



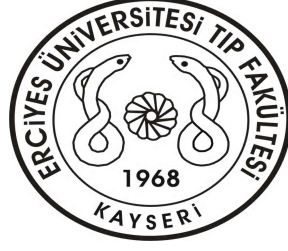
T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
FOTODİNAMİK TEDAVİ VE FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE
KOMBİNE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB (AVASTİN)
ENJEKSİYONUNUN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine PANGAL

KAYSERİ – 2008



T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
FOTODİNAMİK TEDAVİ VE FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE
KOMBİNE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB (AVASTİN)
ENJEKSİYONUNUN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah ÖZKIRIŞ**

Dr. Emine PANGAL

KAYSERİ - 2008

ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Cem Everekliolu olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah Özkırış'a, birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlara, klinik personeline ve desteklerinden dolayı aileme teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Emine Pangal

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MAKULA ANATOMİSİ	4
2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU VE DRUSEN TİPLERİ	5
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ ..	8
2.3.1. Toplumsal Risk Faktörleri	8
2.3.2. Göze Ait Risk Faktörleri.....	8
2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri	9
2.3.4. Sistemik Hastalıkların Rolü	9
2.3.5. Genetik Faktörler.....	10
2.5. NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNUN PATOGENEZİ	10
2.6. ANJİOGENEZ.....	11
2.7. VEGF	13
2.7.1. VEGF Gen Ailesi	14

2.7.2. VEGF Reseptörleri	15
2.7.3 . VEGF Salgılanması	15
2.7.4. VEGF – A İzofomları.....	16
2.7.4.1. VEGF – A Fonksiyonları	17
2.8. OKÜLER ANJİOGENEZDE VE YBMD’DA VEGF’İN ROLÜ	17
2.9. FOTODİNAMİK TEDAVİ	18
2.10. KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYONDA ANTİANJİOGENİK AJANLAR.....	19
2.10.1. Squalamin.....	19
2.10.2. AdPEDF.....	20
2.10.3. Combrestatin A4 Prodrog	20
2.10.4. Celekoksib.....	20
2.11. ANTİ-VEGF TEDAVİ MODALİTELERİ	20
2.11.1. Eksüdatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Steroid Kullanımı.....	21
2.11.1.1 İntravitreal Triamsinolonun Farmakokinetiği, Toksikitesi Ve Komplikasyonları	21
2.11.2. Anjiostatik Kortizon (Anekortov Asetat).....	22
2.11.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Bevacizumab	23
2.11.3.1. Yan Etkileri Ve Komplikasyonları.	24
2.11.4. İntravitreal Pegabtanib.....	25
2.11.5. YBMD Tedavisinde Ranibizumab	26
2.11.6. VEGF-Trap	28
2.12. ANTİ-VEGF AJANLARDA TOKSİSİTE - YAN ETKİLER	28
2.12.1. Oküler Yan Etkileri	29
2.13. YBMD’DA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ	29
2.13.1. Küçük İnterferans Gösteren RNA Temelli Tedaviler.....	29
2.13.2. Reseptör Tirozinkinaz İnhibitörleri	30
2.13.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klasik Laser Fotokoagülasyon Tedavisi	30
2.13.4. Radyasyon Tedavisi.....	31
2.13.5. Transpupiller Termoterapi	31
2.14. CERRAHİ TEDAVİ	31
2.14.1 Makula Translokasyonu.....	31

2.14.2. Submakular Cerrahi.....	32
2.14.3. Pnömotik Yer Değiştirme.	32
2.14.4.YBMD’da RPE-Koroid Grefti Uygulamaları	33
2.15. KOMBİNE TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	33
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	39
5. TARTIşMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
KABUL ONAY SAYFASI.....	83

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Anjiogenezi uyaran faktörler	12
Tablo 2. Anjiogenezi engelleyen faktörler	13
Tablo 3. Grup1'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3., 6. aylardaki GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.....	40
Tablo 4. Grup2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3., 6. aylardaki GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.....	41
Tablo 5. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama görme keskinlikleri.....	42
Tablo 6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama PERG P50 değerleri	42
Tablo 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama HRTII ÖHD değerleri.....	43
Tablo 8. Her bir grupta tedavi sonrası görme keskinliği değişimi	44

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Makula anatomisi.....	5
Şekil 2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama görme keskinlikleri.....	42
Şekil 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama PERG P50 değerleri	43
Şekil 4. Grupların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6., aylardaki ortalama HRTII ÖHD değerleri.....	44

KISALTMALAR

1. AA: Anekortav Asetat
2. AMD: Age Related Macular Degeneration
3. DA: Disk Alanı
4. DM: Diyabetes Mellitus
5. FA: Floresein Anjiografi
6. FAZ: Foveal Avasküler Zon
7. FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Besin ve İlaç İdaresi)
8. FDT: Fotodinamik Tedavi
9. FFA: Fundus Floresein Anjiografi
10. FK: Fotokoagulasyon
11. GİB: Göz İçi Basıncı
12. GK: Görme Keskinliği
13. HDL: High Dansite Lipoprotein
14. HRT: Heidelberg Retina Tomograph
15. HT: Hipertansiyon
16. İGA: İndosiyenin Green Anjiografi
17. İLM: İnternal Limitan Membran
18. İVB: İnteravitreal Bevacizumab
19. KNVM: Koroidal Neovasküler Membran
20. KNV: Koroidal Neovaskülerizasyon

21. MPS: Macula Photokoagulation Study (makula fotokoagulasyon alışması)
22. OCT: Optic Cohorens Tomograph (Optik Kohorens Tomografi)
23. ÖHD: Ödem Harita Değeri
24. PED: Pigment Epitel Dekolmanı
25. PERG: Pattern Elektroretinografi
26. PVR: Proliferatif Vitreoretinopati
27. RPE: Retina Pigment Epiteli
28. VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktörü
29. VEGFR: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü
30. YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ÖZET

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FOTODİNAMİK TEDAVİ VE FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE KOMBİNE İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB (AVASTİN) ENJEKSİYONUNUN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olan olgularda Fotodinamik tedavi (FDT) ve fotodinamik tedavi ile kombine intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonunun tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Yeni neovasküler YBMD tanısı konulan 55 olgunun 63 gözü çalışma kapsamına alındı. Olgular iki gruba ayrıldı: Grup 1, 35 hastanın 40 gözünden oluşmakta olup yaş ortalaması 72.7 ± 8.6 yıl idi. Grup 2, 20 hastanın 23 gözünden oluşmakta olup yaş ortalaması 76 ± 7.11 yıl idi. Olgulara tedavi öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylarda görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü ve fundus muayenesini içeren tam göz muayenesi yapıldı. PERG P50 amplitüdü, HRTII ile ödem harita değeri (ÖHD) ölçüldü.

Bulgular: Grup 1 (FDT)'de görme keskinliği 14 (%35) gözde artarken, 17 (%42.5) gözde değişmedi ve 9 gözde (%22.5) azaldı. PERG P50 amplitüdü, tedavi öncesine göre 1., 3. ve 6. aylarda sırasıyla %10.6, %11.98 ve %8.46 oranında arttı. HRTII

ÖHD tedavi öncesine göre 1., 3. ve 6. aylarda sırasıyla %5.86, %4.88 ve %11.22 oranında azaldı.

Grup 2 (FDT+İVB)'de, görme keskinliği 9 (%39.13) gözde artarken, 8 (%34.38) gözde değişmedi ve 6 (%26.08) gözde azalma oldu. PERG P50 amplitüdünde, tedavi öncesine göre 1., 3. ve 6. aylarda sırasıyla %10.15, %5.8, %0.1 oranında azalma oldu. HRTII ÖHD, tedavi öncesine göre 1., 3. ve 6. aylarda sırasıyla %13.07, %12.17, %14.87 oranında azaldı.

Sonuç: YBMD'na bağlı KNVM tedavisinde her 2 grupta da başlangıç görme keskinliğine kıyasla başarı elde edilemedi. Uzun dönem etkinliği göz önüne alındığında FDT ile kombine İVB uygulamasının sadece FDT uygulanan olgulara kıyasla daha etkin olmadığı gözlenmektedir. Bununla birlikte bu konuda daha geniş katılımlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunduğu aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, fotodinamik tedavi, intravitreal bevacizumab, görme keskinliği, PERG P50 amplitüdü, HRTII ödem harita değeri.

ABSTRACT

TO COMPARE A EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND PHOTODYNAMIC THERAPY COMBINED WITH INTRAVITREAL BEVACIZUMAB (AVASTIN) INJECTION IN PATIENTS WITH AGE- RELATED MACULAR DEGENERATION

Purpose: to compare the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) and photodynamic therapy combined with invitreal bevacizumab (IVB) injection in patients with age-related macular degeneration (AMD).

Material and Methods: Sixty three eyes of fifty five patients with newly diagnosed AMD were enrolled in the study. The patients were randomly seperated in to two groups: Grup I (PDT) consisted of 40 eyes of 35 patients and the mean age in this group was 72.7 ± 8.6 years. Group II (PDT+IVB) consisted of 23 eyes of 20 patients and mean age in this group was 76 ± 7.11 years. The complete eye examination including best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) measured and the fundus examination was carried out before and 1., 3. and 6. months after the treatment. P50 amplitudus of PERG measured with electrophysiology device test and edema map volues (EMV) were measured with HRTII.

Results: In group I the BCVA increased in 14 eyes (%35), did not change in 17 eyes (%42.5) and decreased in 9 (%22.5) eyes. The PERG P50 amplitudes increased at the 1., 3. and 6. months after the treatments with percentage of %10.6, %11.98 and 8.46, respectively. HRTII EMV's decreased at the 1., 3. and 6. months after the treatment with a percentage of %5.86, %4.88 and %11.22 respectively.

In group II the BCVA increased in 9 eyes (%39.13), did not change 8 eyes (%34.38) and decreased in 8 (%26.68) eyes. The PERG P50 amplitudes decreased at the 1., 3. and 6. months after the treatment with a percentage of %16.15, %5.8 and %0.1 respectively. HRTII EMV's decreased at the 1., 3. and 6. months after the treatment with a percentage of %13.07, %12.17 and %14.87 respectively.

Conclusions: We didn't observe success in the treatment of KNVM in AMD both in two groups when compared with baseline BCVA. When the long term effectiveness is taken into consideration the using of PDT combined with IVB. Seems to not be the more effective than using PDT alone. However, it is clear that it is necessary to conduct such studies with more patients and long term follow up time on this matter.

Key words: Age-related macular degeneration, photodynamic therapy, intravitreal bevacizumab, visual acuity, P50 amplitudus of PERG, HRTII edema map values.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş ve üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en yaygın sebebidir (1,2,3). YBMD neovasküler olmayan (atrofik-kuru) tip ve neovasküler (yaş) tip olmak üzere iki gruba ayrılır. Neovasküler olmayan YBMD, retina pigment epitelinin (RPE) yavaş yavaş kaybolması genişleyerek birleşen bir veya daha fazla atrofi parçalarının ortaya çıkmasına yol açar. RPE'nin kaybı fotoreseptörlerin hasara uğramasıyla sonuçlandığından etkilenen alanlarda görme kaybı gelişir. Neovasküler YBMD koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanan tipte retina altında yeni damar oluşumlarından meydana gelmektedir. Neovasküler YBMD tüm olguların %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur (4,5). KNV'nin yerleşimi, büyüklüğü ve fundus flöresein anjiografideki (FFA) karakteristikleri prognoz ve tedavi alternatifleri açısından son derece önemlidir. FFA bulguları açısından lezyonlar klasik, baskın klasik, minimal klasik, gizli olarak sınıflandırılırken, yerleşim açısından ektrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal olarak adlandırılmaktadır (6,7).

Neovasküler YBMD açısından standart tedavi yöntemleri olarak uygun olgularda laser fotokoagulasyonu ve verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) sayılabilir.

Neovasküler YBMD'de ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonlar olduğunda standart tedavi termal laser fotokoagulasyondur. Laser fotokoagulasyon, var olan lezyonun yerleşimine ve boyutuna göre değişmekle birlikte hastaların yaklaşık

%15'inde etkili bir yöntemdir (8,9,10,11). Ancak Argon laser fotokoagulasyon, en sık rastlanan lezyon tipi olan subfoveal lezyonlarda uygulandığında geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarına neden olarak santral skotom ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde bazı subfoveal lezyonların tedavisinde standart tedavi FDT olmakla birlikte baskın klasik lezyonlarda orta düzeyde görme azalmasını önlemede plaseboya üstün gibi gözükse de görme artışı sağlama şansı düşüktür (12,13-15,16).

Bununla birlikte laser fotokoagulasyon ve FDT mevcut neovaskülarizasyonu tahrip etmeyi amaçlamakta olup patofizyolojiye yönelik değildir. Son dönemlerde YBMD'nin patofizyolojisinde yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı bilgisine dayanarak anjiogenezi bloke etme fikri ortaya atılmıştır (17). Bu düşünce ile anjiogenezi bloke eden farmakolojik ajanlardan steroidler, steroid deriveleri ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

Anti-VEGF ilaçlardan pegaptanib ve ranibizumab koroidal neovaskülarizasyonlu YBMD hastalarından intravitreal yolla uygulanmaktadır. Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals) tüm neovasküler YBMD tiplerinde kullanımı onaylanmış olmakla birlikte tedavi alan hastalarda görme kaybı devam edebilmektedir (18,19). Bevacizumab (Avastin/ Altuzan Genentech) ise nonspesifik VEGF inhibitörleridir. Bevacizumab, rekombinant humanize edilmiş monoklonal IgG₁ antikordur. Ranibizumab ise bevacizumabın fab kısmıdır. 2006 yılında YBMD'nun tüm alt tiplerinde uygulanmak için Amerika besin ve ilaç idaresi (FDA) onayı alan ranibizumab, bevacizumabın yaklaşık olarak üçte biri büyüklüğündedir. (48e 149 kilodalton) ve daha kısa sistemik yarı ömürlüdür (4 saate 20 saat) (20,21). Teorik olarak intravitreal enjeksiyondan sonra retina daha iyi penetre olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar ranibizumabın VEGF bağlama afinitesi daha yüksek olsa da bevacizumab iki kat fazla VEGF bağlayabilmektedir (22,23,20,21). Ancak iki ilaç arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların kliniğe yansması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda ranibizumabın aylık uygulanan enjeksiyonlarla her tip lezyonda 24 ay sonunda belirgin derecede görme artışı sağladığı gösterilmiştir (24, 25).

Lezyona yönelik olarak yapılan FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkilerini ortadan kaldıracak ilaçlarla kombine edilmesi düşünülmüştür.

Ayrıca monoterapide başarıyı yakalamak için gereken tedavi sıklığını ve sayısını azaltmak da amaçlanmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada koroidal neovaskülarizasyonlu YBMD hastalarda FDT ve FDT ile birlikte bevacizumabla kombine tedavinin etkinliğinin sonuçlarının belirlenmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MAKULA ANATOMİSİ

Makula anatomik olarak 18. yüzyılın sonunda İtalya'da Francisco Buzzi tarafından tanımlanmıştır. Makula bölgesi veya santral retina, ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Makula; sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösteren, yaklaşık çapı 5.5 milimetre (mm) olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan alandır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea hep birlikte makulayı meydana getirirler (Şekil 1).

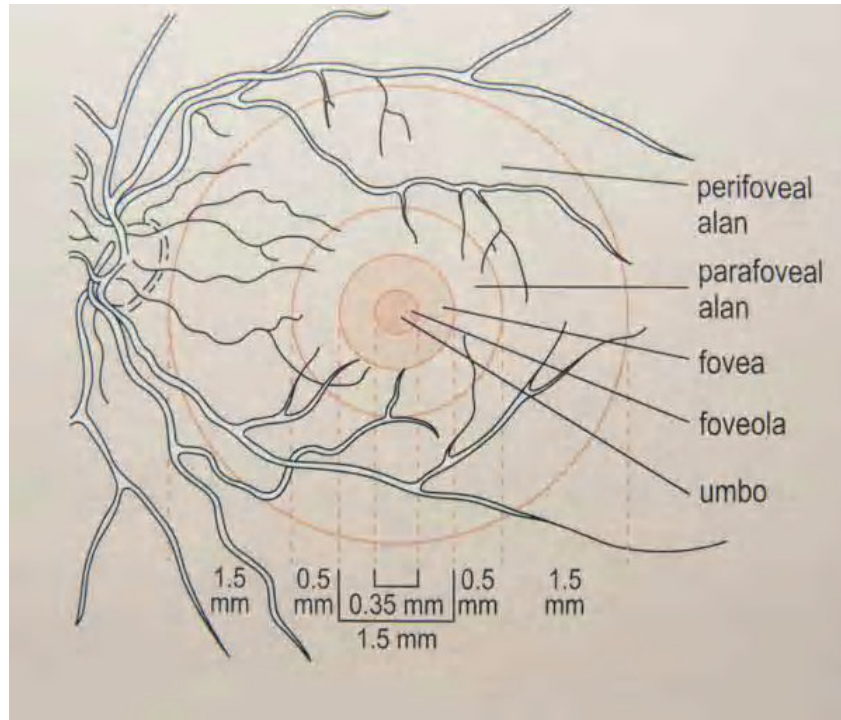
a) Fovea; ince taban, 22°'lik eğim (clivus) ve kalın bir kenardan ibarettir. Yaklaşık çapı 1.5 mm (optik disk çapı) olan makula merkezindeki iç retina yüzeyinde yer alan bir çöküntüdür. Ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveanın kenarı (margo fovea) biyomikroskopik olarak, çapı 1.5 mm (1500 mikrometre) ve kalınlığı 0.55 mm olan internal limitan membran (İLM)'in halka benzeri bir yansıması olarak görülür.

b) Foveola; 350 mikrometre çaplı ve 150 mikrometre kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur, ganglion hücresi içermez. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 mikrometre genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar.

c) **Umbo**; foveolanın tam merkezinde 150-200 mikrometre çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385 000 koni/mikrometre kadar yüksek olabilir.

d) **Parafovea**; foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır.

e) **Perifovea**; makula bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir.



Şekil.1 Makula anatomisi

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU VE DRUSEN TİPLERİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu başta gelişmiş ülkeler olmak üzere 50 yaş üzeri geri dönüşümü olmayan santral görme kaybının en sık nedenidir (1,2,3). Prevalansı yaşla artmakla birlikte 55-64 yaş arası %14.4, 65-74 yaş arası %19.4, 74 yaş ve üzerinde %28 olarak saptanmıştır (26). Klinik olarak YBMD neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) tip ve neovasküler (yaş veya eksudatif) tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken

YBMD'da drusen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise jeografik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir. Lezyonların %90'ını neovasküler olmayan tip, %10'luk kısmını ise neovasküler tip oluşturmaktadır. Geri dönüşü olmayan görme kayıplarının %80 sebebini neovasküler form oluşturmaktadır (4,5).

Neovasküler olmayan formun karakteristik bulgusu olan drusen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemez ve normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada farklı drusen formları oluşabilir. Drusen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir (27).

Sert drusen, fundoskopik olarak 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert drusen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir (28,29). Küçük sert drusen koroid neovaskülarizasyonun gelişmesi açısından önemli bir risk oluşturmamaktadır.

Yumuşak drusen, 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz, farklı büyüklük ve şekilde olabilirler. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. 1000 mikronun üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak drusen batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hemde prevalansı yaşla ilişkilidir. KNV gelişmesi açısından büyük risk taşır. Makular fotokoagülasyon çalışma (MPS) grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak drusenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (27,29,30-32).

Gerileyen drusen ile ilgili bulgular beyazlığın artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikimlerinin oluşması ve kalsifikasyondur. Drusenin gerilemesiyle incelmış RPE veya fokal jeografik atrofi alanları ortaya çıkar. Jeografik atrofiden önce görülebilen form "nonjeografik atrofi" olarak tanımlanır ve pigment birikintileri, hiperpigmentasyon ve üzerindeki nörosensoryal retina da incelmeye ile karakterizedir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı erişkinlerde %8-10 düzeyindedir.

MPS grubunda fotokoagulasyon uygulanan KNV'lu gözlerde diğer gözde nonjeografik atrofi olduğunda neovaskülarizasyondaki nüks oranı daha yüksek bulunmuştur (31,32,33).

Retiküler psödodrusen, makulada, en çok üst temporal ark boyunca görülen sarımtırak, sınırları belirsiz, yuvarlak yada oval, 125-250 mikron büyüklüğünde lezyonlardır. Başlangıçta ayrı ayrı duran bu noktalar daha sonra dallar oluşturacak şekilde birleşir ve sınırları belirsiz bir ağ tabakası halini alır. Düşük koroid perfüzyonuna işaret etmektedir ve KNV'unun gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Retiküler psödodrusenli ve üç yıl takip edilen hastaların %66'sında bir veya iki gözde KNV geliştiği bildirilmektedir (34,35).

Neovasküler olmayan YBMD'nın drusen dışındaki diğer bulgusu RPE değişiklikleridir. Bunlar fokal hiperpigmentasyon, jeografik ve jeografik olmayan atrofilerdir.

Neovasküler YBMD temel göstergesi makula bölgesi altında koryokapillaristen gelişen KNV'dır. Neovaskülarizasyonun intraretinal komponentinin olduğu alt grup lezyon tipini tanımlarken ise anjiomatöz proliferasyon terimi kullanılmaktadır (36,37).

Klinikte KNV potansiyel sonuçları, subretinal sıvı, makula ödemi, retinal, subretinal veya sub-RPE kanama, retinal veya subretinal lipid eksudasyonu, plak benzeri membran, gri veya sarı-yeşil sınırları belirgin renk değişiklikleri, RPE yırtığı, subretinal fibrozis ve diskiform skar şeklinde kendini gösterebilirler. Neovasküler lezyonlar özellikle uygulanacak tedavide belirleyici olduğu için Floresein anjiografi (FA) ve indosiyenin yeşil anjiografi (IGA) yardımıyla çeşitli tiplere ayrılmaktadır (38,7). En sık kullanılan sınıflandırma FA'ya göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli olarak ayrılmaktadır.

Klasik KNV, anjiografinin erken dönemlerde başlayıp geç döneme kadar artan yoğunlukta flöresan ve dantel tarzında boyanma gösteren keskin sınırlı membran varlığı ile karakterizedir. Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik tip lezyonun yüzdesine göre, eğer klasik bileşen %0-%50 arasında ise minimal klasik, eğer en az %50 oranında ise baskın klasik olarak adlandırılır. Gizli KNV ise anjiografide geç dönemde sızdırma paterni gösteren, belirsiz sınıra sahip membran ile karakterizedir. Neovasküler lezyon aynı zamanda foveal avasküler zon (FAZ) ile olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır. FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olan ektrafoveal KNV, FAZ merkezini tutan subfoveal KNV, FAZ merkezine 200 mikrondan yakın

olan ancak FAZ merkezini tutmayan jukstafoveal KNV olmak üzere üç tiptir (5,7). Ciddi sosyal ve ekonomik bir sorun olan YBMD'da yaşam kalitesi oldukça düşmektedir. YBMD'li hastalarda majör depresyon belirtileri %33 olarak belirlenmiştir (39,40).

2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmış faktörler, yaş, ırk, aile hikayesi, hipertansiyon (HT) ve sigara içimidir (41). Güneşe maruziyet ve elastik doku dejenerasyonu da YBMD ile ilişkili bulunmuştur ve KNV gelişimi için risk faktörüdür (42,43).

2.3.1. Toplumsal Risk Faktörleri

- a) Yaş:** Watermen çalışma grubuna göre, prevalansı ve insidansı yaşla artan YBMD, 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 kat artış göstermektedir.
- b) Cinsiyet:** YBMD sıklığı kadın ve erkekte aynı, fakat yaş tip YBMD 75+ yaş grubunda kadınlarda erkeklerden 2 kat fazladır.
- c) Irk:** Erken YBMD beyazlarda siyahlardan daha sık, bölgesel prevalans farklılıkları belirgindir.
- d) Sosyoekonomik durum:** Farklı çalışmalarda farklı bildirimler olmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda belirgin ilişki saptanmamıştır.

2.3.2. Göze Ait Risk Faktörleri

- a) Refraksiyon:** Kontrollü çalışmalar, hipermetropi-YBMD ilişkisini göstermektedir. "Blue Mountains Eye Study" hipermetropiyi erken YBMD ile ilişkili, geç YBMD ile ilişkisiz bulmuştur.
- b) Katarakt:** Lens kesiflikleri ile YBMD ilişkisi hakkında farklı bildirimler olmasına rağmen, katarakt operasyonunun yaş YBMD gelişme riskini arttırdığı belirlenmiştir.
- c) İris rengi:** Oküler melaninin ışığa bağlı oksidatif hasardan koruyucu olduğu düşünülmektedir fakat değişik çalışmalarda farklı bildirimler olmuştur.
- d) Vitreomakuler yapışıklık ve arka vitreus dekolmanı varlığı:** YBMD riskinin artmasının enflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.
- e) Optik disk çukurluğu:** Yüksek cld oranı ile yaş YBMD arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir.

2.3.3. Çevresel Risk Faktörleri

a) **Sigara:** Kuru ve yaş YBMD riski sigara kullanımı ile doza bağlı olarak artmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz sigara kullanımı HDL (high dansite lipoprotein)'de düşüş, trombosit kümeleşmesi ve fibrinoziste artış sonucunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu yoluyla plazma antioksidan düzeyinin düşmesiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Kadmiyum (Cd) toksisitesinin de rolü olabilir .

b) **Alkol alımı:** YBMD etkisi belirgin olmamakla birlikte, küçük bir risk olabilir.

c) Bitkisel yağlar ve kolesterol alımıyla YBMD riskinin arttığı , buna karşılık omega-3 yağ asidi alımıyla özellikle neovasküler YBMD arasında ters ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar vardır.

d) **Vücut kitle indeksi**>25 (kg/m²) olduğunda YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir.

e) **Beslenme (Antioksidanlar):** Sağlam retinada biriken okside maddelerin hücrel enzimlerce sindirilememesi hücre ölümüne yol açar. Antioksidan enzimler (Glutasyon Peroksidaz (GPO), Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (Cat), Vitamin C (Askorbik Asit), Vitamin E (Alfa Tokoferol), Karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeoksantin) ve selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi mineraller fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonuna bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önleyerek, azaltarak veya tamir ederek YBMD patogenezinde rol oynarlar.

f) **Güneş ışığına maruz kalma:** Uzun süre güneş ışığına maruz kalma hastalıkta etkili olabilir.

2.3.4. Sistemik Hastalıkların Rolü

a) **Kalp ve Damar Hastalıkları:** Geç YBMD riskinin, karotis arterin dallanma yerinde aterosklerotik plak olanlarda 4-5 kat, herhangi bir yerinde plak olanlarda 2,5 kat arttığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Yaş YBMD'da MI sıklığının biraz arttığını doğrulayan çalışmalar vardır.

b) **Ateroskleroz ve HT:** Diastolik hipertansiyonu olanlarda geç YBMD, kolesterol ve trigliserit düzeyi yüksek olanlarda yaş YBMD riski artmış olabilir.

c) **Diyabet:** DM ile YBMD oranında zayıf bir ilişki olabilir.

d) **İnflamatuvar Etki:** YBMD'da hsCRP (C reaktif protein) ve fibrinojen düzeyindeki yüksekliğin anlamlı bulunması inflamatuvar etkiyi düşündürmektedir.

e) **Hormonal Etki:** Kadınlarda östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşünölmekle birlikte bu konuda farklı bildirimler bulunmakta ve uzun menarj-menopoz süresi erken YBMD riskini azaltabilir.

2.3.5. Genetik Faktörler

YBMD ailevi ve genetik geçiş göstermektedir. Bu, çok sayıda geni ve çevresel faktörleri kapsayan karmaşık bir genetik ilişkisi olup büyük aileler ve ikizlerdeki çalışmalarla desteklenmektedir.

C7 ve MBL-2 genleriyle kuru/yaş YBMD ayırımı yapılabileceği konusunda çalışmalar vardır.

2.5. NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNUN PATOGENEZİ

YBMD ve koroid neovaskülarizasyonunun nedenleri şu anda tam olarak bilinmemekle birlikte yaşlanmış RPE hücrelerinin anormal enzimatik aktivitesinin metabolik yan ürünlerin birikimine neden olduğu varsayılmaktadır. RPE hücrelerinin şişmesi, normal hücre metabolizmalarını bozarak, ekstraselüler salgılama yapmalarına neden olmaktadır (44,45). Buna ek olarak, RPE'nin dış segment döngüsüyle ilişkili hücrenel artıkları işleyememesi sonucu bruch membranından lipid birikimi gelişir. Oluşan hidrofobik bariyer sınının retinadan koroide geçişini engelleyerek RPE dekolmanı gelişmesine neden olmaktadır. Bruch membranındaki yırtıkların koryokapillaristen gelişen neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu düşünölmektedir (46).

Koroid dolaşımındaki hemodinamik değişiklikler patofizyolojide rol oynamaktadır (47). Oküler damar ağındaki aterosklerotik değişiklikler, artmış oküler rijidite ve azalmış damarsal esnekliğe neden olmaktadır. Sonuçta artan postkapiller direnç; hidrostatik basınç artışına, bu da kendisini bazal depozitler ve drusen olarak gösteren ekstraselüler lipid eksudasyonuna neden olmaktadır. Eş zamanlı gelişen elastin ve kollajen dejenerasyonu, bruch membranında kalsifikasyon ve parçalanmaya neden olur. Göreceli koroid iskemisinin tetiklenmesiyle anjiogenetik uyarı artmakta vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu döngü sonuç olarak kalsifiye, parçalanmış bruch membranı boyunca koryokapillaristen yeni damar oluşumunu başlatmaktadır.

2.6. ANJIOGENEZ

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıklar ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir (48). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diyabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıkları ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (49,50).

Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır, ancak anjiogenez sürecinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diyabetik retinopati, retina ven okülizyonu, prematürite retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, tahmini oküler histoplazmozis, dejeneratif myopi ve travmaya bağlı olabilir (51). Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç, büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks ve hücrelerel komponentlerin kompleks etkileşimleriyle kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenetik ve anjiostatik elemanlar oranındaki denge tarafından belirlenmektedir (52).

Anjiogenezin ilk basamağı damarlarda dilatasyon ve permeabilite artışıdır. Çevredeki matriksin degradasyon ile birlikte endotel hücreleri göç etmek ve tüpler oluşturmak üzere aktifleşir ve çoğalırlar (53). Tomurcuklanan yeni damarların çevredeki differansiye olmuş peri-endotel hücrelerinden ve matriksden destek aldığı düşünülmektedir. Takiben matürasyon ve yeniden şekillenme fazı ile birlikte yeni bir damar ağı oluşur. Endotel hücre göçü ve invazyonu ürokinaz tip plazminojen aktivatörü, matriks metalloproteinazları ve muhtemelen sistein proteinaz sistemlerinin ortak aktivitesini gerektirir (54). Proteaz genlerinin ekspresyonu sitokinler, fibroblast büyüme faktörü ve VEGF-A gibi anjiogenetik faktörlerle artarken proteoliz artışı bir taraftan proproteinazların aktive olmasıyla, diğer taraftan plazminojen aktivatörü inhibitörleri, metalloproteinaz doku inhibitörleri ve sistatinlerin down regülasyonu ile sağlanır. Aktive olmuş endotel hücreleri $\alpha\beta_3$ gibi integrinleri eksprese ederek yıkılmış olan matriks içinde yayılır ve daha sonra çoğalmaya başlar. Takiben yeni oluşmuş kapillerlerin endotel hücreleri yeni bazal membran sentezler. Yeni kapillerlerin sağlamlığını ise perisit ve düz kas hücrelerinin

sağladığı düşünülmektedir (55). Bu süreç platelet kaynaklı büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir (56). Çok aşamalı anjiogenez, pozitif ve negatif etkili birçok dinamik faktörün etkisi ile dengededir (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. Anjiogenezi uyaran faktörler

Anjiogenezi uyaran faktörler
-Anjiogenin
-Anjiopoitein 1, Anjiopoitein 2
-Epidermal büyüme faktörü (EGF)
-Eritropoietin (EPO)
-Fibroblast büyüme faktörleri (FGF)
-İnsülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF1)
-İntegrinler
-İnterlökin – 8
-Hepatosit büyüme faktörü
-Leptin
-Matriks metalloproteinazlar
-Nitrikoksit sentetaz
-Plesental büyüme faktörü (PIGF)
-Trombosit kaynaklı büyüme faktörü – PB (PDGF – PB)
-Pletiotrephin
-Doku faktörü
-Transforming growth faktör- alfa (TGF – α)
-Tümör nekroz faktör- alfa (TNF – α)
-VE – kadherin
-VEGF

Tablo 2. Anjiogenezi engelleyen faktörler

Anjiogenezi engelleyen moleküller
-Matriks kaynaklılar
-Arrestin
-Kalistatin yada kallikrein bağlayan protein
-Endorepellin, erdostatin
-Fibulin
-Trombospondin – 1 (TSP – 1)
-Trombospondin – 2 (TSP – 2)
-Tumstatin
-Büyüme faktörleri ve sitokinler
-İnterferonlar (α , β , γ)
-İnterlökinler (IL–4, IL–12, IL–18)
-Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)
-Trombosit faktör – 4
-Troponin
-Anjiostatin
-Antitrombin
-PEX
-Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ)
-Prolaktin fragmanı
-T ₂ - TrpRS
-Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TİMP)
-Vazostatin

2.7. VEGF

VEGF, damar endotel hücrelerine özgü homodimer glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. 45 kiloDalton (kD) büyüklüğündedir. İlk olarak 1980'lerin başında vasküler geçirgenlik faktörü, deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısından izole edilmiştir (57). Molar cinsinden, vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler

geçirgenlik faktörü, ilk kez klonlandığı ve eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vitro endotel hücre büyüme stimülatörü ve in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir (58). Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, VEGF olarak adlandırılmıştır.

2.7.1. VEGF Gen Ailesi

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır. VEGF – A, VEGF – B, VEGF – C, VEGF – D, VEGF – E, VEGF – F ve plesental büyüme faktöründen oluşur. Temel olarak anjiogenez, lenfanjiogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır.

- **VEGF – A;** anjiogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. Anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (59).
- Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör aslında VEGF – A'dır. VEGFR1 ve VEGFR2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.
- **VEGF – B;** VEGFR1'e bağlanarak etki eder. Hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler (60).
- **VEGF – C ve VEGF – D;** VEGFR1 ve VEGFR2'e bağlanarak lenfanjiogenezi düzenler. VEGF – C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar (59).
- **Plesental büyüme faktörü;** VEGFR1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF – A'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indükler ve kendi başına zayıf mitojenik etkilidir (59,61).
- **VEGF – E ve VEGF – F;** VEGF – A'nın insanlar dışındaki canlılardaki homologlarıdır (62). VEGF – E yapısal olarak VEGF – A'ya benzeyen viral homologudur (63).

2.7.2. VEGF Reseptörleri

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır (60). VEGF hücre dışına salgılanarak 3 trozinkinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır (60,64,65).

VEGF reseptör 1 (VEGFR1) (Flt – 1), pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır (66). Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoietik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (60).

VEGFR2 (Flk-1/ KDR), VEGF – A'nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (66). Endotel hücrelerine ek olarak hemopoietik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncesi hücrelerde, damar düz kas hücrelerinde, bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli olmayan akciğer tümörleri, nöroblastom, meme ve mide kanserlerinde) bulunur (60).

VEGFR3, lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur (61).

Nörofilin – 1, VEGF₁₆₅'in VEGFR2'ye ilgisini ve bu faktöre bağlı kemotaksisini artırır (62). Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde bulunur (60,67).

Nörofilin – 2, VEGF₁₆₅ ile birlikte VEGF₁₄₅'i ve plesental büyüme faktörünü de bağlar (60).

2.7.3. VEGF Salgılanması

Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir (62). Hipoksik yada iskemik durumlar anjiogenezin başlıca aktivatörleridir (68). VEGF – A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör – 1 (HIF – 1)'dir (69,70). Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (Interlökin – 1 α , IL – 1 β , IL – 6, IL – 8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir (62,68,71).

RPE'den salgılanan VEGF, RPE ve koryokapillarisin arasında parakrin sinyal oluşturarak endotelial fenestrasyonu sağlar. RPE'den VEGF – A salgısı engellenen farelerde koryokapillaris gelişiminde bozukluk gösterilmiştir (72). RPE'nin koryokapillaris ile komşu olan taban kısmındaki VEGF salgısı, fotoreseptörlerle komşu olan tepe kısmına göre 2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda

daha da artar (73). İleri glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF salınımını arttıran güçlü uyarıcılardır (68).

2.7.4. VEGF – A İzofomları

VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve RPE hücrelerince üretilip salınır (74).

VEGF – A'nın insanlarda tanımlanan 9 izoformu vardır. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆. Bu izoformlar içinde VEGF_{165b}, diğerlerinden farklı olarak endojen inhibitördür ve VEGFR2 üzerinden etkilidir (75). En çok bilinen major izoformlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆'dır (60,76).

VEGF – A izoformlarının içerdikleri aminoasit sayıları ve heparine bağlanma özellikleri farklıdır. İzofomlar içerdikleri aminoasit sayılarıyla numaralandırılır (62). VEGF₁₆₅ ve daha büyük izoformlar reseptör bağlayıcı bölge ve heparin bağlayıcı bölge içerirken daha küçük diffüze olabilen izoformlar, heparine bağlanmazlar, sadece reseptör bağlayıcı bölge içerirler. Büyük izoformlar (Örn: VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) heparin bağlayıcı bölge ile hücre dışı matrikse bağlanırlar ve depo izoform olarak adlandırılır (61). VEGF₁₆₅ ise ara bölgededir, hem diffüze olabilir hemde kısmen hücre dışı matrikse bağlanabilir. Çalışmalar en çok bulunan ve anjiogenezde ana rolü oynayan izoformun VEGF₁₆₅ olduğunu göstermektedir. En küçük izoform olan VEGF₁₂₁ heparine bağlanmadığı için hücre yüzeyinde ve bazal membranlarda yer alır ve diffüze olabilir (60). Biyolojik aktivitesi VEGF₁₆₅'e göre daha azdır (68).

Heparine bağlanan VEGF – A izoformları plazmin gibi preteolitik enzimlerle hızla parçalanır. Bu nedenle, hücre dışı proteolizin, VEGF biyoyararlanımını düzenlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (60). Plazmin etkisiyle VEGF₁₂₁ dışındaki izoformlar daha küçük olan VEGF₁₁₀'a dönüşürler (61). VEGF₁₁₀ endotel hücre büyümesini uyarır ve damar geçirgenliğini artırır. Mitojenik aktivitesi VEGF₁₆₅'den daha azdır.

Farelerde 3 değişik izoform saptanmıştır. VEGF₁₂₀, VEGF₁₆₄, VEGF₁₈₈. Bu izoformların insanlardaki eşdeğerleri sırasıyla VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉'dur (59).

2.7.4.1.VEGF – A Fonksiyonları

Çok sayıda yapılan çalışmalarla VEGF – A'nın birçok fonksiyonu gösterilmiştir. Bunlar;

- Vaskülojeniz, anjiogenez ve lenfanjiogenezini düzenler (59,61).
- Damar geçirgenliğinde artış, retinal lökostaza neden olur (77).
- Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir. Ayrıca monositler için kemotaktiktir.
- Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar (64).
- Nöron koruyucu etkileri vardır (78). VEGF'in inaktive edildiği farelerde nörodejeneratif hastalık gelişmesi, hipoksi ile indüklenen VEGF'in nöron koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir (79). Retina gangliyon hücrelerinde (RGH) aksatomi yapılan farelerde VEGF'in RGH ölümünü yavaşlattığı saptanmıştır (80).
- Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere bağlanabilir. VEGF reseptörleri inflamatuvar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir (81).
- VEGF'in normal retinadaki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (63). Gözde aşırı VEGF inhibisyonunun VEGF'in bilinmeyen fonksiyonlarını engelleyerek (örnek: endotel hücre devamlılığı için fizyolojik düzey) yan etki oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir (82).

2.8. OKÜLER ANJİOGENEZDE VE YBMD'DA VEGF'İN ROLÜ

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (83) ve eksize edilen KNV membranlardaki transdiferansiye olmuş RPE hücrelerinde gösterilmiştir (84,85). YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). VEGF, RPE hücrelerinin koryokapillaris bakan bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, RPE ve koriokapillaris arasında parakrin sinyal iletiminde ve koriokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar (87). Hipoksi durumundaysa bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisde VEGF'nin de

endotelde lökositlerin endotele adezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan bruch membranı erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (88).

Ortaya atılan başka bir teoriye göre, YBMD hastalarında bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine yol açar. Bu şekilde bruch membranından artıkların temizlenmesi azalacaktır. Bu feed-forward mekanizma hipoksi ve bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle edecek ve KNV oluşumuna yol açacaktır (89, 90).

Hayvan modellerinde de VEGF'in KNV gelişimindeki önemi ortaya konmuştur. Yapılan iki deneysel çalışmada, RPE'de VEGF-A üretiminin indüklenmesinin KNV gelişimi için yeterli olduğu gösterilmiştir (91, 92).

KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavisi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

2.9. FOTODİNAMİK TEDAVİ

Fotodinamik tedavi, sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nanometre dalga boyunda ışık ile uyarılmasıyla neovasküler membranda selektif vazooklüzyon oluşturması esasına dayanmaktadır (93).

Uygulama esnasında verteporfin %5 dekstroz solüsyon içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 mililitreye (ml) tamamlanmaktadır. Hastaya 6 mg/m² dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infuze edilmektedir. Laser uygulaması ise, enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır (12).

Verteporfin, enjeksiyonu takiben plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, kısa ömürlü tekli oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkarmasıyla sonuçlanarak bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vasoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta vasküler oklüzyon meydana gelir (93,94).

Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,

verteporfin metabolizması yavaşlamakta, yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır. Herhangi bir ilaç etkileşimi gösterilmemiştir. Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birine hipersensivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelerde, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir (95). Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık), bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk yedi günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir (14,16).

FDT, YBMD'na bağlı baskın klasik lezyonlarda birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Ancak tedavinin biyolojik etkisi geçicidir. İlk yılda ortalama 3.6 kez tedavi yapılmaktadır. TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmalarında klasik tip KNV'de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (14,15,96). TAP ve VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, minimal klasik ve gizli lezyonlarda ise son dönemde hastalık progresyonu varlığında, lezyon boyutu 4 disk çapının altında veya görme keskinliği 0.4'ün altında olan lezyonlarda plaseboya göre olumlu sonuçları bildirilmiştir (14,96).

2.10. KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYONDA ANTIANGİJENİK

AJANLAR

2.10.1 Squalamin

Squalamin anjiostatik özellikleri olan, intravenöz yolla uygulanan bir aminosteroldür. VEGF'i ve integrin ekspresyonunu inhibe ederek büyüme faktörünün endotel hücreleri üzerine etkisini durdurur. Ek olarak hücre iskeleti de bozar. Bu etkiler sonucunda endotel hücreleri inaktifleşir ve apoptozise gider. Lezyon tipinden bağımsız KNV'li 40 gözde yapılan bir prospektif faz II-III çalışmada, 4 haftada bir olacak şekilde ilacın intravenöz uygulamasının, 4 ay sonunda gözlerin %26'sında en az 3 sıra görme artışına neden olduğu, %74'ünde ise görmenin değişmediği gösterilmiştir (97). Squalaminin mevcut olan lezyona etki etmeden, yeni damar oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle lezyon tipine bağlı olarak, squalamin diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilebilir. Nitekim squalamin ve FDT kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (98)

kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre görme keskinliği üzerine daha olumlu olduğu gösterilmiştir.

2.10.2 AdPEDF

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ilk kez 1989'da nöroprotektif ve nörotrofik bir faktör olarak tanımlanmış olup (99,100), daha sonra anormal kan damarlarında regresyona neden olduğu gösterilmiştir (101). PEDF güçlü bir anjiogenezisin güçlü bir inhibitörüdür, koroidal ve retinal neovasülarizasyonu önleyebilir. PEDF eksprese eden adenoviral vektörün perioküler enjeksiyonla verildiği bir prelinik çalışmada, intraoküler PEDF düzeylerinin belirgin şekilde arttığı ve KNV inhibisyonuna yol açtığı görülmüştür (102). PEDF'nin skleradan difüzyonu gösterilmiş olup bu vektörün göz içine verilmesiyle oluşabilecek potansiyel vektör aracılı toksisitelerden de uzaklaşmış olunacaktır. Yine yapılan diğer çalışmalarda potansiyel toksik doz belirlenmiş olup bu dozun altında intravitreal kullanımla neovasküler YBMD hasta grubunda faz I çalışması sonuçlarının olumlu olduğu bildirilmiştir (103).

2.10.3. Combrestatin A4 Prodrug

Combretastatin A4 prodrug bir ön ilaç olup intravenöz uygulama sonrasında vücutta aktif forma dönüşerek immatür endotel hücreleri tarafından alınır, tübülüne bağlanarak endotel hücrelerinin düz şeklini bozar, şekil değiştirmiş hücreler kapiller akımı tıkar. Yapılan bir prelinik çalışmada VEGF aracılı KNV oluşumunu engellediği saptanmıştır (104).

2.10.4. Celekoksib

Celekoksib selektif bir siklooksijenaz-2 enzim inhibitörü olup antiinflamatuvar etkisinin yanında deneysel çalışmalarda anjiogenezisi inhibe edici etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (105). FDT ile kombine edilerek KNV'li hastaların tedavisinde etkilerinin karşılaştırıldığı faz II çalışması tamamlanmıştır.

2.11. ANTI VEGF TEDAVİ MODALİTELERİ

Tüm bu bilgiler ışığında KNV tedavisinde çeşitli anti-VEGF tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Bunlar;

1. Selektif VEGF inhibitörü

o Pegaptanib

2. PanVEGF inhibitörü antikor

- o Ranibizumab
- o Bevacizumab

3. Steroidler

- o Triamsinolon
- o Anekortav Asetat (AA)

2.11.1. Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitral Steroid

Kullanımı

İlk kez 1996 yılında Machemer, eriyebilir steroid türevlerinin vitreus boşluğunda kısa sürede temizlenmesinden dolayı kristalin steroid kullanımını önermiştir (106). Triamsinolon asetonid, ucuz olması, nispeten uzun etkili olması ve belirgin klinik toksisitesinin hali hazırda gösterilememiş olmasından dolayı güncel uygulamalarda tercih edilen steroidtir.

YBMD’unda maküler bölgede yeni bir vasküler membran gelişmektedir. Bu membranın hem kendisi hemde maküler retinanın farklı katmanlarında yol açtığı sıvı ve kan birikimi gibi ikincil etkileri makulanın anatomisini ve fonksiyonunu bozmaktadır. Tedavisiz gözlerde makular fibrotik skar ve kalıcı merkezi görme kaybı gelişmektedir. Steroidler, lezyon yerine lökosit ve bazı kemotaktik maddelerin göçünü engelleyerek anti-inflamatuvar etki göstermektedir (107). Diğer etkileri arasında ise matris metalloproteinaz 2 ve 9, stromal kaynaklı faktör 1, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM – 1), MHC class I ve II antijen sunumunun baskılanması yer almaktadır (107,108). İntravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) enjeksiyonu sonrası vitreus VEGF düzeylerini azaltarak anti-anjiogenik etki göstermekte ve damar geçirgenliğini azaltarak antiödematöz etki göstermektedir (109,110). Birçok deney çalışmasında IVTA, KNVM ve diğer göz içi proliferasyonlarını geriletmediği bildirilmiştir (111,112,113). Bu etkiler, eksudatif YBMD’da IVTA kullanımının klinik etkinliği olabileceğini düşündürmektedir.

2.11.1.1. İntravitreal Triamsinolonun Farmakokinetiği, Toksikitesi Ve Komplikasyonları

Triamsinolonun vitreus yarı ömrü verilen doz ile ilişkilidir. Dozun 4 miligram (mg) olduğu çalışmalarda IVTA’nın yarı ömrünün 18,6 gün olduğu ve 3 aya kadar vitreusta tespit edilebilir düzeylerde kalabileceği gösterilmiştir (114,115).

Vitrektomize gözlerde yarı ömrü daha kısadır (116). Bununla birlikte, IVTA'nın optimal vitreus dozu hala bilinmediğinden, en uygun doz tespit edilmiş değildir.

IVTA'nın en sık komplikasyonları steroide bağlı göz içi basıncı (GİB) artışı ve katarakt gelişimi veya ilerlemesidir. İlaç daha çok katarakt ve glokom insidansının fazla olduğu yaşlı nüfusta kullanıldığından, bu komplikasyonlar küçümsenmemelidir.

Ayrıca enjeksiyon öncesi GİB'in ≥ 15 mmHg olduğu ölçülen GİB artışı açısından daha büyük risk altındadır.

Tek enjeksiyon sonrası arka subkapsüler katarakt gelişimi daha belirgin iken, birden fazla enjeksiyonlarda bütün katarakt şekillerinde kötüleşme olmaktadır (117). İVTA enjeksiyonu sonrası enfeksiyöz endoftalmi sıklığı %0.1 olarak bildirilmiştir (118).

Triamsinolonun antiinflamatuvar etkisi sonucu granülosit göçü engellenmekte, böylece ağrısız enfeksiyöz endoftalmi tabloları ortaya çıkabilmektedir (119). Klinisyenin bu konuda uyanık olması gerekmektedir. Risk faktörleri arasında, içinden tekrar tekrar ilaç çekilen şişeler, blefarit, diyabetes mellitus, filtrasyon bleb varlığı yer almaktadır. Endoftalmi, enjeksiyondan yaklaşık 7-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Etkenler genellikle stafilokok ve streptokoklardır (120).

Steril endoftalmi tablosu ticari preparatların içinde yer alan koruyucu maddelere karşı gelişen bir inflamatuvar cevap olarak düşünülmektedir. Bazen enfeksiyöz endoftalmiden ayırmak zor olsada, steril endoftalmi tablosu 1-2 gün gibi kısa sürede ortaya çıkar, pürülan sekresyon yoktur ve görme belirgin olarak etkilenmez (121).

Psödoendoftalmi tablosu ise triamsinolon kristallerinin ön kamaraya geçerek hipopiyona benzer bir görüntü oluşturmasıdır. Büyük biyomikroskopik büyütmeye kristallerin görülmesi ile teşhis konabilir. Sıklıkla komplikasyona yol açmadan kendiliğinden kaybolur (122). Diğer potansiyel komplikasyonları yırtıklı retina dekolmanı, lens hasarı ve vitreus hemorajisidir. Santral seröz koryoretinopatide bildirilmiştir (123).

2.11.2. Anjiostatik Kortizon (Anekortav Asetat)

Anekortav asetatin yapısı, 21 karbonlu kortizol molekülünün 3 farklı bölgesinde yapılan modifikasyonlar ile üretilmektedir. Bu modifikasyonlar;

- 11. karbondan beta-hidroksil'in çıkartılması
- 9 ve 11. karbonlar arasına çift bağ eklenmesi
- 21. karbona asetat ilavesidir.

Anekortav asetat (AA) anjiogenik proteolitik kaskadı, uyarıcı faktörlerden bağımsız olarak çeşitli noktalarda inhibe ederek etkinliğini ortaya koyar. Bunlar; damar endotel hücrelerinin üreplazminojen aktivatör (uPA) ve prometalloproteinaz üretimini baskılamak, plazminojen aktivatör inhibitör – 1 (PAI – 1) ve uPA'nın endojen inhibitörlerini artırmaktır.

Preklinik hayvan çalışmalarında AA'nın topikal ve subkonjonktival uygulanması ile retina ve koroidde yeterli konsantrasyona ulaşılamadığı gösterilmiştir. Yine oral ve derialtı yolu ile verilen ilacın hedef olan 0.01 mikrolitre retina konsantrasyonuna ulaşmadığı, bu düzeyin intravitreal ve posterior jukstaskleral ile mümkün olduğu biyoyararlanım çalışmalarında kanıtlanmıştır. AA için önerilen uygulama, posterior jukstaskleral enjeksiyon şeklindedir. Uygulama özel olarak tasarlanmış subtenon kanül ile üst temporal kadranda, limbustan 8 mm geriden yapılan subtenon insizyondan kanalün ilerletip, makula arkasına gelecek şekilde yavaşça enjeksiyonundan ibarettir.

AA'nın 3 mg, 15 mg, 30 mg'lık dozları Faz II çalışma sürecinde araştırılmış ve 15 mg / 0.5 ml'lik doz faz III çalışmalarında uygulanan rutin doz haline gelmiştir.

İlaç posterior jukstaskleral yol ile uygulandığında 6 ay süreyle yeterli koroid ve retina konsantrasyonu sağlanabilmektedir.

Neovasküler YBMD'da, koroidal neovaskülarizasyonun geriletilmesi üzerine yapılan çalışmalarda AA, 12. ve 24. ayda vizyon stabilizasyonunu sağlamak bakımından plasebo grubuna göre anlamlı olarak faydalı bulunmuştur. AA, FDT ile yapılan karşılaştırmada 12. ayda etkinlik bakımından anlamlı fark göstermemiştir. AA'nın yan etki profili oldukça zayıftır. Subjektif batma yakınması ve yabancı cisim hissi dışında anlamlı olarak sık görülen yan etki bildirilmemiştir.

2.11.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Bevacizumab

Bevacizumab, metastatik kolon kanserleri için FDA onayı alan, ancak göz hastalıkları kullanımı için ruhsat almamış bir ilaçtır. Rekombinant humanize monoklonal bir antikordur. VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. Bevacizumab ve ranibizumab fare monoklonal antikorundan elde edilmiş, benzer özelliklere sahip proteinlerdir. İkisi arasındaki fark, boyutları ve VEGF afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bevacizumab VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur. Ranibizumab ise antikor parçasıdır (Fab) ve VEGF için

sadece bir bağlantı yeri içerir. Ancak ranibizumabın bağlanma afinitesi 3-6 kat fazladır (124,125).

Intravitreal bevacizumab (İVB) uygulamasıyla VEGF blokajı sağlanmakta, ilerlemiş KNVM'da damarlarda belirgin regresyon olmamasına karşın intraretinal, subretinal ve sub-RPE sıvısının çekilmesi ilacın antineovasküler etkisinden çok antipermeabilite etkisinin ön planda olduğunu göstermektedir (124,126).

Bevacizumab molekülünün büyüklüğü nedeniyle retinayı penetre edemeyeceği ve retina altındaki patalojiyi (KNVM) tedavi edemeyeceği öne sürülmüştür, çünkü hayvan çalışmalarında büyük moleküllerin internal limitan membran (İLM) ve iç pleksiform aşamadıkları gösterilmiştir. Ancak İVB ile sağlanan başarılı sonuçlar hasta retinanın büyük moleküllere geçirgen olabileceğini, yüksek doz uygulamaların difüzyon bariyerlerini etkilediğini düşündürmektedir.

Ayrıca insan foveasında İLM çok ince olup iç pleksiform tabaka yoktur. Böylece ilaç retinayı penetre edebilir. Yine vitreus ve retinadaki VEGF'in inhibisyonu RPE altındaki KNVM'den sızıntıyı ve büyümeyi engelleyebilir (127).

2.11.3.1. Yan Etkileri Ve Komplikasyonları

İlaç uygulanırken, enjeksiyona bağlı yan etkiler korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, dekolmandır. İlaça bağlı oküler yan etkiler, inflamasyon atakları, santral retinal arter tıkanıklıkları, RPE rüptürü, akut görme kaybıdır. İlaça bağlı sistemik yan etkileri; HT, geçici iskemik atak, serebrovasküler atak, derin ven trombozu ve nadiren ölümdür.

İlacın intravitreal uygulanmasından kaynaklanan yan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda göz içi dokular için toksik olduğuna dair bir bulgu saptanmamıştır (128,129). Yapılan çalışmalar lokal ve sınırlı olmakla beraber, elde edilen sonuçlar bevacizumabın YBMD ve sekonder KNVM'de etkili olduğunu göstermektedir. Yan etkiler açısından incelendiğinde diğer anti-VEGF ajanlardan farkı bulunamamıştır. Ancak yine de kontrolsüz HT, son 5-6 ay içerisinde geçirilmiş serebrovasküler atak veya myokard infarktüsü olgularında kullanılmaması uygundur. Bevacizumabın yarılanma ömrü ranibizumabtan daha uzun olduğu için daha seyrek enjeksiyon gerektirmesi bir avantaj sayılabilir (127).

Ekonomik ve ulaşılabilir olması özellikle az gelişmiş ülkelerde YBMD'dan oluşabilecek körlüklerin önlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak en

büyük dezavantajı ilacın sadece kolon kanserleri için FDA onayının olması ve göz hastalıklarında kullanım ruhsatının bulunmamasıdır.

2.11.4. İntravitreal Pegaptanib

Pegaptanib sodyum (Macugen; Eyetech/ Pfizer) oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilk VEGF – A inhibitörüdür. YBMD’unda kullanımının başlamasıyla da bu alanda çok önemli bir sayfa açılmıştır.

Pegaptanib poli-etilen glikol (PEG) molekülüne bağlı bir ribonükleik asit aptameridir. VEGF₁₆₅’ in patolojik neovaskülarizasyondaki yerini belirleyen bilgiler ile geliştirilmiştir. Sentetik olarak üretilmektedir. Seçici olarak VEGF – A’nın heparin bağlama alanına bağlanarak VEGF₁₆₅ ve daha büyük izomerlerin VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF₁₆₅ için yüksek seçicilik gösterir. Pegaptanib’in intravitreal uygulanmasının lökosit adhezyonunu, patolojik retinal neovaskülarizasyonu ve VEGF’e bağlı damarsal sızıntıyı önlediği gösterilmiştir (130).

Pegaptanib oligonükleotid yapısındadır. Molekül ağırlığı 50 kDa’dur. Antikor değildir ama antikor etkisi gösterir. İmmunojenik değildir. Farmakokinetiği 6 haftada bir intravitreal uygulanmasını desteklemektedir.

Oküler neovaskülarizasyonda VEGF inhibisyon çalışması (VISION → The VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascülarisation) pegaptanibin subfoveal koroid neovaskülarizasyonlu YBMD olgularındaki etkisini araştıran 1208 hastayı içeren iki eş zamanlı randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmadır (131). Olgular 0.3 mg, 1 mg, 3 mg, intravitreal pegaptanib ve sham gruplarına ayrılmış, enjeksiyonlar 48 hafta boyunca 6 haftada bir tekrarlanmıştır. Bir yılın sonunda görme keskinliği 15 harf içinde pegaptanib uygulanan olgularda %70 oranında, sham grubunda %55 oranında korunmuştur (p<0.001). En az 1 harf görme artışı pegaptanib grubunda %33, sham grubunda %23 oranında saptanmıştır (p=0.003). Uygulama açısından emniyetli bir ilaçtır, endoftalmi %1.3, travmatik lens hasarı %0.7 ve retina dekolmanı %0.6 oranında saptanmıştır (131). Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak FDA yaş tip YBMD endikasyonunda kullanımı için Aralık 2004’te onay alınmıştır. 2005 yılında yayınlanan alt grup analizinde erken lezyonlarda daha iyi görsel sonuçlar bildirilmiştir (132). VISION çalışmasında hastalar 1. yılın sonunda tedaviye devam ve tedavinin kesilmesi grupların kontrol grubunda çalışmadan ayrılma, tedavi ve sham gruplarına randomize edilerek 1 yıl

daha izlenmişlerdir. Tedaviye devam eden grupta görsel sonuçlar standart tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (133). İkinci yılda endoftalmi yada travmatik katarakt görülmemiştir (134). 2006 yılı verilerine göre ABD’de 70.000’den fazla hastada kullanıldığı bilinmektedir. Pegaptanibin erken lezyon tedavisindeki yerini belirlemek için planlanan PERSPECTIVES çalışması halen sürmektedir.

YBMD olgularının önemli bir kısmında kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri vardır. Bu nedenle anti-VEGF tedavisinin sistemik etkileri yönünden dikkatli olmak gerekir. Teorik olarak daha kısa yarılanma ömrü olan anti-VEGF sistemik dolaşımında daha az kalacağı için daha güvenli olabilir. Ranibizumab sistemik dolaşımında bir hafta, bevacizumab ise birçok hafta kalır. Pegaptanib sistemik dolaşımında bir gün sonra kaybolur. Bu nedenle pegaptanibin sistemik yan etkisinin diğer anti-VEGF’lere göre daha az olabileceği öngörülebilir. Bunun yanında ranibizumab ve bevacizumabın tüm VEGF izoformlarını inhibe etmesi hipotetik olarak nörotoksisite ve retina beslenmesinde bozulmaya yol açabilir. Çünkü bazı VEGF – A izoformları retinal damarlanma ve nöroproteksiyon için gereklidir (135). Pegaptanib ise sadece VEGF₁₆₅ üzerinde etkili olduğu için nöroproteksiyonu teorik olarak olumsuz etkilemez. Pegaptanib immünojenik değildir ve bu nedenle daha az inflamasyona neden olabilir.

Pegaptanib hızlı sıvı azalması sağlamaz. VEGF₁₆₅ bloke olsa da diğer izoformların aktivitesi vasküler permeabilityi sürdürebilir. Bu nedenle görme artışı özellikle erken fazlardaki olgularda kazanılmıştır. Bunun yanında bazı olgularda ilerleme devam etmektedir. Bu olumsuz etkinin nedeni, VEGF₁₆₅’in seçici inhibisyonu diğer izoformların artışına neden olmaktadır. VEGF₁₆₅ blokajı, VEGF₁₁₀ yapımında artışa neden olmaktadır. Bu şekilde pegaptanib VEGF – A dengesini diğer izoformlara doğru çevirebilir. Bu açıklamaları doğrulayan bir bulguda VISION çalışmasında görülebilir. VISION çalışmasında artan pegaptanib dozlarında stabilize olan hasta sayısı azalmıştır. 0.3 mg pegaptanib dozunda stabilize olan hasta oranı %70 iken 3.0 mg pegaptanib dozunda %65 tir. Buda VEGF₁₆₅ ne kadar etkili bloke edilirse diğer izoformlara kaçışın o denli fazla olabildiğini göstermektedir.

2.11.5. YBMD Tedavisinde Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis, Genentech/ Novartis), rekombinant olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. VEGF – A’yı (tüm

izoformlarını ve yıkım ürünlerini) bloke eder (136). Bu monoklonal antikorun tümü bevacizumab adıyla bilinmekte olup metastatik kolon kanserinde kullanım için ruhsatludur. Ranibizumab, antikorun tüm retina katlarını geçebilen Fab fragmanını içermektedir. Fc bölgesi olmadığı için kompleman reseptörlerine bağlanamayacağı bu nedenle komplemana bağlı immünojenik olaylarda yer almayacağı düşünülmektedir.

İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolaşımında çok az oranda saptanmıştır (137). Ranibizumab'ın minimal klasik ve gizli KNV tedavisindeki yerinin araştırıldığı randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışmada (MARINA → The Minimally Claccic / Occult Trial of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in The Treatment of Neovasküler AMD) aylık 0.3 mg ve 0.5 mg dozlar ile sham enjeksiyon karşılaştırıldığında 12.ayda ranibizumab ile %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyon sağlanırken bu oran kontrol grubunda da %62'dir (p=0.0001). Tedavi ile 15 harften fazla görme keskinliği artışı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazladır (138). Görme keskinliğinde kontrol grubunda ortalama 10.5 harf azalma olduğu, 0.3 mg ranibizumab ile ortalama 6.6 harf, 0.5 mg ile ortalama 7.2 harf artış olduğu saptanmıştır.

Ranibizumab'ın baskın klasik KNV tedavisindeki yeri de randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışma ile (ANCHOR →Anti-VEGF Antibody for The Treatment of Predominatly Classic Choroidal Neovaskularization in AMD) araştırılmış, 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab ve sham FDT, sham enjeksiyon ve FDT karşılaştırılmış ve 12. ayda ranibizumab gruplarında 15 harften az görme kaybı %44 ve %46 oranlarında, FDT grubunda ise %64 oranında bulunmuştur (139).

Bu çalışmalar sonucunda ranibizumab Haziran 2006'da FDA yaş tip YBMD endikasyonunda kullanım için onaylanmıştır.

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde olumlu etkininin devam ettiği ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNV lezyon büyüklüğü ve yaş olduğu saptanmıştır (140).

Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize çift-kör kontrollü çalışmada (PIER) olgular ilk üç ayda bir 0.3 mg, 0.5 mg, ranibizumab yada sham enjeksiyon yapılmış daha sonra enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda görme keskinliğinde sham grubunda ortalama 16.3 , 0.3 mg ile 1.6 , 0.5 mg ile 0.2 harf azalma görülmüştür. Ancak görme keskinliğinde ranibizumab ile ilk üç ayda görülen artış (0.3 mg ile 2.9 , 0.5 mg ile 4.3 harf) sürdürülememiştir (141).

2.11.6. VEGF-Trap

VEGF-Trap (Regeneron Pharmaceuticals), çözünebilir füzyon proteini olup, VEGF-A üzerinde, VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerinin ekstraselüler alandaki bölgelerini IgG'nin Fc fragmanı ile birleştirir. Tüm VEGF-A izoformlarını ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder. Subkutan yada tek doz intravitreal enjeksiyon ile farelerdeki deneysel KNV'de başarı elde edilmiştir (142). İnsanlarda Faz I çalışmasında intravenöz uygulama ile doza bağlı hipertansiyon saptandığı için sistemik uygulamaya yönelik çalışmalar durdurulmuştur. İntravitreal uygulama ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.12. Anti-VEGF Ajanlarda Toksikite-Yan Etkiler

VEGF, RPE ve fotoreseptörlere yeterli kan akımının sağlanması, koryokapiller damar fenestrasyonunun sağlanması, permeabilite artırıcı faktör ve anjiogenik özellikleri yanında mitojenik, kemotaktik, proinflamatuvar ve nöroprotektif özellikte bir faktördür. VEGF embriyonik gelişim, kadın üreme siklusu, plasental vaskülarizasyon, normal yara iyileşmesi, enflamasyon, kemik gelişimi gibi fizyolojik anjiogenezde yer alırken; neoplazi, artrit, endometriyozis, diyabetik retinopati, neovasküler YBMD, psöriyazis, ülserler, iskemi, kardiyovaskülopati gibi patolojik anjiogenezde de rol oynar. Anti-VEGF ilaçlar ve VEGF aktivitesinin inhibisyonu ve dolayısıyla VEGF etkinliğinin tersine dönmesi patolojik anjiogenez sürecinde olumlu etkiler oluşturabilirken, fizyolojik anjiogenez sürecinde olumsuz yan etkilere yol açabilir (143-146).

İntravitreal anti-VEGF uygulamalarında vitreusta ulaşılan VEGF inhibitörü konsantrasyonu beklenen maksimum VEGF etkinliğinden (10-200 ng/ml) fazladır (147).

Durum geri dönüşümsüz inaktivasyon değil doz bağımlı nötralizasyondur. Kan – retina bariyeri ile göz, sistemik dolaşımdan izole edilmişse de neovasküler göz hastalığında bu bariyer kırılabilir ve sistemik maruziyet söz konusu olabilir (148,149). Diyabetik retinopati ve YBMD hastalarında, kardiyovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık riskinin zaten yüksek olması nedeniyle özellikle bu hastalarda sistemik dolaşımda uzun süreli düşük düzeyde VEGF inhibisyonunun önemli yan etkileri beklenebilir (150).

Anti-VEGF ajanlarla yapılan farmakokinetik çalışmalarda intravitreal enjeksiyon sonrası serumda belli düzeylerde ilaç aktivitesi saptanmaktadır.

İntravitreal anti-VEGF uygulamasını takiben ani kan basıncı yükselmeleri görülebilmektedir. Bundan dolayı kontrolsüz kan basıncı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Aterosklerotik kalp hastalığında kompanzasyon mekanizması olarak kollateral damar oluşumunda VEGF rol oynamaktadır. Anti-VEGF ilaçlar tedavi etkinliğinde hücresel düzeyde endotelial disfonksiyona yol açmaktadır. Dolayısıyla myokard infarktüsüne predispoze hastalarda anti-VEGF ilaçların önemli önemli derecede yan etki oluşturabileceği merak konusudur. Ranibizumab ve pegaptanibin çalışmalarında ölüm oranı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte uzun süreli kullanımda nasıl yan etkilere yol açacağı bilinmediğinden FDA pegaptanib onayı ile birlikte hastaların vasküler komplikasyonlar açısından yakın takibi gerekliliğini bildirmiştir.

Sistemik anti-VEGF kullanımı ile tromboembolik olay hepatotoksisite, nefrotoksisite, yara iyileşmesinde gecikme olmaktadır. Anti-VEGF tedavi gebelik varlığında kontrendikedir. İntraoküler uygulamada gebelik için tehlikeli etkilerinin oluşup oluşmadığı kesin bilinmemektedir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

2.12.1. Oküler Yan Etkileri

Lokal uygulama ile üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, artmış veya yeni subretinal kanama, RPE yırtığı, retina dekolmanı, GİB artışı oldukça nadirdir.

2.13. YBMD'DA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.13.1. Küçük-İnterferans Gösteren RNA Temelli Tedaviler

RNA interferansına dayalı tedavilerde özgün genler susturulur ve böylelikle bunların protein üretimi engellenir. Tek bir siRNA ile pek çok mRNA kopyası engellenebildiği için etkin bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. VEGF – A'nın hücre içi üretimini engellemeye yönelik (Cand5) ve VEGFR1'e yönelik (siRNA-027) çalışmalar sürdürülmektedir (142).

2.13.2. Reseptör-Tirozinkinaz İnhibitörleri

Bütün VEGF reseptörlerini hedefleyen tirozinkinaz inhibitörleri geliştirilmektedir. Vatalanib (PTK787, Novartis) VEGFR1,2,3'ü inhibe edebilmektedir. Hayvan deneylerinde subkutan, intravitreal ve oral kullanım ile neovaskülarizasyonun baskılandığı bildirilmiştir. AG-013958 (Phizer) ise VEGFR ve PDGFR üzerinden etki etmekte olup, insanlarda subtenon uygulama ile KNV tedavisindeki yeri araştırılmaktadır (142).

2.13.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klasik Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Eksudatif tip YBMD'li olgularda gelişen koroid neovaskülarizasyonları hastalığa bağlı görme kaybının %85'inden sorumludur. Bu membranlar FAZ'un altına doğru ilerledikçe geri dönüşümü olmayan görme kaybına neden olmaktadır. FFA ile sınırları iyi belirlenen ve fovea altına uzanmayan KNV'lerde görme kaybının azaltılmasında en etkin yöntem laser fotokoagülasyondur. Bu yöntem, 1980'lerden günümüze kadar özellikle makular fotokoagülasyon çalışma grubu'nun bildirdiği geniş, randomize çalışmaların sonuçları ile etkinliği de gösterilmiş bir tedavidir. Bu çalışmalarda bildirildiği üzere laser öncesi belirlenmesi gereken en önemli parametre görme keskinliği, FA ile lezyonun yerleşimi, büyüklüğü ve komponentleridir. Sınırları belirgin, ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV'lerde laser fotokoagülasyon yararlıdır.

Koroid neovaskülarizasyonlarının laserle tedavisi, ardışık ve yoğun yanıklarla KNV'nin tamamen kapatılması esasına dayanır. Laser ışığı RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilerek ısıya dönüştürülür. Termal etki sonucu KNV'da koagülasyon nekrozu oluşarak tahribat gerçekleşir. Bazı klinikopatolojik çalışmalar, laser sonucu oluşan fibröz doku ile KNV'nin çevrelendiği ve büyümenin durdurulduğu göstermiştir (151).

Subfoveal KNV'lerde laser fotokoagülasyon uygulanması retina ve RPE'de geri dönüşümsüz hasara yol açarak merkezi görme kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle son yıllara kadar tek tedavi seçeneği gibi düşünülürken günümüzde yerini, fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları veya kombine tedaviler gibi alternatif tedavi seçeneklerine bırakmıştır.

2.13.4. Radyasyon Tedavisi

Anjiogenezi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'daki KNV'lerin gelişmesini engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve bir çok klinik çalışmada kullanılan iki teknik; eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ne yazık ki, radyasyon tedavisinde KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'de anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. RAD (The Radiation therapy for Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerle istatistiksel anlamlı bir etkinin olmadığı bildirilmiştir (152).

2.13.5. Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi (TTT) biyomikroskopa monte edilmiş 810 nanometre bir diod laser ile RPE ve koroid ısısının vücut ısısının yaklaşık 10 C° kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitotoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal absorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantafil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir. Yapılan çalışmalardan daha çok gizli koroid neovaskülarizasyonlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (153,154,155).

2.14. CERRAHİ TEDAVİ

2.14.1. Makula Translokasyon

Makula translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktır. Bu teknik pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360° periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte, 360° periferik endolaser

uygulanmakta ve daha sonra silikon tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır (156).

Bu amaçla kullanılan diğerk bir teknik ise sınırlı makula translokasyonudur. Tam makula translokasyonunda 360° retinotomi yapılmaktadır. Sınırlı makula translokasyonunda ise retina dekole edilerek sklera üst yada alt temporal kadranda katlanma teknikleri ile kısaltılmaktadır. Bundan sonra retina yeniden yatıştırılmakta ve fovea, skleral kısıklık nedeniyle asıl foveadan uzakta (sağlam olduğu kabul edilen) bir alana oturtulmaktadır. Sınırlı translokasyonda fovea ancak 1000-1500 mikron yer değiştirilebilirken, tam makula translokasyonunda bu mesafe üç misline kadar çıkabilmektedir (156,157).

Bu güne kadar bir çok grup hem 360° retinotomi hemde kısaltma teknikleri ile tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bunların hepsi randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalardır. Ayrıca cerrahi prosedür sonuçlarının önceden tam olarak tahmin edilememesi ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle tekniğın mükemmel olduğu söylenemez. En önemli sorunlardan biride bu cerrahiler seyri sırasında membran nükslerinin çok sık görülmesidir.

2.14.2. Submakular Cerrahi

De Juan ve Machemer YBMD olan hastalarda submakular membranektomiyi 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur.

1991 yılında Thomas ve Kaplan submakular mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik miyopi gibi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır (158,159).

1993 yılında çok merkezli prospektif bir çalışma (Submakular Surgery Trials, SST) başlatılmıştır. Termal laser ile karşılaştırıldığında submakular cerrahinin YBMD'ye sekonder subfoveal nüks KNV'lerde herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı gösterilmiştir (160).

2.14.3. Pnömotik Yer Değiştirme

YBMD olgularında görülen submakular hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü,

intravitreal göz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada bir gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmiştir (161).

2.14.4. YBMD'da RPE-Koroid Grefti Uygulamaları

YBMD'da tam kat RPE-koroid grefti translokasyonu cerrahisi ilk kez Peyman tarafından uygulanmıştır (162). Pediküllü RPE-koroid grefti translokasyonu yaptığı bu çalışmada Peyman, parmak sayma seviyesinde 20/400'e yükselen bir vizyon artışı ve transplante edilen RPE üzerine fiksasyon bildirmiştir. Daha sonra Stange ve ark. RPE translokasyonu cerrahisi gerçekleştirdiğini görüyoruz (163,164).

Uygulanan cerrahi teknik, submakular cerrahi ile submakular neovasküler kompleksin uzaklaştırılması ardından, periferik retinadan hazırlanan "RPE – Bruch membranı – Koroid kompleksi" serbest greftinin eksizyonu ve submakular alana translokasyonundan sonra, gaz yada silikon yağı tamponadından oluşmaktadır.

En sık rastlanan intraoperatif komplikasyon, koroid neovaskülarizasyonunun makulaya sıkı yapışık olması nedeniyle travmatik uzaklaştırmanın olmasıdır. Postop komplikasyonlar, proliferatif vitreoretinopati (PVR), retina dekolmanı, subretinal kanama, yamanın fibrozise uğraması, neovaskülarizasyonun olmaması, makula kırışıklığı (pucker) ve yamada fold olmasıdır.

Başarılı bir submakular cerrahiden sonra bile vizyon korunması veya artışı sağlanamamasının asli sebebi olarak görülen RPE – koryokapillaris sorununun aşılması için gerçekleştirilen "serbest RPE – koroid yama grefti cerrahisi" teknik olarak gerçekleştirilmesi zor; gerek intraoperatif ve gerekse de postoperatif komplikasyonlara açık bir cerrahi olarak gözükmektedir.

2.15. KOMBİNE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Günümüzde KNV'lerinin tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır:

- Lezyona yönelik tedavi: Fotodinamik tedavi (FDT)
- Anjiogenetik sıklusa yönelik tedaviler: Anti-VEGF ajanlar ve steroidler

Verteporfin ile FDT, 2000 yılında FDA'nın KNV tedavisi için onayladığı ilk farmakolojik ajandır. TAP ve VIP çalışmalarında baskın klasik lezyonlarda ve 4 disk alanı (DA)'ndan küçük görmeleri 20/50'den daha az olan salt gizli lezyonlardan FDT

ile görme stabilizasyonunun (15 harften daha az kayıp) sağlanabildiğini bildirmiştir. Ortalama tedavi sıklığı birinci yıl için 3.4 , ikinci yıl ise 2.2'dir (165).

FDT tabii seyrine göre şiddetli görme kayıplarını %50 azaltır. Bununla birlikte FDT tedavisi olan hastalarda 2 yıl ortalama olarak 2-4 sıralık bir kayıp olmaktadır. Vizyon artışı ise nadirdir (166). Verteporfin dolaşımında LDL (low dansite lipoprotein) ile taşınır ve LDL reseptörleri neovasküler damar cidarında normale oranla 10 kat daha fazla bulunurlar. Bu nedenle FDT sadece neovasküler damarları etkilemez, bunun yanında azda olsa komşu koryokapillaris de etkiler (167).

Komşu koryokapillarisin geçici trombotik oklüzyonunu takiben tedavi sahasında VEGF ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımı uyarılır (168). Daha az sayıda FDT uygulaması, daha iyi görsel sonuç verirken, artan tedavi sayısı ile ulaşılan görme seviyesi giderek azalır. Bu muhtemelen komşu koryokapillaris ve bunu örten RPE'de gelişen geriye dönüşümsüz hasar nedeniyledir (169).

Son yıllarda anjiogenetik siklus üzerinden etki gösteren ve intravitreal uygulanan çeşitli anti-VEGF etkili ajanlar peşpeşe kullanıma girmiştir. Özellikle antikor yapısındaki anti-VEGF ajanlarda görmenin stabilizasyonu %90'ın üzerinde olguda sağlanırken, %70'in üzerinde en az bir harflik görme artışı olmuştur (170-174). Ancak bu ilaçlarla yapılan tedavide başarıyı sürdürmek için uzun süreli olarak 4-6 hafta aralarla uygulama yapılması hastaya psikolojik olumsuzluklar yanında, küçük oranlarda da olsa endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt gibi riskler taşımaktadır.

Kombine tedaviler zor olgular yada monoterapilerdeki başarısızlıklar için uygulanabilirlerse de, günümüzde başlı başına bir tedavi protokolü olarak da önerilmektedir. Kombine tedavinin amaçları, hem lezyona ve hem de anjiogenetik siklusa aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttırmak ve monoterapide başarıyı yakalamak için gereken tedavi sıklığını da, sayısını da azaltmaktır. Aynı zamanda göz içi enjeksiyonlarının yan etkilerinden kaçınmak, FDT'ye bağlı koryokapillaris ve RPE hasarını azaltmak, ekonomik olması da diğer amaçları arasındadır.

Triamsinolonun tek başına intravitreal uygulanması KNV'den sızıntının geçici olarak azalmasına yol açar (173). Genel olarak steroidler, VEGF salınması, vasküler permeabilite ve inflamasyon siklusuna inhibitör bir etki gösterirler (174). Bu nedenle FDT ve intravitreal steroidlerin birlikte kullanılmasının görsel sonuçlara ve nüks oranlarına yararlı katkıda bulunmaktadır.

Ancak intravitreal steroidler hemen tüm olgularda katarakt gelişimine neden oldukları gibi, çoğu kez topikal tedavilerle kontrol edilebilen GİB yükselmelerine yol açmaktadırlar. Nadiren ortaya çıkan geç endoftalmiler ise klinik belirtiler açısından maskelenmiş olabilir (175).

FDT + intravitreal steroid uygulanması özellikle psö dofakik olgular için iyi bir alternatiftir. FDT ile anti-VEGF kombinasyonunu yeniden tedavi sıklığını azaltırken uzun etkili bir sinerjistik etki potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir (174). FDT ve pegaptanib %60 olguda görme keskinliğinde 3 sıralık bir artışa yol açmıştır (176). Benzer sonuçlara baskın klasik lezyonların dahil edildiği VISION çalışmasında da rastlanmıştır.

FDT'nin bevacizumab ile kombinasyonunu inceleyen çalışmalarda da sinerjistik bir etki bildirilmiştir (177,178).

FOCUS çalışmasında ise standart FDT'yi takiben 1 hafta sonra 0.5 mg ranibizumab verilmiş, 12.ay sonunda tek başına FDT ile kıyaslandığında vizyon stabilizasyonu % 68'e karşın %91 bulunmuştur. Kombinasyon tedavisinde ortalama 3 sıralık görme keskinliğinde artış olurken, FDT monoterapisinde bu %5 düzeyinde kalmıştır. Bunu yanında, FDT gereksinimi monoterapi ile 3.4 iken, bu kombinasyon tedavisinde 2.4'e düşmüştür (179).

Ranibizumab'ın FDT'den 1 saat sonra uygulandığı PROTECT çalışması, FDT ve ranibizumab aynı gün güvenle uygulanacağını göstermiştir (156). Yürütülmekte olan DENAL ve MONT BLANC çalışmaları ise FDT ile kombine ranibizumab uygulamalarının takip kriterleri ve uygulama aralıklarını ortaya koymaya çalışmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma Ocak 2007 – Haziran 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı.

Fundus muayenesi ve FFA ile, yeni neovasküler YBMD tanısı konan 55 hastanın 63 gözü çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalar 6 ay takip edildi.

Çalışmaya yeni yaş tip YBMD tanısı konan ve önceden herhangi bir tedavi uygulanmamış olgular dahil edildi. YBMD dışında diğer oküler hastalıklara bağlı (patolojik miyopi, anjioid streaks , santral seröz retinopati gibi) KNVM olan olgular, kontrol altına alınamayan HT, kanama profilinde bozukluk, renal disfonksiyon, tromboembolik hikayesi olanlar, hiperlipidemi ve aktif diyabetik retinopatisi olan olgular, 6 ay içinde myokard infarktüsü yada serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, takibi zorlaştıran medikal problemi olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yerel etik kurul kararından sonra her hastadan bilgilendirilmiş onam formunun imzalamaları istendi. İmzalamayanlar çalışmaya alınmadı. Tedavi öncesi dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı. Detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (logMAR değerine çevrildi), aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü, fundus lensiyle fundus muayenesi yapıldı. FFA, PERG, HRTII ödem haritası yapıldı.

Bunu takiben olgular iki gruba ayrıldı:

Grup 1: FDT tedavisi uygulanan olgular.

Grup 2: FDT +intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi uygulanan olgular

Fotodinamik tedavi uygulama şekli, en fazla yedi gün önce çekilmiş FFA'ya göre en geniş lezyon çapı belirlendi, buna 1000 mikrometre eklenerek laser spot çapı hesaplandı. 15 mg Visudyne® 7 cc steril su ile çözülerek 2 mg/ml verteporfin solüsyonu şekline getirildi. Hastanın boy ve kilosundan vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. 2 mg/m² olarak hesaplanan Visudyne® , 50 cc'lik enjektöre aktarılarak %5 dekstroz ile volüm 30 ml'ye tamamlandı. Enjektör pompaya yerleştirildi. İnfüzyon seti anjioket ile antekubital vene bağlandı. Laser cihazının geri sayım kronometresi 15 dk'ya ayarlandı. 30 cc 10 dakikanın içinde (180 ml/st) antekübital venden intravenöz infüzyonla gidecek şekilde ayarlandı. Laser cihazının geri sayımı ve infüzyon pompası aynı anda başlatıldı. İnfüzyon bitiminden sonra kalan 5 dk'lık zamanda hasta laser biyomikroskobuna alındı. Geri sayım bitince 15 dakika sonunda 689 nm diod laser ile 50 J/cm² enerji, 600 mW/ cm² güç kullanılarak 83 sn süre uygulama yapıldı. Uygulama sonrası 48 – 72 saat cilt, güneş ışığı ve parlak dahili ışıktan korunması ve 48 saat koyu güneş gözlüğü önerildi.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi her göz povidin – iyot ile yıkandı. Kapak ekartörü yerleştirildi. Tüm hastalara topikal anestezi uygulandı. Retrobulber anesteziye ihtiyaç duyulmadı. Topikal anestezi sonrası insülin enjektörü ile 1,25 mg/0.05 ml bevacizumab, üst temporal kadrandan limbusa 3-4 mm uzaklıktan intravitreal olarak ameliyathane koşullarında enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Enjeksiyon uygulanan antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Hastalara antibiyotikli damla ve pomad verildi. Komplikasyon açısından değerlendirmek üzere 1.gün , 1.hafta ve 4. haftada kontrole çağırıldı.

Olgular tedaviden sonra 1., 3., 6. aylarda kontrole çağrılarak oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tüm kontrollerde, görme keskinliği (GK), GİB değeri, biyomikroskop ve fundus muayeneleri, PERG, HRTII ÖHD ve FFA yapıldı.

PERG Primus 2,5 Tomey Primus elektrofizyoloji cihazı ile kayıtlar alındı. Pupil dilate edilmeden, cilt elektrod olarak gümüş-gümüş klorür kaplı elektrodlar kullanılarak referans elektrodlar dış kantüsün iki santimetre dışına, topraklama elektrodu iki kaşın orta noktasından 2 santimetre yukarıya alına yerleştirildi. Cilt elektrodları yerleştirilirken Ten 20 kondüktif krem kullanıldı. Korneal elektrod olarak HK – loop elektrodlar (teflon ile kaplı 7 adet gümüş telden oluşmakta) kullanıldı. Üzerindeki küçük pencereler bulber konjiktivaya gelecek şekilde alt fornikse yerleştirilerek kornea ile temas etmemesi sağlandı. Topikal anestetik (%0.5 proparakain hidroklorür) her iki göze damlatıldıktan sonra alt fornikse yaklaşık

limbustan 5 mm alta HK – loop elektrodlar yerleştirilerek cilde tespit edildi. Kayıtlar alınırken Uluslararası Oküler Klinik Elektrofizyoloji Topluluğu (ISCEV: International Society of Electrophysiology of Vision) standartlarına göre ayarlamalar yapıldı.

P50 dalgasının amplitüdü saptanırken izoelektrik hat ile büyük pozitif dalga P50'nin tepe noktası arasındaki değer ölçüldü.

Makula ödemi analizi, HRTII makula ödemi modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Makula görüntülenmesinde 670 nanometre dalga boylu diod laser ve 15° x 15° ' lik görüntü alanı kullanıldı. Total tarama derinliği ise bölgenin kalınlığına göre 0.50 ile 4.00 mm arasında değişmektedir. HRTII ile yapılan ölçümlerde bir noktadaki lokal sinyal genişliğinin lokal yansıma şiddetine bölümünden o bölgenin ödem indeksi; bu ölçümlerin tüm noktalara uyarlanmasıyla da ödem haritası değeri (ÖHD) ortaya çıkmakta olup makula ödemi değerlendirilmesinde bu değer kullanıldı.

İstatistiksel analiz: Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğu bakıldı. Dağılım $\bar{x} \pm SD$ olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Mann-Whitney U testi, zamanlar arasındaki farklılığa ise tekrarlı varyans analizi kullanıldı. Yaş ve FDT çapı Student t testi; FFA, cinsiyet ve lezyon tipi Pearson ki-kare testi; HRTII ÖHD, GK, PERG P50 amplitüdünde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya yeni neovasküler YBMD tanısı alan ve önceden herhangi bir tedavi almamış 55 olgunun 63 gözü alındı. Olguların 31'i (%56.36) erkek, 24'ü (43.64) bayan olup yaş ortalaması 63.85 (53-85 yıl arasında) idi. Hastalar 6 ay takip edildi. Olgular iki gruba ayrıldı:

Grup 1: FDT tedavisi uygulanan olgulardan oluşmaktaydı. Bu grupta 35 olgunun 40 gözü çalışmaya alındı. Olguların 23'ü (57.5) erkek, 12'i (42.5) bayan olup yaş ortalaması 72.7 ± 8.6 (53-83 yıl arasında) idi. Grup 1'deki hastaların 23'ü (%67.6) klasik baskın, 14'ü (%53.8) gizli, 3'ü (%7.5) minimal baskın tip lezyona sahipti. Bu grupta ortalama FDT çapı 4828.75 ± 1255 (2000-7900) mikrondu. Olgulara en fazla bir hafta önceden çekilmiş FFA'ya göre standart FDT uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde saptanan GK, PERG P50 değeri ve HRTII ile saptanan ortalama ödem harita değeri (ÖHD) Tablo 3'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrollerde saptanan ortalama görme keskinliği, PERG P50 değeri ile HRTII ÖHD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (her biri için, $p > 0.05$). Tedavi sonrası ortalama ÖHD'leri başlangıç değerine göre, 1.ay %5.86, 3.ay %4.88, 6.ay %11.22 olarak saptandı. Birinci, üçüncü ve altıncı aylar arasında saptanan ÖHD'leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). ÖHD'deki maksimum azalma üçüncü ayda gözlemlendi. Tedaviden sonraki GK ile PERG P50 amplitüdündeki değişiklik arasında anlamlı artış saptanmadı. PERG P50 değerlerinde tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında 1.ayda %10.6, 3.ayda %11.98, 6.ayda %8.46 oranında artış tespit edildi. Bu değerler başlangıç değerine

göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Grup 1’de tedavi sonrası 14 (%35) gözde görme artışı sağlanırken, 17 (%42.5) gözde GK değişmedi, 9 (%22.5) gözde GK’nde azalma oldu.

Tablo 3. Grup 1’in tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., 6. aylardaki GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.

n=40	TÖ ($\bar{x}\pm sd$)	TS 1.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 3.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 6.ay ($\bar{x}\pm sd$)	p
GK	1.45±0.93	1.45±0.87	1.36±0.74	1.29±0.74	0.47
PERG P50	1.42±0.86	1.27±0.73	1.25±0.76	1.30±1.04	0.28
HRTII ÖHD	2.05±0.76	1.93±0.65	1.95±0.75	1.82±0.60	0.17

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

Grup 1’deki hastaların 3. ayda FFA’da skar gelişimi %82.9 oranında görülürken 6. ayda bu oran %80.5 idi. Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$). 3. ayda sızdırma %39.3 iken 6. ayda %31.8 idi. Bu sonuçta istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$).

Grup 2, 20 olgunun 23 gözünden oluşmakta idi. Olguların 12’si (%60) erkek, 8’i (%40) bayan olup yaş ortalaması 76 ± 7.11 (56-81 yaş arasında) idi. Grup 2 deki hastaların 11’i (%32.4) klasik baskın, 12’si (%46.2) gizli tipte lezyona sahipti. Bu grupta minimal klasik tipe sahip olgu bulunmamaktaydı. Bu grupta ortalama FDT çapı 5219 ± 1517 (2500-7900) mikrondur. Olgulara standart FDT sonrası intravitreal bevacizumab (İVB) 1.25/0.05 mg/ml uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay kontrollerinde saptanan ortalama GK, PERG P50 değeri ve HRTII ÖHD’leri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay kontrollerinde saptanan ortalama GK ve PERG P50 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut değildi ($p>0.05$). Ancak HRTII ÖHD’leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi sonrası ortalama ÖHD’leri arasında başlangıç

değerine göre 1.ay %13.07, 3.ay %12.17 ve 6.ay %14.87 olup 1. ve 3. aylarda azalmış olarak saptandı. Birinci ve üçüncü aylar ÖHD'leri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Grup 2'de GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD'leri açısından tedaviden önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (her biri için, $p>0.05$). PERG P50 değerlerinde tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında 1.ayda %10.15, 3.ayda %5.8 ve 6.ayda %0.1 oranında azalma tespit edildi. Bu değerler başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

FDT + İVB sonrası, 9 (%39.13) gözde GK'de artma, 8 (%34.78) gözde GK değişmezken, 6 (%26.08) gözde GK'de azalma saptandı.

Grup 2'deki hastaların 3. ayda FFA'da skar gelişimi %17.1 iken 6.ayda %19.5 oranında görüldü. Bu istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$). Bu grupta 3. ayda FFA'da sızdırma %60.7 iken 6. ayda %68.2 oranında görüldü. Bu değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Tablo 4. Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD bulguları.

n=23	TÖ ($\bar{x}\pm sd$)	TS 1.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 3.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 6.ay ($\bar{x}\pm sd$)	p
GK	1.37±0.82	1.29±0.73	1.35±0.78	1.19±0.59	0.46
PERG P50	1.38±0.62	1.24±0.67	1.30±0.56	1.40±0.91	0.59
HRTII ÖHD	2.22±0.75*	1.93±0.54*	1.95±0.56*	1.89±0.63	0.03

* Başlangıç değere göre farklı olan grupları gösterir.

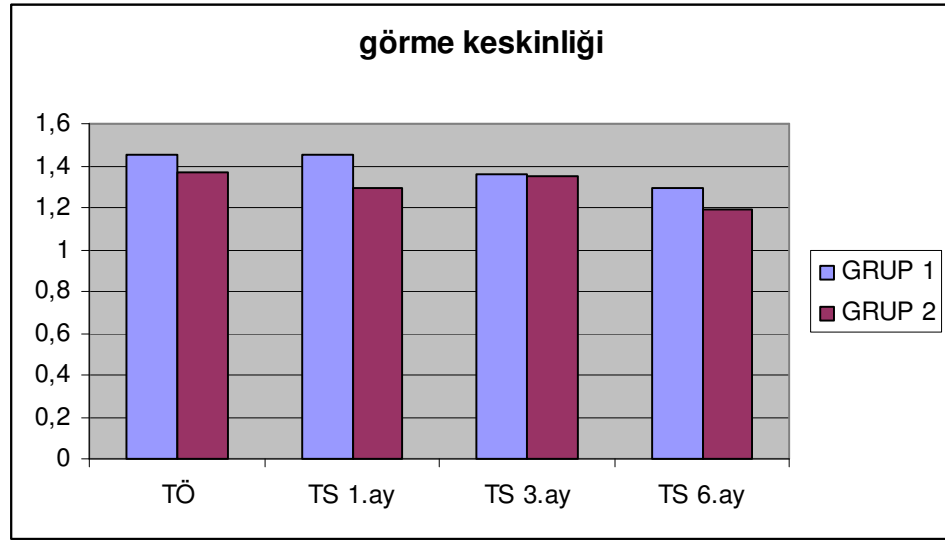
TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki GK'leri Tablo5, PERG P50 değerleri Tablo 6 ve HRTII ÖHD 'leri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama görme keskinlikleri

	TÖ ($\bar{x}\pm sd$)	TS 1.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 3.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 6.ay ($\bar{x}\pm sd$)	p
Grup 1	1.45±0.93	1.45±0.87	1.36±0.74	1.29±0.74	0.47
Grup 2	1.37±0.82	1.29±0.73	1.35±0.78	1.19±0.59	0.46

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

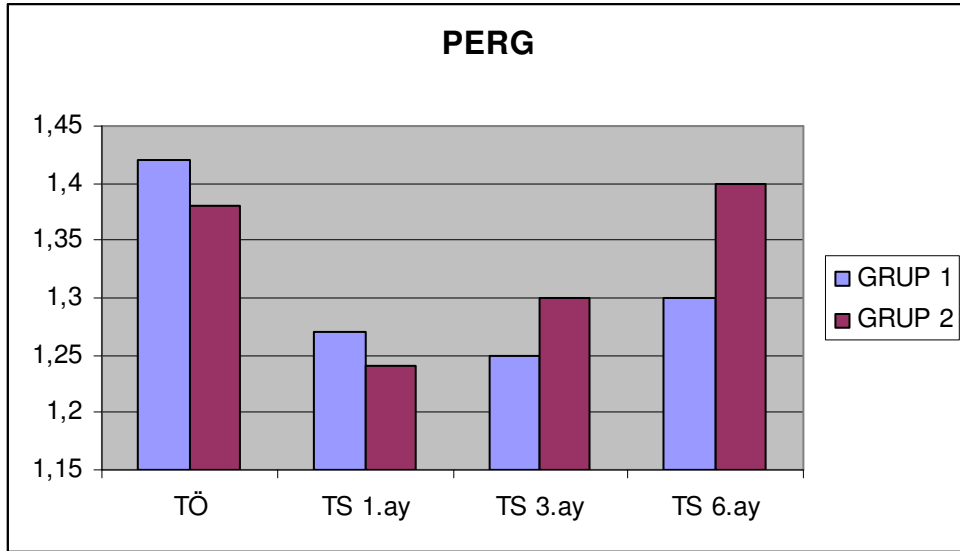


Şekil 2. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama görme keskinlikleri

Tablo 6. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama PERG P50 değerleri

	TÖ ($\bar{x}\pm sd$)	TS 1.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 3.ay ($\bar{x}\pm sd$)	TS 6.ay ($\bar{x}\pm sd$)	p
Grup 1	1.42±0.86	1.27±0.73	1.25±0.76	1.30±1.04	0.28
Grup 2	1.38±0.62	1.24±0.67	1.30±0.56	1.40±0.91	0.59

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası



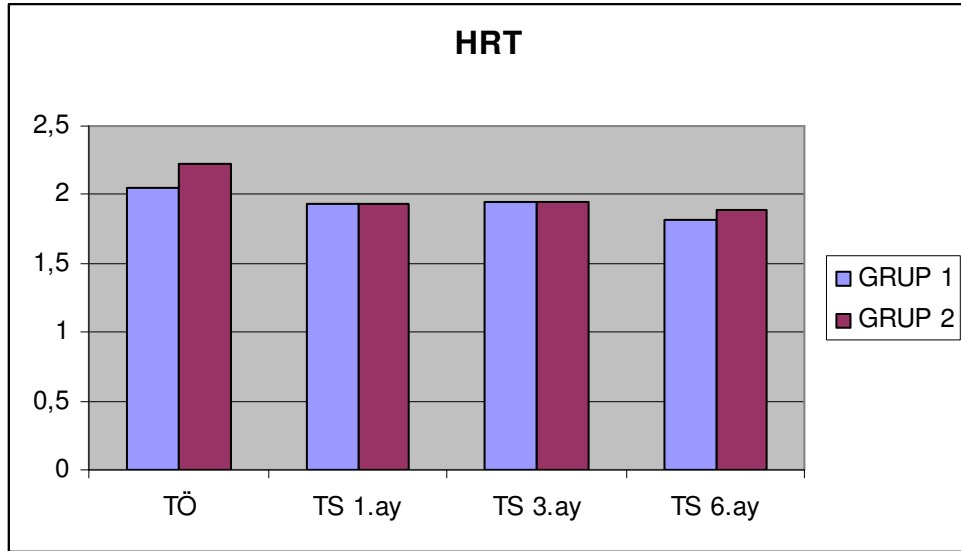
Şekil 3. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama PERG P50 değerleri

Tablo 7. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama HRTII ÖHD bulguları.

	TÖ ($\bar{x} \pm \text{sd}$)	TS 1.ay ($\bar{x} \pm \text{sd}$)	TS 3.ay ($\bar{x} \pm \text{sd}$)	TS 6.ay ($\bar{x} \pm \text{sd}$)	p
Grup 1	2.05±0.76	1.93±0.65	1.95±0.75	1.82±0.60	0.17
Grup 2	2.22±0.75*	1.93±0.54*	1.95±0.56*	1.89±0.63	0.03

* Başlangıç değere göre farklı olan grupları gösterir.

TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası



Şekil 4. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. , 3. , 6. aylardaki ortalama HRTII ÖHD bulguları.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası GK, PERG P50 amplitüd değerleri ve HRTII ÖHD'leri 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Gruplar kendi aralarında yaş, cinsiyet, FDT çapı ve lezyon tipi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Gruplar 3. ve 6. ayda FFA'da skar gelişimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). FFA'daki 3. ve 6. ayda sızdırma açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

Her grupta tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişim Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Her bir grupta tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

	Göz sayısı	Artan	Korunan	Azalan
Grup 1	40	14 (%35)	17 (%42.5)	9 (%22.5)
Grup 2	23	9 (%39.13)	8 (%34.38)	6 (%26.08)

5.TARTIŞMA

YBMD, 50 yaşından sonra görme azalmasının en sık nedenidir (1,2,3). Yaş tip YBMD'nin karakteristik lezyonu olan koroid neovaskülarizasyonu %10 oranında görülmektedir. Bununla birlikte hastaların %80-90'ındaki ağır, geri dönüşümsüz, santral görme kaybından sorumludur. Günümüzde insanların yaşam süreleri artmıştır, saha geç yaşlara kadar iş gücü sağlamakta, daha uzun süre yaşam kalitelerini devam ettirmek istemektedirler. YBMD'nin tedavisi görme ve yaşam kalitesinin korunması açısından çok önemlidir.

Argon laser fotokoagulasyon (FK) ve FDT neovasküler YBMD tedavisi için etkinliği klinik çalışmalarda kanıtlanmış olan iki tedavi seçeneğidir (180,181). Argon laser FK ekstrafoveal KNVM tedavisi için hala altın standart olup jukstafoveal ve subfoveal KNVM'de geri dönüşümsüz retinal hasara neden olup görme keskinliğinde azalma oluşturabilmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Neovasküler YBMD'ye bağlı ekstrafoveal lezyonlarda daha yüksek oranlarda olmak üzere jukstafoveal iyi sınırlı küçük subfoveal lezyonu olan gözlerde de %13-26 oranında yarar bildirilmiştir (180,182). Tedaviden sonra iki yılda hastaların %50'sinde persistan veya rekürren KNVM tespit edilmiştir (182).

Buna ek olarak, laser FK'nın tedavi edilen alan üzerindeki retinaya da hasar vermesi ile ani, belirgin görme kaybı oluşmaktadır (180). Özellikle subfoveal lezyonları ilgilendiren sonuçlar FDT ile ilgili gelişmelerden önce elde edilmiş olup şu anda subfoveal hatta jukstafoveal lezyonlar için FDT tercih edilmektedir.

Verteporfin ile FDT neovasküler YBMD tedavisinde önemli bir gelişmedir. Teknik olarak fotosensitizan ilacın intravenöz yolla verilip belirli dalga boyundaki

ışıĝın, termal olmayan 689 nm diod laser cihazı ile aktive edilmesini içeren iki aşamalı bir uygulamadır (183). KNVM üzerinde kısa süreli ama güçlü antianjiogenik bir etki sağlar (184).

FDT sonrası 1. haftada neovasküler kompleksin perfüzyonunda belirgin azalma gözlenmektedir. Ancak kısa süre içinde reperfüzyon olması ve neovasküler dokunun tekrar ortaya çıkması FDT'nin damarlarda parsiyel oklüzyon oluşturması ile açıklanmakta ve tekrar tedaviye gereksinim duyulabilmektedir (184).

Klinik çalışmalardan çıkan sonuçlar FDT'nin görme kaybını azaltmada etkili ve güvenli olduğunu, membran üzerindeki nörosensöryal retinaya kalıcı hasar vermediğini göstermiştir (183,189-187).

Biz bu çalışmada, neovasküler YBMD tanısı konmuş subfoveal lezyonu olan 55 hastanın 63 gözüne standart FDT uyguladık.

Olsen ve arkadaşlarının çalışmalarında neovasküler YBMD'de FA bulgularına göre lezyon tiplerinin sıklığını bildirmişlerdir (188). Buna göre KNVM'lerin %78.5'i subfoveal, bunların %20'si baskın klasik, %73'ü gizli ve %7'si minimal klasiktir. Yine bu çalışmaya göre baskın klasik lezyonların boyutu daha küçüktür. Bizim alışmamızda FDT uygulanan olgular değerlendirildiğinde, 35 olgunun 40 gözünün 23'ü (%67.6) baskın klasik, 14'ü (%53.8) gizli, 3'ü (%7.5) minimal klasik tipte idi..

FDT+bevacizumab uygulanan 20 olgunun 23 gözünün 11'i (%32.4) baskın klasik, 12'si (%46.2) gizli tipte idi. Grup 2'de minimal klasik lezyonu bulunan olgu bulunmamaktaydı.

FDT ile ilgili şimdiye kadar yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen özellikle referans değerlendirmelerin yayımlandığı TAP ve VIP alışmaları (183,185,187) bizim içinde hem hareket tarzımızı belirlemede hem de sonuçlarımızı değerlendirmede önemli yer tutmuştur.

TAP alışmasında, YBMD'ye sekonder subfoveal KNVM, KNVM alanının lezyon alanının %50'sine eşit yada büyük olması, klasik komponenti olan (gizli komponenti olan veya olmayan) olgular, görme keskinliği 20/40 – 20/200 aralığında olması, lezyon büyüklüğünün 5400 mikrometre yada küçük olması şeklindeydi.

Orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %53, plasebo grubunda %54 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Verteporfin ile tedavi edilen hastaların %61'inde stabil görme keskinliği elde edilmezken (3 sıra ve altında kayıp) bu oran plasebo grubunda %46 idi. Verteporfin ile tedavi edilen hastaların %16'sında görme keskinliği artarken

(1 yada daha fazla sıra artışı) plasebo grubunda bu oran %7 idi. Ağır görme kaybı verteporfin grubunda %15 iken plasebo grubunda %24 idi.

Verteporfin baskın klasik lezyonlarda, minimal klasik lezyonlardan daha iyi sonuç verdi. Baskın klasik lezyonlarda orta derecede görme kaybı verteporfin ile tedavi edilen grupta %33, plasebo grubunda %61 idi ($p<0.001$). Minimal klasik lezyonlarda, verteporfin grubunda orta derecede görme keskinliği kaybı %44, plasebo grubunda %45 idi ($p=0.92$). Bu sonuç, baskın klasik lezyonlarla karşılaştırıldığında, minimal klasik lezyonların daha büyük boyutta olmasına bağlanabilir şekilde yorumlanacaktır.

Bu veriler YBMD' ye bağlı gelişimi baskın klasik subfoveal KNVM'li hastalardan verteporfinli FDT'nin ağır ve orta derecede görüş kaybını azalttığını gösterir.

TAP uzatılmasının 24 aylık taramalarında, ikinci yılda ortalama tedavi sayısı 2, maksimum tedavi sayısı 4'tür. 24 aylık takip boyunca ortalama 5.6 tedavi ve maksimum 8 tedavi yapıldı.

Orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %47 plasebo grubunda %62 idi. ($p<0.001$). Takip sonunda baskın klasik lezyonu olan hastaların sonuçları minimal klasik lezyonu olanlardan daha iyiydi. Baskın klasik lezyonlarda orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %41, plasebo grubunda %69'dur ($p<0.001$). Bu oranlar minimal klasik lezyonlarda %53 ve %56 idi ($p=0.98$). Verteporfin ile tedavi edilen hastaların %59'unun görme keskinlikleri daha iyiydi. Bu oran plasebo grubunda %31 idi.

Bu veriler YBMD'yi sekonder subfoveal KNVM'de FDT'nin görsel faydalarının 24 aya kadar sürdüğünü gösterir. TAP çalışmasının 36 aya uzatılmasıyla verteporfin ile tedavi edilen baskın klasik lezyonları olacak hastaların görme sonuçlarının stabil kaldığı gösterilmiştir. Uzatma sırasında ortalama tedavi sayısı 1.1 idi.

Bu sonuçlara göre, görme keskinliğinin korunması (3 sıradan daha az görme kaybı) verteporfin ile tedavi edilen grupta 2 kat fazla bulunmuştur. Plasebo grubuna oranla verteporfin grubunda daha fazla hasta, ağır görme kaybından (6 sıra veya daha fazla) korunmuş ve daha az hastada 20/200 ve daha düşük görme keskinliği tesbit edilmiştir. 24 ayda; verteporfin ile tedavi edilen baskın klasik membranı olan gözlerin %32'sinde, plasebo alanların %18'inde GK'de düzelme veya bir sıradan daha az görme kaybı tesbit edilmiştir. 3 sıra veya daha fazla görme artışı verteporfin grubunda %9 (14 göz), plasebo grubunda %4 (3 göz) olarak tesbit edilmiştir (189). Baskın klasik KNVM'si olan verteporfin ile tedavi edilen 105 olgudan, TAP uzatma

çalışmasında 36 ayını tamamlayanlardan, 61'inde (%58) görme keskinliği korunmuş, sadece 13'ünde (%12) ağır görme kaybı gelişmiştir (186). Plasebo grubunda klasik KNVM'de sızıntı ilerlemesi verteporfin grubundakilerin iki katı olarak bulunmuştur. Verteporfin ile tedavi edilen grupta sızıntı olmaması ve lezyon çapının 6 MPS DA ve daha az olma oranı plasebo grubunun iki katı olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %35'inde görme keskinliği artmış, %42.5 oranında görme keskinliği korunmuş, %22.5 görme keskinliğinde azalmış olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada baskın klasik membranı olan 30 gözden 17'sinde (%40) görme keskinliği artmış, 13'ünde (%43.33) görme keskinliği korunmuştur. 5 (%16.66) gözde hafif derecede görme kaybı tespit edilmiştir.

VIP çalışması YBMD'ye sekonder gizli subfoveal KNVM'li ve patolojik miyopiye sekonder KNVM'li hastalardan oluşmuştur. Çalışma 1998'de başlamış Avrupa'dan ve Amerika'dan 28 merkezden toplanmış 459 hasta dahil edilmiştir. 2 adet faz III gruba ayrılmıştır. IIIa (miyopiye sekonder KNVM'li 120 hasta) ve IIIb (YBMD'ye sekonder gizli KNVM'li 339 hasta). VIP çalışmasına dahil edilen hastaların seçilmesi ve takibi TAP çalışmasında kullanılan diyagrama göre yapılmıştır. Çalışmaya alınan olguların özellikleri şunlardır:

Görme keskinliğinden bağımsız olarak küçük lezyonlar (lezyon boyutu < 4 MPS DA), lezyon boyutundan bağımsız olarak görme keskinliği düşük olan olgular (GK < 20/50), çalışmanın asıl amacı verteporfin tedavisinin orta derecede görme kaybı riskini azaltıp azaltmadığını belirlemektir, oniki ayın sonunda verteporfin ile tedavi sonucu, hastalığın doğal seyrinden daha iyi değildi (verteporfin % 51, plasebo % 55; p=0.52). İkinci yılın sonunda verteporfin ile tedavi edilen grupta orta derecede görme kaybı daha düşüktü (% 55'e % 68, p=0.023). Takip sonunda ortalama tedavi sayısı 5, maksimum tedavi sayısı 8 idi, verteporfin ile tedavi edilen hastaların % 4'ünde bilinmeyen bir nedene sekonder, tedaviden sonraki ilk 7 gün içinde ağır görme kaybı gelişti, YBMD'ye ikincil gizli aktif KNVM'li grup analiz edildiğinde (görme kaybıyla birlikte olan ya da boyutu büyüyen ya da kanayan membranlar) aşağıdaki durumlarda verteporfin ile tedavi fayda sağlamaktadır.

Verteporfin tedavisi yapılan gözlerin %45'inde görmenin korunduğu (3 sıradan az görme kaybı) tespit edilmiş, plasebo grubunda ise bu oran %32 olarak bulunmuştu

(p=0.003). Verteporfin tedavisi ile en iyi sonuçların 4 MPS DA'dan küçük lezyonlarda ve GK 20/50'den daha az olan gözlerde alındığı belirtilmiştir (187). Ağır görme kaybı riski, plasebo grubunda %47, verteporfin grubunda %29'dur (p=0.004). Ortalama olarak verteporfin grubunda GK kaybı 3.8 sıra iken, plasebo grubunda 5.1 olarak bulunmuştur (p=0.002). Bu farklar daha düşük GK'inde ve daha küçük lezyonlarda daha belirgindir (187). Yine gizli lezyonlarla ilgili yapılan çalışmalardan VALIO çalışmasında, gizli KNVM'si olan ve klasik membrana ait bulgusu olmayan hastalarda laser uygulamasını infüzyondan 15 dk yerine 30 dk sonra başlatmanın görsel ve anjiografik sonuçlara etkisi araştırılmıştır. Otuzuncu dakikada koroid dolaşımında daha az verteporfin olacağından, daha selektif hasar oluşturabileceği düşünülmüş ve araştırılmıştır. 50 yaşın üzerinde GK 20/40-20/200 arasında olan 60 hastada subfoveal gizli membranların boyutu 9 MPS DA'dan küçüktü. 6 aylık izlemde iki uygulama arasında anlamlı fark bulunamamıştır (190). VIO çalışmasında ise amaç gizli KNVM'lerde verteporfin ile fotodinamik tedavinin etkinliğinin araştırılmasıdır. GK 20/40-20/200 olan, 50 yaş üzeri 360 hastada subfoveal gizli KNVM'lerin boyutu 6 MPS DA'dan küçüktü. 24 aylık gözlem sonucunda, 4 MPS DA'dan küçük lezyonlarda ve başlangıç GK 20/50'den az olanlarda en fazla yarar sağlandığı belirtilmiştir.

Bizim olgularımızda gizli lezyonu olan 14 olgunun (%53.8) 6'sında (%42.85) görme keskinliği artmış, 2'sinde (%14.28) orta derecede görme azalması, 1'inde (%7.14) hafif derecede görme azalma saptanmış, 5'inde (%35.71) görme keskinliği korunmuştur.

Olgularımızı lezyon tiplerine göre değerlendirdiğimizde gizli lezyonu bulunan hastalarımız tedaviye daha iyi cevap vermiş gibi görünmektedir (baskın klasik lezyonlarda görme keskinliği artışı %30.43 iken, gizli lezyonlarda %42.85).

TAP çalışmasında minimal klasik lezyonların FDT'ye iyi cevap vermediği sonucu çıkmış daha sonra bu grup VIM çalışmasında tekrar değerlendirilmiştir. Bu retrospektif çalışmada laser enerjisinin, standart 600 mW/cm² ve azaltılmış 300 mW/cm² olarak kullanılmasının minimal klasik membranlarda görme keskinliği kaybı riskini azaltmada plaseboya göre etkili olup olmayacağı araştırılmıştır. 50 yaş üzerinde 117 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda minimal klasik

lezyonların özellikle 4 MPS DA'dan küçük ve GK<20/50 olan olgularda hem standart hem de 300 mW/cm²'e azaltılmış laser ile yapılan FDT sonrası GK kaybı oranı plasebo grubundan çok daha az bulunmuştur (191). Minimal klasik lezyonlarda dikkat edilecek husus lezyon boyutu idi. Lezyon boyutunun 4 MPS DA'dan küçük olması halinde FDT önerilirken büyük lezyonlarda takip daha uygundu. Takip sırasında klasik komponentin yüzdesinin artması FDT kararı verilmesi için önemli idi. Bizim olgularımızda 3. ayda 8 göze (%20) tekrar FDT uygulanmıştır. Yapılan FDT sayıları değerlendirildiğinde tüm gözlerde 32 (%80) göze 1 kez, 8 (%20) göze iki kez FDT uygulandı.

Lezyon boyutunun takibi, fonksiyonel sonuçları pek etkilemese de ilerleme miktarının değerlendirilmesinde önemlidir. TAP çalışmasında baskın klasik lezyonların ilerlemesi çoğunlukla ilk 12 ayda gözlenmiştir. 24 aylık izlemde verteporfin grubunda lezyon boyutu olguların %55'inde 6 MPS DA'dan küçükken, plasebo grubunda bu oran %25'tir (185). VIP çalışmasında, 24 aylık izlemde verteporfin grubunda lezyonun klasik komponentinde ilerleme plasebo grubuna göre %45 daha az bulunmuştur. Saf gizli lezyon boyutunda 9 MPS DA üzerinde olma oranı plasebo grubunda 2 kat daha fazla bulunmuştur (185). TAP ve VIP raporlarında FDT'nin görsel sonuçlarını, KNVM'nin içerdiği membran özelliklerinden çok başlangıçtaki lezyon boyutlarının etkilediği bildirilmiştir (192). Baskın klasik KNVM'lerde 4 MPS DA'dan büyük olan lezyonlarda sonuçların daha kötü olduğu bulunmuştur. 4 MPS DA'dan küçük gizli ve minimal klasik lezyonlarda ise FDT sonrası görsel sonuçlar baskın klasik lezyonların sonuçları ile benzer bulunmuştur (192).

Anjiyografik bulgular, sonuçlarla ilgili bağımsız ve objektif değerlendirme sağlarlar. TAP çalışması ile verteporfin tedavisi ile klasik lezyonlardan sızıntı ilerlemesinin azaldığı, bu etkinin 3. ayda başlayıp 24. ayda da devam ettiği tespit edilmiştir. Verteporfin grubunda plasebo grubuna göre KNVM'den sızıntı olmayanların oranının daha fazla olduğu (%45'e %21, p<0.001) ve sızıntı ilerlemesinin verteporfin ile tedavi edilenlerde %29, plasebo grubunda %65 olduğu bildirilmiştir. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (183,185). VIP çalışmasında, 24 aylık

izlemede verteporfin grubunda lezyonun gizli lezyondan sızıntı ilerlemesi, plasebo grubuna göre %20, KNVM'de klasik komponent gelişimi de %45 daha az bulunmuştur. Lezyondan sızıntı olmaması verteporfin grubunda %42, plasebo grubunda %29'dur.

Bizim olgularımızda gruplar arasında FFA 3. ve 6. ay ölçümlerinde skar gelişimi durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$).

TAP çalışmasındaki olgulara ilk yıl ortalama 3.4 ve ikinci yıl 2.2 tedavi olmak üzere 24 ayda ortalama 5.6 FDT uygulanmıştır (1). İlk 3 aylık intervalde tekrar tedavi gereksinimi TAP çalışmasına göre %90.8 iken VIP çalışmasında %68.9 bulunmuştur. 6 aylık dönemde tekrar tedavi gereksinimi iki grupta da daha azdır.

Bizim olgularımızda baskın klasik KNVM'ı olan ve lezyon çapı 4 MPS DA'dan büyük olan hasta sonuçlarının daha kötü olduğu bulunmuştur.

FDT uygulamasındaki komplikasyonlar, infüzyon sırasında bel ağrısı, damar dışına kaçma ve infüzyon yerinde reaksiyon, fotosensitivite, uygulama sonrası 1 hafta içinde ani ağır görme azalması, kapiller nonperfüzyon ve görsel hallüsinasyonlar şeklindedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, dispne, ishal, parestezi, karın ağrısı, yüz ödemi, ataksi, ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir. İlk günlerde foveal inflamasyon nedeniyle oluşan geçici GK azalması en sık görülen oküler yan etkidir. Visudyne® ile %17, plasebo ile %7.2 oranında görüldüğü bildirilmiştir. İlk iki tedaviden sonra sıklığının azaldığı VIP çalışmasında rapor edilmiştir (192). Tedavi sonrası ilk 7 gün içinde 4 sıradan fazla GK kaybı TAP çalışmasında 3, VIP çalışmasında ise 10 (%1.8) hastada bildirilmiştir. Bizim olgularımızda bu yan etkilerden 2 vakada (%3.6) infüzyon sırasında bel ağrısı, 2 (%3.6) bulantı, kusma tespit edildi. Diğer yan etkilerin hiçbiri gözlenmedi.

KNVM'si olan gözlerde yapılan histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücreler ve neovaskularizasyon tespit edilmiştir. Cerrahi olarak çıkarılan subfoveal membran kesitlerinde inflamatuvar hücre sayısı ile orantılı miktarda anjiogenezin ana mediatörü olan VEGF bulunmaktadır (193). İntravitreal anti-VEGF uygulaması antianjiogjenik ve antipermeabilite özellikleri ile YBMD'nin FDT ile kombine tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler yapısının KNV tedavisinde etkili olan ranibizumaba benzer olması ve diğer anti-VEGF ilaçlara göre belirgin olarak düşük maliyeti, kolorektal kanserlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bevacizumabı

neovasküler YBMD tedavisinde ilgi odağı haline getirmiştir. İlk olarak, Michels ve arkadaşları tarafından, sistemik (5mg/kg intravenöz) bevacizumab tedavisinin 24 ay sonunda görme keskinliğinde ve santral retina kalınlığında anlamlı derecede düzelme sağladığı, tedavi uygulanan gözlerin hiçbirinde görme kaybı olmadığı gösterilmiştir (194). Ancak kan basıncında anlamlı derecede artışa neden olması ve olası yan etkileri nedeniyle intravitreal yolla kullanımı gündeme gelmiştir. 2005 yılında pegaptanib tedavisine yanıtız bir olguda 1.0 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun bir hafta içinde Optik Kohorens Tomografi (OCT) bulgularında ve görme keskinliğinde düzelme sağladığı bildirildikten sonra (195), bevacizumab, neovasküler YBMD başta olmak üzere patolojik myopi, proliferatif diabetik retinopati, neovasküler glokom, diabetik makula ödemi, retina ven tıkanıklıkları, prematürite retinopatisi ve üveitlerin tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Yapılan çalışmaların ortak vardıkları nokta, intravitreal bevacizumab tedavisinin hem görme keskinliğinde artış, hem de subretinal sıvı ve/veya makula ödeminde gerilemeye neden olarak, santral fovea kalınlığında azalma sağladığı yönündedir.

İVB ile ilgili doz aralığını belirleyen yayınlanmış çalışmaların olmaması ve en uygun tedavi sayısının standardize edilememesi, uygulanan ilacın dozu konusunda çeşitlilik oluşturmaktadır. Neovasküler YBMD tedavisinde en sık kullanılan doz 1.25 mg'dır ve genel olarak yapılan çalışmalarda her 4-6 haftada bir olmak üzere, progresyon bulgularının varlığı ve araştırıcının sağduyusuna göre enjeksiyonların tekrarlandığı bildirilmiştir. Literatürde bildirilmiş çalışmaların sadece ikisinde sabit doz aralığı uygulanmıştır (196, 197). Bu çalışmalardan birinde 1,25 mg diğesinde ise 2,5 mg İVB sabit doz aralığı (3 ay boyunca aylık enjeksiyon) olacak şekilde uygulanmıştır. 2,5 mg uygulanan rejimde tedavi sonunda istenmeyen bir etkiyle karşılaşmadığı bildirilmiştir (196). Bizim çalışmamızda İVB dozu 1.25 mg/0.05 ml olacak şekilde uygulanmıştır. 2.5 mg İVB enjeksiyonunun tavşan retinasına toksik olmadığı ve enjeksiyondan sonraki 1. günde saptanabilen tam kat retinal penetrasyonun 4. haftada kaybolduğu gösterilmiştir (198). Ranibizumab için doz kısıtlayıcı toksisite bulgusu intraoküler enflamasyondur ve maksimum tolere edilebilen doz 0.5 mg'dır (199). Bevacizumab'ın ise 2.5 mg dozla bile güvenilir olması daha az immünojen olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle daha uzun yarı ömrüne rağmen, düşük afinitesi ve büyük moleküler yapısı nedeniyle subretinal mesafede daha düşük konsantrasyonlarda bulunacağından bevacizumabın 2.5 mg'lık intraoküler dozda uygulanması daha iyi bir neovaskülarizasyon kontrolü sağlayabilir.

Tekrarlayan 1.25 mg İVB enjeksiyonları sonrasında retina fotoreseptörlerinin fonksiyonlarının multifokal ERG ile elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği iki ayrı çalışmada koni ve rod aktivitelerinde hiçbir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (200,201).

KNV patogenezinin çok faktörlü olması tedavide tek bir yaklaşımın yeterli olmayacağı fikrini ortaya atmıştır. Yaşlanmayla birlikte bruch membranda ve koriokapillariste meydana gelen değişiklikler, koroid kapillerlerinde boyut olarak azalmaya ve sonuç olarak hipoksiye neden olmaktadır (202,203). Koroidal vasküler atrofiyle birlikte enflamasyonun kuru tip YBMD gelişiminde en önemli neden olduğu düşünülmektedir (202). Aynı zamanda YBMD hastalarında gösterilmiş olan kompleman faktör H polimorfizminin de enflamatuvar süreci ağırlaştırdığı düşünülmektedir (204,205). Yine yapılan çalışmalarda KNV ile Chlamydia pneumonia (206) ve Sitomegalovirus (207) kronik enfeksiyonları arasında bağlantı gösterilmiştir. Sonuç olarak, KNV’de hem yaşlanmaya hem de kronik enfeksiyona bağlı gelişen doku iskemisi ve enflamasyonunun VEGF salınımını tetiklediği düşünülmektedir.

Bu nedenle ideal tedavinin, mevcut KNV’yi ortadan kaldırdığı gibi, enflamasyonu azaltıp, VEGF salınımını da azaltarak yeni KNV oluşumunu da engelleyen bir tedavi olması gerektiği düşünülmektedir. Başka bir deyişle KNV’nin hem vasküler hem de ekstrasvasküler bileşenini hedef alan bir tedavi en uygun tedavi olacaktır. Ancak tek başına uygulanan tedavilerin, bu süreci ve güvenilirliği sağlayabilmesi zor gibi görünmektedir, ayrıca monoterapilerle yapılan çalışmalarda özellikle birden fazla defa tedavi gereksinimi ve yeterli sonuç alınamaması, kombinasyon tedavisi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Neovasküler YBMD’de kombinasyon tedavileri FDT intravitreal steroid ve/veya intravitreal anti-VEGF ajanların eklenmesi şeklinde uygulanmaktadır. Verteporfin ile FDT yeni oluşmuş damarların endotel hücrelerini zedeleyerek damarın tıkanmasına neden olmaktadır. Bu şekilde var olan KNV’yi yok ederek GK kaybının nedenini yok etmektedir. Ancak bu yolla KNV yok olurken, enflamatuvar bir yanıtı ve VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin salınımını da beraberinde getirmektedir (168). Anti-VEGF tedavinin eklenmesi ile, KNV patogenezi sürecinde ortaya çıkan ve verteporfinli FDT’nin indüklediği VEGF’in etkilerinin engellenmesi planlanmaktadır. Bu nedenle verteporfinli FDT ile intravitreal steroid ve/veya anti-VEGF kombinasyonunun hem var olan hem de

gelişmekte olan KNV'yi yok etmek konusunda potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

FDT ile intravitreal steroidlerin kombine edildiği çalışmalarda benzer sonuçlar yayınlanmıştır. İlk kez 2003 yılında Spaide ve ark. (208) İVTA'nın FDT'den sonra görülen eksudasyon ve inflamasyon artışını bertaraf edeceği fikrinden yola çıkarak daha önce tedavi uygulanmayan 13 göze ve daha önce aldığı FDT'ye rağmen görme kaybı gelişen 13 göze olmak üzere toplam 26 göze kombine FDT+4 mg İVTA tedavisi uygulamış ve 6 aylık sonuçlarını bildirmiştir. Aynı yazarlar 2005 yılında çalışmanın bir yıllık sonuçlarını yayınlamıştır (209), yazarlar olgu sayısının kısıtlı olmasına rağmen kombine tedavinin özellikle ilk tedavi olarak tek başına FDT'ye göre daha başarılı sonuçlar verebileceğini ifade etmiştir. Takip eden çalışmalar kombine FDT ve İVTA tedavisi ile tek başına FDT'ye göre daha başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçları olduğunu bildirmiştir (210,211). Ancak İVTA enjeksiyonunun en sık komplikasyonları glokom ve kataraktır. Neovasküler YBMD'da tüm tedavilerin yaşlı nüfusa uygulanması ve yaşlı nüfusta glokom ve katarakt insidansının da yüksek olması göz önüne alındığında İVTA uygulaması bu grupta bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda bu nedenlerden dolayı FDT+İVTA kombine tedavisi uygulanmadı.

FDT ile birlikte 1.25 mg İVB enjeksiyon tedavisinin, tek başına FDT ve tek başına 1.25 mg İVB ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, tek doz kombinasyon tedavisinin tek doz FDT veya İVB'ye göre hem daha iyi klinik düzelmeye sağladığı hem de bu düzelmelerin 3 ay sürdüğü gösterilmiştir (178). Bradley ve ark.'nın daha sonraki yaptığı çalışma bu sonuçları desteklemiştir (212). Başka bir çalışmada ise, 7 aylık takip süresi sonunda, 1.25 mg İVB ile FDT kombinasyonunun uygulandığı hastaların %63'ünde tek bir tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir (213). Tek doz FDT'den 48 saat sonra yapılan 1.25 mg İVB tedavisinin uygulandığı başka bir çalışmada 6 aylık takip süresi sonunda bu tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir (214). Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavi grubu diğer grupla karşılaştırıldığında, tedavi sonuçları açısından fark bulunmamıştır. Başka bir deyişle kombinasyon tedavisinin FDT tedavisine göre üstün olmadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda FDT ve anti-VEGF tedavinin birlikte kullanıldığında, KNV'nin vasküler bileşenine 2 kat fazla etki ettiği ancak ekstravasküler bileşen üzerine etki etmediği gösterilmiştir (215). Farklı olarak FDT intravitreal steroidlerle kombine edildiğinde ise hem vasküler bileşen üzerine olan etki iki katına çıkmakta, hem de ekstravasküler

komponent etkilenmektedir (209). Belki de KNV tedavisinde FDT ve İVB kombinasyonu yerine yan etkileri de göz önüne alınarak İVB ve İVTA kombinasyonunun uygulanması daha etkili olabilecektir. Bizim çalışmamızda; FDT+İVB uygulanan grup ile FDT uygulanan grup arasında 6 aylık takip süresi boyunca GK, PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum, grup 2'deki hastaların hem lezyon çaplarının çok geniş olması nedeniyle yapılan FDT çapının da geniş olması, hastaların GK'lerinin grup 1'dekinden daha düşük olması, çalışmamızda ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) eşelinin kullanılmamış olması ve hastaların çok geç bir safhada başvurmaları ile izah edilebilir.

Bevacizumab'ın yan etkileri, internet kullanılarak yapılan bir güvenilirlik araştırması sonucunda elektronik posta kullanılarak yapılan anketlerle belirlenmiştir (217). 12 ülkeden 70 merkezin katıldığı bu ankette 5228 göze uygulanan 7113 enjeksiyon bildirilmiştir. Korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemoraji, kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi yan etkilerin bildirilmesi istenmiştir. Bu yan etkilerin hiç biri benzer popülasyondaki hastalarda beklenen oranın üzerine çıkmamıştır ve bu ankette %0,06 oranında RPE yırtığı olduğu bildirilmiştir. Yapılan ilk retrospektif çalışmalarda her ne kadar belirgin oküler ve sistemik yan etkisinin olmadığı bildirilse de son zamanlarda literatürde İVB sonrası RPE yırtığı gelişen olgular giderek artan sayıda bildirilmektedir. Literatürdeki olguların biri hariç tamamında altta yatan pigment epitel dekolmanı (PED) bulunmaktadır.

Neovasküler YBMD için uygulanan anti-VEGF tedavilerin (pegaptanib ve ranibizumab) incelendiği çok merkezli klinik çalışmalarda PED bulunan gözler çalışma dışı bırakılmaktadır. Bu nedenle, klinik çalışmalarda intravitreal pegaptanib ve ranibizumab tedavileri ile gelişen RPE yırtığı oranları İVB'ye göre daha az gibi görünmektedir.

Anti-VEGF tedavisi sonrası RPE yırtığı gelişimi için yüksek riskli olan hasta grubunun belirlenmesi tedavi öncesinde atılması gereken önemli bir adımdır. Vaskülarizasyon gösteren, büyük, çentikli, düzensiz PED izlenmesinin (klinik veya FFA, ICGA, OCT tetkiklerinde), RPE yırtığı veya görme kaybı için yüksek risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Günümüzde yüksek riskli lezyonlar için anti-

VEGF tedavisinden başka seçenek olmasa da, hastalar tedavi öncesinde bilgilendirilerek, tedaviye rağmen ciddi görme kaybının gelişebileceği anlatılmalıdır. Bizim olgularımızda; İVB yapılan hastaların hiç birinde oküler yada sistemik yan etkiler gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, verteporfin ile FDT, görme keskinliği giderek azalan neovasküler YBMD'li hastalarda mevcut görme keskinliğinin korunmasında şu anda en etkili tedavi yöntemidir. Etkinliği geniş serili, kontrollü klinik çalışmalar ve uygulamalarla gösterilmiştir. Hastalığın erken tanısı çok önemlidir. Çünkü erken tanı konulan olguların başlangıç ve sonuç görme keskinliği arasında korelasyon olması nedeniyle tedavi sonuçlarına olumlu yansımaktadır. Son çalışmalarda seçilmiş vakalarda FDT ile kombine tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Her ne kadar henüz ruhsatlandırılmamış olmasından kaynaklanan problemler nedeniyle bevacizumabın prospektif randomize çalışmaların azınlıkta olması İVB ile uzun takip süreli çalışmaların yapılmasını zorlaştırırsa da neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkin güvenilir ve en düşük maliyetli tedavi seçeneklerinden biridir.

6.SONUÇLAR

1.Neovasküler YBMD tedavisinde, FDT altın standarttır. YBMD'li hastalarda mevcut görme keskinliğinin korunmasında şu anda en etkili tedavi yöntemidir. Etkinliği geniş serili, kontrollü klinik çalışmalar ve uygulamalarla gösterilmiştir. Gruplar arasında tedavi uygulamaları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalığın erken tanı ve tedavisi, başlangıç ile sonuç görme keskinliklerini etkilediğinden çok önemlidir. Uygun vakalarda çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir.

2.PERG P50 amplitüdü ve HRTII ÖHD, YBMD'u olan olgularda uygulanan tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek testlerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375 - 413.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900 - 1901.
3. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:182 - 191.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367 - 374.
5. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640 - 1642.
6. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.

7. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol 2003;121:1253-1268.
8. Macular Photocoagulation Study Group. Argon photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991;109:1109 - 1114.
9. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs. krypton red for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 1994 ;112:1176-1184.
10. Macular Photocoagulation Study Group. photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993 ;111:1200 - 1209.
11. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and visual acuity. Arch Ophthalmol 1994;112:480 - 488.
12. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161-1173.
13. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy 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.

14. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy 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.,
15. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in 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.
16. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541 - 560.
17. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2005;40:352 - 368.
18. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805 - 2816.
19. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two year results of the two prospective multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006;113:1001-1006.
20. Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc. September 2006.
21. Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc. June 2006.

22. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999; 293:865-881.
23. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391 - 400.
24. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432 - 1444.
25. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419 - 1431.
26. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7 - 21.
27. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442 - 1447.
28. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615 - 627.
29. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933 - 943.
30. Mukesh BN, Dimitrof PN, Leikin S, Wang JJ, Michel P, McCarty CA. Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176 - 1182.
31. Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, Sarks SH, Coscas G: Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997;124:344 - 356.

32. Sarks SH, Sarks JP. Age-related macular degeneration: Atrophic form. In Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB (eds): Retina, Vol 2. St Louis, Mosby- Year Book, 1994, pp 1071 - 1102.
33. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton photocoagulation for neovascular lesions of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104: 7 - 21.
34. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G: Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* 1990;108:825 -831.
35. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP: Reticular pseudodrusen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183 - 191.
36. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:504 - 510.
37. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416 - 434.
38. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996;103:2054 - 2060.
39. Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr* 2006;18:415 - 428.
40. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893 - 1900.
41. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486 – 495.
42. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93:552 – 558.

43. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701 –1708.
44. Gass JD, Stereoscopic atlas of macular disease: diagnosis and treatment, ed 4. St Louis: CV Mosby: 70-2, 1997.
45. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291 - 306.
46. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990; 97:1718.
47. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-63.
48. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol* 1994;9:807 - 843.
49. Garner A. Ocular angiogenesis. *Int Rev Exp Pathol* 1986;28:249 - 306.
50. Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol* 1994; 38:519 - 540.
51. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974 - 3979.
52. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol* 2002;21:33 - 49.
53. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507 - 521.
54. Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme Protein* 1996;49:117 -137.
55. Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study. *Exp Mol Pathol* 1970;13:51 - 65.

56. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol* 2001;153:543 - 553
57. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983 - 985.
58. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, Crisp T, Fiddes JC, Abraham JA. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1198 - 1206.
59. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatment. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-1547.
60. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmeey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;777 - 794.
61. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660 - 668.
62. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;19:335 - 344.
63. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22: 1 - 29.
64. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev* 2004;25:581 - 6111.
65. Robinson CS, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-865.
66. Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res* 2006; 83:1005 - 1016.

67. Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al: Neuropilin- 1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isiform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998;92:735 - 745.
68. Tong JP, Yao YF: Contributiön of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clin Biochem* 2006;39:267 - 276,.
69. Arjima O, Nikinmaa M. Oxygen- dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006;83:473 - 483.
70. Ozaki H, Yu AY, Della N, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spotial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:182 - 189.
71. Lin RC, Rosenfeld PJ: Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117 - 137.
72. Marnesos AG, Fan J, Yokohama Y, Gerber HP, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005; 167:1451-1459.
73. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium an localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner chorio capillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421- 428.
74. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:1- 30.
75. Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, et al. VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis* 2006;12:626 - 632.
76. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:1 - 37.

77. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule- 1(ICAM-1). *Am J Pathol* 2000;156:1733 - 1739.
78. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000;97:10242 - 10247.
79. Oosthuysen B, Moons L, Sorkhebaum E, et al. Dilatation of the hypoxia- response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Gene* 2001;28:131-138.
80. Kilic U, Kilic E, Jarve A, et al. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. *J Neurosci* 2006;26:12439 - 12446
81. Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:527 - 537.
82. Lu M, Adamis AP. Molecular biology of choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;19:323 - 334.
83. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154 - 162.
84. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929 - 1934.
85. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855 - 868.

86. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366.
87. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998;140:947 - 959.
88. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421 - 428.
89. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112:402 - 406.
90. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857 - 2864.
91. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974 - 3979.
92. Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;157:135 - 144.
93. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7 - 21.
94. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953 - 1961.

- 95.** CIBA Vision. Visudyne™. Product monograph. 1st ed. Bülach: CIBA Vision AG, 2000
- 96.** Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy 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.
- 97.** Garcia CA, Quiroz-Mercado H, Uwaydat S. A phase I/II trial of intravenous squalamine lactate for treatment of choroidal neovascularization in age related macular degeneration (ARMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:E-Abstract 2362
- 98.** Ciulla TA, Regillo C, Desai A. A phase II, multi-center, randomized, controlled, masked study of the effects of squalamine lactate in combination with Visudyne in patients with subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:E-Abstract 2363
- 99.** Chader GJ. PEDF: Raising both hopes and questions in controlling angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98:2122 – 2124.
- 100.** Tombran-Tink J, Johnson L. Neuronal differentiation of retinoblastoma cells induced by medium conditioned by human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1700 – 1707.
- 101.** Mori K, Gehlbach P, Ando A, et al. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium– derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2428– 2434.
- 102.** Gehlbach P, Demetriades AM Periocular injection of an adenoviral vector encoding pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. *Gene Ther* 2003;10:637 - 646.

- 101.** Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, Klein ML, Holz E, Frank RN, Saperstein DA, Gupta A, Stout JT, Macko J, DiBartolomeo R, Wei LL. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 2006;17:167 - 176.
- 102.** Nambu H, Nambu R. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *IOVS* 2003
- 103.** Ayalasomayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Eur J Pharmacol* 2002;458: 283 – 289.
- 104.** Machemer R. Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye. *Retina* 1996;16:166 - 167.
- 105.** Wang YS, Friedrichs U, Eicchler W, et al. Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on Bfgf- induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:42 - 48.
- 106.** Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125 - 3130.
- 107.** Kompella UB, Bandi N, Ayalasomayajula SP. Subconjunctival nano- and microparticles sustain retinal delivery of budesonid, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1192 - 1201.
- 108.** Brooks HL Jr, Cabellero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patient with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801 - 1807.

- 109.** Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a -treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001;119:399 - 404.
- 110.** Danis RP, Bingamin DP, Yang Y, et al. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103:2099 - 2104.
- 111.** Penn JS, Rajaratman VS, Collier RJ, et al. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 2001;42:283 - 290.
- 112.** Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681 - 686.
- 113.** Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004;24:900 - 904.
- 114.** Chin HS, Park TS, Moon YS, et al. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 2005;25:556 - 560.
- 115.** Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Cataract progression after intravitreal triamcinolon injection. *Am J Ophthalmol* 2005;139:993-998.
- 116.** Westfall AC, Osborn A, Khul D, et al. Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolon. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1075-1077.
- 117.** Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infections and presumed noninfectios endophthalmitis after intravitreal triamcinolon acetonide injection. *Retina* 2003;23:686 - 691.
- 118.** Mashfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolon acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791 - 796.

119. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279 - 1282.
120. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. . Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1064 - 1067.
121. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al. Central serous chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004;111:244 - 249.
122. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495 - 511.
123. Bashur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1 - 9.
124. Costa AR, Jarge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study) : Results of a phase I dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569 - 4578.
125. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363 - 372.
126. Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Yörük E, et al. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1316 - 1321.
127. Luthra S, Naryanan R, Marques EA, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006;26:512 - 518.

- 128.** Eyetech study group: Preclinical and IA clinical evaluation of an anti- VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143 - 152.
- 129.** Gragoudas EP , Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805 - 2816.
- 130.** Gonzales CR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Enhanced efficacy with early treatment of for neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815 - 27.
- 131.** VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508 - 21.
- 132.** VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
- 133.** Wang Y, Kilic U, et al. VEGF overexpression induces postischemic neuroprotection, but facilitates haemodynamic steal phenomena. *Brain* 2005;128:52 - 63.
- 134.** Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338 - 46.
- 135.** Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048 - 53.

136. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419 - 31.
137. Brown DM, Kaiser PK, Michels, ET AL. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432 - 44.
138. Boyer DS, Antazsyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246 - 52.
139. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239 - 48.
140. Kaiser PK. Anti-vascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660 - 8.
141. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581 - 611.
142. Zakarja A, Soff G. Update on angiogenesis inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2005;17:578 - 583.
143. Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40:353 - 368.
144. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:1358 - 1366.
145. Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Side effects of VEGF inhibition. *Ophthalmology* 2006;103:484 - 492.
146. Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JA, Rigas IK, et al. Early breakdown of the blood retinal barrier in diabetes. *BJO* 1975;59:649 - 656.

- 147.** Vinocres SA, Derevjanik NL, Ozaki H, et al. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:217 - 228.
- 148.** Hyman L, Schayhat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351- 358.
- 149.** Gren WR. Clinicopathologic studies of treated neovascular membranes. A review and report of two cases. *Retina* 1991;11:328-356.
- 150.** The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239 - 2247.
- 151.** Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908 - 1914.
- 152.** Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 2007;42:95 - 100.
- 153.** Ozdek S, Hondur A, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up: TTT for myopic CNV. *Int Ophthalmol* 2005;26:127 - 133.
- 154.** Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313 - 325.
- 155.** Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135 - 146.

- 156.** de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1988;105:25 - 29.
- 157.** Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991;111:1- 7.
- 158.** Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:387 - 407.
- 159.** Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elner SG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900 - 1906.
- 160.** Peyman GA, Blinder KJ, Paris CL, et al. A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. *Ophthalmic Surg* 1991;22:102 - 108.
- 161.** Stanga PE, Kychenthal A, Fitzke FW, et al. Retinal pigment epithelium translocation after choroidal neovascular membrane removal in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2002;109:1492-1498.
- 162.** Stanga PE, Kychenthal A, Fitzke FW, et al. Functional assessment of the native retinal pigment epithelium after the surgical excision of subfoveal choroidal neovascular membranes type 2: preliminary results. *Int Ophthalmol* 2001;23:309 - 316.
- 163.** TAP study group: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: four year results of an open label extension 2 randomized clinical trials TAP Report No 7, *Arch Ophthalmol* 2005;123:1283 - 85.

- 164.** Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, TAP and VIP Report No 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407 - 418.
- 165.** Schmidt-Erfurt U, Niemeyer V, Geitzenauer W, Michels S. Time course and morphology of vascular effects associated with photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2005;112:2061 - 2069.
- 166.** Schmidt-Erfurt U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473 - 80.
- 167.** Schmidt-Erfurt U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, et al: Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835 - 44.
- 168.** Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460 - 9.
- 169.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419 - 31.
- 170.** Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850 - 857.
- 171.** Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al: A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667 - 673.

- 172.** Schmidt-Erfurt U, Prunte C: Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:437 - 451.
- 173.** Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al: Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686 - 691.
- 174.** Gragoudas ES: Photodynamic therapy and / or Macugen update. Academy of Ophthalmology Subspecialty Meeting 2005. Abstract: 39.
- 175.** Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al: Intravitreal bevacizumab (avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1273 - 80.
- 176.** Lazic R, Gabric N: Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179 - 85.
- 177.** Heier JS: Lucentis update. AAO Subspecialty day, Retina, 2005; Chicago.
- 178.** Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age Related Macular Degeneration: a review of experimental studies. *Surv Ophthalmol* 1998;43:134 - 146.
- 179.** Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in Age Related Macular Degeneration- focus on clinical application of verteporfin PDT. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 483 - 495.
- 180.** Macular Photocoagulation Study Group. photocoagulation of subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220 - 1231.
- 181.** Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin: one year results of two randomized clinical trials- TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329 - 45.
- 182.** Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularisation and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:830 - 41.

- 183.** 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.
- 184.** TAP Study Group. Verteporfin Therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Three-year results of an open label extension of 2 randomized clinical trials – TAP Report 5. Arch Ophthalmol 2002;120:1307 - 1314.
- 185.** Verteporfin in Photodynamic Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in Age Related Macular Degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation- Verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541 - 60.
- 186.** Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein Angiographic Lesion Type Frequency in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmol 2004;111:250 - 255.
- 187.** TAP Study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes – TAP report No. 3. Arch Ophthalmol 2002;120:1443-1454.
- 188.** Kaiser PK. Photodynamic therapy update: update on verteporfin ocular photodynamic therapy clinical trials. Presented at the annual meeting of the American Academy of Ophthalmology, Anaheim, 2003.
- 189.** Rosenfeld PJ for TAP Study Group. Visual outcomes in patients with minimally classic choroidal neovascularization (CNV): rationale for the Visudyne in Minimally Classic CNV (VIM) Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:S 512.

- 190.** Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407 - 18.
- 191.** Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration. Express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929 - 34.
- 192.** Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035 - 1047.
- 193.** Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg s Imaging*. 2005;36:331 - 335.
- 194.** Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1 - 9.
- 195.** Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383 - 390.
- 196.** S hahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262 - 269.

197. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, Greene WL, Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048 - 1053.
198. Karanjia R, Eng KT, Gale J, Sharma S, ten Hove MW. Electrophysiological effects of intravitreal Avastin (bevacizumab) in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1248 - 52.
199. Stahl A, Feltgen N, Fuchs A, Bach M. Electrophysiological evaluation of retinal photoreceptor function after repeated bevacizumab injections. *Doc Ophthalmol.* 2008.
200. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115 - 134.
201. Marshall J. The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-295.
202. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887 – 896.
203. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419 - 421.
204. Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW. Identification of *Chlamydia pneumoniae* within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1080 – 1090.
205. Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, Dubovy SR, Süner IJ, Sedmak DD. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;138:323 – 328.

- 206.** Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110: 1517 - 1525.
- 207.** Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301 - 304
- 208.** Rechtman E, Danis Rp, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:344 - 347.
- 209.** Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S, et al. Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. *Retina* 2006;26:602 - 612.
- 210.** Smith BT, Dhalla MS, Shah GK. Intravitreal injection of bevacizumab combined with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2008; 28:675 - 81.
- 211.** Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:988 - 993,
- 212.** Ahmediah H, Taei R, Soheilian M. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:297 - 300.
- 213.** Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149 - 156.
- 214.** Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344 - 1349
- 215.** Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149 - 156.

216. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344 – 1

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emine PANGAL'a ait 'Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fotodinamik Tedavi, Fotodinamik Tedavi ile Kombine İntravitreal Bevacizumab (Avastin) Enjeksiyonunun Tedavi Etkinliklerinin Karşılaştırılması' adlı çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 25/09/2008

İmza

Başkan: Prof. Dr. Ertuğrul MİRZA İmza

Üye: Prof. Dr. Kuddusi ERKILIÇ İmza

Üye: Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ..... İmza

Üye: Doç. Dr. Cem EVEREKLIÖĞLU İmza

Üye: Doç. Dr. Abdullah ÖZKIRIŞ İmza