveal KNV'nun tedavi edilmediği taktirde 5 yıl içinde subfoveal lezyona ilerleme riski yüksektir ve %90'nında 2 sıradan fazla kayıp görülür. Subfoveal klasik KNV tedavi edilmediği taktirde 2 yıl içinde %60-80'ninde görme keskinliğinde 3 sıra veya daha fazla kayıp gelişirken, gizli KNV'nda bu oran %60'tır.⁵⁷

Verteporfin FDT'si sunulana kadar LFK uzun dönem YBMD'nun tedavisinde tek seçenek olmuştur. Yapılan randomize klinik çalışmalar termal LFK'nın iyi sınırlı eksterafoveal ve juksterafoveal KNV'nda uygun olduğunu göstermiştir. Subfoveal KNV'nda kısıtlamalar mevcuttur. Çünkü LFK, tedavi edilen KNV üzerindeki canlı nöro-duysal retinayı harap ederek derhal ve önemli boyutta görme kaybıyla sonlanır.⁴ Ayrıca juksterafoveal ve eksterafoveal vakaların çoğunda, LFK tedavisinden sonra subfoveal yinelenmeler olacaktır. MPS grubu 12 aylık takipte eksterafoveal KNV olan hastaların %41'inde, juksterafoveal KNV olan hastaların %54'ünde foveal avasküler zonun altına uzanan ve kötü görme ile sonuçlanan rekürrens göstermiştir.¹⁶⁰

LFK tedavisinin kısıtlılığı yeni tedavilere ihtiyaç doğurmuştur. Foveal nörosensoryel retinayı intakt bırakarak KNV'nun tahrip edilmesi esasına dayanan tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. Vertepofinle FDT selektif bir tedavi şekli olup bu etkisi minimal retinal ve koroidal hasar ile KNV'nun kapanmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarla YBMD hastalarında KNV tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır. TAP çalışması, FDT'nin YBMD'na sekonder subfoveal baskın klasik KNV'nda görme kaybı riskini güvenli bir şekilde azaltabildiğini göstermiştir.^{5,6} VIP ve VIM çalışması ise klasik komponenti olmayan gizli KNV ve minimal klasik KNV'da ki tedavi etkinliğini araştırmıştır.^{117,118}

Verteporfinle yaptığımız FDT çalışmasına YBMD'na bağlı subfoveal KNV olan 48 hastanın 55 gözü dahil edildi. Hastaların 32'si erkek (%66.6), 16'sı kadın (%33.3) olup, yaşları 52-83 (69.67±8.06) arasında idi. Hastaların hepsi en az 6 aylık takip süresini tamamladı. Ortalama takip süresi 10.52 ± 3.31 aydı.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 55 gözü ortalama LogMAR görme keskinliği açısından değerlendirildiğinde FDT öncesi ile FDT sonrası 3.ay, 6. ay, 9.ay ve 12. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p > 0.05$). Hasta sayısı az olduğu için 15. ay ve 18. ay istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Görme keskinliğinin 12 ay boyunca korunduğu görüldü. KNV tipine göre gruplara ayrıldığında ise baskın klasik KNV olan 30 gözün ve gizli KNV olan 25 gözün başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliğinde takiplerde istatistiksel olarak bir değişiklik olmadı. Ancak iki grup ortalama LogMAR görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında gizli KNV olan 25 gözün başlangıç görme keskinliğinin daha fazla olduğu, bununla korele olarakta FDT sonrası 3. ay ve 6. aydaki takiplerde görme keskinliğinin yüksek seyrettiği görüldü. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumluydu. Gizli KNV yavaş görme kaybı yaratırken baskın klasik KNV şiddetli ve hızlı görme kaybı yaratırlar.¹⁶¹ Tanı konuldukları anda görme keskinlikleri gizli KNV'ndan daha düşüktür.

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün FDT sonrası 3. ayda gözlerin %54.5'inde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %43.6'sında 15 harften ya da yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. FDT sonrası 12. ayda gözlerin %33.3'inde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %54.2'ünde 15 harften ya da yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı gözlemlendi. Bu sonuçlar TAP çalışması

ile karşılaştırıldığında (Tablo 33), TAP çalışmasında verteporfin grubunda 3 aylık kontrol muayenesinde 402 hastanın %50.4'ünde görme keskinliğinde stabilizasyon yada artış, %31.3'ünde 15 harften ya da yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı olduğu gösterilmiştir. Verteporfin grubunun 12 aylık kontrol muayenesinde ise 402 hastanın %38'inde görme keskinliğinde stabilizasyon yada artış, %23.1'inde 15 harften ya da yaklaşık 3 satırdan daha az görme keskinliği kaybı mevcuttur⁵

| Takip Süresi | Görme Keskinliğinde Stabilizasyon yada Artış | | 15 Harften yada Yaklaşık 3 Satırdan Daha Az Görme Keskinliği Kaybı | |
|---------------|--|----------------|--|---------------|
| | TAP | Çalışmamız | TAP | Çalışmamız |
| FDT. S. 3. ay | %50.4 n=402 | %54,5 n= 55 | %31.3 n=402 | %43,6 n=55 |
| FDT.S. 12. ay | %38 n=402 | %33,3 n=24 | %23.1 n=402 | %54,2 n=24 |

Tablo 33: TAP Çalışması İle Karşılaştırma

Çalışma sonuçlarımız görme keskinliğinin korunması (TAP ve VIP çalışmasında 15 harften ya da 3 LogMAR sırasından daha az görme kaybı oranı olarak alınmıştır) açısından TAP ve VIP çalışmasının 12 aylık sonuçları ile karşılaştırıldığında sırasıyla bu oranlar %87.5, %61.2 ve %49'dur. Bu oran TAP ve VIP çalışmasına göre çalışmamızda yüksektir. Fakat dikkatlice tasarlanmış TAP ve VIP çalışmaları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda bazı noktalara dikkat etmemiz gerekir.

Birincisi, çalışmaya dahil edilen 55 göze baskın klasik ve gizli KNV dahil olup IVTA enjeksiyonu yapılan gözlerde bu grubun içindedir. Oysa TAP çalışması baskın klasik KNV'nu, VIP çalışması ise klasik komponenti olmayan gizli KNV'nu değerlendirip rapor olarak sunmuştur. Değerlendirmeye alınan hastalara IVTA enjeksiyonu yapılmamıştır.

İkincisi, çalışmamızda başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliği 0.93 (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/200) olup bu TAP çalışmasındaki ortalama görme keskinliğinden (Snellen eşdeğeri 20/80) daha düşüktür. Ayrıca lezyonun başlangıç GLD'si çalışmaya alınma kriteri değildir.

Üçüncüsü, çalışmamız randomize olmayıp randomize, çift kör ve plasebo kontrollü yapılan TAP ve VIP çalışmasından farklıdır.

Dördüncüsü ise çalışmaya dahil edilen 55 göz en az 6 ay takip edildi. Altıncı aydan sonra takiplerde hasta sayısında azalma görüldü. TAP ve VIP çalışmasıyla karşılaştırmada 12 aylık oran kullanıldığı için bu durum hasta sayısının azlığı nedeniyle çalışma popülasyonunu yansıtmayabilir.

Çalışmaya dahil edilen 55 göz subtiplerine göre değerlendirildiğinde hem baskın klasik KNV'nun hem de gizli KNV'nun tedaviden benzer şekilde yarar sağladığı görüldü. Baskın klasik KNV ve gizli KNV görme keskinliği korunma oranlarına göre karşılaştırıldığında FDT sonrası 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). TAP çalışmasının 12 aylık sonuçlarının subtip analizinde baskın klasik KNV grubunda 3 LogMAR sırasından daha az görme kaybı oranı %67.3, gizli KNV grubunda %63.2, minimal klasik KNV grubunda ise %55.9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla gizli KNV ve baskın klasik KNV grubunun tedaviden yarar sağladığı ve verteporfin tedavisinin bu gruplarda görme kaybı riskini 12 ay boyunca azaltabildiği gösterilmiştir.⁵ Çalışmamıza dahil edilen baskın klasik KNV'nunda 12. ayda görme keskinliğinin korunması %88 iken gizli KNV'nda bu oran %85.4'tür. İki grupta tedaviden benzer şekilde yarar sağlamıştır ve görme keskinliği istatistiksel olarak 12 boyunca korunmuştur. Bu sonuçlar TAP çalışma sonuçlarından farklı değildir. Ancak çalışmamızda tedavi yararını karşılaştıracak plasebo grubu mevcut değildir. Baskın klasik KNV grubu ve gizli KNV grubu birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

TAP çalışmasında baskın klasik KNV grubunda 15 harften ya da 3 LogMAR sırasından daha az görme kaybı oranı 24. ayda %59(n= 159), 36. ayda %58.2(n= 105) ve 48. ayda %57(n= 93)'dir.^{6, 115,116}

VIP çalışmasında klasik komponenti olmayan gizli KNV'nda 3 LogMAR sırasından daha az görme kaybı oranı 12. ayda %49 (n= 166) iken 24. ayda %45(n=166)'dir. Klasik komponenti olmayan gizli KNV'nun altgrup analizlerinde tedavinin yararlı etkilerinin küçük lezyonlu (4 MPS disk alanı veya daha az) veya başlangıçta görme keskinliği derecesi düşük (harf puanı 65'ten az veya Snellen eşdeğeri 20/50) hastalarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu grupta 24. ayda 3 LogMAR sırasından daha az görme kaybı oranı %49(n=60)'tır.¹¹⁷ Çalışmamızda gizli KNV'nun başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliği 0.78 ± 0.385 (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/125) , başlangıç ortalama GLD $4650 \pm 1665 \mu\text{m}$ 'dir. Başlangıç ortalama görme

keskinliđi VIP kriterlerinde belirtilen düzeyden daha dūřüktür ve görme keskinliđi korunma oranı 3. ayda %100(n=25), 6. ayda %88(n=25), 9ayda %78.6(n=19) ve 12. ayda %85.4(n=7)'tür.

Olivan ve arkadaşları¹⁶² YBMD'na bağlı subfoveal KNV olan 77 hastayı 15 ay takip etmişler ve %28.6'sında görme keskinliğinde artış görmüşlerdir. FDT'nin YBMD'na bağlı subfoveal KNV tedavisinde orta etkili olduğu düşünölmüşür.

Japon Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Çalışma Grubu¹⁶³ %14'ü gizli, %25'i baskın klasik, %53'ü minimal klasik olan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/40 ile 20/200 arasında değişen ve en büyük doğrusal çapı 5400 µm yada daha az olan 64 hastanın 12 aylık takiplerinde %73'ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, %13'ünde 3 satırdan daha az görme kaybı göstermiştir.

Tayanithi ve arkadaşları¹⁶⁴ 35 YBMD hastasının baskın klasik KNV olan 39 gözüne standart parametrelerle FDT uygulamışlar ve 3 ay izlemişlerdir. Başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliği 0.76 ± 0.48 iken 3. ay sonunda 0.55 ± 0.37 olmuştur. Görme keskinliğinde ortalama 2,1 sıra artış olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliği 0.93 (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/200) olup bu TAP çalışmasındaki ortalama görme keskinliğinden (Snellen eşdeğeri 20/80) daha dūřüktür. TAP çalışmasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile 20/40 ile 20/200 (LogMAR eşdeğeri 0.30-1.00) arasında değişmektedir. Snellen eşeli ile alt sınır olan 20/200(LogMAR eşdeğeri 1.00) çalışmamızda sınır kabul edilerek 55 göz iki gruba ayrılmışır. Başlangıç görme keskinliği 20/200'ün altındakiler(LogMAR eşdeğeri 1.00'in üstündekiler) düşük görme keskinliği grubunu, 20/200'ün üstündekiler ise (LogMAR eşdeğeri 1.00'in altındakiler) yüksek görme keskinliği grubunu oluşturmuştur. Bu iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük görme keskinliği grubuna uygulanan tedavinin görme keskinliğinin korunması üzerindeki etkileri yüksek görme keskinliği grubundan farklı değildir. Yani çalışmamızda bir grup gözün başlangıç görme keskinliği TAP kriterleri dışında olmasına rağmen bu grupta da tedavi görme keskinliğinin korunması ağısından etkili bulunmuştur. Literatürde bu bulgumuzu destekleyen çalışmalarda mevcuttur.

Shyong ve arkadaşları¹⁶⁵ 11 göz baskın klasik, 4 göz minimal klasik ve 33 göz gizli KNV olmak üzere 48 göz üzerinde yaptıkları FDT ile ilgili çalışmada ortalama

12.56 ± 1.37 ay takip sonunda %10.4 gözde görme keskinliğinde Snellen eşeli ile 1 sıradan daha fazla artış, %16.7'sinde 1 sıradan daha fazla azalış görülmüştür. %72.9'unda değişiklik görülmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 48 gözün FDT öncesi ortalama LogMAR görme keskinliği 1.35 ± 0.64 iken 12 ay takip sonunda görme keskinliği 1.31 ± 0.54'tür. Başlangıç görme keskinliği ile son görme keskinliği arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. YBMD'nda subfoveal KNV'na bağlı görme keskinliğindeki bozulmanın verteporfin FDT'si ile azaltılabileceği öngörülmüştür. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç görme keskinlikleride TAP çalışmasından daha düşüktür.

Potter ve arkadaşları¹⁶⁶ başlangıç görme keskinliği 34 ETDRS harfinden az olan 10 hastayı 1 yıl boyunca takip etmişlerdir. Hastaların %80'inde görme keskinliğinde en az bir sıra artış göstermişler ve FDT'nin görme keskinliği düşük hastalarda da seçilebileceğini savunmuşlardır. .

TAP ve VIP çalışmasına GLD'si 5400 µm ya da daha az olan subfoveal KNV'nları dahil edilmiş olup çalışmamızda lezyon büyüklüğünün sınırlaması yapılmamıştır. Ancak çalışmaya dahil ettiğimiz 55 göz TAP ve VIP çalışmasında sınır değer olan 5400 µm'ye göre 2 gruba ayrılmıştır. 5400 µm ve altında olanlar küçük lezyon grubunu, 5400 µm üstünde olanlar büyük lezyon grubunu oluşturarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda hem baskın klasik KNV'nda hem de gizli KNV'nda büyük lezyon grubu ile küçük lezyon grubu arasında görme keskinliğinin korunması açısından fark olmadığı görüldü (p>0.05). Büyük lezyon grubundaki LogMAR görme keskinliği biraz daha yüksek olmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Arias ve arkadaşları¹⁶⁷ baskın klasik KNV'u olan 64 hastayı lezyon büyüklüğüne göre gruplandırmıştır. GLD'si 3000 µm'nin altında olanlar grup I, 3000-5000 µm arasında olanlar grup II olarak adlandırılmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/40 ile 20/800 arasında olan hastaların 18 aylık takiplerinde grup I'in %69'unda, grup II'nin %59'unda 3 sıradan daha az görme kaybı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Franzco ve arkadaşları¹⁶⁸ 105 YBMD hastasının 109 gözü üzerinde yaptıkları çalışmada 72 gözü TAP kriterlerine göre, 6 gözü VIP kriterlerine göre ve bu kriterlere uymayan 31 gözüde üçüncü bir grup olarak sınıflandırmıştır. On iki aylık takip sonunda

TAP kriterlerine uyan 72 gözün %50'sinde, kriterlere uymayan 31 gözün %42'sinde görme keskinliği korunmuş ya da artmıştır. VIP kriterlerine uyan 6 göz istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. TAP kriterlerine uyan 72 gözün 30'u (%42) TAP kriterlerine uygun takip edilmiştir. Bu gözlerin %57'sinde, kriterlere uygun takip edilmeyen gözlerin %44'ünde görme keskinliği korunmuş ya da artmıştır. TAP kriterlerine uymayan ya da TAP kriterlerine uygun takip edilmeyen gözlerin prognozunun KNV doğal seyri ile benzer olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda TAP kriterlerine uymayan GLD ve başlangıç görme keskinliğini değerlendirip bunların görme keskinliği korunması üzerine olumlu sonuçlarını almamıza rağmen daha geniş serili, plasebo kontrollü çalışmaların yapılması inancındayız.

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün başlangıçta veya takiplerde intraretinal/subretinal sıvısı fazla olan 24'üne FDT ile kombine IVTA enjeksiyonu yapıldı. Her KNV tipi için IVTA enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan grup karşılaştırıldı. IVTA enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda görme keskinliğinin 12 ay boyunca korunduğu gözlenirken iki grup karşılaştırıldığı zaman tedavi etkinliği açısından fark bulunmadı($p>0.05$). Ancak IVTA enjeksiyonu yapılan gözlerde başlangıç ortalama LogMAR görme keskinliğinin yüksek olduğu bununla korele olarak takiplerde de yüksek seyrettiği görüldü.

IVTA enjeksiyonunun FDT ile kombine edilmesi ile ilgili geniş serili çalışmalar tamamlanmamış olmasına rağmen literatürde kontrol grubu olmayan, küçük serili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, IVTA enjeksiyonunun YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen inflamatuvar reaksiyonu ve anjiogenezisi inhibe ederek görme kaybını azalttığını savunmuşlardır.⁷⁷⁻⁸¹

Spaide ve arkadaşları⁷⁸ 26 YBMD hastasının 26 gözünü daha önce FDT yapılan ve yapılmayan olarak 2 gruba ayırmışlardır. Daha önce FDT yapılmayan gruba FDT'den hemen sonra 4 mg IVTA enjeksiyonu yaparken daha önce FDT yapılan gruba gerekli durumda sadece FDT yapmışlardır. KNV tipinin kısıtlamamışlardır. Ortalama 12 aylık takip sonucunda kombine tedavi yapılan grupta görme keskinliğinde 2.5 sıra artış görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece FDT yapılan grupta ise 0.4 sıra artış görülmüştür. Kombine tedavi yapılan hastaların %39'unda göziçi basıncının arttığı görülmüş ve topikal antiglokomatöz tedavi başlanmıştır.

Rechtman ve arkadaşları⁸¹ subfoveal KNV olan 14 hastanın 14 gözüne FDT'den sonraki 6 hafta içinde 4 mg IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve ortalama 18 ay boyunca takip etmişlerdir. Hastaların %57'sinde görme keskinliğinde stabilizasyon yada artış görmüşlerdir. Fakik gözlerin %50'sinde katarakt progresyonu görülürken, gözlerin %29'unda GİB artışı görülmüştür. Kombine tedavinin klasik komponenti olan KNV'nda etkili ve güvenli bir tedavi olduğu düşünülmüştür.

Nicolo ve arkadaşları⁷⁷ klasik komponenti olmayan gizli KNV'lu 11 göze FDT'den 1 ay sonra 25 mg IVTA enjeksiyonu yapmışlardır. FDT öncesi ile FDT sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay arasındaki görme keskinliği değişikliğini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bir hastada GİB yükselmesi gözlenmiştir.

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştığımızda, çalışmamızda da kombine yapılan FDT'nin hem baskın klasik hem de gizli KNV'nda etkili olduğunu gördük. Ancak bu etkinliğin sadece FDT yapılan gözlerden farklı olmaması olgularımızın intraretinal/subretinal sıvının fazlalığı açısından seçilmiş olmasına bağlı olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 55 göz KNV tipine göre gruplandırılıp FA bulguları incelendiğinde baskın klasik KNV'ndan sızmanın ilerlemesi FDT sonrası 3. ay %43.3, 6. ay %23.3, 9. ay %34.6, 12. ay %29.4'tür. Baskın klasik KNV'nda sızma olmaması ise FDT sonrası 3. ay %16.6, 6. ay %40, 9. ay %42, 12. ay %28.5'tir. TAP çalışmasında baskın klasik KNV'nda 3. ay %7.2, 6. ay %11.6, 9. ay %15.2 ve 12. ay %18.8'dir. Çalışmamızda sızma olmaması oranı TAP çalışmasına göre yüksektir.

FDT yapılan 48 hastanın 3'ünde (%6.25) infüzyonla ilişkili bel ağrısına rastlandı. Verteporfine bozukluğu, enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler, alerjik reaksiyonlar ve ışığa duyarlılık reaksiyonları görülmedi. Bu sonuçlar tedavinin iyi tolere edilebildiğini gösterebilir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız azdır. Ancak FDT güvenliliği çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmalarda belirlenmiş olup Tablo 34 TAP ve VIP çalışmasıyla yan etki oranlarının karşılaştırılması görülmektedir.

| Yan Etkiler | Çalışmamız | VIP | TAP |
|---------------------------------------|------------|------|-------|
| Görme bozukluğu | 0 | %4.4 | %0.7 |
| Enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler | 0 | %6.7 | %14.4 |
| İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı | % 6.25 | %2.2 | %2.5 |
| Alerjik reaksiyonlar | 0 | 0 | 0 |
| Işığa duyarlılık reaksiyonları | 0 | %0.4 | %3 |

Tablo 34: Yan Etki Oranları

Schnurrbusch ve arkadaşları¹⁶⁹ 273 hasta üzerinde 485 FDT yapmışlar ve %2.2 infüzyonla ilişkili bel ağrısı, %0.7 dispne, %4.8 vücut ağrısı, kan basıncı yüksekliği, %2.2 kaşıntı, %8 akut şiddetli görme kaybı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 55 gözün 24'üne bir defa olmak üzere IVTA enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi GİB 14.63 ± 4.16 mmHg iken enjeksiyon sonrası 1. hafta 15.15 ± 5.5 mmHg, 1. ay 16.47 ± 6.7 mmHg, 3. ay 15.42 ± 2.91 mmHg, 6. ay 15.33 ± 2.65 mmHg oldu. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 2 gözde(%8.3) GİB'ı 21 mmHg'nın üzerine çıktı. GİB topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı.

IVTA enjeksiyonu yapılan hiçbir gözde endoftalmi bulgusuna rastlanmadı. IVTA enjeksiyonu sonrası 1 gözde var olan arka subkapsüler opasite progresyon gösterdi ve bu göze komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon + IOL implantasyonu uygulandı.

Sonuç olarak verteporfinle FDT, YBMD'na sekonder subfoveal baskın klasik ve gizli KNV'nda görme keskinliğinin korunmasında etkili ve güvenli bir yöntemdir. Hasta seçiminde TAP ve VIP çalışmasının belirlediği görme keskinliği ve lezyon büyüklüğü kriterlerinin dışına çıksakta tedavimiz etkili olup geniş serili ve plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthal* 609-616
- 2- Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Am J Ophthalmol* 1998;125:90-93
- 3- Klein R, Klein B.E.K, Linton K.L.P. The Beaver Dam Eye Study: Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1992;99:933-943
- 4- El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L. Age-related macular degeneration. *Br J Hosp Med* 2005 ;66:677-81
- 5- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345
- 6- 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
- 7- Kaiser K.P. Verteporfin therapy combination with triamcinolone: published studies investigating a potential synergistic effect. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(5):705-713
- 8- Akar S. Retina Embriyogenezi . Temel Göz Hastalıkları. Aydın P, Akova Y.A. Ankara. Güneş kitapevi Ltd. Şti. 2001; 279-296
- 9- Klein R, Klein B.E.K, Jensen S.C, et al: The five year incidence and progression of age related maculopathy. *Ophthalmol* 1997; 104: 7-21
- 10- Delcourt C, Lacroux A, Carriere I, Pola Study Group. The three- year incidence of age- related macular degeneration: The " Pathologies Ocularires Liees a l'Age" (POLA) Prospective Study
- 11- Hyman L. Epidemiology of AMD. Age-Related Macular Degeneration : Principles and Practise. Hampton R, Nelsen P. Eds. New york. Raven Pres Ltd. 1992:1-35
- 12- Seddon J.M. Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Retina* Volume 2. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001: 1039-1048
- 13- Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001;20(2).227-253

- 14- Ambati J, Ambati B, Yoo S, Ianchulev S, Adamis A. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-293
- 15- Vingerling J, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmol* 1995; 102:205-210
- 16- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J ophthalmol* 2004; 137: 486-495
- 17- Klein R, Rowland M, Haris M. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1995;102:371-381
- 18- Friedman D, Katz J, Bressler N, Rahmani B, Tielsch J. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1995; 106: 1049-1055
- 19- Bell S, Klein R, Azen A, et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and Age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:79-87
- 20- Evans J.R, Fletcher A.E, Wormald R.P.L. 28 000 Cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J Ophthalmol* 2005;89:550-553
- 21- A case control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. risk factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2000; 107:2224-2232
- 22- Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascularization for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708
- 23- Klein R, Klein B, Jensen S, et al. The Beaver Dam Eye Study . The relation of socioeconomic factors to age related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmol* 1994;101: 1969-1979
- 24- Cruickshanks K, Klein R, Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 514-518
- 25- Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J, et al. Cholesterol and age related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004; 137:750-752
- 26- Seddon J, Rosner B, Sperduto R, et al. Dietary lipid and risk of advanced age related macular degeneration . *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199
- 27- The Beaver Dam Eye Study. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1993; 100: 406-414

- 28- Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age related macular degeneration: A review based on controversial evidence. *Nutrition Journal* 2003; 20(2):1-8
- 29- Craige S, Adkison J, Lynn M, Gensler G, et al. Antioxidant supplements prevent oxidation of cysteine/cystine redox in patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:1020-1026
- 30- The Blue Mountains Eye Study. Dietary antioxidants and age related maculopathy. *Ophthalmol* 1999; 106: 761-767
- 31- The Blue Mountains Eye Study. Iris color, skin sun sensitivity and age related maculopathy. *Ophthalmol* 1998; 105: 1359-1363
- 32- Khan J, Shahid H, Thurlby D, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris color and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 29-32
- 33- Wang J, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol* 1998; 39: 2167- 2171
- 34- Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 419-423
- 35- Freeman E, Munoz B, West S, et al. Is there an association between cataract surgery and age related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 849-856
- 36- Hyman L, Schachat A, He D, et al. Hypertension, cardiovascular disease and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 117: 351-358
- 37- Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002; 19(2): 101-133
- 38- Wilson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 615-624
- 39- Tuo J, Bojanowski C, Chan C. Genetics factors of age related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2004; 23: 229-249
- 40- Mares-Perlman J, Brady W, Klein R, et al. Serum antioxidant and age related macular degeneration in a population-based –case-control study. *Arch ophthalmol* 1995; 113: 1518-1523
- 41- Evereklioglu C, Doganay S, er H, et al. serum leptin concentration are decreased and correlated with disease severity in age related macular degeneration: a preliminary study. *Eye* 2003; 17: 350-355

- 42- Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S, et al. Sex steroids and age related macular degeneration in older French women: The POLA Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 202-208
- 43- Seddon J, Genler G, Klein M, Milton R. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 201-203
- 44- The Blue Mountains Eye Study. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583-587
- 45- Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1051-1063
- 46- Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Dec 13;57(14):1994-2009. Epub 2005 Nov 23
- 47- Frank RN. Growth factors in age related macular degeneration : pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 341-353
- 48- Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Chou JCK, Hsu MW, Liu JH. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age-related macular degeneration . *Br J Ophthalmol* 2001;85:1411-1415
- 49- Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol* 1985; 92: 615-627
- 50- Klein R, Davis M, Magli Y, Segal P, Klein B, Hubbard L, The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol* 1991; 98: 1128-1134
- 51- Sarks S, Sarks J. Age-Related Maculopathy: Nonneovascular Age Related Macular Degeneration and the Evolution of Geographic Atrophy. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1064- 1099
- 52- The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for Classifying Age-Related Macular degeneration From Stereoscopic Color Fundus Photographs: The Age-Related Eye Disease Study report Number 6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-681
- 53- Mitra R, Singerman L. Recent advances in the management of age related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 218-224
- 54- Bressler NM, Bressler SB. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Waterman. *Arch ophthalmol* 1989;107:847-852
- 55- Bressler N, Bressler S, Fine S. Neovascular (Exudative) Age-Related Macular Degeneration. . *Retina Volume 2* Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001: 1100-1135

- 56- Guyer D, Yannuzzi L, Slakter J, Sorenson J, et al. Classification of choroidal Neovascularization by Digital Indocyanine green videoangiography. *Ophthalmol* 1996; 103: 2054-2060
- 57- Singerman CL, Brucker A, Jampol L, Lim J, Rosenfeld P, et al. Neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2005; 25: 1-22
- 58- Edwards M, Bressler N, Raja S. Age-Related Macular Disorders .
- 59- Celorio J. Choroidal Neovascularization.
- 60- Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: principles and techniques. *Semin Ophthalmol*. 2001 Jun;16(2):55-9
- 61- Macular Photocoagulation study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-years results randomized clinical trials. *Arch ophthalmol* 1991; 109: 1109-1116- Hooper C, Guymer RH. New treatments in age related macular degeneration. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; 31: 376-391
- 63- Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmol* 1992; 99: 952-968
- 64- Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmol* 1992; 99: 969-976
- 65- Lewis H, VanderBrug M. Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmol* 1997; 104: 1847-1852
- 66- Browning A, Amoaku W, Dua H. Treatment of age related macular degeneration. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004; 97: 166-168
- 67- Fraunfelder FW. Pegaptanib for wet macular degeneration. *Drugs Today* . 2005 Nov;41(11):703-9.
- 68- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanip for age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 27:2805-2816
- 69- Rosenfield PJ, Schwartz SD; Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmol* 2005; 112: 1048-1053

70- Husain D, Kim I, Gauthier D, et al. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 509-516

71- Thomas MA, Ibanez HE. IF-2a in the treatment of subfoveal CNV *Am J Ophthalmol* 1993;115:563-8

72- Pharmacological Therapy for macular Degeneration Study Group. IF -2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization *Arch ophthalmol* 1997;115:865-72

73- Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave Acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration *Ophthalmology* 2003;110:2372-2385

74- Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan J, Sullivan EK, Robertson SM, Slakter JS, Sullins G, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):3-13

75- Ishibashi T, Miki K, Sorgente T, Patterson R, Ryan Sj. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 708-711

76- Danis RP, Ciulla TA, Praat LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-250

77- Nocolo M, Ghiglione D, Kai S, Nasciuti F, Cicimelli S, Calabria G. Occult with no classic secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* 2006; 26: 58-64

78- Spaide R, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmol* 2005; 112: 301-04

79- Spaide R, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmol* 2003; 110: 1517-1525

80- Spaide R, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2005; 25: 685-690

81- Rechtman E, Danis R.P, Pratt L.M, Haris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 344-347

- 82- Reichie M.L. Complications of intravitreal steroid injections. *Optometry* 2005; 76: 450-460
- 83- Ciulla T, Danis R, Harris A. Age related macular degeneration: A review of experimental treatments. *Survey of ophthalmology* 1998; 43: 134-146
- 84- Rogers AH, Reichel E. Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001 Jun;12(3):212-5.
- 85- Spikes J.D. Historical Review. Photodynamic action: From Paramecium to photochemotherapy. *Photochemistry and Photobiology* 1997; 65: 142-147
- 86- Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed Malcolm. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology* 2001; 74: 656-669
- 87- Moan J, Peng O. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Research* 2003; 23: 3591-3600
- 88- Bergh H. Photodynamic therapy of age-related macular degeneration: History and principles *Seminars in Ophthalmology* 2001; 16: 181-200
- 89- Miller J.W, Gragoudas E.S. History of Photodynamic Therapy for Ocular Disorders *Photodynamic Therapy of Ocular Disease.* Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams & Wilkins 2004 1-9
- 90- Lai J, Cooney M. History of photodynamic therapy. 163-174
- 91- Dougherty T. Photosensitization of malignant tumors. *Seminars in Surgical Oncology* 1986; 2: 24-37
- 92- Dougherty T, Grindey B, Fiel R, Weishaupt, Boyle D.G. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst* 55: 115-121
- 93- Gohto Y, Obana A, Kanai M, Nagata S, Nakajima S, Miki T. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10. *Exp Eye Res* 2001; 72:13-22
- 94- Rivellese M.J, Bauman C. Photodynamic therapy of eye disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30:653-661
- 95- Husain D, Miller J.W, Kenney A, Michaud N, Flotte T, Gragoudas E. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivative. *Ophthalmol* 1997; 104: 1242-1250

- 96- Miller J.W, Stinson W.G, Gregory W.A, El-koumy H, Puliafito C. Phthalocyanine photodynamic therapy of experimental iris neovascularization. *Ophthalmol* 1991; 98: 1711-1719
- 97- Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S, Kaneda K, Miki T. Selective photodynamic therapy effects of the new photosensitizers ATX-S10 on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch ophthalmol* 200; 118: 650-658
- 98- Moshfeghi D.M, Peyman G.A, Moshfeghi A.A, Khoobei B, Primbs G.B, Grean D.H. Ocular vascular thrombosis following tin Ethyl Etiopurpurin (SnET2) photodynamic therapy: Time dependencies. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 663-668
- 99- Ciulla T.A, Criswell M.H, Snyder W.J, Small W. Photodynamic therapy with photopoint photosensitiser MV6401, indium chloride methyl pyropheophorbide, achieves selective closure of rat corneal neovascularization and rabbit choriocapillaris. *Br J ophthalmol* 2005; 89: 113-119
- 100- Obana A, Gohto Y, Kaneda K, Nakajima S, Takemura T, Tokuhiko M. Selective occlusion of choroidal neovascularization by photodynamic therapy with awater soluble photosensitizers, ATX-S10. *Lasers Surg Med.* 1999; 24:209-222
- 101- Husain D, Miller J, Michaud N, Flotte T.J, Gragoudas E.S. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 978-985
- 102- Miller J.W, Walsh A.W, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte T.J, Haimovici R, Gragoudas E.S. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-818
- 103- Peyman G.A, Moshfeghi D.M, Moshfeghi A, et al. Photodynamic therapy for choriocapillaris using Tin Ethyl Etiopurpurin(SnET2). *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 409-417
- 104- Kramer M, Miller J, Michaud N, Moulton R.S, Hasan T, Flotte T.J, Gragoudas E.S. Liposomal Benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. *Ophthalmol* 1996; 103:427-438.
- 105- Schmidth-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmol* 1994; 101: 1953-1961
- 106- Miller H, Miller B. Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 855-860
- 107- Schmidth-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, Flotte T.J, Michaud N, Birngruber R, et al. Photodynamic therapy experimental choroidal melanoma using lipoprotein deliverde benzoporphyrin. *Ophthalmol* 1994; 101: 89-99

108- Results of Single Treatment in a Phase 1 and 2 Study. Photodynamic Rherapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Afe-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1161-1173

109- Results of Retreatment Treatment in a Phase 1 and 2 Study. Photodynamic Rherapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Afe-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1177-1187

110- Lipson R, Baldes E. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatology 1960; 82: 508-516

111- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Additional Information Regarding Baseline Lesion Composition's Impact on Vision Outcomes. TAP Report No: 3. Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients With Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1443-1454

112- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Effects of Verteporfin Therapy on Contrast Sensitivity. Results From the Treatment of Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Investigation-TAP Report No:4 Retina 2002; 22: 536-544

113- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization With Age-Related Macular Degeneration. Three-Year Results of an Open Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials- TAP Report No.5 Arch Ophthalmol 2002; 120: 1307-1314

114- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Natural History of Minimally Classic Subfoveal Choroidal Neovascular Lesions in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Investigation. Outcomes Potentially Relevant to Management-TAP Report No.6 Arch Ophthalmol 2004; 122: 325-329

115- Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization With Age-Related Macular Degeneration. Four-Year Results of an Open Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials- TAP Report No.7 Arch Ophthalmol 2005; 123: 1283-1285

116- Verteporfinin Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Pathologic Myopia with Verteporfin. 1-Year Results of a Randomized Clinical Trials-VIP Reprt No.1. Ophthalmol 2001; 108: 841-852

117- Verteporfinin Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular

Degeneration: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trials Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization_ VIP Report 2. Am J Ophthalmol 2001;131: 541-560

118- Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin Therapy of Subfoveal minimally Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. 2-Year Results of a Randomized Clinical Trial. Arch Ophthalmol 2005; 123: 448-457

119- Birnbaum M. Modified porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and purpurins: Second-generation photosensitizers for photodynamic therapy. Seminars in Hematology 1989; 26: 157-173

120- Koh S, Hamovici R. The Ocular Localization of Photosensitizers. Photodynamic Therapy of Ocular Disease. Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams&Wilkins 2004 119-128

121- <http://www.visudyne.com>

122- Houle J.M, Strong A. Clinical Pharmacokinetics of verteporfin. Journal of Clinical Pharmacology 2002; 42: 547-557

123- Aveline B, Hasan T, Redmond R. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring a (BPD-MA). Photochemistry and Photobiology 1994; 59: 328-335

124- Richter A, Jain A, Canan A, Waterfield E, Sternberg E, Levy J. Photosensitizing efficiency of two regioisomers of the benzoporphyrin derivative monoacid ring a (BPD-MA). Biochemical Pharmacology 1992; 43: 2349-2358

125- Richter A, Waterfield E, Jain A, Sternberg E, Dolphin D, Levy J. In vitro evaluation of phototoxic properties of four structurally related benzoporphyrin derivatives. Photochemistry and Photobiology 1990; 52: 495-500

126- Husain D, Kramer M, Gragoudas E, Miller J. Angiography with Verteporfin. Photodynamic Therapy of Ocular Disease. Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams&Wilkins 2004, 249-253

127- Schmidh-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Survey Ophthalmol 2000; 45: 195-213

128- Kaiser P.K. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Choroidal Neovascularization. Today's Therapeutic Trends 313-325

129- Michels S, Schmidh-Erfurth U. Photodynamic therapy with verteporfin: A new treatment in ophthalmology. Seminars in Ophthalmology 2001; 16: 201-206

- 130- Saubrane G, Bressler N. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration : focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 463-495
- 131- Woodburn K.W, Engelman C, Bluemenkranz M. Phtodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Retina* 2002;22: 391-405
- 132- Richter A, Kelly B, Chow J, Liu D, Towers N, Dolphin D, Levy J. Preliminary studies on a more effective phototoxic agent than hematoporphyrin. *JNCI* 1987; 79: 1327-1332
- 133- Waterfield E, Renke M, Smits C, Gervais M, Bower R, Stonefield M, Levy J. Wavelegth-dependent effects of benzoporphtrin derivative monoacid ring a in vivo and in vitro. *Photochemistry and Photobiology*. 1994; 60: 383-387
- 134- Ebrahim S, Peyman G, Lee P. Application of liposomes in ophthalmology. *Survey Ophthalmol* 2005; 60: 167-182
- 135- Richter A, Waterfield E, Jain A, Canan A, Allinson B, Levy J. Liposomal delivery of a photosensitizer benzoporphyrin derivative monoacid ring a to tumor tissue in a mause tumor model *Photochemistry and Photobiology* 1993; 57: 1000-1006
- 136- Allison B.A, Levy P. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994; 69: 833-839
- 137- Allison B, Pritchard H, Richter A, Levy J. The plasma distribution of benzoporphyrin derivative and the effects of plasma lipoproteins on its biodistribution. *Photochemistry and Photobiology* 1990; 52: 501-507
- 138- Fogelman A, Berliner J.A, Van Lenten B.J, Navab M, Territo M. Lipoprotein receptors and endothelial cells. *Seminars in Thrombosis and hemostasis* 1988; 14: 206-209
- 139- Sharman W.M, Allen C.M, Van Lier J.E. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *DDT* ; 4(11):507-517
- 140- Ufret-Vincenty R, Miller J.W, Gragoudas E.S. Photosensitizers in photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44(3):63-80
- 141- Haimovici R, Kramer M, Miller J.W, Hasan T, Flotte T, Schomacker K.K, Gragoudas. Localization of lipoprotein-deliverde benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Current Eye Research* 1997; 16:83-90
- 142- Scott L.J, Goa K.L. Verteporfin. *Drugs&Aging* 2000;16(2):139-146

143- Van Den Berg H. Principles of Photodynamic Therapy. Photodynamic Therapy of Ocular Disease. Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams&Wilkins 2004,11-42

144- Henderson B, Dougherty T. How does photodynamic therapy work? Photochemistry and Photobiology 1992; 55:145-157

145- Ben-Hur E, Heldman E, Crane S.W, Rosenthal I. Release of clotting factors from photosensitized endothelial cells: a possible trigger for blood vessel occlusion by photodynamic therapy. Federation of European Biochemical Societies 1988; 236:105-108

146- Schmidth-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, Flotte T, Birngruber R. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. Lasers in Surgery and Medicine 1995; 17:178-188

147- Ghazi N, Jabbour N, Zenaida F, Gren R. Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with PDT. Retina; 2001: 478-486

148- Schmidt-erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 365-374

149- Blair M, Apte R, Miskala P, Bressler S, Goldberg M, Schachat A, Bressler N. Retrospective case series of juxtafoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy with verteporfin. Retina 2004; 24: 501-506

150- Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines For Using Verteporfin in Photodynamic Therapy For Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration and Other Causes: Update Retina 2005; 25: 119-134

151- Copt R, Zografos L. Verteporfin Photodynamic Therapy For Age-Related Macular Degeneration Verteporfin. Photodynamic Therapy of Ocular Disease. Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams&Wilkins 2004, 139-144

152- reinke M.H, Gragoudas E.S, Miller J.W. Recovery After Repeated Photodynamic Therapy Treatment For Normal Retina And Choroid. Verteporfin. Photodynamic Therapy of Ocular Disease. Gragoudas E.S, Miller J.W, Zografos L. Philadelphia USA Lippincott Williams&Wilkins 2004, 107-117

153- VAM Study Writing Committee. Verteporfin Therapy in Age Related Macular Degeneration (VAM): An open label Multicenter Photodynamic Therapy Study of 4435 Patients. Retina 2004; 24: 512-520

- 154- Spide R, Maranan L. Neutrophil Margination as a possible mechanism for verteporfin infusion associated pain. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 549-550
- 155- Borodoker N, Spaide R, Maranan, et al. Verteporfin infusion associated pain. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 211-214
- 156- Houle J, Strong A. Duration of skin photosensitivity and incidence of photosensitivity reactions after administration of verteporfin. *Retina*; 2002: 691-697
- 157- Husain D, Kramer M, Kenny, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2322-2331
- 158- Michels S, Schmidh-Erfurth U. Sequence of early vascular events after PDT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2147-2154
- 159- Takmaz T, Can İ. Görme Keskinliği Ölçüm Yöntemleri ve Değerlerin Gösterim Şekilleri. Ortalama Görme Keskinliğini Hesaplama Doğru Yöntemi Kullanıyor muyuz? *MN Oftalmoloji* 2004; 11(4): 361-365
- 160- Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 825-831
- 161- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-1231
- 162- Olivan P, Fernandez C, Novella F. Photodynamic therapy for treatment of choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 609-615
- 163- JAT Study Group. Japanese Age- related macular degeneration Trial. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1049-1061
- 164- Tayanithi P, Pisankosakul P. Verteporfin photodynamic therapy. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 78-82
- 165- Shyong M, Lee F, Tung T. Photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 419-424
- 166- Potter M, Szabo S. One-year outcomes after photodynamic therapy in patients with age related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 13: 1512-1514

167- Arias L, Pujol O, Berniel J, Rubio M, Roca G, et al. Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 312-315

168- Franzco R, Franzco S, Cain M. Photodynamic therapy in practice: a review of the results of the first 12 months experience with verteporfin at the Royal Victorian Eye and ear Hospital. *Clinical and Experimental ophthalmology* 2003; 31: 476-481

169- Schnurrbusch U, Jochmann C, Einbock W, Wolf S. Complications After Photodynamic Therapy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1347-1350

