

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL PEGAPTANİB
SODYUM UYGULAMASI İLE FOTODİNAMİK
TERAPİ VE DÜŞÜK DOZ FOTODİNAMİK TERAPİ
KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ARİF TAYLAN ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL PEGAPTANİB
SODYUM UYGULAMASI İLE FOTODİNAMİK
TERAPİ VE DÜŞÜK DOZ FOTODİNAMİK TERAPİ
KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

HAZIRLAYAN
Dr. ARİF TAYLAN ÖZTÜRK

DANIŞMAN
Doç. Dr. F. HAKAN ÖNER

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	II - III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖNSÖZ	VI
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	6
YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU	6
TARİHÇE	6
EPİDEMİYOLOJİ	7
RİSK FAKTÖRLERİ	7
HİSTOPATOLOJİ VE ETYOPATOGENEZ	9
YBMD'NİN KLİNİK TİPLERİ	12
ATROFİK (KURU) TİP YBMD	12
EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD	14
TANI VE SINIFLANDIRMADA YARDIMCI TESTLER	17
YBMD TEDAVİSİ	19
ATROFİK (KURU) TİP YBMD TEDAVİSİ	19
EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD TEDAVİSİ	20
LAZER FOTOKOAGÜLASYON	20
RADYOTERAPİ	21
TRANSPUPİLLER TERMOTERAPİ	22
FOTODİNAMİK TEDAVİ (FDT)	22
ANTI-ANJİOJENİK TEDAVİLER	29
KOMBİNASYON TEDAVİLERİ.....	35
CERRAHİ TEDAVİ	36
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	43
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	79
KAYNAKLAR	81
ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN LİSTESİ	98

KISALTMALAR

YBMD:	Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
FDT:	Fotodinamik terapi
OKT:	Optik koherens tomografi
FA:	Floresein anjiografi
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
RPE:	Retina pigment epiteli
PED:	Pigment epitel dekolmanı
KNV:	Koroid neovaskülarizasyonu
FDA:	US Food and Drug Administration
VKİ:	Vücut kitle indeksi
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
BLD:	Bazal laminar depozit
PEDF:	Pigment epiteli kaynaklı faktör
svVEGF:	Yılan zehiri kökenli vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
sVEGFR:	Çözünebilir vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
PIGF:	Plasental büyüme faktörü
µm:	Mikrometre
İSYA:	İndosiyanin yeşili anjiografisi
MPS:	Macular Photocoagulation Study Group
FAZ:	Foveal avasküler zon
AREDS:	Age-Related Eye Disease Study research group
LAST:	Lutein Antioxidant Supplementation Trial
NHNES:	National Health and Nutrition Examination Survey
PTAMD:	Prophylactic Treatment of Age-related Macular Degeneration
TTT:	Transpupiller termoterapi

HPD:	Hematoporfirin türevi
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
TAP:	Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy
EİGK:	En iyi görme keskinliği
logMAR:	Logarithm of Minimal Angle of Resolution
VIP:	Verteporfin In Photodynamic therapy
VIM:	Verteporfin In Minimally classic choroidal neovascularization
VYA:	Vücut yüzey alanı
İVTA:	İntravitreal triamsinolon asetonid
TNF:	Tümör nekrozis faktör
VISION:	VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization
MARINA:	Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration
ANCHOR:	The Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic Choroidal neovascularization in age-related macular degeneration
PIER:	A Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD
FOCUS:	RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of visudyne to evaluate Safety

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: VEGF reseptör ligandları ve etkileri	11
Tablo 2: Klinik Aktivite Skorlaması	39
Tablo 3: Demografik veriler	43
Tablo 4: Tedavi öncesi muayene bulguları	44
Tablo 5: Tedavi gruplarında düzeltilmiş EİGK'nin zamanla değişimi	50
Tablo 6: Gruplarda zamana bağlı düzeltilmiş EİGK değişimi ve tedavi başarısı ...	53
Tablo 7: Tedavi gruplarında göz içi basıncının zamanla değişimi	55
Tablo 8: Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası dönemde klinik aktivite skorları .	57
Tablo 9: Okült tip lezyonlularda düzeltilmiş EİGK değişimleri ve tedavi başarısı .	59

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1: VEGF ajanları ve bağlandığı reseptörler	11
Şekil 2: Tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK	45
Şekil 3: Tedavi gruplarına göre lezyon tipinin dağılımı	46
Şekil 4: Gruplara göre ortalama lezyon büyüklüğünün dağılımı	46
Şekil 5: Tedavi gruplarındaki olguların lezyon boyutuna göre sınıflandırılması ...	47
Şekil 6: Tedavi öncesi OKT’de santral maküla kalınlığı ortalaması	47
Şekil 7: Tedavi öncesi gruplar arası klinik aktivite skoru dağılımı	48
Şekil 8: Toplam intravitreal anti-VEGF enjeksiyon sayısı dağılımı	48
Şekil 9: Tedavi gruplarında düzeltilmiş EİGK değişimleri	50
Şekil 10: Gruplarda zamana göre düzeltilmiş EİGK değişimleri	51
Şekil 11: Gruplarda zamana göre logMAR değişimleri	51
Şekil 12: Tedavi sonucunun gruplar arası genel dağılımı	52
Şekil 13: Gruplara göre tedavi başarısının zamanla ilişkisi	54
Şekil 14: Tedavi öncesine göre düzeltilmiş EİGK’nde 3 logMAR sırası artış	54
Şekil 15: Tedavi gruplarına göre göz içi basıncının zamanla değişim çizelgesi	55
Şekil 16: FA’daki sızıntı özelliklerine göre grupların dağılımı	56
Şekil 17: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı değişimi .	56
Şekil 18: Klinik aktivite skoru hesaplamalarına göre tedavi başarısı	57
Şekil 19: Okült tip lezyonlularda düzeltilmiş EİGK ortalaması ile zaman ilişkisi ..	58
Şekil 20: Okült tip lezyonlularda gruplar arası santral maküla kalınlığı değişimi ..	60
Şekil 21: Okült tip lezyonlularda gruplar arası klinik aktivite skoru değişimi	61
Şekil 22: Okült tip lezyonlularda ortalama intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ...	61
Şekil 23: Lezyon çapı $\leq 3600 \mu\text{m}$ olanlarda düzeltilmiş EİGK değişimi	63
Şekil 24: Lezyon çapı $\leq 3600 \mu\text{m}$ olanlarda klinik aktivasyon skoru ortalamaları .	63
Şekil 25: Lezyon çapı $> 3600 \mu\text{m}$ olanlarda düzeltilmiş EİGK değişimi	65
Şekil 26: Lezyon çapı $> 3600 \mu\text{m}$ olanlarda klinik aktivasyon skoru ortalamaları .	65

ÖNSÖZ

Daima yeniliklere ve tartışmaya açık kişiliği ile tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan tez danışman hocam, Sayın Doç. Dr. F. Hakan Öner'e teşekkürü bir borç bilirim.

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince daima beni destekleyen, bilimsel ve cerrahi eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. A. Osman Saatci olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizlerinde bana yardımcı olan, EÜTF Biyoistatistik Ana Bilim Dalından Sayın Yard. Doç. Dr. Timur Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimi aldığım ve mutlulukla dolu bu beş yıl boyunca sevgi, saygı ve anlayışı paylaştığım ve uyum içinde birlikte çalışmaktan büyük haz duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, doğru bildiğim yoldan kararlıca gitmemi öğütleyen annem ve babama saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Tanıdığım günden beri ihtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan, bana desteğini hiç esirgemeyen ve kendime güvenimi üst düzeyde tutmamda yardımcı olan, beni hep mutlu kılan biricik Pelin'ime ve doğumuyla bana tekrar hayat veren Çağan'ıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Arif Taylan Öztürk

27.05.2009

İzmir

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması ile fotodinamik terapi (FDT) ve düşük doz FDT kombinasyonlarının etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya yeni YBMD tanılı, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EİGK) 0.3 ve üzeri (Snellen) olan 45 hasta alındı. Birinci gruptaki 15 olguya düşük doz FDT (25 J/cm²; 300 mW/cm²; 83 sn) ile intravitreal pegaptanib sodyum kombinasyonu, ikinci gruptaki 15 olguya tam dozda FDT (50 J/cm²; 600 mW/cm²; 83 sn) ile intravitreal pegaptanib sodyum kombinasyonu, üçüncü gruptaki 15 olguya ise intravitreal pegaptanib sodyum monoterapisi uygulandı. Hastaların preoperatif muayeneleri ve kontrollerinde düzeltilmiş EİGK ölçümleri, biyomikroskopi, göz içi basıncı ölçümü, fundoskopi, optik koherens tomografi (OKT) ve floresein anjiyografi (FA) tetkikleri yapılarak tedavi etkinliği karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası dönemde, subretinal hemoraji varlığı, OKT'de sıvı varlığı, FA'da boyanma paterni ve lezyon boyutuna göre hastalığın klinik aktivite skorlaması yapıldı. Takip dönemi sonunda düzeltilmiş EİGK'nde 3 logMAR sırasının altında azalma ile klinik aktivite skorunda azalma olması başarılı tedavi olarak nitelendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 19'u kadın (%42.2) ve 26'sı erkek (%57.8) toplam 45 hastanın yaş ortalaması 72.82±8.02 yıl (50–87) olarak bulundu. Ortalama takip süresi 13.93±5.87 aydı (6 – 24). Olguların %62.2'sinde okült tip membran mevcuttu. Düzeltilmiş EİGK'ne göre tedavi başarısı oranının Grup I'de %86.7, Grup II'de %80 ve Grup III'te %60 olduğu görüldü (p>0.05). Takip döneminde düzeltilmiş EİGK'nde ortalama azalma, gruplarda sırasıyla 0.3, 1.0 ve 2.2 logMAR sırası olarak bulundu. Santral maküla kalınlığı azalması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (p=0.850). Klinik aktivasyon skorunda azalma saptanan ve başarılı tedavi olarak değerlendirilen olguların oranı Grup I ve II için %86.7 olurken, Grup III için %73.3 idi (p>0.05). Kombinasyon tedavisi alan olguların, pegaptanib monoterapisi alanlara göre istatistiksel anlamlı olarak az sayıda intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyduğu saptandı (p=0.015).

Sonuçlar: Düşük dozda FDT ve intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu kombinasyonu eksüdatif tip YBMD tedavisinde mevcut görmenin korunması ve klinik aktivasyonunun azaltılması açısından etkin ve güvenilir bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, fotodinamik terapi, düşük doz FDT, anti-VEGF

SUMMARY

Purpose: To compare the efficacy of intravitreal pegaptanib sodium monotherapy, photodynamic therapy (PDT) and low fluence PDT combinations in the treatment of age-related macular degeneration (AMD).

Methods: 45 previously untreated eyes of 45 patients with AMD whose best-corrected visual acuities (BCVA) equal or over 0.3 (Snellen) were enrolled in the study. 15 patients in Group I underwent low fluence PDT (25 J/cm²; 300 mW/cm²; 83 sn) and intravitreal pegaptanib sodium combination, 15 patients in Group II underwent PDT according to standart protocol (50 J/cm²; 600 mW/cm²; 83 sn) and intravitreal pegaptanib sodium combination while, 15 patients in Group III underwent intravitreal pegaptanib sodium alone for the treatment of exudative AMD. Complete ophthalmologic examination, optic coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA) were performed in pre and post treatment visits. The results of examinations were used in statistical analysis. Before the treatment and at the final follow-up visit, a clinical activity score was calculated for each lesion by using changes in the lesion size, amount of hemorrhage, staining pattern in FA and OCT measurement of intra/subretinal fluid. ≤ 3 logMAR lines of decrease in BCVA and decrease in clinical activity scores were considered as successful treatment.

Results: A total of 45 patients participated in this study, 19 were women (42.2%) and 26 were men (57.8%); the mean age was 72.82 \pm 8.02 years (50 – 87). Mean follow-up was 13.93 \pm 5.87 months (6 – 24). Lesion type was occult in 28 eyes (62.2%). Treatment success rates according to BCVA assessments were 86.7% in Group I, 80% in Group II and 60% in Group III (p>0.05). Among the groups, mean BCVA decrease during the follow-up period were found as 0.3, 1.0 and 2.2 logMAR lines, respectively. There was no statistical significance according to the changes in central macular thickness among the study groups (p=0.850). The rates of the patients with reduced clinical activity scores were found 86.7%, 86.7% and 73.3% in the Group I, II and III, respectively (p>0.05). Patients treated with combination regimens had lower intravitreal injection rates than subjects in monotherapy group (p=0.015).

Conclusion: Combination regimen with low fluence PDT and intravitreal pegaptanib sodium injection was found safe and effective in stabilizing the visual acuity and reducing the clinical activity in exudative AMD.

Key words: Age-related macular degeneration, photodynamic therapy, low fluence PDT, anti-VEGF

GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte YBMD ve diyabetik retinopati kalıcı görme kaybının önde gelen sebepleri arasına girmiştir. Özellikle YBMD, 50 yaş üzerinde geri dönüşsüz santral görme kaybının ve legal körlüğün en sık sebebi haline gelmiştir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığında ciddi artış gözlenen bu hastalığın ortalama prevalansı 50 yaş üzerinde %1.7, 85 yaş üzerinde ise %18-%30 olarak bildirilmektedir (1-8). YBMD nonneovasküler (atrofik veya kuru) ve neovasküler (eksüdatif veya yaş) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD terimi druzen ve retina pigment epiteli (RPE) anormalliklerini belirtirken, geç YBMD terimi jeografik atrofi, retina pigment epiteli dekolmanı (PED), koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ve diskiform skarları belirtmektedir. Eksüdatif tip YBMD olguların %10'unu oluşturmasına karşın legal körlüklerin %90'ından sorumludur ve hastaların çoğunda, tedaviye rağmen görme keskinliği kısa sürede legal körlük sınırının altına düşmektedir. YBMD, azalan görme keskinliği ile birlikte hastaların yaşam kalitesini düşürerek, toplumlar için giderek artan şekilde ciddi sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır (1-14).

Yaşlanma süreciyle RPE hücreleri daha az detoksifikasyon yapabilir hale gelmekte ve Bruch membranı ile RPE arasında sellüler debris (druzen) birikimi olmaktadır. Druzen birikimi ve yaşla beraber lipid içeriğinin çoğalması, Bruch membranının kalınlığını arttırarak, su ile birlikte besin-atık değişiminin bozulmasına sebep olur. Oluşan bu değişiklikler sonucunda RPE hücre ölümü ve sekonder olarak fotoreseptör kaybı uyarılmış olur. RPE'nin yavaş yavaş kaybolması neticesinde atrofi alanları ortaya çıkarak atrofik tip YBMD'yi oluşturur. Ayrıca, Bruch membranı ve komşu koriokapillaris dokusu yaşlandıkça frajil hale gelmekte, koroidal kapiller damarlarda daralmalar olmakta ve bunların sonucunda metabolik aktiviteler etkilenerek hipoksi ortaya çıkmaktadır. Bu koroidal damar atrofisine bağlı gelişen enflamatuar yanıt, eksüdatif tip YBMD gelişiminde asıl sorumlu olarak görülmektedir (14-17). Doku iskemisi ve enflamatuar yanıt, vasküler endotellerden anjiojenik uyarı ortaya çıkmasına neden olarak neovaskülarizasyon ile sonuçlanan proteolitik bir kaskadı başlatmaktadır. Başlıca vitreus ve humör aközde yer alan anjiojenik büyüme faktörlerinden özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel hücreleri için mitojenik etki gösteren ve kapiller permeabiliteyi arttıran, neovaskülarizasyondan sorumlu protein yapısında bir büyüme faktörüdür. Koroidal neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu ve psödo fakik kistoid

maküler ödem gibi oftalmik problemlerin patogenezinin özellikle bu ajan sorumlu tutulmaktadır (17-19).

Görme kaybı potansiyeli düşük olan atrofik tip YBMD'nin etkin bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Her ne kadar son yıllarda yapılan bazı yayınlarda hastalığın progresyonunun yavaşlatılması ve eksüdatif tipe dönüşünün azaltılmasında antioksidan vitamin ve mineralleri içeren preparatlar gündeme gelmiş olsa da etkinlikleri hala tartışmalıdır (20-23). Çalışmalar daha çok ciddi görme kaybı potansiyeli olan eksüdatif tip YBMD üzerinde yoğunlaşmış ancak henüz hastalığın ortaya çıkardığı etkileri geriye döndürebilecek belirgin bir tedavi modalitesi bulunmamıştır. Son yıllarda hastalığın aktivasyonunu ve ilerleyici görme kaybını durdurmaya yönelik giderek artan tedavi seçenekleri kullanıma girmiştir. İlk olarak kullanıma giren tedavi yöntemlerinden biri olan argon lazer fotokoagülasyonundan günümüzde halen ekstrafoveal KNV tedavisinde yararlanılmaktadır (24-26). Son yıllarda verteporfin ile FDT, intravitreal steroid ve VEGF inhibitörleri kullanımı YBMD tedavisinde ağırlık kazanmıştır.

FDT, YBMD tedavisinde FDA onayı almış olup, son dekatta ülkemizde Sağlık Bakanlığı onayı alarak kurumlarca geri ödemesi yapılabilen bir yöntemdir. Verteporfin (Visudyne; Novartis AG, Bulach, Switzerland) ile yapılan FDT, eksüdatif YBMD tedavisinde sık olarak kullanılan ve kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir (5,17,19,27-34). Sıklıkla uygulanan standart FDT parametreleri damar yolu ile 6 mg/m² dozda verteporfin infüzyonunu takiben retinadaki neovasküler damarlara yönelik 600 mW/cm²'lik, 83 saniye süreyle 50 J/cm²'lik lazer uygulamasıdır. Yeni çalışmalar FDT parametrelerinde yapılan doz azaltılmasının sonuca belirgin etki etmediğini göstermiş olup, lazer ışınının özellikle RPE tabakasındaki olası yan etkilerinden korunmak amacıyla düşük doz FDT şeklinde isimlendirilen tedavi parametrelerini gündeme getirmiştir (17,30,33-37).

Yukarıda bahsedilen patolojik neovaskülarizasyonları engelleyen VEGF inhibitörleri de son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (17-19,30,38-40). Pegaptanib sodyum (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals, Inc. New York, NY, and Pfizer Inc., New York, NY) VEGF 165 izoformuna spesifik olarak bağlanan ve neovasküler YBMD'da oftalmik kullanım için FDA onayı almış ilk VEGF inhibitörüdür. Ayrıca ülkemizde Sağlık Bakanlığı onayı alarak kurumlarca geri ödemesi yapılabilen ve oftalmolojik kullanımı olan iki VEGF inhibitörü ajandan birisidir. Aynı amaçla intravitreal olarak kullanılan bir diğer VEGF inhibitörü ajan, yine son yıllarda FDA onayı alıp geçen sene içerisinde de Sağlık Bakanlığı onayı alarak kullanıma giren ranibizumab'dır (Lucentis®; Genentech Inc, South San Francisco, California, USA).

YBMD tedavisinde kombinasyon uygulamaları ile enflamasyonun baskılanması, mevcut KNV'nin yok edilmesi ve ileride KNV gelişimini engellemek için anjiojenik uyarının inhibe edilmesi amaçlanmaktadır (17). Son yayınlarda özellikle anti-VEGF tedavisi ve verteporfin ile yapılan FDT kombinasyonunun farklı mekanizmalar üzerinden sinerjistik etki göstererek sonuç görme keskinliğini arttırdığı ve tekrar uygulama sayısını azalttığı bildirilmektedir. Anti-VEGF ve verteporfin ile yapılan FDT kombinasyonunun, mevcut olan ve yeni oluşan koroidal neovaskülarizasyonlara birlikte etki ederek potansiyel sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu tedavi protokolüne enflamasyonu baskılayarak retinal ödem ile hemorajiyi azaltması ve enflamasyonla ilişkili VEGF üretimini bir miktar baskılaması gibi etkilerinden ötürü intravitreal steroid enjeksiyonunun eklenmesi de gündemdedir (17,38,41-45).

Bu çalışmanın amacı, YBMD'de etkinliği ispatlanmış başlıca tedavi seçeneklerinden olan intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması ile FDT ve düşük doz FDT kombinasyonlarının etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

1. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU (YBMD)

YBMD, görülme sıklığı belirgin olarak yaşla artan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, nedeni tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre geri dönüşümsüz körlüklerde tüm dünyada üçüncü sırada yer alan YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir (1-8). RPE, Bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden bu hastalıkta görme kaybı genellikle RPE'de atrofi ve KNV sonucunda görülen sıvı akümüasyonu, hemoraji, lipid eksüdasyonu ve fibrozise bağlı fotoreseptör disfonksiyonunun bir sonucudur (16).

YBMD'nin atrofik (kuru veya non-neovasküler) ve eksüdatif (yaş veya neovasküler) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD terimi druzen ve RPE anormalliklerini; geç YBMD terimi ise jeografik atrofi, PED, KNV ve diskiform skarları belirtmektedir. Atrofik tip, vakaların %90'ından sorumlu yavaş ilerleme gösteren bir klinik durum iken, YBMD hastalığına bağlı görülen legal körlüklerin %88'inden sorumlu olan ve hızla ilerleyen eksüdatif tip, vakaların geri kalan az kısmında görülmektedir (1-14).

Olgular, tüm maküla bölgesini ilgilendiren hastalıklarda olduğu gibi özellikle merkezi görmenin ilerleyici bozulmasından şikayetçidirler. Optik nöropatilerde görülen negatif skotomlar yerine maküla hastalıklarında merkezi görme alanlarında bir karartı ile belirti veren pozitif skotomlar mevcuttur. Ayrıca metamorfopsi, mikropsi veya makropsi de başlıca şikayet olarak karşımıza çıkabilmektedir. Atrofik tip YBMD belirti vermeyebileceği gibi, genellikle merkezi görmede yavaş ilerleyici bir kayıp ve Amsler grid defekti oluşturabilirken; eksüdatif tip YBMD hızlı progrrese olarak yukarıda sayılan tüm semptomları gösterirken görme keskinliğinde de belirgin kayıplar yaratır (8). Genellikle bilateral tutulum gözlenen bu hastalıkta, iki gözdeki lezyonlar eş zamanlı olmayabilir. Literatürde bir gözde eksüdatif tip YBMD görülmesi halinde diğer gözde KNV gelişme riski yıllık %10-12 olarak verilmekte; diğer gözde 100µm'den büyük, birleşik, çok sayıda, foveaya yakın yerleşimli ve fokal pigmentasyon veya RPE kümelenmesi ile beraber yoğun yumuşak druzen varsa bu oranın artacağından bahsedilmektedir (46,47).

1.1. TARİHÇE

YBMD ilk olarak 1905 yılında Oeller tarafından tanımlanmıştır. 1923'te Coppez ve Danis senil eksüdatif retinitis, 1926'da Junius ve Kuhnt senil diskiform maküla

dejenerasyonu adları ile benzer vakalarını yayınlamışlardır. 1929 yılında Verhoeff ve Grossmann, YBMD'de RPE altındaki alanın koroid kökenli yeni damarlarla kaplandığını bildirmiştir. 1967'de Gass, senil maküla koroid dejeneresansı terimini kullanmıştır. Eksüda, gliozis ve hemorajinin beraber bulunduğu durumlarda halen Kuhnt-Junius hastalığı ismi kullanılmaktadır (48,49).

1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Toplum bazlı çalışmalarda YBMD prevalansı değişiklik göstermektedir. Hastalığın tanımlanması ve sınıflamasındaki farklılıklar ile çalışma gruplarının yaş, sosyodemografik ve genetik farklar göstermesi buna neden olarak bildirilmektedir. Zira, YBMD görülme sıklığı yaştan ilerlemesiyle beraber anlamlı olarak artmaktadır. YBMD görülme sıklığı, Beaver Dam çalışmasında (6) %1.7 olarak bulunurken, 1995 yılında yapılan Blue Mountain (10) ve Rotterdam (9) çalışmalarında prevalans sırasıyla %1.4 ve %1.2 olarak bildirilmiştir. Ciddi görme kaybı gelişimi için ortalama yaş 75 yıl olarak belirtilmekte ve YBMD prevalansının 50 yaş sonrasında giderek artarak 90 yaşın üzerinde %30'ları bulunduğu bildirilmektedir. Framingham çalışmasında (50) YBMD görülme sıklığı 6. dekat için %2 olarak belirtilirken, bu oranın 7. dekatta %11'e ve 75 yaş üstü popülasyonda ise %28'e çıktığı saptanmıştır. Salisbury çalışmasında (12) YBMD kökenli legal körlük oranı 8. dekat için %0.38 olarak verilirken, 9. dekatta %1.15'e yükseldiği belirtilmektedir. Yine Amerika kaynaklı Chesapeake Bay Waterman çalışmasına (13) göre 70 yaş üzerinde jeografik atrofi %3, eksüdatif tip YBMD ise %2 sıklıkta görülmektedir. Baltimore çalışmasında (11) ise YBMD prevalansı 8. ve 9. dekatlar için sırasıyla %0.32 ve %2.9 olarak bildirilmektedir. Tüm çalışmalardaki ortak özellik YBMD görülme insidansının yaş ile birlikte anlamlı olarak artmasıdır. Birleşik Devletler'de 65 yaş üzerinde görülme sıklığı yaklaşık %10 iken, bu oran 75 yaş ve üzerisi için %30'larda saptanmıştır. Son dönem YBMD hastalığına bağlı legal körlük oranları ise 50 yaş üzeri popülasyonda %1.7 bulunurken, 85 yaş ve üzerisi için %18 olarak bildirilmiştir (8).

1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD gelişiminde en önemli risk faktörü yaş olup, tüm çalışmalarda yaşlanma ile görülme sıklığında belirgin artış saptanmıştır. Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur (50). Chesapeake Bay Waterman (13) çalışmasına göre 60 yaş üzerinde görülme sıklığı her dekat için iki kat artış göstermektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda beyaz ırkta, siyah ırka göre eksüdatif tip YBMD daha sık olarak görülmektedir. Siyah ırkta daha yoğun olan melanin pigmentinin serbest

radikallere karşı koruyucu etkisi olduğu savı ile bu fark açıklanmaya çalışılmaktadır (51-53). Bazı yayınlarda ise yumuşak druzen ve pigmenter değişikliklerin her iki ırkta da aynı oranda bulunduğu bildirilmekle birlikte, bölgesel prevalans farklılıkları belirgindir (53-55).

YBMD sıklığı kadın ve erkekte aynı bulunurken, eksüdatif tip hastalığın 75 yaş ve üzeri popülasyonda kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (9,50,56). Bu farkın nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, ortalama yaşam süresinin kadınlarda daha uzun olması ve menapoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması olarak düşünülmektedir (6,57,58).

YBMD gelişiminde genetik ve ailevi geçiş gösterilmiştir (59,60). Hastalık gelişen olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır. Genetik yatkınlığın rolü büyük aileler ve ikizler üzerinde yapılan araştırmalarla desteklenmiştir (61,62). Genetik çalışmalarda YBMD'de tek gen nükleotid polimorfizmi görülmüş ve en sık etkilenen kromozom lokalizasyonlarının 1q25-31 ile 10q26 olduğu gösterilmiştir. Yine C7 ve MBL2 genleri ile hastalık tipinde ayırım yapılabilmesi konusunda da çalışmalar yürütülmektedir (63-66).

YBMD'nin sistemik hastalıklarla ilişkisi tartışmalıdır. YBMD riskinin karotis arter dallanma bölgelerinde aterosklerotik plak varlığı ultrason ile gösterilen olgularda 4.5 kat arttığı gösterilmiştir (67). Sistemik hipertansiyonun ise maküla altındaki kısa arter ve venülleri etkileyerek YBMD gelişimine yatkınlık sağladığı bildirilmektedir (68). Ayrıca hsCRP ve fibrinojen düzeylerindeki yükseklik, enflamatuvar etkinin de varlığını düşündürmektedir. Serumda anti-Chlamydia pneumonia antikoru yüksek bulunması üzerine, YBMD ile klamidyal infeksiyonlar arasında bağlantı araştırılmıştır (69,70). Literatürde bu hasta grubunda yüksek olarak saptanılan serum leptin ve plazma homosistein seviyeleri ile YBMD ilişkisini araştıran yayınlar da mevcuttur (71-73). Vücut-kitle indeksinin (VKİ) 25'in üzerinde olmasının ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ile kolesterolün alınmasının, koroidal damarlardaki aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığı bildirilmektedir (74,75). Glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler ile vitamin C, vitamin E, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeoksantin), selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementlerin yetersizliğinin, serbest radikallere bağlı fotoresptör hasarını tetikleyerek YBMD patogenezinde rol aldığı birçok çalışmada vurgulanmakta ve etkileri tartışılmaktadır. Yine uzun dönem güneş ışığına maruziyetin de hastalığın gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (20,21,76-79). Sistemik kullanılan ilaçlardan antiasitler,

beta blokerler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı YBMD gelişim riskini arttırırken, statinler ve aspirin kullanımı riski azaltmaktadır (80).

Sigara kullanımı hem eksüdatif hem de atrofik tip YBMD gelişme olasılığını arttıran ve riski doza bağımlı olarak yükselen, önlenilebilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara içimine bağımlı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde düşme, trombosit agregasyonu ve fibrinojen artışı neticesinde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gelişimi ile serum antioksidan seviyesinde azalma, lökosit adezyonunda artma ve endotel hücre aktivasyonu ile vazokonstriksiyona bağımlı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Çeşitli yayınlarda kadmiyum toksisitesinin de süreçte etkili olabileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulma neticesinde YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (6,61,81-83). Alkol kullanımının YBMD gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Genel olarak oksidatif stresi arttırdığı ve aterosklerotik değişikliklere neden olabileceği düşünülse de YBMD gelişimiyle bire bir bağlantısı kurulamamıştır (84,85).

YBMD gelişiminde sistemik risk faktörlerinin dışında, göze ait faktörler de önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda YBMD ile bağlantıları gösterilenler arasında refraksiyon, iris pigmentasyonu, katarakt varlığı, optik disk çukurluğu, vitreomaküler yapışıklık ve arka vitreus dekolmanı varlığı, druzen ve bazal lamina birikintileri bulunmaktadır. Blue Mountain çalışmasında (10) hipermetropinin erken YBMD ile bağlantısı gösterilebilmesine karşın, geç tip hastalıkla ilişkisi saptanmamıştır. İris rengi ile bağlantılı olan oküler melaninin retinayı fototoksiteden koruduğu düşünülmektedir. Yine aynı etki ile katarakt gelişiminin ultraviyole (UV) ışığın geçişini engelleyerek makülayı hasardan koruduğu ve bununda YBMD gelişimini azalttığı yönünde düşünceler mevcuttur (86,87). Optik disk çukurluğunda artmanın, eksüdatif tip YBMD için koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Vitreomaküler yapışıklık ve arka vitreus dekolmanı varlığında artan enflamasyona sekonder YBMD riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Druzen ve bazal lamina birikintileri de YBMD gelişim riskini arttırır. Özellikle druzen tipi, sayısı, büyüklüğü, lokalizasyonu, eşlik eden RPE değişikliği ve floresein boyanma paterni (boya sızıntısı) önemliken, konfluent ve yumuşak druzen KNV gelişimi ve jeografik atrofi açısından belirgin risk oluşturur (88,89).

1.4. HİSTOPATOLOJİ VE ETYOPATOGENEZ

Yaşın ilerlemesiyle birlikte RPE'nin fagositoz kapasitesinde azalma başlar. Sindirilemeyen hücre elemanları lipofuksin ve melanolipofuksin olarak lineer granüller

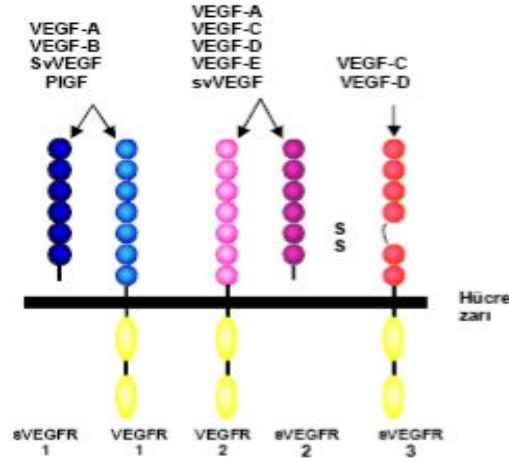
şeklinde RPE bazal yüzeyinin altında birikerek Bruch membranında kalınlaşmaya sebep olurlar. RPE'nin bazal yüzeyinin altında biriken, granüler elektron yoğun materyaller, pıhtılaşmış membranlar ve fibröz kollajenlerden oluşan bu birikintilere bazal laminar depozit (BLD) adı verilir. BLD birikimi ve yaşla beraber lipid içeriğinin artması Bruch membranının kalınlığının artmasına, su permeabilitesinin azalmasına ve besin-atık değişiminin bozulması sebep olur. Oluşan bu değişikliklerin RPE hücre ölümünü tetiklemesine bağlı fotoreseptör kaybı indüklenmiş olur (16,90). Bruch membranındaki bu değişiklikler arka kutupta, periferik retina daha sık olarak gözlemlenmektedir. BLD birikimi, en sık olarak yumuşak druzenin histopatolojik görünümüyle bağlantılıdır.

Bruch membranının yapısında meydana gelen değişiklikler ve anormal birikintiler sonucunda kronik bir enflamasyon ortaya çıkar. Enflamasyonun tetiklediği hipoksi ve iskemiyle birlikte biriken depozit ve lipitlere bağlı retina pigment epitel kaynaklı büyüme hormonunun Bruch membranına doğru geçişi anjiogenez tetikler. Uyarımlar sonucu, neovaskülarizasyonu tetikleyen VEGF düzeyi artarken, inhibe eden pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) düzeyinde azalma olur (14,91). Druzen üzerindeki RPE'de görülen iskemi VEGF salınımını tetiklemekte ve sonucunda KNV gelişimine yol açmaktadır.

İlk olarak 1980'lerde bulunan VEGF'nin retinadaki ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. VEGF damar endotel hücrelerine özgü, kromozom 6p21.3 üzerinde yer alan ve 43 KD büyüklüğünde glukoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür. İlk bulunduğu dönemlerde tek bir üyeden oluştuğu düşünülmese de rağmen son dönemlerde yapılan çalışmalarla VEGF gen ailesi içinde 7 üye tanımlanmıştır. Bunlar arasında en önemlisi human-VEGF olarak da adlandırılan VEGF-A olmakla birlikte, diğerleri VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F (yılan zehiri VEGF / svVEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF)'dür (91-93). Endotel hücreleri VEGF'den faydalanabilmek için bağlanacağı bir reseptör sentezlemelidir. Şu ana kadar üçü membran bağımlı ve ikisi çözünebilir olan 5 adet reseptör tanımlanmış olup, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 olarak adlandırılmışlardır. VEGF ailesi endotel hücreleri için bilinen en önemli mitojen olup, anjiogenez, vaskülojenez, enflamasyon ve tümöral büyümede önemli bir medyatördür. VEGF reseptörleri, ligandları ve etkileri Şekil 1 ve Tablo 1'de gösterilmiştir (94).

VEGF-A'nın insanlarda içerdikleri aminoasit sayısı göre numaralandırılan 9 izoformu tanımlanmıştır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆'dır. Hücre içi etkinliği ve hücre dışı matrikse

bağlanma özelliği ile anjiojenezde ana rolü oynayan, bu nedenle YBMD'de KNV önlenmesi ve tedavisinde en çok üzerinde çalışılan VEGF₁₆₅ izoformudur (92,93).



Sekil 1: VEGF ajanları ve bağlandığı reseptörler

Reseptörler	Büyüme Faktörleri	Biyolojik Etkileri
VEGFR-1	VEGF-A VEGF-B sVEGF PlGF	Hücre-hücre ve hücre-matrix ilişkisinin kontrolü, vaskulogenez ve tuzak reseptör
VEGFR-2	VEGF-A VEGF-C VEGF-D VEGF-E sVEGF	Anjiojenez, proliferasyon ve migrasyon
VEGFR-3	VEGF-C VEGF-D	Lenfanjiojenez, lenfatik metastaz
sVEGFR-1	VEGF-A VEGF-B sVEGF PlGF	VEGFR-1'in kompetitif inhibitörü
sVEGFR-2	VEGF-A VEGF-C VEGF-D VEGF-E sVEGF	sVEGFR-1'e benzer etki (araştırmalar sürüyor)

Tablo 1: VEGF reseptör ligandları ve etkileri

İskemi, hipoksi ve enflamatuar sitokine bağlı başta VEGF₁₆₅ olmak üzere artan anjiojenetik faktörler neticesinde yeni damar oluşumları başlar. Oluşan kapiller duvarın endotel hücreleri arasında boşluklar oluşarak fenestrasyonlar meydana gelir. Kapiller plazma proteinleri ve özellikle fibrinojen bu pencerelerden geçerek pıhtılaşır ve fibrin oluşturur. Oluşan bu fibrin yeni oluşacak olan damarlar için destek matriks görevi yapar. Ayrıca, VEGF koriokapillarisdeki endotel reseptörüne bağlanır, endotel hücre proliferasyonu ve kemotaktik göçünü uyararak, lümen oluşmasını aktive eder. Komşu kapiller ile füzyon gerçekleşir ve yeni damarlarda dolaşım başlar. Eksüdatif yaşa bağlı

maküla dejenerasyonu Bruch membranındaki bir defekttten koryokapillaris kaynaklı neovasküler dokunun RPE altı ve subretinal mesafeye ilerlemesi sonucunda gelişir. KNV RPE altında ise tip I, subretinal alanda ise tip II olarak değerlendirilir. Tip I KNV klinik olarak gri-yeşil hafif eleve lezyon, tip II KNV ise subretinal kabarıklık ve pigment plak şeklinde görülebilir. Tip I genellikle YBMD ile birlikte görülürken, Tip II miyopi ve koryoretinite sekonder olarak genellikle gençlerde görülme eğilimindedir (8,14,91,95-97).

1.5. YBMD’NİN KLİNİK TIPLERİ

1.5.1. ATROFİK (KURU, NON-NEOVASKÜLER) TİP YBMD

Atrofik tip YBMD’de görülen temel lezyonlar; druzen, non-jeografik ve jeografik atrofiyi içeren RPE değişiklikleri ve fokal hiperpigmentasyondur. Atrofik tip, YBMD’nin %90’undan sorumlu iken ancak hastaların %10’da ağır görme azalması meydana gelir. Atrofik tip YBMD’de görme azalması yıllar içinde yavaş yavaş gelişmesine karşın, atrofik tip zamanla eksüdatif tipe dönüşebilir ve ani görme azalması oluşabilir (98).

Bir gözde druzen yok ise ya da birkaç adet küçük druzen (<63 µm) varsa YBMD’nin bulunmadığı kabul edilir. Birkaç adet (<20) orta büyüklükte druzen (64-124 µm) varlığı veya pigment değişiklikleri mevcudiyetinde erken evre atrofik tip YBMD’den söz edilebilirken; en azından bir büyük druzen (125 µm) varlığında veya çok sayıda (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20, sert ve keskinse yaklaşık 65) orta büyüklükte druzen mevcudiyetinde orta evre atrofik tip YBMD söz konusudur. Jeografik atrofi varlığında eğer fovea merkezine ulaşmamışsa orta evre, fovea merkezi de tutulmuşsa ileri evre atrofik tip YBMD’den bahsedilir (46,47,99,100).

1.5.1.1. DRUZEN

YBMD’nin klinik olarak en erken tespit edilebilen bulgusu druzendir. RPE bazal membranı ile Bruch membranı iç kollajen tabakası arasında biriken, küçük sarı-beyaz renkte, kollajen ve RPE hücre debrislerini içeren ekstrasellüler eosinofilik materyallerdir (98). Bazal laminer druzen ise RPE bazal membranının internal nodularitesi ile ilgili görülmektedir. 45 yaş üzeri popülasyonda sık olarak görülen, genellikle arka kutuba yerleşimli ve yüzeyden hafif kabarıklık görünümünde bulunan druzene bağlı nadiren görme keskinliğinde etkilenme bildirilmektedir. Klinikopatolojik sınıflandırılmaya göre 5 adet ana druzen tipi mevcuttur.

1.5.1.1.1. SERT (HYALİNİZE, NODÜLER) DRUZEN

Bruch membranının iç yüzeyinde PAS-pozitif hyalin materyalin globüler birikimlerinden oluşurlar. Yuvarlak, düzgün kenarlı, çapı 63 mikrondan küçük, sınırları

belirgin, sarı-gri renkte görülürler. Genellikle selim seyirli olan sert druzenin üzerindeki RPE dejenere olduğunda içeriği dağılır, RPE üzerindeki bazal membran katlanır ve Bruch membranı üzerine çöküp hipopigmentasyon alanlarını oluşturur. Sert druzene membranöz artıklar eklendiğinde druzende yumuşama görülebilir. FA'da erken dönemde parlak hiperfloresan olarak görülürken, geç evrede koroid floresansının kaybolmasıyla birlikte solarlar. İndosiyenin yeşili anjiografisinde (İSYA) keskin sınırlı hiperfloresan noktalar şeklinde görülürler (98-101).

1.5.1.1.2. BİRLEŞİK SERT DRUZEN (PSÖDOSOFT DRUZEN)

Sert druzen kümeler oluşturup tek bir tabaka şeklinde görüldüğünde yumuşak druzeni andırır. Büyüklüğü 250 µm'ye dek ulaşabilen birleşik druzen ancak kırmızıdan yoksun ışık ve FA ile gerçek yumuşak druzenden ayrılabilir. FA'da homojen olmayan parlak hiperfloresans gösterir ve yeteri kadar belirginleştğinde etrafında kırmızı halo oluşur (99,100).

1.5.1.1.3. GERÇEK YUMUŞAK DRUZEN:

1.5.1.1.3.1. Granüler Yumuşak Druzen: Histolojik olarak granüler bir yapıya sahip olup, 250 µm civarında sarı renktedir ve sert druzenin sinüzoid şekilde birikimiyle oluşurlar.

1.5.1.1.3.2. Yumuşak Seröz Druzen ve Druzenoid PED: Genellikle birleşme ve kümelenme eğilimindedirler (Konfluent druzen). Yumuşak birleşik druzen içerisinde diffüz bazal laminer ve bazal lineer birikintiler sonucunda RPE pompasının bozulmasıyla seröz sıvı birikir. Genişliği 1000 µm'nin üzerine çıktığında druzenoid PED olarak tanımlanır. FA'da gecikmiş ve hafif hiperfloresans verirler. Druzen büyüklüğü ile floresansı ters orantılıdır. Druzenoid PED hafifçe boyanır ve geç fazda kaybolur. İSYA'da tüm fazlarda hipofloresandır.

1.5.1.1.3.3. Yumuşak Membranöz Druzen: Çapı 63-125 µm arasında, soluk sarı, sınırları belirsiz farklı büyüklük ve şekilde olabilen amorf yapıda bazal lineer birikimlerdir. Genellikle orta ve ileri atrofik tip YBMD evrelerinde görülürler. Konfluent ve büyük yumuşak druzende jeografik atrofi ve KNV gelişme riski oldukça fazladır (46,98) FA'da zayıf gecikmiş hiperfloresans gösterirken, İSYA'da hipofloresan özellik gösterirler.

1.5.1.1.4. RETİKÜLER PSÖDODRUZEN

Makülada en çok üst temporal ark boyunca görülen, çoğunlukla düşük koroidal perfüzyon sonucu ortaya çıkan, 125-250 µm çapında, sınırları belirsiz, sarımtırak, yuvarlak ve oval lezyonlardır. Koroid orta tabakasının fibröz doku ile yer değiştirmesine bağlıdır. İlk olarak 1990 yılında Soubrane tarafından tanımlanmış olup, KNV

gelişme riski yüksek lezyonlardır. Üç yıl takip edilen hastaların %66'sında KNV geliştiği bildirilmiştir. FA'da bulgu vermezken, İSYA'da geç fazda hipofloresan özellik gösterirler (101,102).

1.5.1.1.5. GERİLEYEN VE KALSİFİK DRUZEN

Druzenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden ve bunu zamanla RPE incelmesi veya atrofisinin takip ettiği lezyonlardır. Jeografik atrofi öncesi görülebilen bu form non-jeografik atrofi olarak da tanımlanır. FA'da RPE atrofisi, pigment kümelerine bağlı pencere defektlerinin olduğu hiperfloresan görünüm verirken kalsifik druzen ise hipofloresan özellik gösterir. Bunlar, İSYA'da hiperfloresans görünüm verirler (46).

1.5.1.2. RPE DEĞİŞİKLİKLERİ

Druzen ile beraber RPE hücrelerinde incelme, azalma, fokal hiperpigmentasyon ve atrofi, kuru tip YBMD'nin bir diğer bulgusu olan RPE değişikliklerini oluşturur. Fokal hiperpigmentasyon RPE'nin fokal hipertrofisi ve subretinal alanla dış retinaya pigment göçü ile karakterize olup FA'da hipofloresansa yol açar. Genellikle yumuşak druzen, jeografik atrofi ve eksüdatif tip YBMD ile beraber olmasına rağmen tek başına da görülebilmektedir.

1.5.1.2.1. NON-JEOGRAFİK ATROFİ

Jeografik atrofiden hemen önceki dönem olup RPE incelmesi veya depigmentasyonu ile karakterizedir. Fovea dışında başlayıp, zamanla foveayı da etkileyebilen keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir (103). FA'da erken dönemde pencere defektine uyacak şekilde lekeli hiperfloresans özellik gösterirken, geç dönemde solma eğilimindedir.

1.5.1.2.2. JEOGRAFİK ATROFİ

Atrofik tip YBMD'nin son evresi olup, keskin sınırlı, oval hipopigmentasyon ve depigmentasyon şeklinde görülebilen RPE'de geniş atrofi alanları dışında sensoriyal retina ve koriokapillarisin atrofisinin de izlendiği, büyük damar arkadlarını aşmayacak şekilde foveayı da içine alan lezyondur (103). FA'da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperfloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresan görünüm ortaya çıkar. İSYA'da erken fazda koroid büyük damarları belirgin olarak izlenirken, geç fazda keskin sınırlı bir hipofloresans ortaya çıkar (101,103).

1.5.2. EKSÜDATİF (YAŞ, NEOVASKÜLER) TİP YBMD

Santral görme keskinliğinde ani azalma, makropsi, mikropsi, metamorfopsi, santral ve parasantral skotomlar şeklinde belirti veren eksüdatif tip YBMD, tüm hasta grubunun

%10'unu oluşturmasına karşın, legal körlüklerin %79-90'ından sorumludur (3,7,8). Koriokapillaristen kaynaklanan anormal damar yapılarının Bruch membranındaki çatlaklardan ilerleyerek RPE altına veya subretinal alana ilerlemesi olarak tanımlanabilen KNV ana lezyondur. Eksüdatif tip YBMD'de ayrıca RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, RPE yırtıkları, subretinal hemoraji ile vitreus hemorajisi, lipid sızıntıları ve fibrovasküler diskiform skar görülebilmektedir (98,104).

1.5.2.1. KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON (KNV)

Maküler Fotokoagülasyon alışma (MPS) grubu, KNV'yi FA'daki görünüme göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır (105).

1.5.2.1.1. KLASİK KNV

FA'de retinal damarlar dolmadan, boya geçişinin erken dönemi olan koroid dolum fazında sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan FA'nın 1.-2. dakikalarında subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları belirsizleşir. Son olarak KNV içerisindeki fibröz doku komponenti boyayı tutarak geç dönem hiperfloresansına sebep olur.

Klasik KNV anjiografik olarak foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre sınıflandırılır (4,106).

1.5.2.1.1.1. Subfoveal KNV: KNV, FAZ merkezinde yerleşmiştir. Bu durumda lezyon ya direkt olarak merkezde başlamıştır ya da ekstrafoveal alandan başlayarak subfoveal mesafeye yayılmıştır.

1.5.2.1.1.2. Jukstafoveal KNV: Lezyon, FAZ merkezine 200 μ m'den daha yakın olmasına karşın merkezi tutmamıştır.

1.5.2.1.1.3. Ekstrafoveal KNV: KNV'nin FAZ merkezine uzaklığı 200 μ m ve üzerindedir.

Klasik KNV, tüm lezyon alanının %50'sinden fazlasını kaplıyorsa '**Baskın Klasik KNV**' olarak tanımlanırken, daha azını kaplaması durumunda '**Minimal Klasik KNV**' olarak isimlendirilir.

1.5.2.1.2. OKÜLT KNV (GİZLİ KNV)

Sınırları kesin belirli olmayan lezyonlardır. Başlangıçta az floresans gösterirken, FA'nın geç dönemlerinde multifokal veya diffüz göllenme şeklinde hiperfloresans verirler. Anjiografinin erken fazında geç dönemdeki sızıntının kaynağı olabilecek bir odak saptanamaz. MPS grubu FA'daki görüntüsüne göre 2 farklı okült KNV floresans paterni tanımlamışlardır (4,101).

1.5.2.1.2.1. Fibrovasküler PED: Bu durum PED ve KNV kombinasyonudur. KNV'ye ait hiperfloresans PED'e ait floresanstan daha belirgin olup sıcak spot olarak adlandırılır. FA'da floresein verilışinden 30-60 saniye sonra sınırları belirsiz, granüler tarzda boyanır. Floresans 90-120 saniye boyunca giderek artmasına rağmen, klasik KNV kadar keskin sınırlı ve parlak hiperfloresans gözlenmez. Geç fazda membran boyanabilir veya boya sensoriyal retina altına sızabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir (4,104).

1.5.2.1.2.2. Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: FA'nın erken fazında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli hiperfloresans gösterir. Boya verilışinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir (107).

1.5.2.2. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI (PED)

YBMD ile ilişkili farklı tiplerde PED tanımlanmış olup, FA görüntüleri ayırımlarında önemlidir. Herbirinin prognoz ve tedavi şekilleri farklılık göstermektedir (105-107).

1.5.2.2.1. FİBROVASKÜLER PED

Okült tip KNV bulgusudur. Anjiografide floresansı hafif, doluşu ise yavaş ve lekeli. Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı tüm anjiogram boyunca değişiklik göstermez.

1.5.2.2.2. SERÖZ PED

FA'da erken fazdan itibaren giderek artan, sınırları keskin ve düzgün tekdüze parlak bir hiperfloresans gösterirken geç fazda belirgin sızıntı izlenmez. Seröz PED'ler, hem atrofik hem de eksüdatif tip YBMD'de gelişebilir.

1.5.2.2.3. HEMORAJİK PED

Floresansı, hiperplastik pigment lezyonlarında olduğu gibi FA'nın tüm evrelerinde bloke eder. Hemoraji yoğun olmadığı sürece çevresindeki KNV'ye ait hiperfloresans saptanılabilir.

1.5.2.2.4. DRUZENOİD PED

FA'da hafif bir floresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez. Çok sayıda yumuşak druzenin birleşmesinden oluştuğu için girintili-çıkıntılı kenarlara sahiptir.

1.5.2.3. RETİNA PİGMENT EPİTELİ YIRTIILMASI

Kendiliğinden ya da daha sık olarak PED'li gözlerde KNV'nin lazer fotokoagülasyonla tedavisine sekonder olarak gelişebilmektedir. Merkezi görmede ani kötüleşme ile fark edilebilir. FA'da RPE'nin bulunmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak hiperfloresans verirken, parlak sahanın bir kenarında RPE'nin yırtılıp

kendi üzerine katlandığı kısım hipofloresandır. İSYA’da hiperfloresan sınırlı hipofloresans alanı izlenir. OKT’de ise katlanan RPE’ye bağlı hiperrefleksivite göze çarpar. Beklenildiği üzere subfoveal tutulumda prognoz kötüdür.

1.5.2.4. SEKONDER VİTREUS HEMORAJİSİ

Klasik ya da okült KNV’den RPE veya nörosensöryel retina altına hemoraji olabilir. Hemorajinin çok masif olduğu durumlarda, hemorajik sensöriyel retina dekolmanı ve hemorajinin vitre içine açılmasıyla vitreus hemorajisi görülebilir (4).

1.5.2.5. NEOVASKÜLER SKAR VE DİSKİFORM SKAR

YBMD’deki KNV’nin doğal seyri fibrovasküler skar ile sonlanır. Çoğunlukla lezyonların ortasında skatrizasyon, periferinde ise aktif KNV bulguları mevcuttur. Aktif KNV’li lezyonda oftalmolojik olarak fibrotik dokunun lezyonun dörtte birinden daha fazla yer kaplaması hali, MPS grubu tarafından ‘**neovasküler skar**’ olarak tanımlanmıştır. Zamanla KNV’deki fibröz doku, lezyonun büyük kısmını oluşturur ve FA’da lezyon periferinde sızıntı görülmezse, genellikle yuvarlak olan bu lezyona ‘**diskiform skar**’ adı verilir (101,105,108).

1.6. TANI VE SINIFLANDIRMADA YARDIMCI TESTLER

1.6.1. FLORESEİN ANJİOGRAFİ (FA)

YBMD’de atrofi ve eksüdatif tip ayrımında en önemli araçtır. Druzen tipi ve üzerindeki RPE’nin durumunun incelenmesinde yarar sağlamaktadır. Ancak asıl olarak, KNV varlığının saptanılması ve lokalizasyonunun belirlenmesinde önem taşır. KNV ile FAZ arasındaki ilişkinin değerlendirilerek eksüdatif hastalığın sınıflandırılmasında ve tedavi planının yapılmasında altın standarttır (7,8).

1.6.2. İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİSİ (İSYA)

Eksüdatif YBMD tanısında FA’ya yardımcı bir yöntemdir. FA’da izlenen klasik KNV’ler İSYA’da de benzer hiperfloresans paternine sahip olmasına rağmen yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. İSYA, FA’ya yardımcı olarak özellikle aşağıdaki durumlarda uygulanır;

- a.) Okült ve sınırları belli olmayan KNV’lerde,
- b.) KNV ve PED sınırının ayırt edilmesi için fibrovasküler PED’lerde,
- c.) Hemoraji, pigment ve eksüda ile birlikte görülen KNV’lerde,
- d.) Lazer skarına komşu rekürren KNV’lerde,
- e.) FA’da zor ayırt edilen besleyici damarın görülmesinde.

Okült KNV, İSYA’nın erken fazında, klasik KNV’nin FA’da görüldüğü gibi keskin sınırlı, dantel şeklinde izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre

hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Okült KNV'deki damar ağı da bazen İSYA'nın erken fazında sınırları belirli olarak izlenebilir. Eğer hiperfloresan odak bir diskten daha küçükse **sıcak nokta** (hot spot), bir disk alanından büyükse **plak** olarak adlandırılır. Genellikle sıcak noktalar sızıntı ile beraber aktif proliferen damarları temsil ederken, plaklar sızdırmayan ve geç fazda hafif floresans veren inaktif KNV'leri temsil etmektedirler. Sıcak nokta ve plakların birlikte bulunduğu durumlara kombine lezyonlar denir. Kombine lezyonlarda sıcak nokta plağın içinde, kenarında veya dışarısında yer alabilir (7,8,97).

1.6.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT)

OKT, arka segmentin muayenesinde objektif, non-invaziv ve kalitatif bir muayene yöntemi olup, son yıllarda giderek gelişen teknoloji ile popüleritesi artmıştır. OKT, YBMD tanısında ve diğer maküler patolojilerden ayırt edilmesinde FA ve İSYA'ya yardımcı bir tetkiktir. KNV'nin lokalizasyon ve genişliğinin saptanıp, KNV'ye sekonder gelişen sıvının subretinal, intraretinal ya da RPE altında olabilecek birikiminin belirlenmesinde, hemorajinin, eksüdasyonun, kistik maküler ödemin, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ile lokalizasyonunun ve özellikle tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde çok faydalı bir araçtır.

OKT'de RPE ve koriokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektan bantta düzensizlik, yerel birikinti ve kalınlaşmalar ile lokalize elevasyonlar şeklinde görülen druzenin üzerindeki retina genellikle sağlıklı görünümündedir. Kalsifiye olmuş druzen daha fazla yansıma yapacağından OKT'de daha parlak olarak görülür. Diğer bir atrofik tip YBMD bulgusu olan jeografik atrofide, RPE ve koriokapillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retinal dokularda incelme ile birlikte koroidal dokuya ait yansımalarda artış görülür.

Klasik KNV, OKT'de RPE-koriokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans bandın lokalize kalınlaşması ve sensoryal retinaya doğru fusiform genişlemesi şeklinde görülür. Genellikle RPE, KNV olan alanda ayırt edilemez. İyi sınırlı lezyonların çevre dokulardan ayırt edilmesi mümkün olmakla beraber, geniş intraretinal ve subretinal hemorajiler ile subretinal fibrozis ya da seröz, hemorajik PED veya retina atrofisi gibi patolojiler KNV'nin görülmesini engelleyebilir. OKT'de KNV aktivitesi ile ilgili bilgi veren üç temel öğe bulunmaktadır. Bunlar intraretinal ya da subretinal sıvı birikimleri, intraretinal veya subretinal hemorajiler ve fibrozistir. OKT sadece retinada sıvı lokalizasyonunu vermenin yanı sıra miktar ve karakteri hakkında da bilgi vermektedir. İntraretinal sıvı birikimleri diffüz ya da kistik şekilde olabilirken, subretinal sıvı birikimleri nörosensoryal retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür. Subretinal

kanamalarda, kanama bölgesinin bulunduğu alanın retina alt yüzeyine yakın kısımlarında orta dereceli bir yansıma gözlenirken, daha derine inildikçe RPE ve koroid yansımasının silindiği mutlak hiporeflektans izlenecektir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar genellikle düşük aktivasyon gösterirler. Ancak ileri dönem hastalıkta dahi, atrofik skarlar aktif KNV eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Diskiform skarda, OKT'de RPE-koriokapillaris bandı genişler, sınırları düzensizleşir ve üzerindeki retinada incelmeye görülür.

OKT'de PED, seröz, hemorajik veya fibrovasküler olarak farklı görünümlere yol açar. Seröz PED genellikle yüksek ve geniş tabanlı RPE'nin lokalize elevasyonu ve dekolman altında siyah boş bir alan şeklinde görülür. Yükselti bölgesinde RPE sınırları net olarak takip edilebilir. Fibrovasküler PED, OKT'de küçük ve sık RPE elevasyonları ve bunun altındaki fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansıması şeklinde görülür. Dekole bölgedeki RPE net olarak takip edilememekte ve altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden ötürü kaybolmuştur. Genellikle fibrovasküler PED'e diffüz ya da kistik tipte retina içi sıvı birikimi eşlik etmektedir. Hemorajik PED'de ise, dekole bölgedeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansıma mevcuttur. Dekole alanda RPE altında kalan boşluğun RPE komşuluğundaki bölgesi orta derecede yansıma verirken, daha derinlere inildikçe mutlak hiporeflektans hakimdir (7,109,110).

1.7. YBMD TEDAVİSİ

1.7.1. ATROFİK TİP YBMD TEDAVİSİ

Atrofik tip YBMD tedavisini ve hastalığın ilerlemesi ile eksüdatif tipe dönüşümünün engellenmesini sağlayabilecek kabul edilmiş etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Oksidatif stresin azaltılması ya da önlenmesi için antioksidan, vitamin ve bazı minerallerden zengin diyet ve takviye ilaçların kullanımı son yıllarda YBMD profilaksisinde gündeme gelmiştir (20-23,74-79,111-114).

Bu konuda en temel çalışma olan AREDS'in raporuna göre ilave antioksidan desteğinin YBMD progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir. Takip süresi ortalama 6.3 yıl olan bu çalışmada 55 yaş üzeri 3640 kişi izlenmiş ve vitamin C, vitamin E, β karoten ile çinko kullanımının ileri evre YBMD'yi plasebo grubuna göre %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (20-23). Çalışmada 500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E, 15 mg β karoten, 15 mg elementer çinkoya eşdeğer 80 mg çinko-oksit ve 2 mg bakır-oksit günlük olarak tedavi grubuna verilmiştir. Çoğu çalışmada karotenoidlerden β karoten, lutein ve zeoksantin çalışılmış olup, özellikle lutein ve zeoksantin kısa dalga boylu mavi ışık ile

UV ışığı absorbe ederek retinal fotooksidatif hasarı azalttığı bildirilmiştir (112). LAST çalışmasında (23) atrofik YBMD hastalarında 10 mg/gün lutein desteğinin maküla pigment yoğunluğunu, kontrast duyarlılığı ve görme keskinliğini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek doz lutein ve zeoksantin sağlam retinada erken YBMD hastalık gelişimine etkisi yokken, geç evre YBMD'ye progresyonun önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (113). Karotenoidlerden en çok çalışılan β karotenin yeni çalışmalarda sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırdığının saptanması ve Blue Mountain çalışmasında YBMD riskini arttırdığının bildirilmesi üzerine günümüzde kullanımı önerilmemektedir. Aynı çalışmada C ve E vitamini kullanımı da etkili bulunmamıştır. NHNES (22) raporunda ise erken YBMD gelişiminin önlenmesinde D vitamininin etkisinden bahsedilmektedir. AREDS raporunda diyetle omega 3 ve 6 yağ asitlerinin alımı üzerinde de durulmaktadır. Blue Mountain ve AREDS çalışmalarında 15.8 mg/gün ve üzeri çinko alımının erken ve geç YBMD sıklığını azalttığı bildirilmektedir (20,114).

Sonuç olarak, erken evre YBMD saptandığında 10 mg/gün lutein ve 500-1000 mg/gün omega 3 alımı önerilebilirken, bir gözde ileri evre YBMD varlığında AREDS tarzında yoğun antioksidan desteği gündeme gelebilir.

1.7.2. EKSÜDATİF TİP YBMD TEDAVİSİ

1.7.2.1. LAZER FOTOKOAGÜLASYON

Lazer fotokoagülasyon tedavisi, YBMD'ye bağlı KNV'de sadece sınırları belirgin, ektrafoveal ve jukstafoveal membranlar üzerine uygulanabilir. Tedavi öncesinde ekstra ve jukstafoveal membranların sınırları iyi belirlenmiş olmalıdır çünkü membranı tam kaplamayan lazer fotokoagülasyon tedavisi, membranın progresyon hızının artmasına yol açar. Önceleri bu tedavi modalitesi subfoveal KNV için de denenmiş ve uzun dönemde etkili bulunmuş olmasına rağmen, fotoreseptör ve RPE'de geri dönüşsüz hasara yol açarak tedavi sonrası erken dönemde akut merkezi görme kaybına neden olarak hasta memnuniyetinde ciddi problemler oluşturduğu için günümüzde yerini FDT, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu veya kombine tedavilere bırakmıştır. Günümüzde sadece sınırları belirgin, total klasik ya da baskın klasik tipte ekstra ve jukstafoveal yerleşimli KNV'de kullanım alanı bulunmaktadır (25,26,115).

Lazer fotokoagülasyonda, lezyonun sınırları 0.2-0.5 saniye süreli, 200 μ m'lik 200-500 mW gücünde spot kullanılarak belirlenmeli, takiben 200-500 μ m ardışık yanıklarla lezyon sınırlarını 100 μ m aşacak ve birbirini örtecek tarzda spotlar uygulanarak lezyon tamamen beyazlatılmalıdır. Laser ışığı, RPE hücrelerindeki melanin tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak dokuda koagülasyon nekrozu ve skar oluşumu ile

sonlanır. Tedavi planının yapılması esnasında 96 saatten önceki FA görüntüleri kullanılmamalıdır. Tedavi sonrasında ilk FA 3 hafta sonra çekilmeli ve ilk yıl içinde aylık FA takipleri planlanmalıdır. İkinci yıl içerisinde takip aralıkları üç aya çıkartılabilir. MPS grubunun ektrafoveal membranlarda argon yeşil lazer kullanarak yaptığı çalışmada, 5 yıl sonunda kontrol grubunun %64'ünde, tedavi grubunusa %46'sında ciddi görme kaybı bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacılar tarafından jukstafoveal membranlarda kripton lazer kullanılarak yapılan çalışmada, fotokoagülasyonun görme kaybı riskini %10 azalttığı bulunmuştur (25,26,115). Subfoveal KNV'de fotokoagülasyon başarısızlık oranı düşükken, lazer sonrasında santral görmedeki ani düşme nedenli hasta memnuniyetindeki problemler ve son dekatta doku koruyucu etkin tedavi modalitelerinin kullanılabilir hale gelmesi nedeniyle günümüzde zorunlu kalmadıkça kullanılmamaktadır.

Lazer fotokoagülasyonun druzen sayısı ve yaygınlığını azalttığını bildiren çalışmaların yaygınlaşması üzerine, PTAMD çalışması başlatılmış ve riskli gözlere diod lazer uygulanarak 36 ay takip edilmiştir. Profilaktik lazer tedavisi yapılan druzenli gözlerde KNV gelişiminin daha yüksek oranda saptanılması üzerine profilaktik diod lazer tedavisinin uygulanmaması önerilmiştir (116).

1.7.2.2. RADYOTERAPİ

Anjiojenez ve fibroblastik proliferasyonu, hızlı bölünen hücrelerde DNA hasarı oluşturarak, inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'ye bağlı KNV gelişimini engelleyeceği düşünülmüş ve kullanımı önerilmiştir. Eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapi şeklinde iki teknik uygulama mevcuttur. Eksternal radyoterapi toplam 10-15 Gy uygulanır ve toksisiteyi azaltmak için 2-4 Gy olacak şekilde 4-6 seansta yapılır. 10 Gy altında fotoreseptör ve 20 Gy altında RPE hasarı yapmadığı ve dozun fraksiyonlara bölünmesi durumunda toksisitenin azalır, bölünen hücreler üzerinde DNA hasarı etkisinin devam ettiği bulunmuştur (117). Radyasyon tedavilerinin KNV regresyonu ve görsel prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı yararı gösterilememiştir. FDT öncesinde, MPS grubu lazer kriterlerine uymayan, özellikle subfoveal okült KNV için kullanılan radyoterapi, potansiyel tehlikeleri, tedavi şemalarının ve takip kriterlerinin tam olarak oturmamasının yanı sıra uzun dönem etkinliğinin tam olarak gösterilememesi nedeniyle güncelliğini yitirmiştir (117,118). Son dönemde vitrektomi cerrahisi esnasında KNV üzerine direkt olarak uygulanabilen ve bu nedenle potansiyel sistemik yan etkilerinden kaçılabilen lokal radyoterapi seçeneklerinin uzun dönem etkinlikleri ve güvenilirlikleri çalışılması ve kombinasyon tedavilerinde antifibrotik etkinliklerinden yararlanılması gündemdedir (119-121).

1.7.2.3. TRANSPUPİLLER TERMOTERAPİ (TTT)

Transpupiller termoterapi (TTT), düşük retinal irradyans, geniş spot çaplı, uzun atımlı, infrared diod laser uygulamasıdır. TTT tıpkı radyoterapi gibi öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir (122). Termoterapide doku yüksek derecelere (45-65°C) ısıtılarak geri dönüşümsüz hasar ortaya çıkartılır. Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik diod lazer topikal anestesisi uygulandıktan sonra uygun bir kontakt lens vasıtası ile 3 mm civarında spot büyüklüğü ve 800 mW altında bir enerji dozunda göze uygulanır. 1 dakikalık tedavi sürecinde diod lazer tarafından sağlanan enerji RPE ve koroid melanositlerindeki melanin pigmentince termal enerjiye dönüştürülerek çevre dokularda ısı artışına neden olarak sitotoksik serbest radikallerin salınımını ve neovasküler alanda intravasküler trombozisi uyarır. Neovasküler damarlarda oklüzyon, apoptozis ve anjiyonezisin hipertermik inhibisyonu ile nihai etkilerini oluşturur. Ksantofil ve hemoglobin tarafından az absorbe edilmesi hemorajilerden kolay geçişini ve retina sinir lifi tabakasında minimal hasar oluşturmasını sağlar. Göz içi basıncı, yüksek miyopi, tedavi esnasında lensin bastırılması ve spot büyüklüğüne göre lazer gücü değişmektedir. Bu nedenle maküla dışında bir alanda öncelikle denenerek eşik doz saptanmalıdır. Eşik doz belirlenmeden yapılan uygulamalarda, görünür lezyon oluştuktan sonra tedavinin kesilmesi fibrozisi arttırır.

TTT ile mevcut görme keskinliğini koruduğunu gösteren yayınlar olsa da tedavinin doğal gidişe olan üstünlüğü bulunamamıştır. Çalışmalarda daha çok okült tip KNV tedavisinde başarılı bulunmasına karşın, özellikle FDT uygulamalarının yaygınlaşması ile hemen hemen kullanımı bırakılmıştır (123-125).

1.7.2.4. FOTODİNAMİK TEDAVİ (FDT)

FDT, toksik olmayan, ışığa duyarlı bir kimyasal maddenin intravenöz olarak verilmesini takiben hedef dokuda termal etkisi olmayan, düşük enerjili bir diod lazerle uyarılması ve çevre dokulara zarar vermeden lokal olarak serbest oksijen-hidroksil radikalleri oluşumuna bağlı vasküler endotel hasarı, tromboz ve obstrüksiyon meydana getirerek hedef dokunun tahrip edilmesi esasına dayanan bir tedavi tekniğidir. Işığa duyarlı maddenin vücuda verilmesinin ardından hedef dokuda birikimi ve fotokimyasal etki oluşumu için hedef bölgede maddenin ışık yardımıyla aktiveleştirilmesi tedavinin iki ana basamağıdır.

İlk olarak 1900 yılında Rabb, akridin turuncusunun ışık ile reaksiyona girerek sitotoksik etki oluşturduğunu gözlemlemiştir. Von Tappeiner ve Jodbauer, oluşan bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstererek **'fotodinamik etki'** adını vermişlerdir.

1913 yılında fareler üzerinde yaptığı çalışmada Meyer-Betz hematoporfirin türevlerinin tümör tedavisinde kullanılabileceğini bildirmiştir. Modern FDT, 1960'da Lipson ve Blade'in hematoporfirin derivesini elde etmesinin ardından, 1970'lerde yapılan deneysel çalışmalarda hayvan tümörlerinde intravenöz kullanımda başarılı sonuçlar bildirmesi ile başlamıştır. Daha sonra bu teknik gastrointestinal sistem, baş ve boyun, akciğer, mesane, beyin, uterus ve deri kanserlerinde birçok klinik çalışmada kullanılmıştır (126-128).

1984 yılında Packer'in hematoporfirin türevlerini kullanarak eksperimental iris neovaskülarizasyonunda regresyonu bildirmelerinden sonra, FDT oftalmolojide kullanıma girmiştir. Bu dönem içerisinde çeşitli hayvan deneylerinde kornea, iris ve koroid neovaskülarizasyonlarının gerilediği gösterilmesine rağmen, fotosensitizer kimyasallardaki yetersizlikler nedeniyle klinik uygulamalara geçilememiştir. Özellikle 1990'lı yıllarda geliştirilen ışığa duyarlı ikinci kuşak ilaçlar sayesinde FDT'de önemli gelişmeler elde edilmiştir (126-133).

1.7.2.4.1. FDT'DE KULLANILAN IŞIĞA DUYARLI İLAÇLAR

1.7.2.4.1.1. BİRİNCİ KUŞAK IŞIĞA DUYARLI İLAÇLAR

FDT ile yapılan ilk çalışmalarda ışığa duyarlı bu grup ilaçların ilk örneği olan hematoporfirin türevi (HPD) kullanılmıştır. Daha sonra '**Fotosan**' adı ile piyasaya sürülen HPD, 1966 yılında Lipson tarafından başarıyla kullanılmıştır. 1993 yılında ise Dougherty dihematoporfirin eterleri olan porfimer sodyumu tedavide kullanmışlardır. Bu ajan da sonraları '**Fotofrin**' adıyla piyasaya verilmiş olup, halen Amerika ve Avrupa'da çeşitli solid organ tümörlerinde kullanımı bulunmaktadır. Birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların ışık absorpsiyonunun düşük olması, istenilen hedef doku selektivitesi ve penetrasyonuna ulaşamaması, plazma yarı ömürlerinin uzun olmasına bağlı doku toksisitesi ve deride ışığa karşı uzun süren duyarlılık artışı oluşturmaları nedeniyle ikinci kuşak ilaçlar çıkarılmıştır (101,134,135).

1.7.2.4.1.2. İKİNCİ KUŞAK IŞIĞA DUYARLI İLAÇLAR

İkinci kuşak fotosensitizer ilaçlar vücutta ve özellikle deride daha az yan etki oluşturması, daha güçlü ve güvenilir FDT'ye imkan sağlaması amacıyla üretilmişlerdir. Bu grup ilaçların çoğunun yapısında tetrapirrol halkası bulunur. Bu grubun rose bengal, kloroalüminyum sulfanat fitolosiyenin, bakterioklorin-A gibi bazı üyeleri oluşturdukları özellikle nörolojik kökenli bazı komplikasyonlar nedeniyle deneysel kullanımdan klinik kullanıma geçememişlerdir. KNV'de üzerinde en fazla klinik deney yapılan ikinci kuşak ajanlar Tin etil etiopurpurin (SnET2, Purlitin), Lutetium teksafirin (Lutex, Moteksafin Lutetium, Optrin), ATX-S 10 (Na), Mono-L-aspartil klorin e6 (NPe6), Kloro-alüminyum

sulfanat fitalosiyenin (A1PcS4) ve Benzoporfirin türevi monoasit (BPD-MA, Verteporfin) olup aralarında sadece verteporfin FDA onayı almıştır (101,129,130).

1.7.2.4.1.2.1. VERTEPORFİN

Verteporfin (Benzoporfirin derivativ monoasit, BPD-MA) porfirin türevi ikinci kuşak yüksek fotosensitizan bir ilaç olup iki regioisomerin 1:1 oranında birleşiminden oluşan bir moleküldür. Formülü $C_{41}H_{42}N_4O_8$ olup molekül ağırlığı 718.81'dir (130). Lipofilik bir molekül olduğundan plazmadaki çözünürlüğünü ve hedef dokulara penetrasyonunu arttırmak amacıyla lipid tabanlı olarak formüle edilmiştir (136-141).

Verteporfin birkaç piki olan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. İlacın en kuvvetli absorpsiyonu oksihemoglobinin de absorpsiyon piki yaptığı 400 nm dalga boyundadır. Bu nedenle maksimum absorpsiyon yaptığı bu dalga boyu klinik amaçlı kullanılmaz. İlaç, oksihemoglobin için absorpsiyon özelliği olmayan ve ince bir tabaka halinde koroid neovasküler lezyonların önünde yer alabilen kan, sıvı, melanin veya fibrotik dokuyu geçebilen, sitotoksik etki potansiyeli ve derin dokulara penetrasyon özelliği yüksek olan 689 nm dalga boyundaki ışığı verimli şekilde absorbe eder. Verteporfin kullanılarak yapılan FDT için en etkili ışık kaynağı 689 ± 3 nm dalga boyunda çalışabilen non-termal diod lazerdir (139).

0.5-2 mg/kg dozda intravenöz uygulamada ilacın yarılanma ömrü 5-6 saat kadar olmakta ve yaklaşık 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır. Vücuttan kısa sürede atılımı ışığa karşı aşırı duyarlılık süresinin azalmasını sağlar. Lipofilik yapısından dolayı verteporfin, yüksek mitojenik kapasiteye sahip hücrelerce hızlı bir şekilde intrasellüler ortama alınır. İn vivo çalışmalar, artmış hücre aktivitesinden dolayı verteporfinin neovasküler endotel hücreleri tarafından hızlı ve selektif bir şekilde alındığını göstermiştir. Dolaşımda verteporfinin düşük ağırlıklı lipoproteinlere (LDL) bağlanması sonucu oluşan LDL-verteporfin kompleksi, hücre yüzeyinde yer alan LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla intrasellüler ortama geçer. LDL-verteporfin kompleksi diğer dokulara nazaran LDL reseptör üretiminin artmış olduğu, hızlı proliferasyona uğrayan endotel hücrelerinde çok daha yoğun bir şekilde tutulur. Özellikle yüksek mitojenik faaliyetlerinden ötürü neovasküler yapıların endotel hücrelerinde belirgin birikim olur. Verteporfinin selektif etkisinden sorumlu bu durum, çevre sağlıklı dokunun belirgin zarar görmemesini de açıklamaktadır. Oküler yapılardan yüksek lipid konsantrasyonları nedeniyle RPE, fotoreseptörler ve koroid dokusunda hızlıca biriken verteporfin, kornea, lens ve vitreus gibi avasküler yapılarda depolanmaz (139-141). Metabolizması büyük oranda karaciğerde gerçekleşirken, az bir kısmı esteraz enzimleriyle plazmada olur.

Eliminasyon temel olarak safra yolu ileyken verilen dozun %0.01'den azı idrarda bulunur. Bilinen belirgin bir ilaç etkileşimi bulunmamakla birlikte tetrasiklin, fenotiazinler, tiazid grubu diüretikler ve sülfonamidlerle kullanımında dikkat edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri, polimiksin-B ve radyasyon tedavisi ilacın neovasküler hücrelerce tutulumunu arttırabilirken, dimetil sülfoksid, β karoten, etanol ve mannitol serbest oksijen radikallerini azaltarak etkinliğini azaltabilir. Ayrıca pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar, vazokonstrüksiyon ve trombosit aggregasyonunda etkili tromboksan-A₂ inhibitörlerinin kullanımı da FDT başarısında etkili olabilir. İlaç, aktif hepatit ya da önemli bir karaciğer hastalığı, porfiri ya da diğer porfirin duyarlılığı durumları ile hamile ve emziren kadınlara uygulanmamalıdır (141).

1.7.2.4.2. FDT'NİN ETKİ MEKANİZMASI

Işık dokularda termal, mekanik ve kimyasal etkileri ile destrüksiyon yaratabilir. FDT fotokimyasal olaylar sonucu görülen bir yıkım sürecidir. Hedef bölgedeki hücreler tarafından depolanan fotosensitizan ilaç ışık enerjisine maruz bırakıldığında bir takım fiziksel enerji dağılımlarına uğrayarak enerji seviyesini yükseltir. Işığı absorbe eden ilaç tekil (S₀) durumundan uyarılmış tekil (S₁) duruma geçer. Daha sonraki basamakta moleküler elektron seviyelerinde çaprazlaşmalar sonucunda ışığa duyarlı ilaç uyarılmış tekil (S₁) durumdan uyarılmış üçlü (T₁) durumuna geçer. T₁ ya direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak (Tip I mekanizma) ya da enerjisini uyarılmamış oksijene (³O₂) transfer ederek (Tip II mekanizma) fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Enerjinin gerek aktive olmuş ilaçtan moleküler oksijene transferi, gerekse diğer moleküllere transferi ile ortaya çıkan uyarılmış tekil oksijen, süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller nükleik asitler, enzimler ve hücre zarlarını hedef alarak FDT 'deki doku tahribatını sağlar. Çoğunlukla her iki mekanizma da beraber ilerlerken, FDT'deki doku tahribatından daha çok tip II mekanizma sorumludur. Her iki mekanizmanın da ortaya çıkabilmesi için hedef dokuda yeterli miktarda oksijen bulunması gerekmektedir (101,129,133,142,143).

FDT hücre ve doku hasarından üç temel mekanizma aracılığı ile sorumludur. Bunlar hücresel, vasküler ve immünolojik mekanizmalardır. Verteporfin ile yapılan FDT'de vasküler mekanizma daha baskın olmakla beraber, hem hücresel hem de immünolojik mekanizmaların rol aldığı, vasküler oklüzyona giden yoldaki ilk basamak endotel tahribatıdır (101,133). Hücresel mekanizmanın neden olduğu endotel hasarı genellikle tekil oksijen ve hücre membranı ile reaksiyona girebilen diğer aktif ürünler aracılığıyla. Tekil oksijenin çok kısa olan yarı ömrü nedeniyle çevre dokular etkilenmeden hücresel hasarlanma tamamlanır. Endotel hasarı, hücre iskelet yapısındaki

bozulmaya bağı endotel hücrelerinde büzülmeye ve intersellüler aralıkların açılması sonucunda subendotelyal bazal membranın meydana çıkmasına, başta tromboksan olmak üzere çeşitli vazoaktif ajanlar ve pıhtılaşma faktörlerinin salgılanmasına, vasküler geçirgenliğin artmasına ve hasarlı dokuya polimorf nüveli lökositlerin göçüne neden olur. Tüm bu faktörlere bağı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun artması ile vasküler trombus oluşur. Hedef dokuda histamin, tromboksan, tümör nekroz faktörü- α gibi vazoaktif ürünlerin salınımına bağı oluşan vazokonstrüksiyon ve artmış permeabilite sonucu doku hipoksisi ve ardından vasküler oklüzyon gelişir (133,143).

FDT ayrıca Langerhans ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin etkinliğini azaltarak immunosüpresyon yaparken, interlökin-1B, interlökin-2, tümör nekroz faktörü- α gibi sitokinlerin salınımını arttırarak immunojenik yanıtlarda artışa sebep olmaktadır (143).

1.7.2.4.3. FDT UYGULAMA PROTOKOLÜ

1.7.2.4.3.1. OLGU SEÇİM KRİTERLERİ

Verteporfin ile FDT başta YBMD olmak üzere KNV oluşumu ile seyreden tüm hastalıklarda endikedir. Ayrıca literatürde randomize olmayan birçok çalışmada anjioid streaks, posterior üveit, kronik santral seröz retinopati, toksoplazmozis, bazı koroidal tümöral oluşumlar, Stargardt hastalığı gibi bazı herediter durumlar ve idiopatik olgularda FDT ile ümit verici sonuçlar alındığı bildirilmiştir. YBMD için subfoveal ve jukstafoveal yerleşimli KNV'lerde etkili bulunurken, ektrafoveal lezyonların tedavisinde lazer fotokoagülasyon halen ilk seçenektir (27-30,144,145).

1999 yılında yayınlanan TAP çalışması sonuçlarına göre, baskın veya minimal klasik tip subfoveal KNV'li, düzeltilmiş EİGK 20/200-20/40 arasında ve lezyonun en büyük çapı 5400 μ m'den küçük olan gözlerde verteporfin ile yapılan FDT'ye bağı olarak, baskın klasik KNV'li grupta şiddetli ve hafif görme kaybı riskinin plasebo kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş olmasına karşın, minimal klasik KNV'li grupta plasebo kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. TAP çalışmasında verteporfin ile FDT subfoveal baskın klasik tip KNV olan lezyonlarda önerilmiştir (27,146-149). 2001 yılında yayınlanan VIP çalışmasında (28) saf okült tip subfoveal KNV'li gözlerde iki yıllık takip sonucunda, özellikle 4 MPS disk alanından küçük lezyonu olan, son üç ayda hastalıkta progresyon gözlenen ve EİGK 20/50'den az olan hastalarda verteporfin ile yapılan FDT daha etkin bulunmuştur. Lezyon boyutu 4 MPS disk alanından büyük olan hastalara ancak görme keskinliği 20/50'den düşük olduğu zaman verteporfin

ile FDT önesi getirilmiştir (28,150,151). 2005 yılında yayınlanan VIM çalışmasında ise, verteporfin ile FDT uygulanan, düzeltilmiş EİGK 20/250'nin üzerinde ve lezyonu 6 MPS disk alanından küçük olan hastalarda plasebo kontrol grubuna göre görme kaybı riskinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (30).

Hasta yaşının ileri olması, sistemik arteriyel hipertansiyon varlığı, diğer retinal vasküler hastalıkların mevcudiyeti, subfoveal KNV'nin optik sinir komşuluğunda olması tedavi için kontraendikasyon teşkil etmez. Preklinik çalışmalarda verteporfin tedavisinin disk damarlarına da harabiyet verebileceği gösterildiğinden, tedavi esnasında optik sinire 200 µm'den daha fazla yaklaşılmaması önerilmektedir (152).

1.7.2.4.3.2. FDT UYGULAMA TEKNİĞİ

15 mg verteporfin (Visudyne) 7cc steril su ile dilüe edilerek, 2mg/ml solüsyon şekline getirilir. Hastanın boy ve kilosundan mevcut cetveller yardımıyla vücut yüzey alanı (VYA) hesabı yapılır ve gereken ilaç dozu 6 mg/m² olacak şekilde hesaplanır. Gerekli ilaç dozu flakon içinden çekilerek, 30ml'e tamamlanincaya kadar %5 dekstroz ile seyreltilir. Hazırlanan 30 ml'lik son hacim, özel bir infüzyon seti ile daha önce hazırlanan intravenöz yola (tercihen antekübital ven) bağlanır. İnfüzyon pompası ile hazırlanan ilaç 10 dakika içinde (3ml/dk) vücuda verilir. Laser cihazının geri sayımı ve infüzyon pompasının kronometresi aynı anda başlatılır. İnfüzyon bittikten sonra lazer cihazı 5 dakika daha geri sayar ki bu sürede hasta laser biyomikroskopuna alınır. Uygulanacak lazer spot çapı FA'daki en geniş lezyon çapına 1000µm eklenerek hesaplanır. İnfüzyonun başlamasından itibaren 15 dakika sonra maküler kontakt lens kullanılarak 689 nm dalga boyunda non-termal diod laser ışını, 600 mW/cm² güç, 50 J/cm² dozda 83 sn süre lezyon bölgesine uygulanır.

Erken laser uygulamalarının verteporfinin plazma yüksekliği nedeniyle retina ve büyük koroid damarlarında hasara neden olduğu, geç laser uygulamalarının ise plazma seviyesinde azalmaya bağlı olarak, etkisinin düştüğü gösterilmiştir (130). Hastalara 48 saat boyunca doğrudan güneş ışığı ve parlak halojenli ışığa maruz kalmamaları önerilir. Tedavi sonrası koruyucu özel gözlük verilir, eve dönerken vücutlarını ve özellikle infüzyonun verilme bölgesi ışıktan koruyacak şekilde giyinmeleri, eldiven ve şapka takmaları önerilir.

1.7.2.4.3.3. TEDAVİ SONRASI İZLEM VE YAN ETKİLERİ

Tedavi uygulanan hastaların en az 3 ay içerisinde FA ve OKT'yi içeren detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmalıdır. Ardısıra yapılan 2 kontrolde FA'da sızıntı, OKT'de belirgin subretinal sıvı yoksa kontrol sıklığı 6 aya açılabilir. EİGK'de azalma ile birlikte FA'da lezyonun ilk boyutunun yarısından fazlasında sızıntı ve OKT'de retina içi ya da

altında yeni sıvı kolleksiyonu saptanırsa, TAP ve VIP kriterlerine uygun olan nüks lezyonlara tekrar verteporfin ile FDT yapılmalıdır.

Verteporfin ile FDT'ye bağlı bazı sistemik ve oküler yan etkilerin yanı sıra sırt ağrısı ve fotosensitivite reaksiyonları da bildirilmiş olup, bu yan etkiler genellikle geçici niteliktedir. Tekrarlayan tedavilerde ilacın yan etkisinde artış ya da birikim etkisi gösterilememiştir. TAP ve VIP çalışmalarında %1-5 oranında geçici sistemik yan etkilere rastlanmıştır. Bunlar baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare, ağız kuruluğu, nefes darlığı, baş dönmesi, hiperestezi ve parestezi olup tedavi uygulamasını durdurmaya gerektirmezler. Oküler komplikasyonlar incelendiğinde, tedavi sonrası 7 günlük süre içinde görme keskinliğinde 4 sıra ve üzerinde düşüş olarak tariflenebilecek ciddi görme azalması olguların %1.8'inde saptanırken, geçici görme şikayetleri %17 olguda izlenmiştir. Nadiren oküler komplikasyonlar arasında subretinal veya vitre içi kanama, RPE yırtığı, uzamış koroidal hipoperfüzyon da sayılabilir. Ayrıca sırt ağrısı %2.5, allerjik reaksiyon %2, enjeksiyon yeri reaksiyonu %15.9 ve fotosensitivite %3.5 oranlarında bildirilmektedir (145-151).

1.7.2.4.4. DÜŞÜK DOZDA FDT UYGULAMALARI

Histopatolojik çalışmalar ile verteporfin kullanılarak yapılan FDT uygulamalarında normal koryokapillaris dokusunda da meydana gelen fotodinamik oklüzyon sonucunda çevre RPE tabakasında minimal düzeyde hasar olduğu ve bu etkinin uygulanan ışık dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir (30-35). Son dönemde ortaya çıkan düşük doz FDT uygulamalarının erken dönem sonuçları, tam doz FDT uygulamalarına benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir ancak düşük doz FDT uygulamaları henüz klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır. YBMD hastalarında yapılan az sayıda çalışmada 3 mg/m²'lik verteporfin infüzyon dozu kullanılmış veya uygulanan lazer parametrelerinde değişikliklere gidilmiştir. Çeşitli çalışmalarda lazer dozunda 50 J/cm²'den 40 J/cm² ya da 25 J/cm²'ye azaltım, lazer gücünde 600 mW/cm²'den 300 mW/cm²'ye azaltım ve uygulanma süresinde 83 saniyeden 70 ya da 42 saniyeye azaltımların tedavi başarısı, standart parametreler kullanılarak uygulanan FDT sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hatta verteporfin ile düşük dozda FDT uygulamalarının neovasküler dokuda tam doz uygulamalara nazaran daha etkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (33,34,153).

1.7.2.5. ANTİ-ANJİOJENİK TEDAVİLER

1.7.2.5.1. STEROİDLER VE DİĞER İMMUNOMODÜLATÖRLER

1.7.2.5.1.1. İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON ASETONİD (İVTA)

Steroidler, enflamasyon baskılayıcı özellikleri ve formülasyonlarında yer alan 17 karbonlu pregnan çekirdeğinin yapısı nedeniyle antianjiojenik etkilidirler. Orta-uzun etki süreli sentetik bir steroid olan triamsinolon asetonid de anti-enflamatuar, anti-proliferatif, anti-ödematöz ve anti-anjiojenik etkiye sahiptir. İVTA'ya bağlı bu etkiler primer olarak vitreus içinde VEGF düzeyini azalması ile ilgilidir. Literatürde çeşitli intravitreal uygulama dozlarının denendiği yayınlar olmakla birlikte, genellikle kabul gören dozu 4 mg/0.1 cc'dir. Bu dozda intravitreal yarı ömrü ortalama 18.6 gün olup, bu süre 3 aya kadar uzayabilmektedir. Verilen dozla birlikte, yaşlanmaya bağlı vitreus likefaksiyonu ya da önceki vitrektomi öyküsü yarı ömrünü etkilemektedir (44,45).

YBMD tedavisinde 1995 yılında ilk olarak kullanılıp başarılı sonuçları bildirildikten sonra yapılan daha geniş kapsamlı prospektif, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda YBMD hastalarında İVTA uygulanması ile erken dönemde kontrol grubuna göre belirgin anatomik ve fonksiyonel başarı sağlandığı bildirilmiştir. Ancak takiplerde 6 aydan sonra kontrol grubu ile çalışma grubu arasındaki fark kapanmakta olup, bu eğilim İVTA'nın intravitreal yarı ömrüne bağlanmış ve bu süreden sonra ilave uygulamaların planlanabileceği bildirilmiştir (1,17,32,41-45,90,91,115,153-156). Son yıllarda FDT tarafından tetiklenen enflamatuar reaksiyonu ve VEGF üretimine bağlı anjiojenezisi inhibe etmek için YBMD'de araştırılan kombinasyon tedavilerine İVTA eklenmesi gündemdedir. İVTA'ya bağlı erken dönemde olguların yaklaşık 1/3'ünde görülebilen ve çoğunlukla geriye dönebilen göz içi basınç artışının yanı sıra artan lens kesafeti ve nadiren görülen regmatojen retina dekolmanı, enfeksiyöz veya steril endoftalmi, lens hasarı ve intravitreal hemoraji gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (1,45,155,156).

1.7.2.5.1.2. ANEKORTAV ASETAT

Kortizol asetatın kimyasal yapısındaki 11-β hidroksil grubunun yerine C9-11 çift halka yapısının eklenmesi ile mineralekortikoid ve glukokortikoid etkisi bastırılıp anjiostatik etkinliği ön plana çıkarılmış anjiostatik kortizendir. Antianjiojenik etkisi asıl olarak plazminojen aktivatör inhibitör-1 sentezini arttırmasıyla ilgiliyken, VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi anjiojenik mediyatörleri baskıladığı da bilinmektedir. Uygulama 15 mg dozunda, 6 aylık aralıklarla ve özel olarak hazırlanmış subtenon kanül ile

lokal anestezi altında posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde yapılır (157-160).

Baskın klasik tip KNV'li hastalarda anekortav asetat üç ayrı dozda (3 mg, 15 mg veya 30 mg) uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Oniki ay sonunda 15 mg anekortav asetat uygulanan grupta kontrol grubuna göre EİGK daha yüksek bulunmuştur. Altı aylık aralıklarla 15 mg anekortav asetat tedavisini FDT ile karşılaştıran bir çalışmada, 12 ay sonunda her iki grup arasında görme stabilizasyonu açısından fark saptanmamıştır ve anekortav asetatın FDT'ye alternatif olabileceği düşünülmüştür (157-160).

1.7.2.5.1.3. SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2) İNHİBİTÖRLERİ

Spesifik COX-2 inhibitörlerinin prostoglandin E2 üretimini baskılayarak yeni damar oluşumunu baskılayabileceği düşünülmüş ancak deneysel olarak oluşturulan KNV'lerde belirgin etkisi gösterilememiştir (161).

1.7.2.5.1.4. ALFA İNTERFERON

İnterferon, endotel hücresi çoğalması ve göçünü engelleyerek antivaskülojenik etki gösterir. YBMD tedavisinde etkisinin araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada 1.5 milyon, 3 milyon ve 6 milyon IU cilt altı interferon- α_{2a} verilen olgularda bir yıl sonunda kontrol grubuna nazaran görme keskinliklerinde daha ciddi azalmaların saptanması ile KNV tedavisinde yeri olmadığı sonucuna varılmıştır (162).

1.7.2.5.1.5. İNTRAVİTREAL ANTI-TNF AJAN (İNFLİKSİMAB)

Anti-TNF ajanlardan infliksimab (Remicade) ve adalimumab (Humira) TNF monoklonal antikoru iken, etenercept (Enbrel) çözünebilir TNF reseptörüdür. Monoklonal antikolar, özellikle persistan üveitlerde sistemik olarak kullanıma girmiştir. Son yıllarda lokal etki için seçilmiş vakalarda intravitreal adalimumab enjeksiyonları da noninfeksiyöz üveitik olgularda kullanıma girmektedir (163,164). YBMD tedavisinde ise, deneysel çalışmaları tamamlanan ve etkinliği gösterilen intravitreal infliksimab uygulamaları denenmekte ve literatüre olgu bildirimleri şeklinde girmektedir. Hayvan çalışmalarına göre 5 mg/0.05 ml dozunun üzerindeki uygulamalarda geçici retinal toksisite saptandığından, klinik uygulamalarda 1 ya da 2 mg/0.05 ml dozda tedaviler tercih edilmektedir. Az sayıdaki olgu bildirimlerinde etkin olduğu gösterilmiş ancak geçici etkileri nedeniyle ilave enjeksiyonlar gerektirdiği bildirilmiştir (165).

1.7.2.5.2. İNTRAVİTREAL VEGF İNHİBİTÖRÜ UYGULAMALARI

VEGF ailesinin en etkili üyesi olan VEGF-A'nın bir izoformu olan VEGF₁₆₅'in, kan-retina bariyerinin bozulmasında ve patolojik intraoküler neovaskülarizasyonda temel

rol oynadığının saptanması ile anti-VEGF ajanlar, YBMD'nin güncel tedavisinde monoterapide ve kombinasyon rejimleri içerisinde kullanılmaya başlanmıştır.

1.7.2.5.2.1. APTAMERLER

Kelime anlamı uyan kısım olan aptamer, hedef proteine çok yüksek afiniteyle bağlanabilen, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş RNA veya DNA oligonükleotidleri olarak tanımlanabilir.

1.7.2.5.2.1.1. PEGABTANİB SODYUM (MACUGEN)

Pegaptanib sodyum, polietilen glikol molekülüne bağlı bir ribonükleik asit aptameri olup sadece VEGF₁₆₅'e bağlanabilmektedir. Molekül ağırlığı yaklaşık 50 kD, osmolalitesi 280-360 mOsm/kg ve pH'sı 6-7 arasındadır. Oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. 12 MPS disk alanından küçük subfoveal KNV'li 1208 YBMD hastasını içeren iki eş zamanlı, randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli VISION çalışmasında, olgulara üç değişik dozda (0.3mg, 1mg veya 3mg) ve 6 hafta arayla 48 hafta boyunca intravitreal pegaptanib sodyum uygulamaları yapılmış ve plasebo kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki seçilmiş baskın klasik lezyonlara enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce FDT uygulanmıştır. 54 haftalık takip sonunda pegaptanib tedavisi uygulanan tüm gruplarda 3 sıradan daha az kayıp kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve 0.3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüştür. 3 mg pegaptanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %70 ve %55 olarak bulunmuştur. En az bir harflik görme artışı çalışma grubunda %33, kontrol grubunda ise %23 oranında saptanmıştır. 54. haftadan sonra 0.3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegaptanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegaptanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0.3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0.3 mg pegaptanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda görme stabil iken, kontrol grubunda bu oran %45 olarak bulunmuştur (39,40). Son yıllarda yayınlanan bir çok çalışmada YBMD tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (1,19,38-40,166-168). 2008 yılında Bennett ve ark. (168), intravitreal moksifloksasin ile kombine pegaptanib tedavisinin eksüdatif hastalığın tedavisinde daha etkin olduğunu bildirmiştir.

Pegaptanib sodyumun erken lezyon tedavisindeki yerini belirlemek amacıyla planlanan PERSPECTIVES çalışmasının nisan 2010 yılında sonuçlanması beklenmektedir.

1.7.2.5.2.2. KÜÇÜK ENGELLEYİCİ RNA (siRNA)

Küçük engelleyici RNA'lar uzun DNA'lardan ribonükleaz 3 yardımıyla oluşturulan 21 ve 22 nükleotidli çift sarmallı oluşumlardır. Özgün genler susturularak bunların kodladığı proteinlerin üretimi engellenir. İlk defa Fire ve Mello tarafından 1998'de etkinliği gösterilen siRNA ile pek çok mRNA kopyası engellenebileceğinden gelecek vaad eden bir tedavi modalitesi olduğu düşünülmektedir (169). VEGF üretimini baskılamak için intravitreal olarak üç ayrı dozda verilen siRNA'nın, hayvan çalışmalarında KNV'yi engellemesi üzerine klinik çalışmalarına geçilmiştir. İntrasellüler VEGF-A üretimini önlemeye yönelik Cand5 (Bevasiranib) ile ilgili ilk çalışmalar Reich ve ark. (170) ile Tolentino ve ark. (171) tarafından yapılmıştır. 2006'da yayınlanan randomize, çift kör, çok merkezi CARE çalışmasında beklenen sonuçlar çıkmamasına rağmen, gerek bevasiranib gerekse de yeni bir molekül olan VEGFR üretimini önlemeye yönelik siRNA-027 ile çalışmalar sürdürülmektedir (170-173).

1.7.2.5.2.3. MONOKLONAL ANTİKORLAR

1.7.2.5.2.3.1. BEVACİZUMAB (ALTUZAN)

VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif olan tüm izoformlarını inhibe eden, rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile fareden üretilmiş monoklonal antikordur. FDA tarafından göz hastalıkları için kullanımı ruhsatlandırılmamış, aslında metastatik kolon kanserlerinde kullanım onayı alınmış bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 150 kD ve yarı ömrü 17-21 gün olup 2 adet antijen bağlayıcı bölgesi bulunmaktadır (174). Önceleri molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya penetre olamayacağı düşünülerek sistemik kullanılmış ancak yan etki olarak hipertansiyon, proteinüri, serebral ve myokardiyal infarktüs gibi tromboembolik olayların görülmesi üzerine kullanımı sınırlamıştır (175). Birçok çalışmada intravitreal bevacizumab uygulaması sonrası vitreus ve retinadaki VEGF inhibisyonunun KNV'nin gerilemesinde etkili olduğu gösterilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Spaide ve ark. (176), Avery ve ark. (177) ile Emerson ve ark. (178) yaptıkları çalışmalarda bevacizumabın YBMD tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Dhalla ve ark. (43) ile Augustin ve ark. (17) YBMD tedavisinde bevacizumabın FDT ve intravitreal steroid enjeksiyonları ile kombinasyonlarını çalışmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. İntravitreal uygulama sonrası enflamasyon artışı, santral retinal arter oklüzyonu, RPE rüptürü ve akut görme kaybı gibi oküler yan etkiler yanında hipertansiyon, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, derin ven trombozu ve ölüm gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir (179).

1.7.2.5.2.3.2. RANİBİZUMAB (LUCENTIS)

Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF'e karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde Fab fragmanıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden ranibizumab rekombinant, hümanize edilmiş bir antikordur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve sonuç olarak kompleman aracılıklı immun yanıtların oluşmayacağı düşünülmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, YBMD tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (180).

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için birçok randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. 2006 yılında yayınlanan MARINA çalışmasında 176 minimal klasik veya okült tip KNV'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg'lık dozları ile sham enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52.9 bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0.3 mg ve 0.5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrollerde sırası ile %26, %33 ve %3.8 olarak saptanmıştır (181). MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç EİGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır. Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları, FDT monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda 3 sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile %94, %96 ve %64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0.3 mg ve 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (182). Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bir indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir (183).

Baskın klasik tip KNV'li olguların dahil edildiği FOCUS çalışmasında, FDT monoterapisi ile FDT-ranibizumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve bir yıl sonunda monoterapiye oranla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (183). Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastaların verileri, ANCHOR çalışmasında ranibizumab monoterapisi alanlarla kıyaslandığında ise belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (184). MARINA ve ANCHOR çalışmalarında oküler ve sistemik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (181,182).

1.7.2.5.3. VEGFR İNHİBİTÖRÜ UYGULAMALARI

1.7.2.5.3.1. VEGF KAPANI (VEGF TRAP)

VEGFR-1 ve VEGFR-2 antijen bağlayan kısımlarıyla immunglobulin Fc parçasının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteini olup tüm VEGF izoformlarını bağlayabilmektedir. Eklenen Fc parçası ile molekülün yarı ömrü uzatılmıştır. Subkutan ya da tek doz intravitreal enjeksiyonlarla farelerde deneysel KNV'de başarı saptanmış ve klinik çalışmalarına (CLEAR) başlanmıştır (186). Sonuç olarak iyi tolere edilen maksimum VEGF-trap (Regeneron) dozu 1 mg/kg olarak bulunmuş ve bu dozda ilacın etkisinin yaklaşık 2 hafta sürdüğü gösterilmiştir. Görülen ciddi sistemik yan etkiler nedeniyle emniyeti sorgulanan ilacın, sistemik kullanımından çok lokal olarak intravitreal uygulamasına yönelik çalışmalara geçilmiştir (160,173,186-188).

1.7.2.5.3.2. TİROZİN KİNAZ RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ

Tüm VEGF reseptör alt tiplerini, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini ve c-Kit reseptörlerini inhibe edebilen tirozin kinaz inhibitörleri, ATP-kompetatif inhibisyon yapabilen küçük, organik moleküller olup, VEGF reseptörlerinin hücre içine uzanan kinaz parçalarına bağlanarak anjiyogenez ve lenfanjiyogenezini bloke eder. Daha küçük molekül ağırlıklı ajanların geliştirilmesiyle, hücre içi ve hücreler arası dağılımları arttırılmaya ve intravitreal yarı ömürleri uzatılmaya çalışılmaktadır. Özellikle Vatalanib (PTK787) ve AG-013958 isimli ajanlar ile deneysel hayvan çalışmaları planlanarak etkinliklerinin belirlenmesinin ardından, faz I klinik çalışmalarına geçilmiştir (189).

1.7.2.5.4. HÜCRE İÇİ SİNYAL BLOKÖRLERİ

1.7.2.5.4.1. NİTRİK OKSİT SENTETAZ (NOS) İNHİBİTÖRLERİ

Hayvan çalışmalarında üç NOS izoformunu da inhibe eden N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA), KNV gelişimini engellemede etkili bulunmuş olup, klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır (190).

1.7.2.5.4.2. PROTEİN KİNAZ C (PKC) İNHİBİTÖRLERİ

PKC412 gibi inhibitörlerin VEGFR'den kaynaklanan hücre içi sinyali bloke ettiği gösterilmiş ve yapılan hayvan deneylerinde KNV oluşumunu engellediği yayınlanmıştır. PKC-β inhibitörü ajan Ruboxistaurin, diabetik maküla ödeminde günlük 32 mg kullanım ile görme kaybında gecikme sağladığı gösterilmiş olup, bu ajan ile 3 yıl süreli yeni bir klinik çalışma planlanmaktadır (191).

1.7.2.5.4.3. SKUOLAMİN

Köpekbalıği kıkırdağından izole edilen skuolamin laktat, hücre zarındaki spesifik iyon taşıyıcılarının fonksiyonunu bloke eder. Farede yaratılan deneysel KNV modellerinde anjiojenezi inhibe ettiği gösterilmesi üzerine klinik çalışmalarına geçilmiş, faz II çalışmalarda etkin bulunarak faz III çalışmaları planlanmıştır (192).

1.7.2.6. KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

1.7.2.6.1. İVTA İLE KOMBİNE FDT

FDT esnasında patolojik KNV dokusu ile birlikte komşu fizyolojik koroid damarlarının da etkilenmesi neticesinde gelişen koriokapillaristeki geçici trombotik oklüzyon, dokuda hipoksi ortaya çıkarmaktadır. Hipoksiye ikincil VEGF başta olmak üzere çeşitli enflamatuar mediatörlerin düzeylerindeki artış, KNV gelişimini tetikleyecektir. Bu aşamada intravitreal steroidlerin anti-enflamatuar, anti-proliferatif, anti-ödematöz ve anti-anjiojenik etkilerinden faydalanılması gündemdedir. Görme prognozunda artış ve rekürrenslerde azalma açısından bu iki tedavi modalitesinin sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmalarda FDT monoterapisine oranla, İVTA ile FDT kombinasyonunun sekonder kaçığı azalttığı, retinal ödemde rezolüsyon oluşturduğu gösterilmiştir. Birçok araştırmacı tarafından İVTA, YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından erken dönemde indüklenen enflamatuar reaksiyonun baskılanmasında ve VEGF bağımlı anjiojenezisin inhibe edilmesinde kombinasyon tedavisi olarak tercih edilmektedir (1,32,41,45,153,155,156).

1.7.2.6.2. ANTİ-VEGF AJANLARLA KOMBİNE FDT

Intravitreal anti-VEGF tedavileri, neovasküler YBMD'de damar dışına sıvı kaçığını azaltmakta ve bu sayede retina ödeminin azalması ile görme keskinliğinde hızlı düzelmeler görülebilmektedir. Ancak takip süreleri boyunca periodik olarak uygulanmaları gerekmektedir. Diğer taraftan FDT, KNV'yi direkt olarak hedef alarak lezyonu atrofiye uğratabilmekte ve bu sayede etkin bir tedavi sağlayabilmektedir. YBMD hastalarında bu iki ajanın kombine edilmesi ile sinerjistik etki yaratılmış, bu sayede hastalık prognozuna hızlı etki sağlanabilmiş ve intravitreal anti-VEGF ajan uygulama sıklığı azaltılabilmektedir.

Birçok yayın ile etkin ve güvenilir bulunan bu kombinasyon protokolünün, enjeksiyon sıklığını azaltarak tedavi maliyetinin düşürülmesini de sağladığı bildirilmektedir (1,19,39,40,43,183-185).

1.7.2.6.3. ÜÇLÜ TEDAVİ (ANTI-VEGF, İVTA VE FDT KOMBİNASYONU)

KNV gelişimindeki multifaktöriyel patogenezden dolayı ideal tedavinin enflamasyonun baskılanması, mevcut KNV'nin yok edilmesi ve KNV gelişimini engellemek için anjiyogenik uyarının inhibe edilmesi basamaklarında etkili olması gerektiği düşünülmektedir (17). Bu ideal tedavi edici özellikleri sağlayabilen, etkili ve güvenilir monoterapi rejimi yoktur. Bu nedenle, yukarıda bahsedilen üç farklı etki mekanizmasını içinde barındıran, sınırlı ve az sayıda uygulama gerektiren ve birbirinin etkisini sinerjik olarak arttıran kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir (17,41). Bu kombinasyon tedavilerinde intravitreal steroid enjeksiyonu, enflamasyonu baskılayarak retinal ödemi azaltırken, VEGF üretimini de sınırlı olarak baskılamaktadır. Retinal ödemin azalması FDT'nin KNV bölgesine ulaşmasını kolaylaştırarak etkisini artırır. Verteporfin ile FDT, damarlarda trombo-oklüzyon yaparak mevcut KNV'ye direkt etki eder ve lezyonda atrofi oluşturur. Anti-VEGF ajan uygulanması neticesinde ise retina ve vitreusda bulunan VEGF inhibisyonu sağlanır. Kombinasyon rejimleri uygulanarak bölgesel enflamasyon mediatörleri ile VEGF üretiminin baskılanması ve KNV'de vazooklüzyon gelişimi amaçlanırken, geç evrede fibrozis ve atrofi gelişiminin sınırlandırılması da planlanmaktadır (1,17,41).

1.7.2.7. CERRAHİ TEDAVİ

1.7.2.7.1. SUBMAKÜLER CERRAHİ

Vitrektomiyi takiben foveanın temporalinden yapılan küçük bir retinotomi odağından foveadaki fotoreseptörler korunarak subfoveal hemoraji ya da KNV'nin çıkarılması esasına dayanır. Burada en büyük problem membran eksizyonu esnasında oluşabilen geniş RPE kaybıdır. RPE replasmanı, RPE transplantasyonu ya da otogreft RPE transplantasyonu ile pigment epiteli subretinal mesafeye yerleştirilmeye çalışılmaktadır. Belirgin submaküler hemoraji varlığında, doku plazminojen aktivatörü kullanılarak intravitreal genişleme özelliği olan gazların uygulanması ve hastaya yüzüstü pozisyon verdirilerek hemorajinin maküla altından hareketlendirilmesi ve vitrektomi vasıtasıyla pıhtının manüel olarak uzaklaştırılması da planlanabilir. Cerrahinin başarısı için uygun vaka seçimi önemli olsa da, kontrol grubuna göre görmenin korunması ve artması açısından üstünlüğü yoktur (193).

1.7.2.7.2. MAKÜLA TRANSLOKASYONU

Foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. Öncelikle fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanıp, göziçi lens implante edilir. Sonrasında üç girişli vitrektomi yapıp özellikle vitreus tabanının iyice temizlenmesinin ardından ince silikon uçlu kanül ile retina altına periferden verilecek sıvı ya da hava yardımıyla total dekolman oluşturulur. Okütom probu ya da mikst makas yardımıyla ora serratadan retina 360 derece kesilerek serbestleştirilir. Subretinal membran ve fibrozis forseps yardımıyla temizlenip, bölgeye endolazer fotokoagülasyon uygulanır. Retina perflorokarbon vasıtasıyla yatıştırılırken, fovea üst ya da alt kadrana doğru ortalama 3500 µm kaydırılarak salim RPE, Bruch membranı ve koroid dokusunun üzerine yerleştirilir. 360 derece retinektomi sahasına endolazer fotokoagülasyon uygulanmasının ardından perflorokarbon-silikon değişimi yapılır. Retinal rotasyonun 30 dereceyi aşması halinde gelişecek görsel dengesizliğin giderilmesi için eş seansta ya da sonraki seansta rotatuar kas cerrahisi yapılabilir.

Retina dekolmanı, diplopi, maküla deliği, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, hipotoni ve sekonder keratopati gibi ciddi komplikasyon oranının yüksek olması ve prospektif randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle uygulanım alanı sınırlı kalmıştır (194). Komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, De Juan tarafından sklerokoroidal katlantı oluşturularak yapılan sınırlı maküla translokasyon cerrahisi tanımlanmış ancak maküla bölgesinin kayma miktarının tam olarak bilinmemesi ve retinanın yeterli rotasyonun sağlanamaması nedeniyle yaygın kullanım bulmamıştır.

1.7.2.7.3. İRİS RETİNA PİGMENT EPİTEL TRANSPLANTASYONU

RPE hücrelerinin elde edilmesindeki problemler nedeniyle eş embriyolojik orijinli iris pigment epitel hücreleri YBMD'li olgularda RPE transplantasyonunda kullanılmış ancak cerrahi sonrası görme artışı sağlanamamıştır (195).

1.7.2.7.4. OTOLOG RPE-KOROİD TABAKASI TRANSPLANTASYONU

Subfoveal KNV ekstraksiyonu sonrasında periferik bir retinal sahadan alınan koroid-RPE yaprağının bu bölgeye transplantasyonunun son yayınlarda ümit verici sonuçlar verdiği bildirilmektedir (196).

GEREC VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2007 - Mayıs 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'ne başvuran, eksüdatif tip YBMD'ye sekonder KNV tanısı konan, daha önce tedavi almamış, düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri Snellen eşeline göre 0.3 ve üzerinde olan 45 hastanın 45 gözü dahil edildi. Görme keskinliğini etkileyebilecek belirgin başka bir oftalmolojik hastalığı bulunan olgular ile patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV'si olan, KNV lezyonunun %50'sinden fazlasını gölgeleyen fibrozis, hemoraji, RPE yırtığı gibi lezyonları olan, orta-ağır tip nonproliferatif ve proliferatif tip diyabetik retinopatisi olan, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında intraoküler cerrahi geçiren, porfiri ve diğer porfirin sensitivitesi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Uygulanan tedavi yöntemlerine göre hastalar 15'er kişilik üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 15 hastanın 15 gözüne intravitreal pegaptanib sodyum uygulamasını takiben 48 saat içerisinde düşük dozda fotodinamik terapi (25 J/cm²; 300 mW/cm²; 83 sn) yapılarak, sonrasında 6 haftalık aralıklarla en az 3 doz intravitreal pegaptanib sodyum uygulandı. İkinci gruptaki 15 hastanın 15 gözüne intravitreal pegaptanib sodyum uygulamasının ardından 48 saat içerisinde konvansiyonel dozda fotodinamik terapi (50 J/cm²; 600 mW/cm²; 83 sn) yapılarak, 6 haftalık aralıklarla en az 3 doz intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu uygulandı. Üçüncü gruptaki 15 hastanın 15 gözüne ise, 6 hafta ara ile en az 3 doz intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması yapıldı.

Bütün hastaların tedavi öncesi muayenesinde; Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ölçüldü. Biomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı, Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve binoküler indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi bütün hastalara FA (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany ve Heidelberg HRA-OCT Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ve OKT (Stratus OCT with Stratus 4.0 software, Carl Zeiss Meditec ve Heidelberg HRA-OCT Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) çekildi.

Hastaların preoperatif muayenelerinde elde edilen düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri, floresein anjiyografisi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) tetkikleriyle lezyon büyüklüğü ve tipi saptandı. Bu muayeneler sonucunda Aktaş ve ark. (125) tarafından tariflendiği gibi, her hasta için subretinal hemoraji miktarı, OKT'de retina içi ya da retina altı sıvı varlığına (başlangıç: 2 puan) ve değişimine göre saptanan santral fovea

kalınlığındaki fark miktarına, FA'daki boyanma paterni ve lezyon boyutu (başlangıç: 2 puan) ile zaman içerisindeki değişimine göre aşağıda belirtilen şekilde klinik aktivite skorlaması yapıldı (Tablo 2).

Postoperatif 1.gün, 4.hafta, 6.hafta, 3.ay, 18. hafta ve takip eden dönemlerde 3 ayda bir kontrol muayeneleri yapıldı. Kontrol vizitlerinde Snellen ve logMAR ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümleri, biomikroskop ile ön segment muayenesi, Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçümü, indirekt oftalmoskopi ile fundoskopik muayeneleri yapıldı. Tedavi sonrası bütün kontrollerde OKT çekimleri yapılırken, 3 ayda bir FA tekrarlandı. Tüm hastaların en az 6 aylık takipleri eksiksiz olarak yapılırken, son takiplerinde yeniden klinik aktivite skorlamaları yapıldı ve istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Tablo 2: Klinik Aktivite Skorlaması		
PARAMETRE	EVRELEME	PUAN
I. Subretinal hemoraji miktarı	Kanama yok	0
	< 1 Disk çapı	1
	1 – 3 Disk çapı	2
	> 3 Disk çapı	3
II. OKT'de İntra/Sub-retinal sıvı varlığı	Yok	0
	Azalma	1
	Stabil	2
	Artma	3
III. FA'da boyanma paterni	Boyanma yok	0
	Skara bağlı boyanma	1
	Lezyonda parlak boyanma	2
	Geç sızıntı	3
IV. Lezyon boyutu	Kaybolma	0
	Azalma	1
	Stabil	2
	Artış	3

Tüm çalışma popülasyonuna, ilk enjeksiyonun ardından 6 haftalık aralıklarla en az 3 doz intravitreal pegaptanib sodyum (Macugen, Pfizer) enjeksiyonu yapıldı. İşlem öncesinde hasta ve hasta yakınlarına yaptığımız muayeneler sonucunda elde edilen veriler ve görüntüleme yöntemleri üzerinden hastalık ve tedavi yöntemleri ile ilgili detaylı bilgilendirmeler verildi. Tedaviyi kabul etmeleri halinde, yazılı izin belgesi alındıktan sonra ameliyathane koşullarında steril şartlarda topikal anestezi altında 0.3 mg intravitreal Macugen enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon yapılacak gözlere işlemden 30 dakika önce %1 siklopentolat hidroklorid, %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorid damlatılarak dilatasyon sağlandı. Hastalıklı göze 5 dakika süreyle topikal anestezi olarak kullanılan proparakain hidroklorid (Alcaine %0.5, Alcon) emdirilmiş pamuk yerleştirildi. İşlem öncesinde perioküler bölge %10 povidon iyot solüsyonu ile temizlendikten sonra, göze proparakain hidroklorid ve %5 povidon iyot solüsyonu damlatıldı. Kapaklar açılarak steril yapışkanlı oftalmik örtü yerleştirilmesinin ardından kapak ekartörü takıldı. Konjonktiva açılmaksızın alt temporal kadrandan fakik olgularda limbusun 4 mm, psödo fakik ve afakik olgularda ise 3.5 mm gerisinden kendi enjektör ve iğnesi yardımıyla 0.3 mg Macugen intravitreal olarak uygulandı. İşlem sonrasında ilk gün muayenelerinde özellikle oluşabilecek lens hasarına bağlı katarakt gelişimi, retina dekolmanı gelişimi ve endoftalmi açısından hastaların oftalmolojik açıdan detaylıca değerlendirilmesi yapıp, bir hafta boyunca günde 6 kez olacak şekilde topikal antibiyotik tedavisi verilerek taburculukları planlandı.

Birinci ve ikinci gruptaki toplam 30 hastaya ise ilk intravitreal pegaptanib uygulamasını takiben 48 saat içerisinde FDT uygulaması yapıldı. FDT uygulamasını kabul ettiklerini belirtir yazılı izin belgesi alındıktan sonra, olguların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış VKİ kartları ile olgu için gerekli olan ilaç dozu hesaplandı. Hesaplanan miktarda Verteporfin (Visudyne, Novartis) içeren çözelti toplam 30 cc. olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç intravenöz olarak dakikada 3 ml gidecek şekilde infüze edildi. Laser uygulama aşamasında, uygulanacak laserin spot büyüklüğü lezyonun en büyük lineer boyutundan 1000 µm daha büyük olacak şekilde ayarlandı. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod laser ışını (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany), birinci gruptaki düşük doz hastaları için 300 mW/cm² enerji ve 25 J/cm² doz ile 83 saniye süresince, ikinci gruptaki konvansiyonel doz hastaları için ise 600 mW/cm² enerji ve 50 J/cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. İşlemler sonrasında hastalara özel FDT gözlükleri takılarak, ilk 48 saat içinde doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları önerildi.

Düzeltilmiş EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış saptananlar ile düzeltilmiş EİGK'de değişim olmaması ya da 3 logMAR sırasından az değişim olması şeklinde tarif edilen stabil görmeye sahip olgular başarılı tedavi olarak kabul edilirken, 3 logMAR sırası ve üzerinde kayıp olanlar başarısız tedavi olarak nitelendirildi. Ayrıca tedavi başarısı klinik aktivite skoruna göre de sınıflandırıldı. Buna göre skorlamada son muayenelerinde ilk muayeneye göre azalma saptanan olgular başarılı tedavi olarak değerlendirilirken, değişim saptanmayan ve artış saptanan olgular başarısız tedavi olarak kabul edildi.

Tüm çalışma grubunda üçüncü enjeksiyon sonrası yapılan kontrol muayenelerinde, düzeltilmiş EİGK'de Snellen eşeline göre bir sıradan fazla azalma olması, tedavi öncesine göre FA'da saptanan sızıntıda %50'den az gerileme ya da yeni sızıntı alanının oluşması, OKT'de santral maküla kalınlığında 100 µm ve üzerinde artış olması, yeni hemoraji odağı görülmesi ve lezyonun büyümesi gibi gerekli görülen durumlarda ek intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu uygulandı. Gruplar arasında yapılan enjeksiyon sayılarına göre de istatistiksel analizler üzerinden karşılaştırmalar yapıldı.

Olgular lezyon tiplerine göre klasik, baskın klasik, minimal klasik ve okült olarak ayrıldı. Uygulanan tedavi şekline bağlı olarak görme keskinliği, klinik aktivite skorlaması, OKT'de santral maküla kalınlıkları ve FA'da sızıntı saptanması özelliklerine göre karşılaştırılarak değerlendirmeler yapıldı. Çalışma grubunun büyük kısmını oluşturan okült lezyonlu olgular kendi içlerinde incelenerek benzer karşılaştırmalar planlandı. Ayrıca hasta gözlerde en geniş lezyon çaplarına göre büyüklükleri 3600 µm ve altında ile 3600 µm'nin üzerinde olacak şekilde lezyonlar gruplandırıldıktan sonra, yapılan tedavilere bağlı görme keskinliği, klinik aktivite skorlaması, OKT'de santral maküla kalınlığı değişimlerine ve FA'da sızıntı saptanması özelliklerine göre yapılan istatistiksel analizler üzerinden karşılaştırmalar yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonuçları değerlendirilmesinde uygulanan istatistiksel analizlerde, olguların verileri için tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma, ortanca, yüzde değerleri kullanılmış ve sonuçlar tablo ve grafik şekilleri ile gösterilmiştir. Tedavi modalitesine göre çalışma popülasyonu üç gruba ayrılmış ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar, muayene sonucu elde edilen verilerin yapısı ve düzgün dağılımları dikkate alınarak parametrik ya da parametrik olmayan testlerle yapılmıştır. Bu amaçla çalışmamızda Oneway Anova testi, Kolmogorov-Smirnov testi, Ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi, T-testi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 19'u kadın (%42.2) ve 26'sı erkek (%57.8) toplam 45 hastanın yaş ortalaması 72.82±8.02 yıl (50 – 87) olarak bulundu. Olguların 24'ünün (%53.3) sağ gözü, 21'inin (%46.7) sol gözü çalışmaya alındı. 6 (%13.3) olguda diabet, 24 (%53.3) olguda ise hipertansiyon bulunmaktaydı. Olgular tedavi tipine göre üç gruba ayrıldığında, yaş, cinsiyet ve tedavi edilen göz açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0.596, p=0.695 ve p=0.765). Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde, 9 hastanın (%20) katarakt operasyonu geçirdiği ve cerrahi zamanı ile bu 9 olgunun çalışmaya alınış tarihleri arasında en az 6 ay olduğu gözlemlendi. Şikayetlerinin başlaması ile tedavi arasında geçen süre tüm popülasyonda ortalama 9.07±9.75 ay olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 13.93±5.87 ay (6 – 24) olarak bulundu. Olguların demografik özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

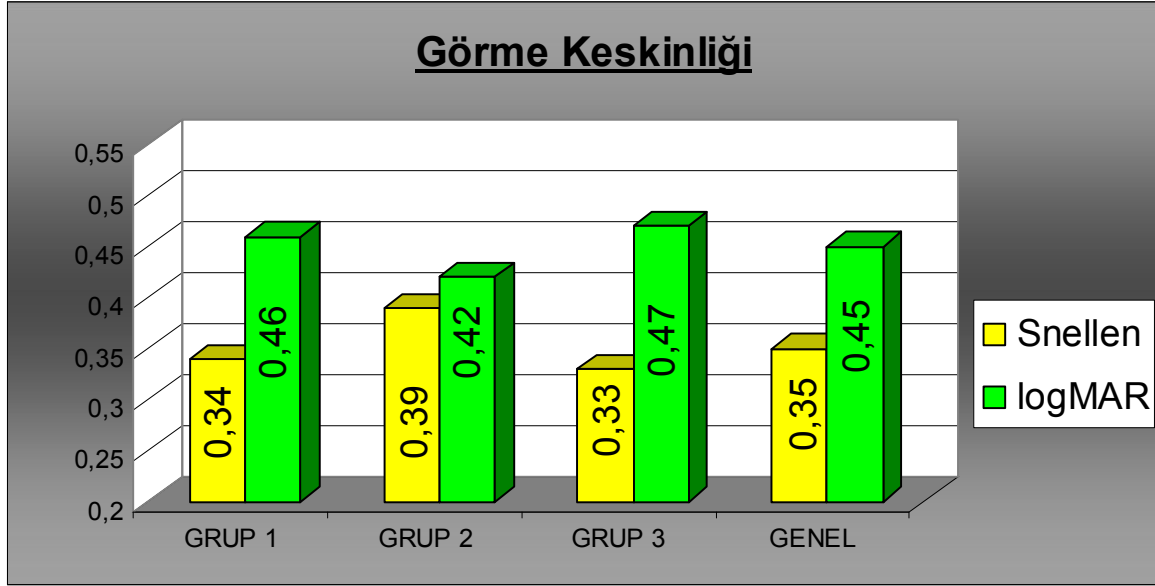
Tablo 3: Demografik veriler

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GENEL
Cinsiyet				
Kadın	5 (%33.3)	7 (%46.7)	7 (%46.7)	19 (%42.2)
Erkek	10 (%66.7)	8 (%53.3)	8 (%53.3)	26 (%57.8)
Yaş	73.07±8.08	71.20±8.23	74.20±8.02	72.82±8.02
Çalışılan göz				
Sağ	8 (%53.3)	7 (%46.7)	9 (%60)	24 (% 53.3)
Sol	7 (%46.7)	8 (%53.3)	6 (%40)	21 (%46.7)
Diabet	3 (%20)	0 (%0)	3 (%20)	6 (%13.3)
Hipertansiyon	8 (%53.3)	5 (%33.3)	11 (%73.3)	24 (%53.3)
Şikayet süresi	11.93±14.58 ay	7.93±6.72 ay	7.33±5.27 ay	9.07±9.75 ay
Takip süresi	10.33±2.94 ay	13.47±6.78 ay	18.00±4.66 ay	13.93±5.87 ay

Tablo 4: Tedavi öncesi muayene bulguları					
	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GENEL	P
EİGK	0.34±0.06	0.39±0.14	0.33±0.08	0.35±0.10	0.239
logMAR	0.46±0.06	0.42±0.13	0.47±0.08	0.45±0.09	0.280
Göz içi basıncı	15.40±1.35	15.40±1.35	15.40±1.35	15.40±1.35	0.216
Biyomikroskopi					0.054
Fakik	10 (%66.7)	11 (%73.3)	15 (%100)	36 (%80)	
Psödofakik	5 (%33.3)	4 (%26.7)	0 (%)	9 (%20)	
Lezyon tipi					0.198
Klasik	4 (%26.7)	2 (%13.3)	0 (%)	6 (%13.3)	
Baskın klasik	0 (%)	1 (%6.7)	1 (%6.7)	2 (%4.4)	
Minimal klasik	1 (%6.7)	5 (%33.3)	3 (%20)	9 (%20)	
Okült	10 (%66.7)	7 (%46.7)	11 (%73.3)	28 (%62.2)	
Lezyon boyutu	3586.67 (±1364.40)	4373.33 (±1239.51)	4266.67 (±1172.71)	4075.56 (±1281.76)	0.192
Santral maküla kalınlığı	396.1±119.9	450.4±230.5	422.1±83.6	422.9±155.6	0.644
Klinik aktivite skoru	7.27±1.10	7.40±0.74	7.67±1.05	7.44±0.97	0.524

Tedavi öncesindeki vizitte elde edilen tüm muayene bilgileri ise Tablo 4'te gösterilmiştir. Tedavi öncesinde 45 olgunun düzeltilmiş en iyi görme keskinliği Snellen eşeline göre ortalama 0.35±0.10 olarak bulunurken, değerler logMAR ünitesine çevrildiğinde ortalama logMAR 0.45±0.09 olarak saptandı. Grup I'deki 15 olgu için düzeltilmiş EİGK ortalamaları, Snellene göre 0.34±0.06 iken logMAR 0.46±0.06, grup II'deki olgular için bu değerler sırasıyla 0.39±0.14 ile logMAR 0.42±0.13 ve grup III'teki olgular için bu değerler sırasıyla 0.33±0.08 ile logMAR 0.47±0.08 olarak bulundu. Tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ölçümlerinde Snellen ve logMAR değerlendirmeleri açısından

gruplar arasında istatistik olarak fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.239$ ve $p=0.280$). Gruplar arası tedavi öncesinde düzeltilmiş EİGK değişimleri Şekil 2’de sunulmuştur.

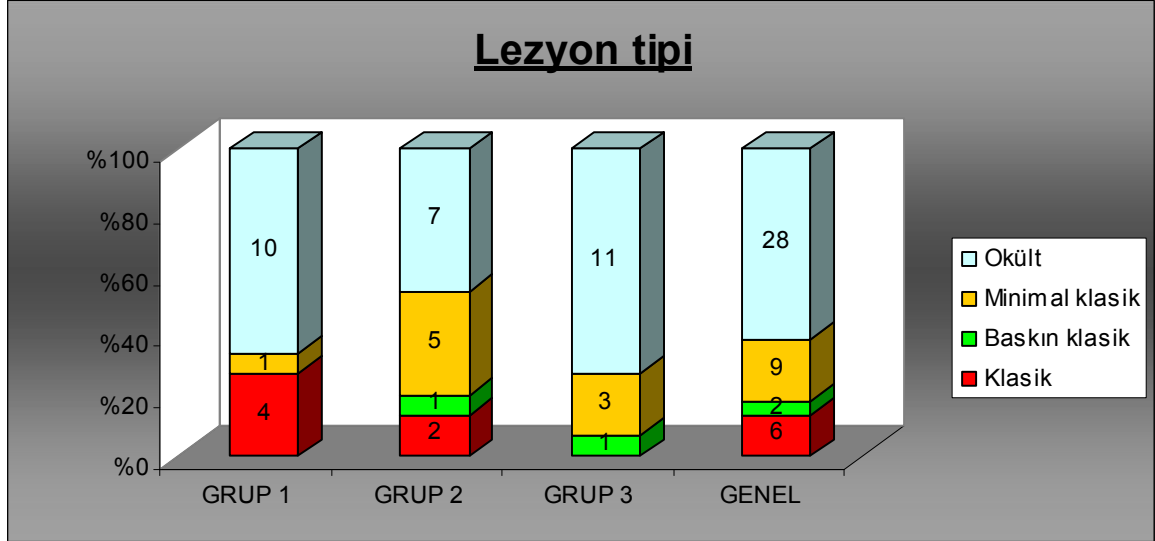


Sekil 2: Tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK

Tedavi öncesi kontrollerinde Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı tüm grup için 14.96 ± 1.88 mmHg, grup I için 15.40 ± 1.35 mmHg, grup II için 14.27 ± 1.62 mmHg ve grup III için ise 15.20 ± 2.43 mmHg olarak saptandı. Gruplar arasında tedavi öncesi göz içi basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.216$).

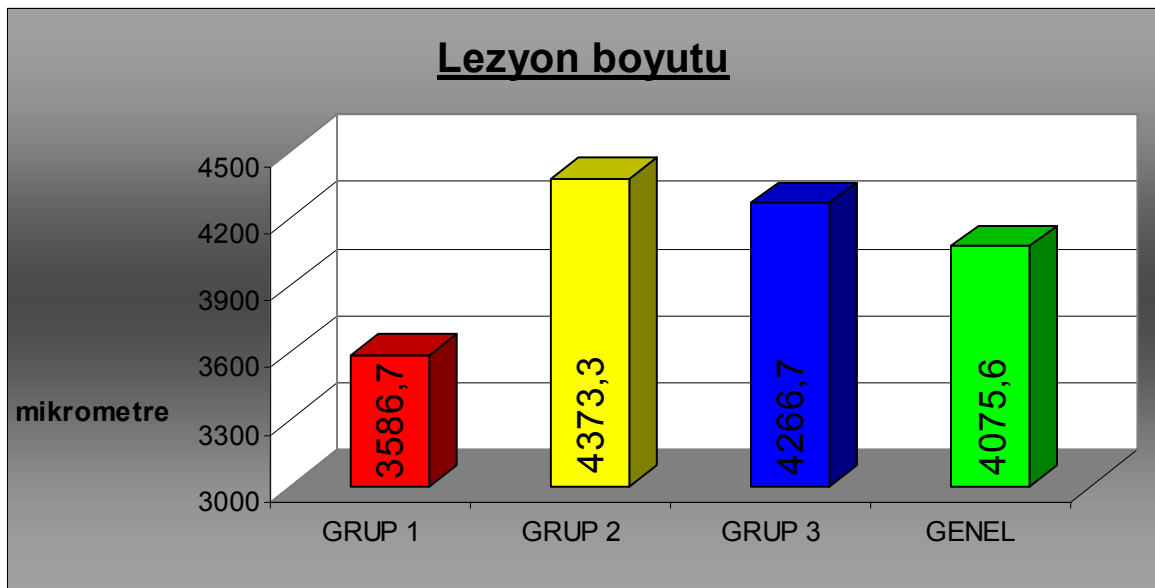
Biyomikroskopik ön segment bakısında belirgin patoloji hiçbir olguda gözlemlenmedi. Lensin durumu değerlendirildiğinde, 9 olgunun (%20) psödo fakik, geri kalan 36 olgunun (%80) ise fakik olduğu görüldü. Lensin durumu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında belirgin istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.054$).

Lezyon tipine göre değerlendirildiğinde hastaların 6’sında (%13.3) klasik tip, 2’sinde baskın klasik tip (%4.4), 9’unda (%20) minimal klasik tip ve 28’inde (%62.2) okült tip lezyon olduğu gözlemlendi. Alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farkı gözlemlenmedi ($p=0.198$). Lezyon tipi açısından gruplar arası değerlendirme Şekil 3’te sunulmuştur.

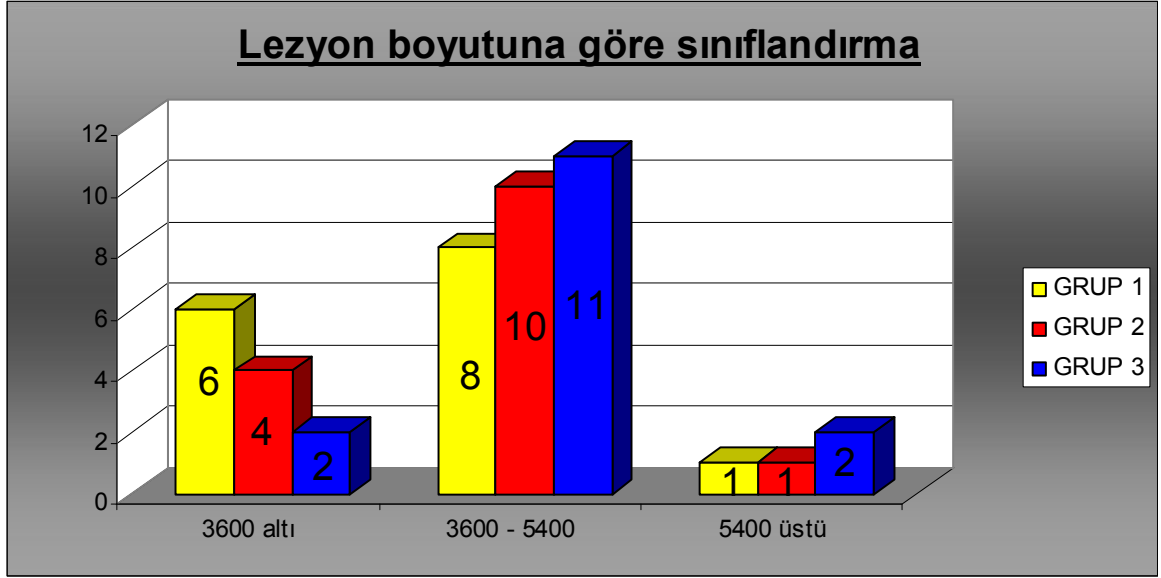


Sekil 3: Tedavi gruplarına göre lezyon tipinin dağılımı

Tüm çalışma popülasyonu dikkate alındığında ortalama lezyon boyutu 4075.56 ± 1281.76 μm olarak saptandı. Bu değer grup I, II ve III'teki olgular için sırasıyla ortalama 3586.67 ± 1364.40 μm , 4373.33 ± 1239.51 μm ve 4266.67 ± 1172.71 μm olarak ölçülürken, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.192$). Gruplar arası tedavi öncesindeki lezyon boyutu farkları Şekil 4'te sunulmuştur. Ayrıca tedavi gruplarındaki olgular lezyon boyutuna göre 3600 μm ve altı, $3600 - 5400$ μm ve 5400 μm ve üzeri olarak sınıflandırılarak Şekil 5'te sunulmuştur.

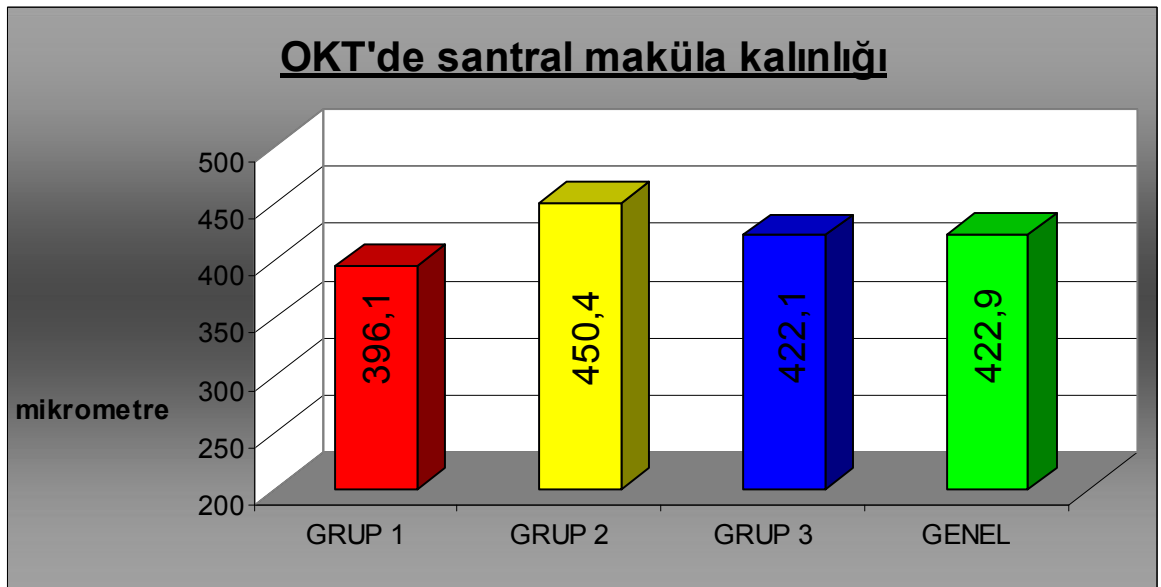


Sekil 4: Gruplara göre ortalama lezyon büyüklüğünün dağılımı



Sekil 5: Tedavi gruplarındaki olguların lezyon boyutuna göre sınıflandırılması

Tedavi öncesinde OKT analizinde santral maküla kalınlığı ortalama 422.89 ± 155.58 μm saptanırken, klinik aktivite skorlaması 7.44 ± 0.97 olarak bulundu. Alt gruplar açısından incelendiğinde bu değerler sırasıyla grup I için 396.13 ± 119.93 μm ile 7.27 ± 1.10 , grup II için 450.40 ± 230.47 μm ile 7.40 ± 0.74 ve grup III için 422.13 ± 83.63 μm ile 7.67 ± 1.05 olarak saptanırken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (sırası ile $p=0.644$ ve $p=0.524$). Gruplar arası tedavi öncesindeki santral maküla kalınlıkları değişiklikleri Şekil 6’da, klinik aktivite skorlaması farkları ise Şekil 7’de sunulmuştur.

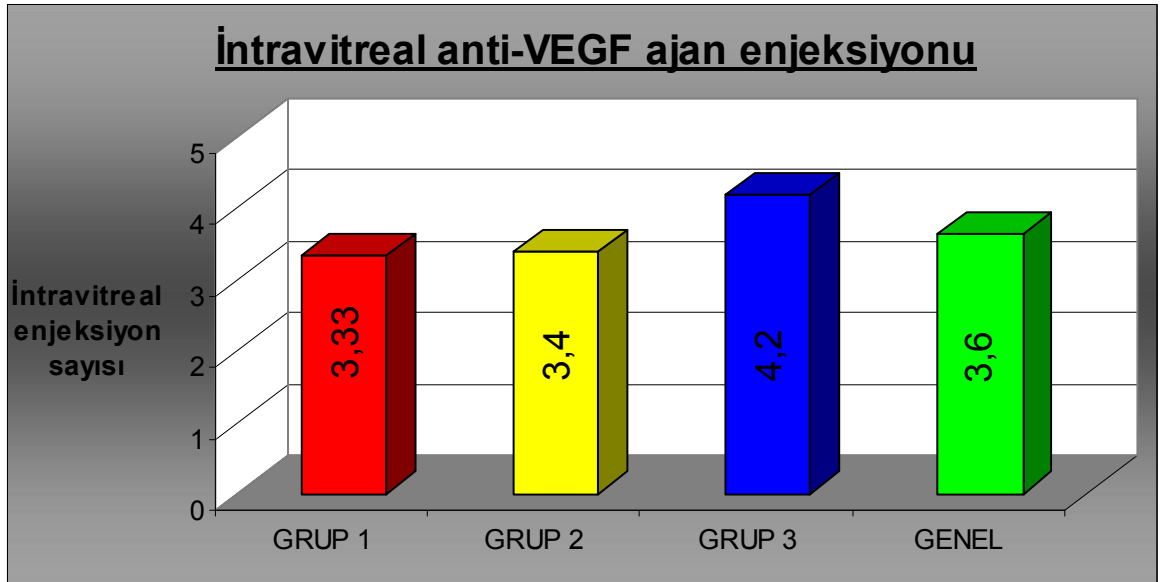


Sekil 6: Tedavi öncesi OKT’de santral maküla kalınlığı ortalaması



Sekil 7: Tedavi öncesi gruplar arası klinik aktivite skoru dağılımı

Tedavide ortalama intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sayısı 45 kişilik çalışma popülasyonunda 3.64 ± 0.93 olarak saptandı. Bu değer grup I için 3.33 ± 0.61 , grup II için 3.40 ± 0.91 ve grup III için ise 4.20 ± 1.01 olarak bulundu. Grup I ve II'deki hastalarda, grup III'tekilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az sayıda enjeksiyona ihtiyaç duyuldu ($p=0.015$). Gruplardaki toplam intravitreal enjeksiyon sayıları Şekil 8'de sunulmuştur.



Sekil 8: Toplam intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyon sayısının gruplara göre dağılımı

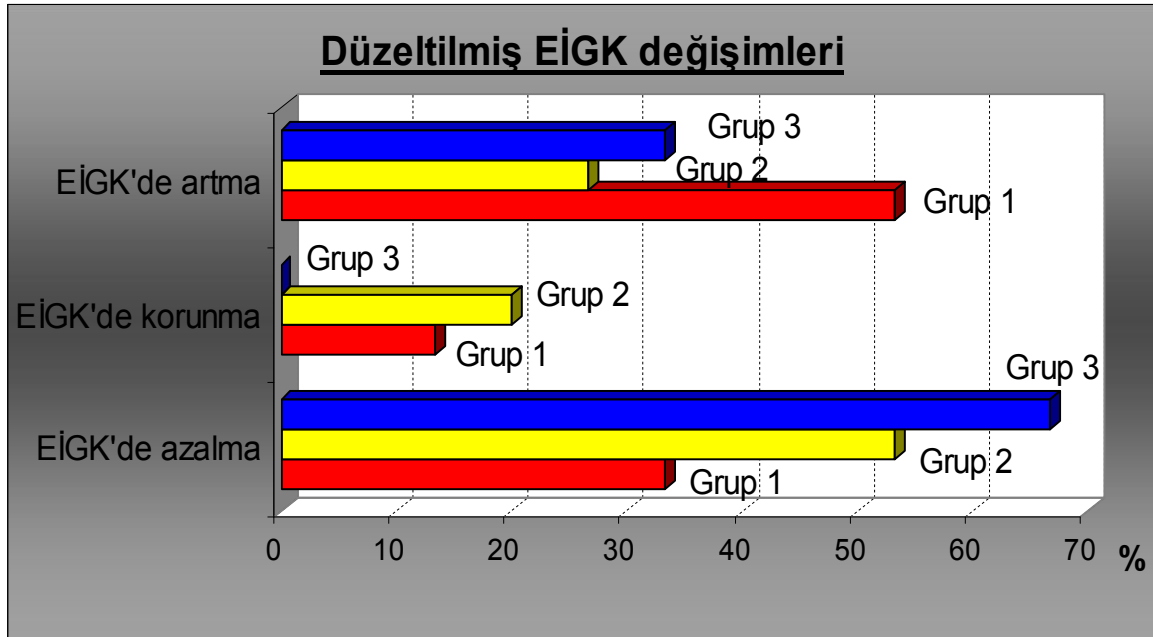
Grup I'deki olguların tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması Snellene göre 0.34 ± 0.06 , logMAR ünitesine çevrildiğinde ise 0.46 ± 0.06 saptanırken, tedavi sonrası 1.ayda sırasıyla 0.31 ± 0.16 ile logMAR 0.57 ± 0.25 , 3.ayda sırasıyla 0.34 ± 0.15 ile logMAR 0.52 ± 0.25 , 6.ayda sırasıyla 0.34 ± 0.17 ile logMAR 0.54 ± 0.32 ve son takiplerinde sırasıyla 0.36 ± 0.15 ile logMAR 0.49 ± 0.25 olarak tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipteki düzeltilmiş EİGK ortalaması incelendiğinde Snellen ve logMAR değerleri dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla $p=0.517$ ve $p=0.517$). Ortalama 10.33 ± 2.94 ay takip edilen grup I'deki olguların görme keskinliğinin zamanla değişimi Tablo 5'te verilmiştir. Son takipteki düzeltilmiş EİGK, tedavi öncesine göre olguların %33.3'ünde azalırken, %13.4'ünde stabil kalmakta ve % 53.3'ünde artış göstermekteydi (Şekil 9).

Grup II'deki olguların tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması Snellene göre 0.39 ± 0.14 , logMAR ünitesine çevrildiğinde ise 0.42 ± 0.13 olarak ölçülürken, tedavi sonrası 1.ayda sırasıyla 0.31 ± 0.16 ile logMAR 0.57 ± 0.25 , 3.ayda sırasıyla 0.35 ± 0.21 ile logMAR 0.53 ± 0.27 , 6.ayda sırasıyla 0.35 ± 0.20 ile logMAR 0.51 ± 0.25 ve son takiplerinde sırasıyla 0.34 ± 0.18 ile logMAR 0.52 ± 0.21 olarak tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipteki düzeltilmiş EİGK ortalaması incelendiğinde Snellen ve logMAR değerleri dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla $p=0.230$ ve $p=0.299$). Ortalama 13.47 ± 6.78 ay takip edilen grup II'deki olguların görme keskinliğinin zamanla değişimi Tablo 5'te verilmiştir. Son takipteki düzeltilmiş EİGK, tedavi öncesine göre olguların %53.3'ünde azalırken, %20'sinde stabil kalmakta ve % 26.7'sinde artış göstermekteydi (Şekil 9).

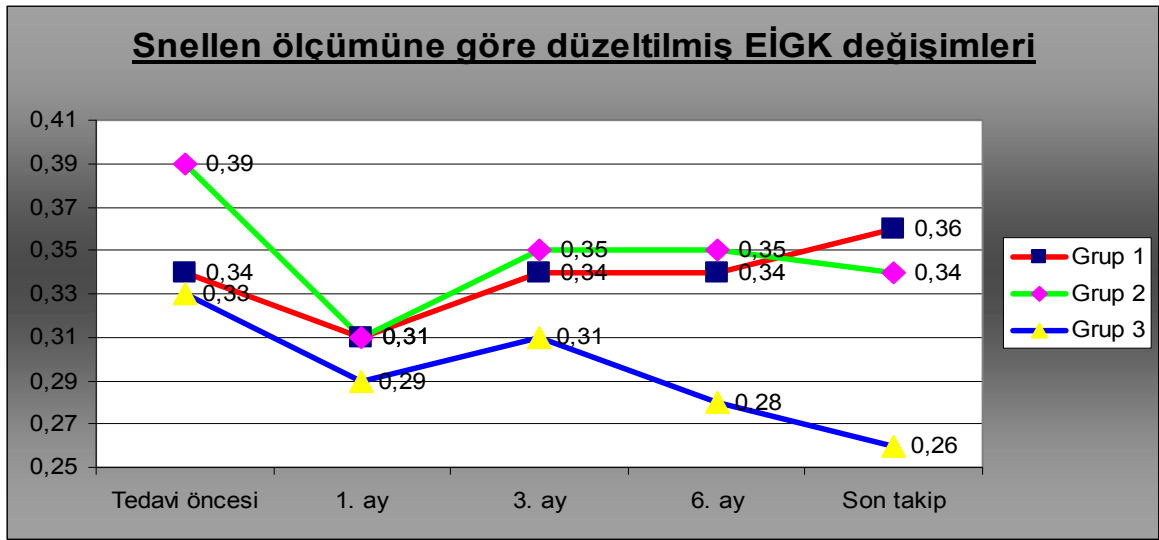
Grup III'teki olguların tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması Snellene göre 0.33 ± 0.08 , logMAR ünitesine çevrildiğinde ise 0.47 ± 0.08 olarak ölçülürken, tedavi sonrası 1.ayda sırasıyla 0.29 ± 0.15 ile logMAR 0.60 ± 0.27 , 3.ayda sırasıyla 0.31 ± 0.22 ile logMAR 0.61 ± 0.32 , 6.ayda sırasıyla 0.28 ± 0.16 ile logMAR 0.62 ± 0.28 ve son takiplerinde sırasıyla 0.26 ± 0.17 ile logMAR 0.69 ± 0.32 olarak tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipteki düzeltilmiş EİGK ortalaması incelendiğinde Snellen ve logMAR değerleri dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi (sırasıyla $p=0.243$ ve $p=0.243$). Ortalama 18.00 ± 4.66 ay takip edilen grup III'teki olguların görme keskinliğinin zamanla değişimi Tablo 5'te verilmiştir. Son takipteki düzeltilmiş EİGK, tedavi öncesine göre olguların %66.7'sinde azalırken, % 33.3'ünde artış göstermekteydi (Şekil 9).

Tablo 5: Tedavi gruplarında düzeltilmiş EİGK'nin zamanla değişimi

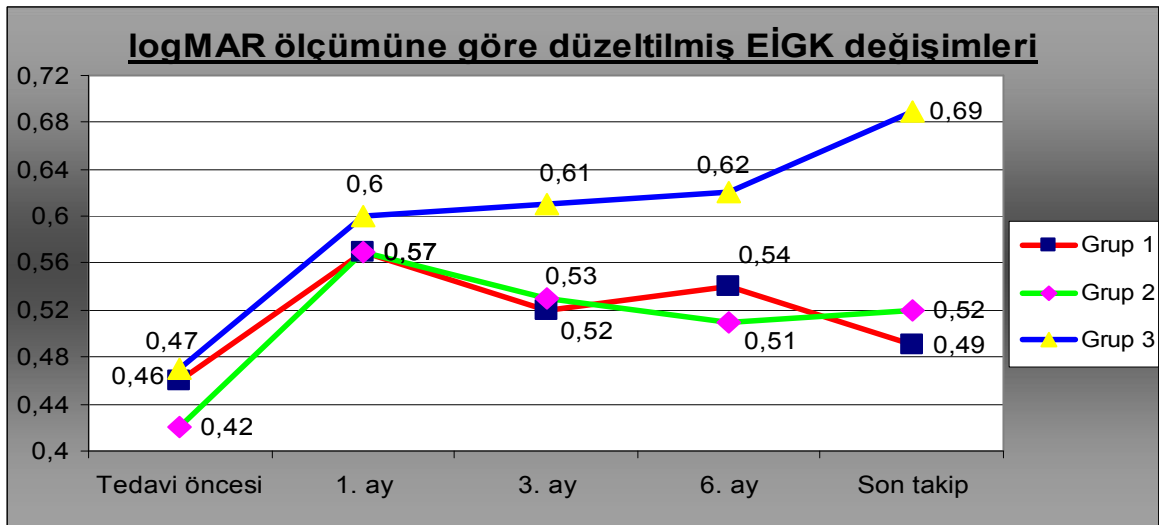
	GRUP I	GRUP II	GRUP III
Tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK			
Snellen	0.34±0.06	0.39±0.14	0.33±0.08
logMAR	0.46±0.06	0.42±0.13	0.47±0.08
Tedavi sonrası 1. aydaki düzeltilmiş EİGK			
Snellen	0.31±0.16	0.31±0.16	0.29±0.15
logMAR	0.57±0.25	0.57±0.25	0.60±0.27
Tedavi sonrası 3. aydaki düzeltilmiş EİGK			
Snellen	0.34±0.15	0.35±0.21	0.31±0.22
logMAR	0.52±0.25	0.53±0.27	0.61±0.32
Tedavi sonrası 6. aydaki düzeltilmiş EİGK			
Snellen	0.34±0.17	0.35±0.20	0.28±0.16
logMAR	0.54±0.32	0.51±0.25	0.62±0.28
Son takipteki düzeltilmiş EİGK			
Snellen	0.36±0.15	0.34±0.18	0.26±0.17
logMAR	0.49±0.25	0.52±0.21	0.69±0.32
p değeri			
Snellen	0.517	0.230	0.243
logMAR	0.517	0.299	0.243

**Sekil 9: Tedavi gruplarında düzeltilmiş EİGK değişimleri**

Çalışma grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol muayenelerinde elde edilen düzeltilmiş EİGK ortalamaları açısından irdelendiğinde; Snellen ölçümü ve logMAR çevrimine göre tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.344$ ve $p=0.275$). Ancak veriler detaylı incelendiğinde, tedavi öncesine göre son takipte grup I'deki olguların düzeltilmiş EİGK'nde 0.02 Snellen sırası artış olduğu gözlemlenirken, grup II ve III'teki olguların düzeltilmiş EİGK'lerinde sırasıyla 0.05 ve 0.07 Snellen sırası azalış olduğu görülmüştür. Snellen değerleri logMAR ünitesine çevirilerek yapılan düzeltilmiş EİGK analizlerinde ise grup I'de ortalama 0.3 logMAR sırası, grup II'de ortalama 1.0 logMAR sırası ve grup III'te ortalama 2.2 logMAR sırası kayıp olduğu göze çarpmaktadır. Tedavi grupları içinde zamana göre düzeltilmiş EİGK ortalaması değişimleri Şekil 10 ve Şekil 11'de gösterilmiştir.

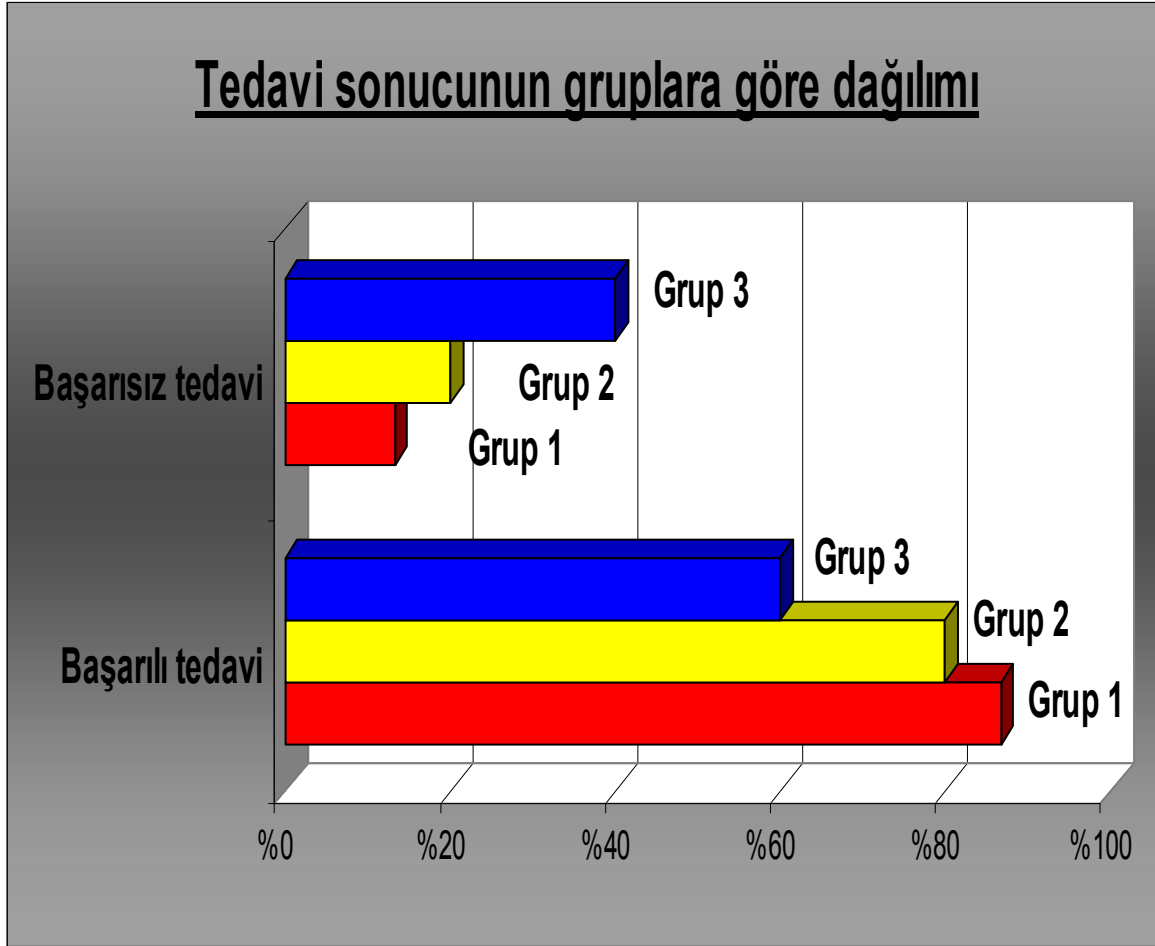


Sekil 10: Gruplarda zamana göre düzeltilmiş EİGK değişimleri



Sekil 11: Gruplarda zamana göre logMAR değişimleri

Kontrol muayenelerinde, Snellen eşeli ile değerlendirilen düzeltilmiş EİGK'de tedavi öncesine göre değişim olmayan ya da 3 logMAR sırasından az değişim olan olgularda görme keskinliği stabil olarak kabul edilirken, bu olgularla birlikte düzeltilmiş EİGK'nde tedavi öncesi döneme göre 3 logMAR sırası ve üzeri artış saptananlar başarılı tedavi olarak nitelendirildi. Kontrol vizitlerinde, tedavi öncesi döneme göre düzeltilmiş EİGK'nde 3 logMAR sırası ve üzerinde azalma olan olgular ise başarısız tedavi olarak kabul edildi (Tablo 6). Tedavi başarısı sağlanan olguların oranı gruplarda sırasıyla 1.ayda %86.7, %73.3 ve %66.7, 3.ayda %86.7, %73.3 ve %60, 6.ayda %80, %80 ve %66.7, son takipte ise %86.7, %80 ve %60 olarak tespit edildi (Şekil 12 ve 13). Başarı oranlarının istatistiksel analizinde, tüm kontrollerde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

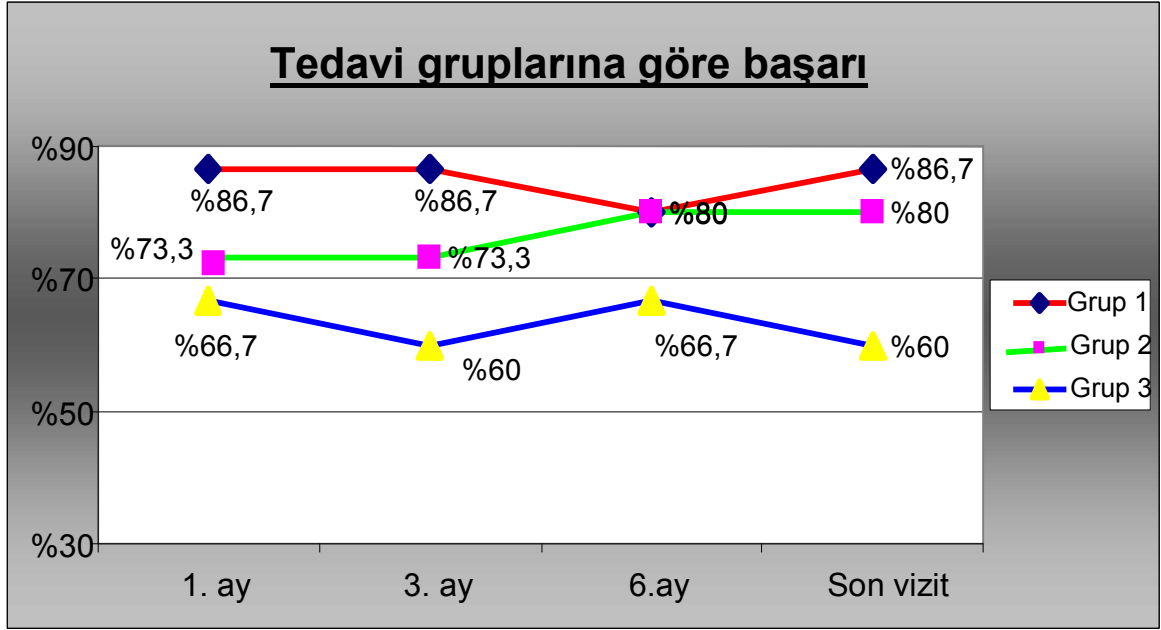


Sekil 12: Tedavi sonucunun gruplar arası genel dağılımı

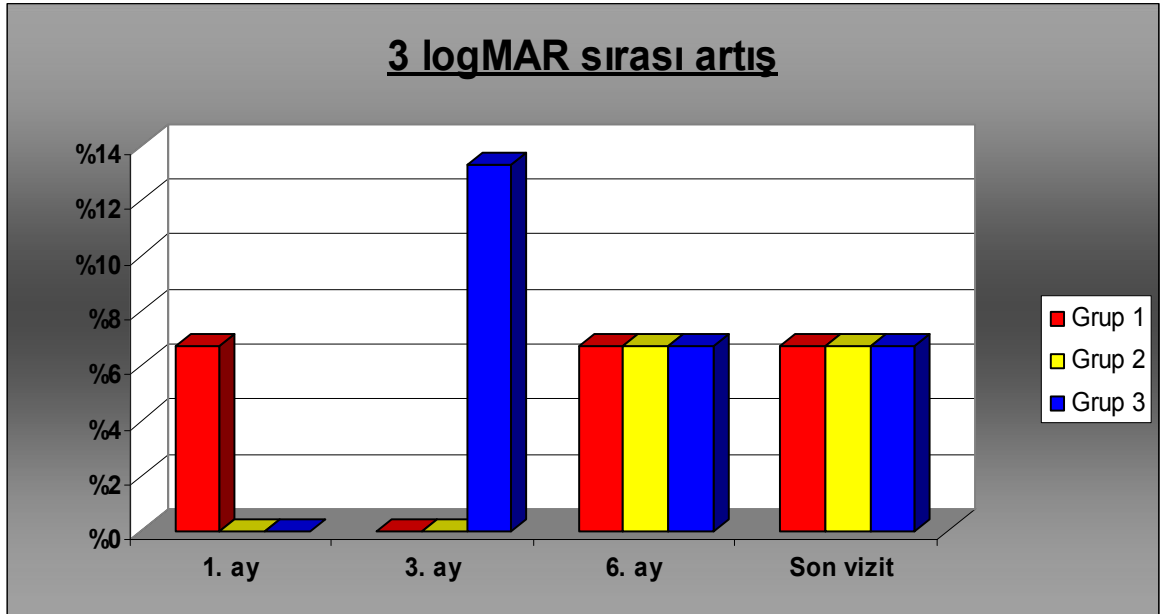
Tablo 6: Gruplarda zamana bağılı düzeltilmiş EİGK değişimi ve tedavi başarı oranları

	TAKİP	≥ 3 sıra azalış	< 3 sıra azalış	Değişim yok	< 3 sıra artış	≥ 3 sıra artış	Tedavi başarıısı
GRUP I	1. ay	2 göz (%13.3)	7 göz (%46.7)	2 göz (%13.3)	3 göz (%20)	1 göz (%6.7)	%86.7
	3. ay	2 göz (%13.3)	5 göz (%33.3)	1 göz (%6.7)	7 göz (%46.7)	-	%86.7
	6. ay	3 göz (%20)	2 göz (%13.3)	3 göz (%20)	6 göz (%40)	1 göz (%6.7)	%80
	Son ziyaret	2 göz (%13.3)	3 göz (%20)	2 göz (%13.3)	7 göz (%46.7)	1 göz (%6.7)	%86.7
GRUP II	1. ay	4 göz (%26.7)	5 göz (%33.3)	4 göz (%26.7)	2 göz (%13.3)	-	%73.3
	3. ay	4 göz (%26.7)	3 göz (%20)	4 göz (%26.7)	4 göz (%26.7)	-	%73.3
	6. ay	3 göz (%20)	4 göz (%26.7)	2 göz (%13.3)	5 göz (%33.3)	1 göz (%6.7)	%80
	Son ziyaret	3 göz (%20)	5 göz (%33.3)	4 göz (%26.7)	2 göz (%13.3)	1 göz (%6.7)	%80
GRUP III	1.ay	5 göz (%33.3)	1 göz (%6.7)	6 göz (%40)	3 göz (%20)	-	%66.7
	3.ay	6 göz (%40)	1 göz (%6.7)	3 göz (%20)	3 göz (%20)	2 göz (%13.3)	%60
	6.ay	5 göz (%33.3)	4 göz (%26.7)	2 göz (%13.3)	3 göz (%20)	1 göz (%6.7)	%66.7
	Son ziyaret	6 göz (%40)	4 göz (%26.7)	-	4 göz (%26.7)	1 göz (%6.7)	%60

Düzeltilmiş EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı gruplar içinde sırasıyla 1.ayda %6.7, %0 ve %0, 3.ayda %0, %0 ve %13.3, 6.ayda %6.7, %6.7 ve %6.7, son kontrolde ise %6.7, %6.7 ve %6.7 olarak bulunurken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 14).



Sekil 13: Gruplara göre tedavi başarısının zamanla ilişkisi

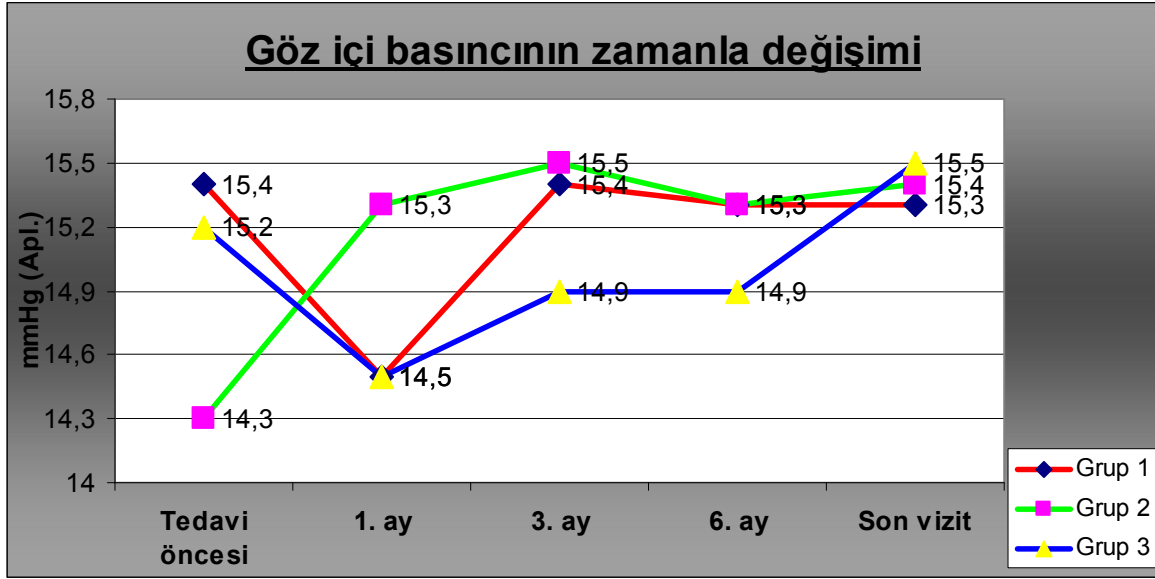


Sekil 14: Tedavi öncesine göre düzeltilmiş EİGK'nde 3 logMAR sırası artış

Olguların tedavi öncesi ve takip süreleri boyunca kontrol vizitlerinde Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı değerleri Tablo 7'de verilmiştir. Tedavi öncesi, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son takiplerinde ölçülen göz içi basıncı değerleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi gruplarına göre göz içi basıncı değerlerinin zamanla değişimi Şekil 15'de sunulmuştur.

Tablo 7: Tedavi gruplarında göz içi basıncının zamanla değişimi

	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay	6.ay	Son ziyaret	P
GRUP I	15.40±1.35	14.47±1.30	15.40±2.06	15.27±1.67	15.27±1.03	>0.05
GRUP II	14.27±1.62	15.33±1.45	15.47±1.73	15.33±1.18	15.40±1.45	>0.05
GRUP III	15.20±2.43	14.53±1.13	14.93±0.70	14.87±1.64	15.53±1.06	>0.05
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

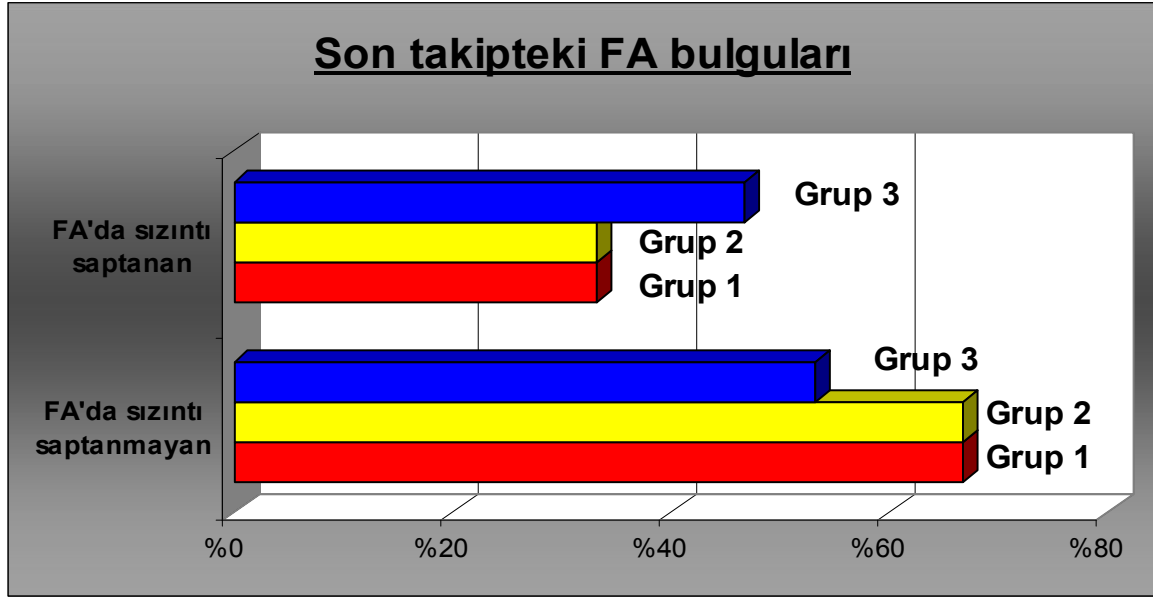


Sekil 15: Tedavi gruplarına göre göz içi basıncının zamanla değişim çizelgesi

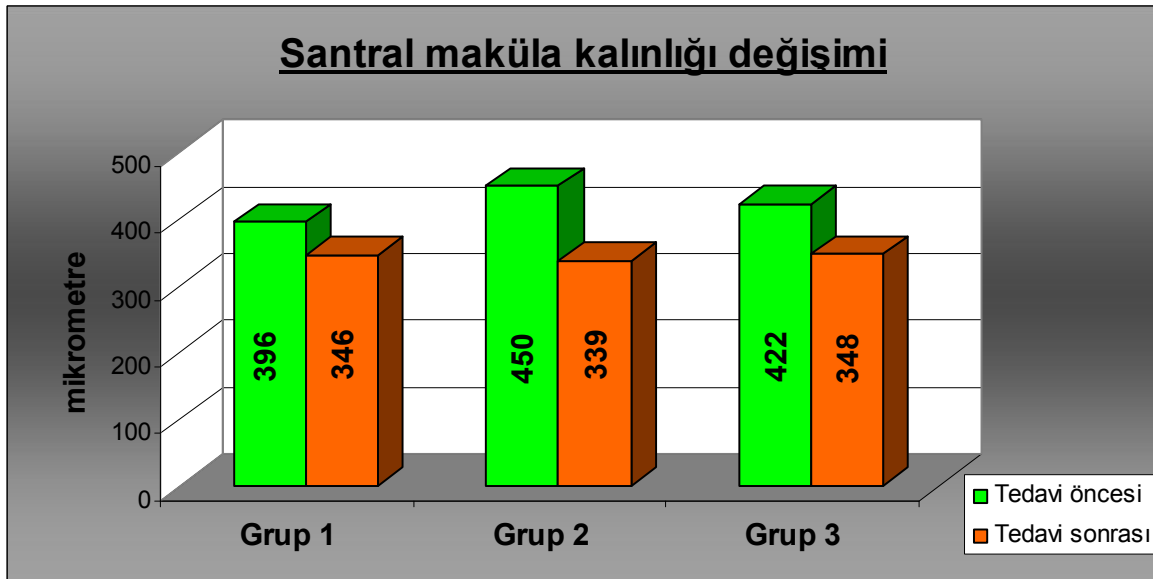
Tedavi sonrası son takiplerde alınan FA bulgularına göre olgular değerlendirildiğinde grup I'deki 15 olgunun 10'unda (%66.7) sızıntı saptanmazken, bu oran grup II'deki olgular için de %66.7 olarak saptandı. Grup III'teki 15 olgunun ise 8'inde (%53.3) FA'da sızıntı saptanmadı. Gruplar arasında son takiplerinde yapılan FA tetkiklerinde sızıntı saptanması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.185$) (Şekil 16).

Grup I'deki hastaların OKT'de ortalama santral maküla kalınlığı tedavi öncesinde $396.13 \pm 119.93 \mu\text{m}$, tedavi sonrasında son kontrolde ise $345.67 \pm 74.61 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Grup II'deki hastalar için bu değerler sırasıyla $450.40 \pm 230.47 \mu\text{m}$ ve $339.07 \pm 129.94 \mu\text{m}$ iken, grup III'teki hastalarda $422.13 \pm 155.58 \mu\text{m}$ ve $348.53 \pm 88.95 \mu\text{m}$ olarak saptandı (Şekil 17). Hastaların son kontrollerinde OKT'de elde edilen santral maküla kalınlığı değerleri, tüm gruplarda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde

azalmaktaydı (p=0.000). Santral maküla kalınlığındaki azalmaya göre gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.850).



Sekil 16: FA'daki sızıntı özelliklerine göre grupların dağılımı

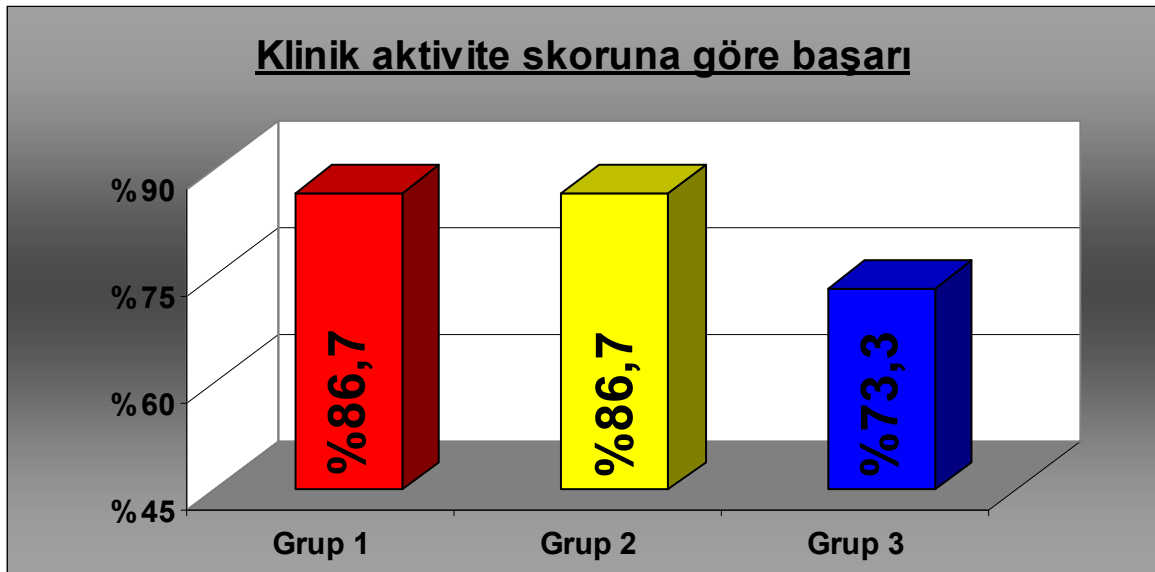


Sekil 17: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası OKT'de santral maküla kalınlığı değişimi

Tedavi başarısının değerlendirilmesinde klinik aktivite skorlamasından da yararlanıldı. Son muayenelerinde ilk muayeneye göre klinik aktivite skorunda azalma saptanan olgular başarılı tedavi olarak değerlendirilirken, değişim saptanmayan ve artış saptanan olgular başarısız tedavi olarak kabul edildi. Grup I'deki olguların tedavi öncesi klinik aktivite skoru ortalama 7.27 ± 1.10 bulunurken, tedavi sonrası son kontrollerinde

ortalama 5.47 ± 1.69 olarak saptandı. Grup II'deki olgularda bu değerler sırasıyla 7.40 ± 0.74 ve 5.33 ± 2.06 bulunurken, grup III'teki olgularda sırasıyla 7.67 ± 1.05 ve 5.60 ± 1.84 olarak saptandı (Tablo 8). Son kontrolde hesaplanan klinik aktivite skorları tedavi öncesine göre tüm gruplarda istatistiksel anlamlı şekilde azalırken (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.04$, $p=0.03$), gruplar arası değerlendirmede istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.811$). Hesaplanan değer grup I'deki olguların birinde (%6.7) tedavi öncesi değere göre artış gösterirken, birinde (%6.7) stabil kalmakta ve 13 olguda (%86.7) azalmaktaydı. Grup II'deki 15 olgunun 2'sinde (%13.3) son kontrolde hesaplanan değerde tedavi öncesine göre artış izlenirken, 13 olguda (%86.7) azalma saptandı. Grup III'te ise 4 olguda (%26.7) tedavi öncesi ve tedavi sonrası hesaplanan değerlerde stabilite söz konusuydu. Klinik aktivasyon skorlarına göre grup I ve grup II'deki olguların tedavi başarısı %86.7 olarak bulunurken, grup III'teki olguların tedavi başarısının %73.3 düzeyinde kaldığı gözlemlendi (Şekil 18).

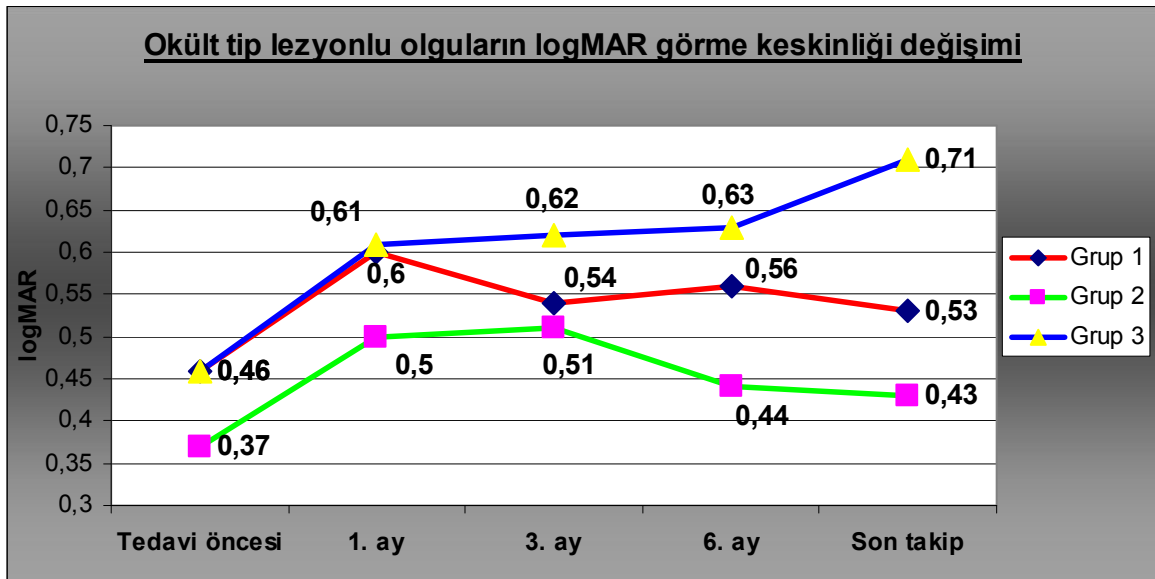
Tablo 8: Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası dönemde klinik aktivite skorları			
TEDAVİ GRUBU	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P
GRUP I	7.27 ± 1.10	5.47 ± 1.69	0.02
GRUP II	7.40 ± 0.74	5.33 ± 2.06	0.04
GRUP III	7.67 ± 1.05	5.60 ± 1.84	0.03
p	0.524	0.927	



Sekil 18: Klinik aktivite skoru hesaplamalarına göre tedavi başarısı

OKÜLT TİP YBMD OLAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma popülasyonu irdelendiğinde, 45 olgunun 28'inin (%62.2) okült tip lezyonu olduğu görüldü. Tedavi modalitelerine göre yapılan sınıflandırmaya göre, grup I'de 10/15 (%66.7), grup II'de 7/15 (%46.7) ve grup III'te ise 11/15 (%73.3) hastada okült tip lezyon bulunmaktaydı. Grup I'deki olguların düzeltilmiş EİGK ortalaması tedavi öncesinde logMAR 0.46±0.07 iken, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son kontrollerinde sırasıyla logMAR 0.60±0.23, logMAR 0.54±0.23, logMAR 0.56±0.35 ve logMAR 0.53±0.28 bulundu. Grup II'deki olguların düzeltilmiş EİGK ortalaması tedavi öncesinde logMAR 0.37±0.16 saptanırken, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son kontrollerinde sırasıyla logMAR 0.50±0.28, logMAR 0.51±0.27, logMAR 0.44±0.23 ve logMAR 0.43±0.18 olarak tespit edildi. Grup III'teki olguların düzeltilmiş EİGK ortalaması tedavi öncesinde logMAR 0.46±0.09 bulunurken, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son kontrollerinde sırasıyla logMAR 0.61±0.27, logMAR 0.62±0.35, logMAR 0.63±0.29 ve logMAR 0.71±0.34 olarak ölçüldü. Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son kontroldeki düzeltilmiş EİGK ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.379, p=0.574, p=0.838, p=0.511 ve p=0.199). Tedavi öncesine ile son kontrolde ölçülen düzeltilmiş EİGK değişimleri açısından incelendiğinde tedavi grupları arasında istatistiksel fark saptanmamakla birlikte (p=0.500), son kontrolde bulunan düzeltilmiş EİGK ortalamasında tedavi öncesine göre olan azalmanın grup I'de 0.7 logMAR sırası ve grup II'de 0.6 logMAR sırasıyken, grup III'te 2.5 logMAR sırası olduğu göze çarpmaktaydı (Şekil 19).

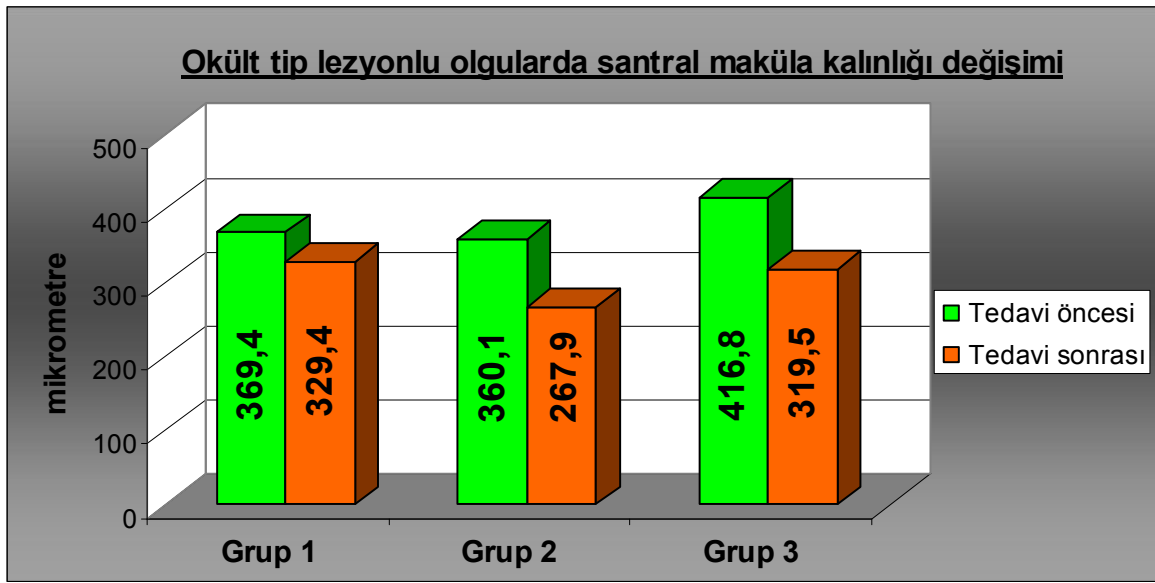


Sekil 19: Okült tip lezyonlu olgularda düzeltilmiş EİGK ortalaması ile zaman ilişkisi

Okült tip lezyonlu olgularda, başarılı tedavi olarak kabul edilen ve düzeltilmiş EİGK'nde tedavi öncesi döneme göre artış ya da 3 logMAR sırasından düşük azalma saptanan olguların oranı gruplarda sırasıyla 1. ve 3. ayda %90, %71.4 ve %63.6 bulunurken, 6. ay ve son takipte %80, %71.4 ve %63.6 olarak tespit edildi (Tablo 9). Başarı oranlarının istatistiksel analizinde tüm kontrollerde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

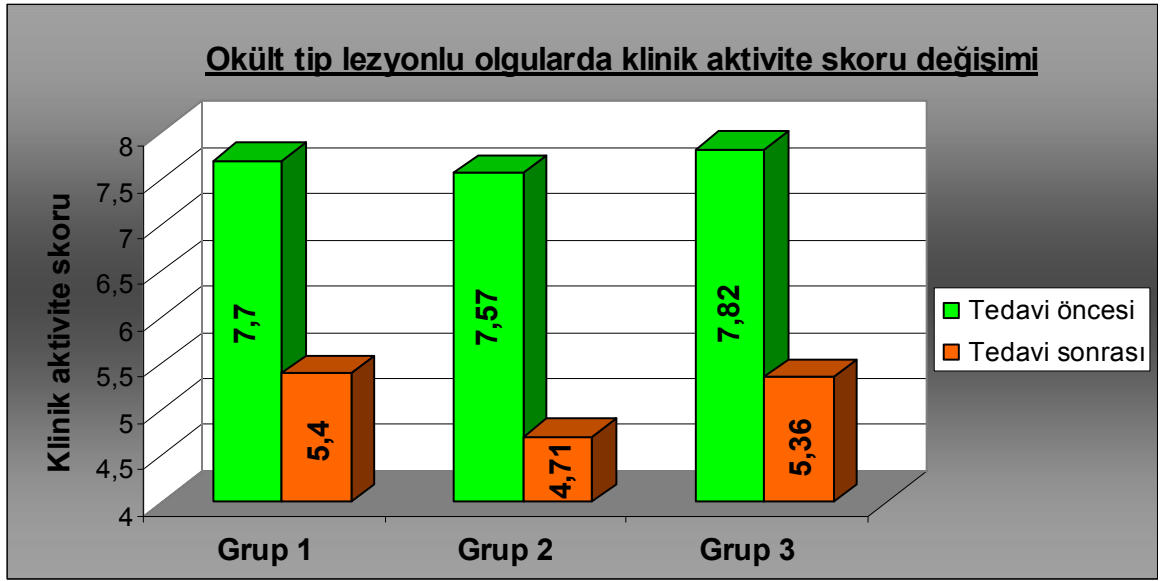
Tablo 9: Okült tip lezyonlu olgularda düzeltilmiş EİGK değişimleri ve tedavi başarısı							
	TAKİP	≥ 3 sıra azalış	< 3 sıra azalış	Değişim yok	< 3 sıra artış	≥ 3 sıra artış	Tedavi başarısı
GRUP I (n=10)	1. ay	1 göz (%10)	7 göz (%70)	-	1 göz (%10)	1 göz (%10)	%90
	3. ay	1 göz (%10)	5 göz (%50)	-	4 göz (%40)	-	%90
	6. ay	2 göz (%20)	2 göz (%20)	1 göz (%10)	4 göz (%40)	1 göz (%10)	%80
	Son ziyaret	2 göz (%20)	2 göz (%20)	1 göz (%10)	4 göz (%40)	1 göz (%10)	%80
GRUP II (n=7)	1. ay	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	3 göz (%42.9)	1 göz (%14.3)	-	%71.4
	3. ay	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	3 göz (%42.9)	1 göz (%14.3)	-	%71.4
	6. ay	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	1 göz (%14.3)	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	%71.4
	Son ziyaret	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	2 göz (%28.6)	1 göz (%14.3)	1 göz (%14.3)	%71.4
GRUP III (n=11)	1.ay	4 göz (%36.4)	1 göz (%9.1)	4 göz (%36.4)	2 göz (%18.2)	-	%63.6
	3.ay	4 göz (%36.4)	2 göz (%18.2)	1 göz (%9.1)	2 göz (%18.2)	2 göz (%18.2)	%63.6
	6.ay	4 göz (%36.4)	3 göz (%27.3)	1 göz (%9.1)	2 göz (%18.2)	1 göz (%9.1)	%63.6
	Son ziyaret	4 göz (%36.4)	4 göz (%36.4)	-	2 göz (%18.2)	1 göz (%9.1)	%63.6

Okült tip lezyonlu toplam 28 hastada OKT’de ortalama santral maküla kalınlığı, grup I’de tedavi öncesinde $369.4 \pm 75.0 \mu\text{m}$, tedavi sonrası son kontrolde $329.4 \pm 73.3 \mu\text{m}$; grup II’de tedavi öncesinde $360.1 \pm 73.3 \mu\text{m}$, tedavi sonrası son kontrolde $267.9 \pm 84.7 \mu\text{m}$; grup III’te ise tedavi öncesinde $416.8 \pm 93.9 \mu\text{m}$, tedavi sonrası son kontrolde $319.5 \pm 80.5 \mu\text{m}$ olarak saptandı (Şekil 20). Olguların son kontrollerinde OKT’de elde edilen santral maküla kalınlığı değerleri, tüm gruplarda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktaydı ($p=0.000$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral maküla kalınlığı ortalamaları açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.592$ ve $p=0.354$).



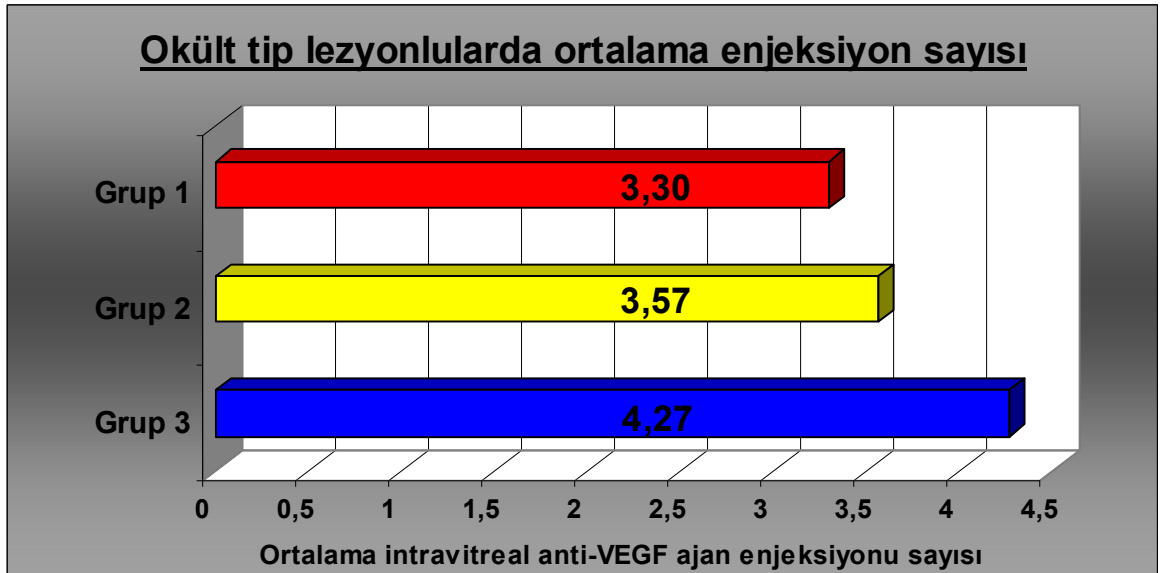
Sekil 20: Okült tip lezyonlu olgularda gruplar arası santral maküla kalınlığı değişimi

Okült tip lezyonlu hastalar dikkate alındığında, grup I’de tedavi öncesi klinik aktivite skoru ortalama 7.70 ± 1.06 bulunurken, tedavi sonrası son kontrollerinde ortalama 5.40 ± 1.84 olarak saptandı. Grup II’de bu değerler sırasıyla 7.57 ± 0.54 ve 4.71 ± 2.29 bulunurken, grup III’te sırasıyla 7.82 ± 1.08 ve 5.36 ± 2.01 olarak saptandı (Şekil 21). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde hesaplanan klinik aktivite skorları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0.953$ ve $p=0.657$), tüm gruplarda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı şekilde klinik aktivasyon skorlarında düşme olduğu gözlemlendi ($p=0.000$). Okült tip lezyonu olan olgularda klinik aktivite skoruna göre tedavi başarısı gruplar arasında sırasıyla %90, %85.7 ve %81.8 olarak değerlendirildi.



Sekil 21: Okült tip lezyonlu olgularda gruplar arası klinik aktivite skoru değişimi

Okült tip lezyonlu olgularda, tedavide uygulanan ortalama intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu sayısı grup I için 3.30 ± 0.68 , grup II için 3.57 ± 1.13 ve grup III için ise 4.27 ± 1.10 olarak bulundu (Şekil 22). Grup I ve II'deki hastalarda, grup III'tekilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az sayıda enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi ($p=0.049$).



Sekil 22: Okült tip lezyonlularda ortalama intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyon sayıları

TEDAVİ GRUPLARININ LEZYON BOYUTUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

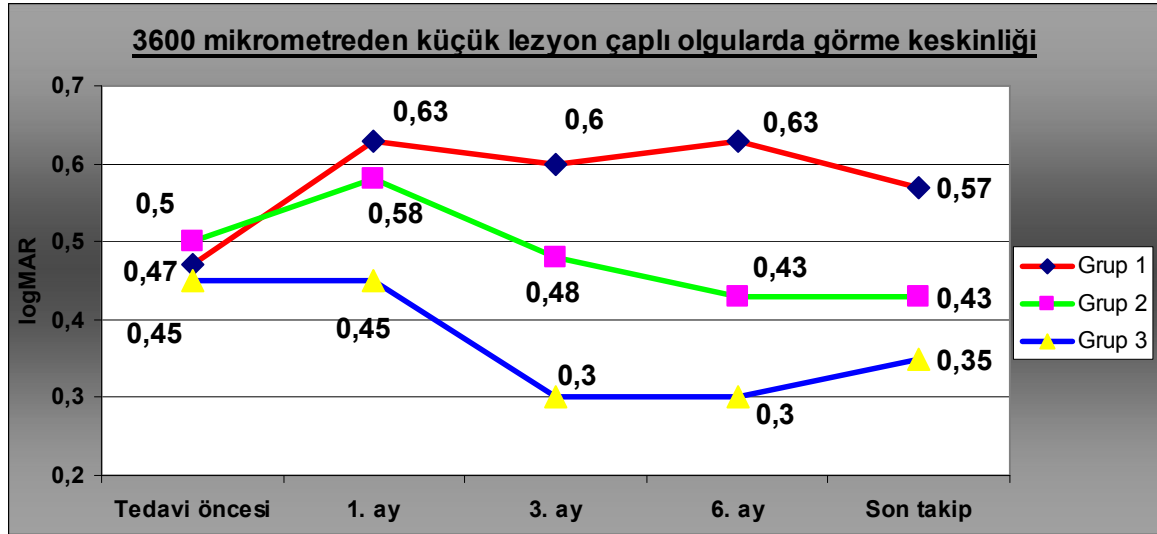
ÇAPI 3600 MİKROMETRE VE ALTINDA OLAN LEZYONLAR

45 kişilik çalışma popülasyonunda, lezyon çapı 3600 µm ve altında olan 12 olgu (%26.7) olduğu gözlemlendi. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise grup I'de 6/15 olgunun (%40), grup II'de 4/15 olgunun (%26.7) ve grup III'te 2/15 (%13.3) olgunun 3600 µm ve altında lezyon çapına sahip olduğu görüldü. Grup I için tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.47±0.05, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.63±0.32, logMAR 0.60±0.35, logMAR 0.63±0.32 ve logMAR 0.57±0.28 olarak bulundu. Grup II için tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.50±0.00, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.58±0.15, logMAR 0.48±0.17, logMAR 0.43±0.21 ve logMAR 0.43±0.21 olarak bulundu. Grup III için ise tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.45±0.07, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.45±0.07, logMAR 0.30±0.00, logMAR 0.30±0.14 ve logMAR 0.35±0.21 olarak bulundu (Şekil 23). Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son takipteki düzeltilmiş EİGK ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.361, p=0.745, p=0.413, p=0.312 ve p=0.580). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası son takipteki görme keskinliği değişimleri açısından da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0.398). Grup I'de tedavi sonrası son takipte düzeltilmiş EİGK ortalamasında tedavi öncesine göre 1 logMAR sırası azalma tespit edildi. Grup II ve III'te ise tedavi sonrası son takipte düzeltilmiş EİGK ortalamalarında tedavi öncesine göre sırasıyla 0.7 ve 1 logMAR sırası artış gözlemlendi.

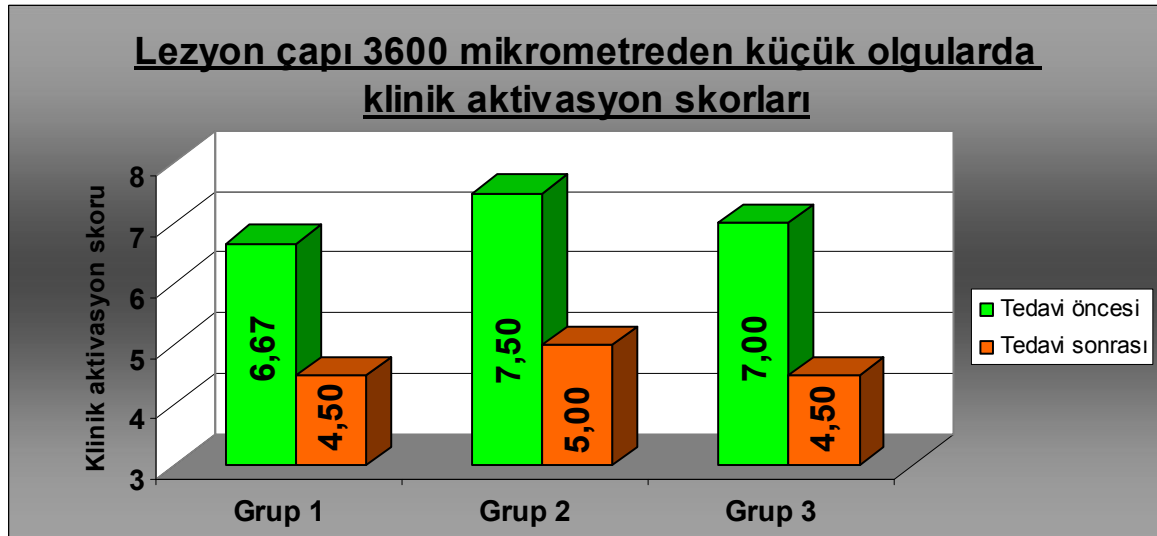
Lezyon çapı 3600 µm ve altında olan olgular incelendiğinde başarılı tedavi oranı gruplarda sırasıyla 1., 3. ve 6. ayda %66.7, %100 ve %100 olarak saptanırken, son takipte sırasıyla %83.3, %100 ve %100 olarak tespit edildi. Başarı oranlarının istatistiksel analizinde tüm kontrollerde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Lezyon çapı 3600 µm ve altında olan toplam 12 olgunun analizinde, grup I'de tedavi öncesi klinik aktivite skoru ortalama 6.67±0.52 bulunurken, tedavi sonrası son kontrollerinde ortalama 4.50±1.52 olarak saptandı. Grup II'de bu değerler sırasıyla 7.50±1.29 ve 5.00±2.45 bulunurken, grup III'te sırasıyla 7.00±0.00 ve 4.50±2.12 olarak saptandı (Şekil 24). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde hesaplanan klinik aktivite skoru değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmazken (p=0.967), tüm gruplarda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı şekilde klinik aktivasyon skorlarında düşme olduğu gözlemlendi (p=0.002).



Sekil 23: Lezyon çapı ≤ 3600 μm olan olgularda gruplara göre düzeltilmiş EİGK değişimi



Sekil 24: Lezyon çapı ≤ 3600 μm olan olgularda klinik aktivasyon skoru ortalamaları

Bu olgularda, tedavide uygulanan ortalama intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu sayısı grup I için 3.33 ± 0.52 , grup II için 3.75 ± 1.50 ve grup III için ise 5.00 ± 1.41 olarak bulundu. Lezyon çapı 3600 μm ve altında olan olgular dikkate alındığında uygulanan intravitreal anti-VEGF ajan sayılarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.191).

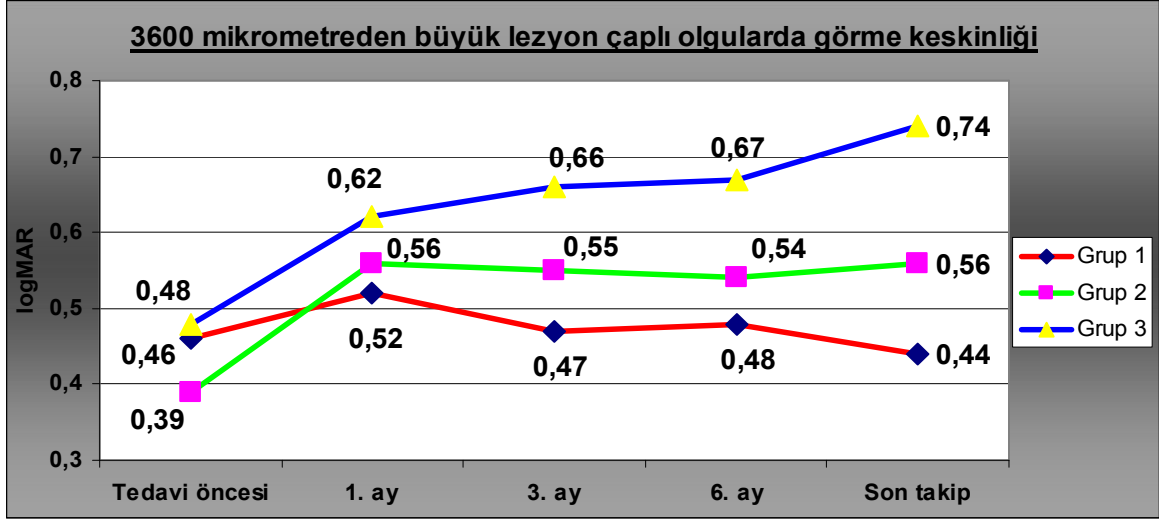
ÇAPI 3600 MİKROMETRENİN ÜZERİNDE OLAN LEZYONLAR

Lezyon çapı 3600 µm'den büyük olan 33 olgu (%73.3) olduğu gözlemlendi. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise grup I'de 9/15 olgunun (%60), grup II'de 11/15 olgunun (%73.3) ve grup III'te 13/15 (%86.7) olgunun 3600 µm'den büyük lezyon çapına sahip olduğu görüldü. Grup I için tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.46±0.07, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.52±0.19, logMAR 0.47±0.14, logMAR 0.48±0.32 ve logMAR 0.44±0.23 olarak bulundu. Grup II için tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.39±0.14, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.56±0.28, logMAR 0.55±0.30, logMAR 0.54±0.26 ve logMAR 0.56±0.22 olarak bulundu. Grup III için ise tedavi öncesi düzeltilmiş EİGK ortalaması logMAR 0.48±0.08, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takipte sırasıyla logMAR 0.62±0.28, logMAR 0.66±0.32, logMAR 0.67±0.26 ve logMAR 0.74±0.31 olarak bulundu (Şekil 25). Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay düzeltilmiş EİGK ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.118, p=0.793, p=0.240 ve p=0.127). Son takip muayenesinde ölçülen düzeltilmiş EİGK ortalamalarına bakıldığında, grup I'deki olguların, grup II ve III'teki olgulara göre daha iyi olmalarına rağmen, istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.051). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası son takipteki görme keskinliği değişimleri açısından da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0.073). Grup I'de tedavi sonrası son takipte düzeltilmiş EİGK ortalamasında tedavi öncesine göre 0.2 logMAR sırası artış tespit edildi. Grup II ve III'te ise tedavi sonrası son takipte düzeltilmiş EİGK ortalamalarında tedavi öncesine göre sırasıyla 1.7 ve 2.6 logMAR sırası düşüş gözlemlendi.

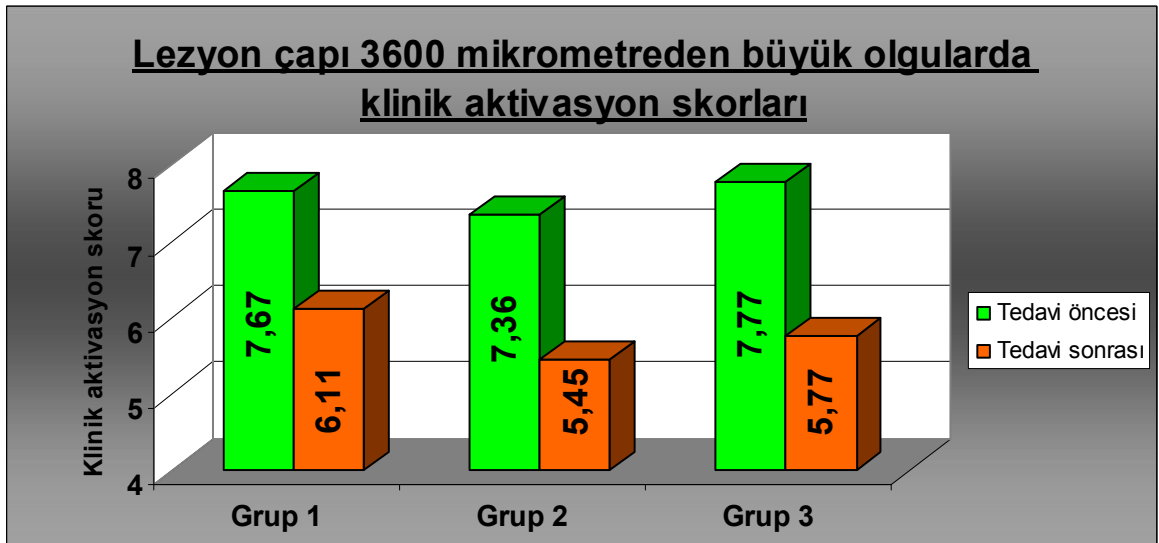
Lezyon çapı 3600 µm'den büyük olan olgular incelendiğinde başarılı tedavi oranı gruplarda sırasıyla 1.ayda %100, %63.6 ve %61.5, 3.ayda %100, %63.6 ve %53.8 saptanırken, 6. ay ve son takip muayenelerinde sırasıyla %88.9, %72.7 ve %61.5 olarak tespit edildi. Gruplar arası başarı oranları incelendiğinde düşük doz FDT ile yapılan kombinasyon tedavisinin büyük lezyonlarda daha etkili olduğu göze çarpmakta iken, istatistiksel analizler yapıldığında tüm kontrollerde gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Lezyon çapı 3600 µm'den büyük toplam 33 olgunun analizinde, grup I'de tedavi öncesi klinik aktivite skoru ortalama 7.67±1.23 bulunurken, tedavi sonrası son kontrollerinde ortalama 6.11±1.54 olarak saptandı. Grup II'de bu değerler sırasıyla

7.36±0.51 ve 5.45±2.02 bulunurken, grup III'te sırasıyla 7.77±1.09 ve 5.77±1.83 olarak saptandı (Şekil 26). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde hesaplanan klinik aktivite skoru değişimi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p=0.768), tüm gruplarda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı şekilde klinik aktivasyon skorlarında düşme olduğu gözlemlendi (p=0.000).



Sekil 25: Lezyon çapı > 3600 µm olan olgularda gruplara göre düzeltilmiş EİGK değişimi



Sekil 26: Lezyon çapı > 3600 µm olan olgularda klinik aktivasyon skoru ortalamaları

Tedavide uygulanan ortalama intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu sayısı grup I'deki 9 olgu için 3.33±0.71, grup II'deki 11 olgu için 3.27±0.65 ve grup III'teki 13 olgu için ise 4.08±0.95 olarak bulundu. Lezyon çapı 3600 µm'den büyük olan olgular dikkate alındığında, grup I ve II'deki hastalarda, grup III'tekilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az sayıda enjeksiyona ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi (p=0.026).

TARTIŞMA

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte, insidansı yaşla artan, genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, nedeni tam olarak aydınlatılamamış bir hastalık olan YBMD'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre geri dönüşümsüz körlüklerde tüm dünyada üçüncü sırada yer alan YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri popülasyonda, santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık nedeni haline gelmiştir. İlerleyen yaşla birlikte görülen ciddi düzeydeki görsel etkilenme, hastaların yaşam kalitesini düşürerek toplumlar için giderek artan şekilde ciddi sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle YBMD, farklı tedavi alternatiflerinin giderek yaygınlaşması ile özellikle son dekatta tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi ekonomik ve sosyal bir sorun haline gelmiştir. Teknolojik gelişmeler ışığında giderek artan sayıda tedavi alternatifleri sunulmasına karşın, YBMD'de bugün için etkinliği kanıtlanmış standart bir tedavi rejimi mevcut değildir (1-8).

Hastalığın aktivite durumuna göre ayrıldığı iki klinik tipinden biri olan atrofik tip, vakaların %90'ından sorumlu yavaş ilerleme gösteren bir durum iken, YBMD hastalığına bağlı görülen legal körlüklerin %88'inden sorumlu olan ve hızla ilerleyen eksüdatif tip, vakaların geri kalan az kısmında görülmektedir (1-14). Bu açıdan özellikle eksüdatif tip hastalığın progresyonunun önlenmesi ve hatta remisyona sokulmasında etkili olabilecek tedavi alternatifleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bunlar arasında lazer fotokoagülasyonu ilk denenilenlerden olup, son dönemde güncelliğini yitirse de halen ekstrafoveal KNV'de temel tedavi yöntemi olmayı sürdürmektedir (25,26,115). Subfoveal ya da jukstafoveal yerleşimli eksüdatif KNV tedavisinde ise özellikle son dekat içinde hızlı bir gelişim izlenmektedir.

Geliştirilen tedavi alternatiflerinden biri olan verteporfin ile FDT'nin, yirminci yüzyılın başlarından itibaren yapılan çalışmalar sonucu özellikle onkoloji alanında kullanımı yaygınlaşırken, 1984 yılı sonrasındaki yayınlarla YBMD tedavisinde etkinliği de ispatlanmıştır (126-133). Bu açıdan özellikle ilk sonuçları 1999'da yayınlanan TAP ve VIP çalışmaları çok değerlidir (27,28,146-152).

TAP A çalışmasına kabul edilen hastalar 50 yaş üzerinde, okült komponent içersin ya da içermesin baskın klasik tip membrana sahip, vizyonları Snellen ile 20/40 ile 20/200 arasında bulunan ve en büyük lezyon çapı 9 MPS disk alanından küçük ($\leq 5400\mu\text{m}$) subfoveal yerleşimli KNV'si olanlardır. TAP B çalışmasına kabul edilenlerin özellikleri ise lezyon olarak minimal klasik KNV'si bulunması dışında TAP A ile aynıdır. 24 aylık

takip neticesinde, görme keskinliğinde 3 sıra ve üzerinde kayıp FDT tedavisi uygulanan grupta TAP A ve TAP B çalışmalarında sırasıyla %41 ve %52 iken, plasebo grubunda sırasıyla %69 ve %56 bulunmuştur. Çalışma süresinde uygulanan ortalama tedavi sayısı FDT grubunda 5.6 seans olarak saptanmıştır. Çalışmanın 24. ayında 3 sıra ya da daha fazla görme artışı ortalama olarak FDT grubunda %9, plasebo grubunda %4 olarak bulunmuştur (27,146-152).

VIP çalışmasında, YBMD'ye bağlı subfoveal yerleşimli klasik komponent içermeyen okült KNV'si olan, vizyonları 20/100 ve üzerinde, lezyon boyutu 5400 μm 'dan küçük olup son zamanlarda lezyonlarının ilerlediğine ilişkin anatomik ve fonksiyonel delilleri olan olgular alınmıştır. Çalışmanın 24 aylık sonuçlarına göre, 3 sıra ve üzerinde görme kaybı FDT grubunda %55 iken, plasebo grubunda %68 olarak bulunmuştur. VIP çalışmasının alt grup analizi yapıldığında, lezyon çapı küçük (4 MPS disk alanı veya daha küçük) ve başlangıç görmesi 20/50 ya da daha düşük olan olgularda görme prognozu nispeten daha iyi bulunmuş ve bu muayene bulgularına sahip saf okült tip KNV'li olgularda, FDT'nin daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (28,150-152).

Histopatolojik çalışmalar ile verteporfin kullanılarak yapılan FDT uygulamalarında normal koryokapillaris dokusunda da meydana gelen fotodinamik oklüzyon sonucunda çevre retina pigment epitel tabakasında minimal düzeyde hasar olduğu ve bu etkinin uygulanan ışık dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir (30-35). Son dönemde ortaya çıkan düşük doz FDT uygulamalarının erken dönem sonuçları, tam doz FDT uygulamalarına benzer etkinlikte olduğunu göstermekte, hatta bazı yayınlarda verteporfin ile düşük dozda FDT uygulamalarının neovasküler dokuda tam doz uygulamalara nazaran daha etkili olduğu vurgulanmaktadır (33-35). Ancak düşük doz FDT uygulamaları henüz klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır.

Framme ve ark. (34) 2006 yılında yayınladıkları tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, deneysel neovaskülarizasyon yaratıp 100 ile 600 mW/cm^2 arasında güç kullandıkları FDT'nin koriokapillaris düzeyindeki histopatolojik etkilerini incelemiştir. Sonuç olarak 100 mW/cm^2 güçte, 600 mW/cm^2 güç kullanımına nazaran RPE ve fotoreseptör etkilenmesinin olmadığı, çok daha selektif bir damar oklüzyonu sağlanmış ve düşük dozda uygulanan FDT'nin, neovasküler dokuda rutin uygulanan yüksek doza oranla çok daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Schlötzer-Schrehardt ve ark. (35) 2002 yılında yayınladıkları bir makalede, FDT'nin insan koroid ve retinal yapıları üzerine etkilerini araştırmışlardır. Malign melanom nedeniyle enükleasyon yapılmadan önce, 3 hastanın 3 gözünün melanomdan

etkilenmeyen koryoretinal alanına, YBMD için önerilen dozlarda (50 J/cm² ve 100 J/cm²) FDT uygulaması yapmış ve etkilerini FA ile ICG anjiyografisi yardımıyla karşılaştırmışlardır. Ayrıca enükleasyon sonrası ışık ve elektron mikroskopi kullanılarak histopatolojik karşılaştırmalar da yapılmıştır. FA incelemelerinde 50 J/cm² dozda yapılan FDT'nin 100 J/cm² dozda yapılana göre daha selektif olduğu ve koroidin derin katlarında vasküler kapanmaya yol açmadığı gösterilmiştir. FDT sonrasında dokunun elektron mikroskopisinde, koryokapillaris endotel hücrelerinde şişme, sızdırma ve fragmantasyon gibi değişimlerle birlikte, bazal membranlarından ayrıldıkları, ilaveten bölgede trombosit agregasyonu ve degranülasyonu ile trombüs oluşumuyla sonuçlanan bir sürecin başladığı ve neticesinde kapiller lümenin fibrin, trombosit, hücresel debris ile tamamen tıklandığı gösterilmiştir. Yazarlar sonuç olarak düşük dozda uygulanan FDT'ye bağlı damarlarda selektif oklüzyon olduğunu ve derin koroidal, retinal, optik sinir damarları ile RPE ve nörosensöriyel retina hücrelerinde etkilenme olmadığını bildirmişlerdir.

VIM çalışma grubu tarafından 2005 yılında yayınlanan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize faz II çalışmada, minimal klasik tipte KNV lezyonları bulunan 117 YBMD hastası üzerinde 25 J/cm² ve 50 J/cm² dozda FDT uygulamaları karşılaştırılmıştır (30). Yazarlar tedavi seçiciliğinin artırılması ve FDT'ye bağlı enflamatuvar etkinin azaltılması açısından düşük doz tedavi uygulamasını denediklerini belirtmişlerdir. 3 sıra ve üzerinde görme kaybı düşük dozda FDT uygulanan grupta 12 ay ve 24 aylık takiplerde sırasıyla %14 ve %26 saptanırken, standart doz FDT uygulanan grupta bu değerler sırasıyla %28 ve %53 olarak bulunmuştur. Plasebo uygulanan grupta ise bu sonuçlar %47 ve %62 olarak tespit edilmiştir. Hem 12 hem de 24 aylık takiplerde, düşük doz tedavi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur. Tedaviye bağlı, geçici görsel değişimler ise standart doz olan 50 J/cm² için %13 ve plasebo grubu için %10 olurken, düşük doz olan 25 J/cm² için %5 olarak saptanmıştır.

Michels ve ark. (33) 19 dominant klasik tip YBMD hastasında yaptıkları çalışmada, olguların bir kısmına 50 J/cm² dozunda FDT uygularken, geri kalanına 25 J/cm² dozda FDT uygulamışlar ve ICG ile FA kullanarak etkinlik ve yan etkilerini gözlemişlerdir. Koroidal hipoperfüzyonun 25 J/cm² doz uygulanımda daha az görüldüğünü belirterek, bu dozun daha selektif bir tedavi imkanı sağladığını belirtmişlerdir. 50 J/cm² dozda uygulanan FDT'de, 25 J/cm² dozda uygulanan tedaviye nazaran FA incelemelerinde tedavi sonrası 1. haftada başlayıp, 3. aya dek süren daha belirgin sızıntı izlendiğini belirtmişler ve sonuç olarak düşük doz tedavide fizyolojik koroid dokusunun daha belirgin olarak korunduğunu belirterek daha selektif bir tedavi sağlandığını vurgulamışlardır. İki

tedavi grubu arasında sonuç görmede 3 sıra ve üzerinde kayıp açısından fark saptanmazken, FA incelemesinde lezyonda kapanma açısından 25 J/cm² dozda tedavinin daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada monoterapi ve kombinasyon tedavisi seçimlerinde düşük doz FDT uygulamalarının seçilmesi gerektiği özellikle belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da her ne kadar istatistiksel olarak 25 J/cm² ve 50 J/cm² dozlarında FDT uygulamalarında başarı açısından anlamlı fark elde edilemese de, takip süresinin sonunda başarılı tedavi oranları sırasıyla %86.7 ve %80 olarak bulunurken, görme keskinliğinde kaybın ise sırasıyla 0.3 ve 1 logMAR sırası olduğu saptandı. Son takipte alınan FA tetkikine göre ise, her iki gruptaki olgularda da eşit oranda sızıntı olduğu gözlemlendi.

YBMD patogenezinde başlıca etkin faktörler enflamasyon, anjiyojeniz ve fibrozis olup, enflamatuar süreçle tetiklenen anjiyojenizin VEGF ile bağlantısının ortaya konulması ile son dekat içerisinde YBMD tedavisi çağ atlamıştır. FDT ile mevcut olan KNV hedeflenerek, lezyonda atrofi oluşturulması amaçlanırken, atrofi süreci esnasında ortaya çıkan mediatörler ve hipoksi neticesinde enflamasyon ve neovaskülarizasyon gelişimi de bir miktar tetiklenmektedir. Özellikle FDT monoterapisinin düşük etkinlikte kalması ve son yıllarda görme prognozunda etkinliklerinin gözlemlenmesi nedeniyle anti-VEGF ajanlar YBMD tedavisinin başrol oyuncusu olmuştur. FDT sonucu doku yanıtına bağlı ortaya çıkan enflamatuar mediatör ajanlar ve hipoksiye sekonder oluşan ivmelenmiş VEGF ekspresyonu nedeniyle özellikle anti-VEGF ilaçların FDT ile kombine kullanılmasının, potansiyel olarak tedavi sıklığını azaltacağı ve uzun süreli sinerjik bir etkiye yol açacağı düşünülmüştür.

YBMD tedavisinde FDA onayı alarak piyasaya sürülen pegaptanib sodyumun etkinliği prospektif, randomize, kontrollü, çift kör ve çok merkezli olarak yürütülen faz III VISION çalışmasında değerlendirilmiştir (19,39,40). 12 MPS disk alanından küçük subfoveal KNV'li 1208 YBMD hastasına üç değişik dozda (0.3mg, 1mg veya 3mg) ve 6 hafta arayla 48 hafta boyunca intravitreal pegaptanib sodyum uygulamaları yapılmış ve plasebo kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki seçilmiş baskın klasik lezyonlara, gerekli görülmesi halinde çalışma öncesinde ya da takip döneminde FDT uygulanmıştır. Pegaptanib tedavisi uygulanan tüm gruplarda 54 haftalık takip süresi sonunda, 3 sıradan daha az kayıp kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve 0.3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüştür. Pegaptanib uygulanan hastalar, 1. yılda ortalama 1.4 sıralık bir görme kaybı sergilerken, kontrol grubunda görme kaybı ortalama 3 sıra olarak tespit edilmiştir. 54. haftadan sonra

0.3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegaptanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegaptanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0.3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0.3 mg pegaptanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda görme stabil iken, kontrol grubunda bu oran %45 olarak bulunmuştur (39,40).

Gragoudas ve ark. (38) 1186 YBMD hastası üzerinde yaptığı ve 2004 yılında yayınlanan çalışmada, intravitreal olarak 0.3 mg dozda pegaptanib sodyum uygulanan olgularda 3 sıra ve altında görme azalması %70 oranında saptanırken, plasebo grubunda 54 haftalık takip dönemi sonunda bu oran %55 olarak bulunmuştur. Bu dönem içerisinde tüm çalışma grubu hastalarında ortalama 8.5 enjeksiyon uygulandığı bildirilmiştir. Sonuç olarak YBMD tedavisinde pegaptanib sodyum uygulaması takip dönemindeki görme prognozu açısından etkin ve güvenilir olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda sadece pegaptanib tedavisi alan grupta 18.00 ± 4.66 ay olan ortalama takip süresi sonunda başarılı olarak nitelendirilen 3 logMAR sırasının altında görme kaybı olguların %60'ında saptandı. Bu oran, VISION çalışmasında (39,40) ve Gragoudas ve ark. (38) yaptıkları çalışmalarda verilen ortalama değerler ile uyumlu bulundu. İlave olarak rutin uygulanan dozda ve düşük dozda FDT uygulanan hasta gruplarında ise başarı oranı sırasıyla %80 ve %86.7 idi. Snellen değerleri logMAR ünitesine çevirilerek yapılan düzeltilmiş EİGK analizlerinde ise grup I'de ortalama 0.3 logMAR sırası, grup II'de ortalama 1 logMAR sırası ve grup III'te ortalama 2.2 logMAR sırası kayıp olduğu göze çarpmaktaydı. Klinik aktivasyon skorunda azalma olmasına göre değerlendirildiğinde ise sadece pegaptanib sodyum enjeksiyonu yapılan grupta %73.3 oranında başarı elde edildi. FDT kombinasyonu durumunda ise klinik aktivasyon skorunda düşme olarak değerlendirilen başarı oranı %86.7'ye çıkmaktaydı.

Spaide ve ark. (176) yayınladıkları çalışmada, anti-VEGF ajan olan bevacizumabı intravitreal olarak uygulayıp, görme keskinliği düzeyleri ve OKT'de elde edilecek santral maküla kalınlığı değerleri açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada geniş okült ve minimal klasik tip KNV lezyonu bulunan 266 göze bir aylık aralıklarla üç doz olarak 1.25 mg intravitreal bevacizumab enjekte etmişlerdir. Üç ay sonrasında düzeltilmiş EİGK ortalamasının 20/184'den 20/129'a yükseldiği izlenmiştir. Üç aylık takip periyodu sonunda olguların %38.3'inde görme artışı olduğu gözlemlenirken, santral maküla kalınlığının $340 \mu\text{m}$ 'dan $213 \mu\text{m}$ 'a gerilediği tespit edilmiştir.

Avery ve ark. (177) öncesinde YBMD tedavisi almış olan 81 göze aylık olarak 1.25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapmış ve 2 aylık takip dönemi sonrasında düzeltilmiş EİGK ortalamasının 20/200'den 20/80'e çıktığını, santral maküla kalınlığında ise ciddi düzeyde gerileme gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Bir diğer anti-VEGF ajan olan ranibizumabın, eksüdatif tip YBMD tedavisindeki etkinliğini araştıran prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III araştırması olan MARINA çalışmasına, minimal klasik veya okült tipte KNV lezyonu olan 176 hasta dahil edilmiştir. Birer aylık aralıklarla, lezyon tipi ve büyüklüğüne ile görme keskinliğine bakılmaksızın standart olarak iki dozda (0.3 mg veya 0.5 mg) intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanan ranibizumab ile plasebo kontrol grubu sonuçları karşılaştırılmıştır (181). Tedavinin birinci yılında 0.5 mg ranibizumab ve plasebo kontrol grubu karşılaştırıldığında, 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %94.6 ve %62.2, tedavinin ikinci yılında ise sırasıyla %90 ve %52.9 bulunmuştur. Birinci yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0.5 mg ranibizumab ve kontrol grubunda sırası ile %33.8 ve %5, ikinci yılın sonunda ise sırasıyla %33.3 ve %3.8 olarak saptanmıştır.

En az 6 haftalık aralıklarla intravitreal anti-VEGF ajan olarak pegaptanib sodyumun monoterapi olarak uygulandığı çalışmamızın III. grubunu oluşturan 15 hastada, ortalama takip süresi olan 18.00 ± 4.66 ay içerisinde göz başına ortalama 4.20 ± 1.01 defa enjeksiyon yapıldığı gözlemlendi. Bu gruptaki hastaların düzeltilmiş EİGK ortalaması tedavi öncesi dönemde logMAR 0.47 ± 0.08 olarak ölçülürken, tedavi sonrası 1.ayda logMAR 0.60 ± 0.27 , 3.ayda logMAR 0.61 ± 0.32 , 6.ayda logMAR 0.62 ± 0.28 ve son takiplerinde ise logMAR 0.69 ± 0.32 olarak tespit edildi. Spaide ve ark. (176) ile Avery ve ark. (177) tarafından yapılan çalışmaların aksine, takip dönemimizde anti-VEGF monoterapisi uygulanan tüm hastalar dikkate alındığında, düzeltilmiş EİGK ortalamasında artış gözlemedik. Hasta bazında irdelendiğinde ise, son takiplerdeki düzeltilmiş EİGK ölçümleri, tedavi öncesine göre olguların %66.7'sinde azalırken, % 33.3'ünde artış göstermekteydi. Bu grupta tedavi başarısı olarak alınan 3 logMAR sırası ve altında görme kaybı oranı %60 olarak saptandı. Bu oran daha önce de belirtildiği gibi, anti-VEGF ajan olarak pegaptanib sodyumun kullanıldığı VISION çalışması (39,40) ve Gragoudas ve ark. (38) tarafından yayınlanan çalışma sonuçları ile uyumlu iken, ranibizumabın kullanıldığı çalışmalardaki başarı oranlarının gerisinde kalmaktadır. Çalışmamızda pegaptanib sodyum monoterapisi uygulanan hastalarda düzeltilmiş EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı 1.ay, 3.ay, 6.ay ve son takip döneminde sırasıyla %0, %13.3, %6.7 ve %6.7 olarak bulundu. Bu oranlar da ranibizumab tedavisinin uygulandığı MARINA

çalışmasındaki (181) değerlerin oldukça altında bulunmuştur. Çalışma grubumuzun takip dönemindeki ortalama enjeksiyon sayıları dikkate alındığında, özellikle Gragoudas ve ark. (38)'nin yaptığı çalışmadaki uygulama sayılarının gerisinde kaldığı göze çarpmaktadır. Bizim tedavi grubumuzdaki hastaların çalışma başlangıcında görme keskinliğinin yüksek düzeyde olması, göz başına yapılan enjeksiyon sayılarının düşük kalmasında etkili olduğu düşünülmüştür. 15 kişilik pegaptanib sodyum monoterapisi uygulanan tedavi grubumuzda OKT incelemesinde saptanan santral maküla kalınlığı değerini ortalamaları tedavi öncesi dönemde 422.13 ± 155.58 μm saptanırken, tedavi sonrası son takipte 348.53 ± 88.95 μm bulundu. Bu azalma Spaide ve ark. (176) ile Avery ve ark. (177) tarafından yayınlanan sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Ranibizumab enjeksiyonlarının sıklığının azaltılmasının görme keskinliği üzerine etkisinin araştırıldığı 184 olgu üzerinde yapılan PIER çalışmasında, ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg dozlarının etkinliği ile plasebo olarak sham enjeksiyon uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Hastalara ilk 3 ay süresince aylık, daha sonra ise 3 ayda bir yapılan ranibizumab veya sham enjeksiyonlar sonucunda birinci yılda 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon yapılan gruplarda sırasıyla %90.2 ve %49.2 saptanırken, 3 sıra ve üzerinde görme artışı sırasıyla %13.1 ve %9.5 bulunmuş ve gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, ilk 3 ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucunda sağlanan görme artışının, 3. aydan sonra enjeksiyon sıklığının azalmasına bağlı olarak, takibin birinci yılının sonunda korunamadığını belirtmişlerdir (183).

PIER çalışmasının (183) sonuçlarının yayınlanması ve anti-VEGF ajan monoterapisiyle çarpıcı şekilde sağlanan görsel başarının sürdürülmesi için uzun süreli aylık enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğunun ortaya çıkması ile hem lezyona hem de anjiyogenik siklusa eş zamanlı etki edebilecek kombinasyon rejimleri ile ilgili çalışmalar ivmelenmiştir. Sık olarak tekrarlanan intravitreal enjeksiyonların ekonomik yönünün yanı sıra hasta üzerindeki olumsuz psikolojik etkileri ve artan komplikasyon riskleri nedeniyle, YBMD'de tedavi etkinliğinin artırılması ve intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu sayılarının düşürülmesine yönelik çalışmalar ile kombinasyon rejimleri etkin olarak kullanıma girmişlerdir.

Bu çalışmaların başlıcalarından olan FOCUS çalışması, FDT ile kombine ranibizumab tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı, prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan bir faz II araştırmasıdır (184,185). Lezyon çapı 5400 μm 'nin altında olan baskın klasik tip ve minimal klasik tip KNV'li 106 YBMD hastasına

kombinasyon tedavisi uygulanırken, kriterlere uyan 56 olguya FDT monoterapisi uygulanmış olup, tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Düzeltilmiş EİGK değişimi açısından kıyaslandığında, kombinasyon tedavisi alan grupta hem birinci hem de ikinci yılda ortalama 1 sıra artış, FDT monoterapisi grubunda ise ortalama 1.6 sıra azalma olduğu görülmüştür. Çalışmanın birinci yılında 3 sıradan daha az kayıp kombinasyon tedavisi grubunda %91, FDT monoterapisi grubunda %68 olarak bulunurken, çalışmanın ikinci yılında ise sırasıyla %88 ve %75 saptanmıştır. 3 sıra ve üzerinde görme artışı açısından incelendiğinde ise, birinci yıl için kombinasyon grubunda %24, FDT monoterapisi grubunda %5.5, takibin ikinci yılında ise sırasıyla %25 ve %7 olarak bulunmuştur. Takip dönemi içerisinde düzeltilmiş EİGK'nin korunması ve artışı açısından FDT monoterapisine oranla kombinasyon tedavisi daha etkin olarak bulunmuştur.

FDT sonrası erken dönemde tetiklenen enflamatuar reaksiyonunun baskılanması için, kortikosteroidlerin antiödematöz ve antianjiyogenik etkisinden yararlanmayı amaçlayan bir takım kombinasyon tedavisi çalışmaları da mevcuttur. Augustin ve ark. (155) lezyon çapı ortalaması 3553 µm olan 184 göz üzerinde yaptıkları ve 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada, FDT sonrası 16. saatte 25 mg İVTA uygulanmışlardır. Ortalama 38.8 aylık takip süresi sonunda, düzeltilmiş EİGK'nde 3 sıradan az kayıp oranı %90, 3 sıra ve üzerinde artış oranı ise %33 olarak saptanmıştır. Takip süresince düzeltilmiş EİGK değerinde ortalama 1.22 sıra artış olduğu tespit edilmiştir. Olguların yaklaşık yarısında katarakt progresyonu gözlemlenirken, dörtte birinde göz tansiyonu yükselmiş ve %1.08 olguda medikal tedavi ile kontrol altına alınamayıp cerrahi uygulanmıştır. Sonuç olarak, FDT ile İVTA kombinasyonunun tüm KNV tiplerinde tedavi etkinliğini potansiyalize ettiği vurgulanmıştır. Yeni çalışmalarda uygulanan steroid dozu 4 mg hatta 2 mg değerlerine dek çekilmiş ve bu sayede potansiyel komplikasyon oranları azaltılmıştır.

Son dönemde yapılan yayınlarda, YBMD'nda gelişen KNV'nin etyolojisine uygun olarak enflamasyonun baskılanması için intravitreal kortikosteroid uygulaması, neovaskülarizasyonun dizginlenmesi ile sonuçlanacak VEGF inhibisyonu için intravitreal anti-VEGF ajan uygulaması ve oluşmuş olan KNV'nin atrofik hale getirilmesi için ise FDT uygulamasının kombinasyon halinde kullanılmasının YBMD tedavisinde en ideal tedavi olacağı düşünülmüştür. Kombinasyon tedavilerinin uygulandığı bazı çalışmalarda ise, FDT'nin doku üzerindeki doza bağımlı yan etkilerinden kaçınmak ve oluşan hipoksiye sekonder VEGF üretimini azaltmak amacıyla düşük dozlarda FDT uygulamaları denenmektedir. Giderek yaygınlaşan üçlü kombinasyon tedavileri ile hem hastalığa daha etkin olarak müdahale şansı elde edilebileceği hem de giderek yaygınlaşan intravitreal

anti-VEGF ajan monoterapilerine göre enjeksiyon sayısının azaltılmasının gündeme gelebileceği bildirilmektedir (17,41,160).

Ahmadieh ve ark. (41) yaptığı çalışmada, 5'i baskın klasik tip YBMD, 3'ü minimal klasik tip YBMD, 8'i okült tip YBMD ve biri retinal anjiomatöz proliferasyon tanılı 17 hastaya FDT, intravitreal 1.25 mg bevacizumab ile 2 mg İVTA enjeksiyonlarından oluşan kombinasyon tedavisi uygulamışlardır. FDT sadece tedavinin başlangıcında bir kez uygulanmış ve gerekli görüldüğünde ilave intravitreal bevacizumab enjeksiyonları planlanmıştır. Tüm hastaların en az 24 haftalık takipleri yapıldığı bildirilmekle birlikte, ortalama takip süresi 50 hafta bulunmuştur. İlk bevacizumab enjeksiyonları sonrasında 7 olguda ilave enjeksiyona gerek duyulmazken, bu olgular için ortalama takip süresi 42.6 hafta olarak bildirilmiştir. İlave bevacizumab enjeksiyonu yapılan 10 hastada ise ortalama 55.9 haftalık takip süresi sonunda en fazla 4 kez anti-VEGF ajan uygulanması bildirilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların düzeltilmiş EİGK ortalaması tedavi öncesi dönemde logMAR 0.74 olarak saptanırken, tedavi sonrası 24. haftada logMAR 0.41 olarak tespit edilmiştir. Görme artışı 24. hafta için %76.5 olarak bildirilmiş, görmesi değişmeyen hastaların oranı ise %23.5 bulunmuştur. 24 haftalık takip neticesinde olguların düzeltilmiş EİGK'nin ortalama 3.2 logMAR sırası arttığı bildirilmiştir.

Augustin ve ark. (17) yaptığı çalışmada, YBMD hastalarında FDT, intravitreal deksametazon ve intravitreal bevacizumab uygulamasını içeren üçlü kombinasyon tedavisi uygulamışlar ve sonuçlarını yayınlamışlardır. Çalışmaya aldıkları %22.1'i baskın klasik, %38.5'i minimal klasik ve %39.4'ü okült tip lezyona sahip olan ve ortalama lezyon çapı 2650 µm olarak saptanan 104 YBMD hastasına düşük dozda FDT ile kombine intravitreal 800µg deksametazon ve 1.50 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Olgulara, ışık dozunu 42 J/cm²'ye, uygulama süresini ise 70 saniyeye düşürerek FDT uygulamışlardır. Ortalama 40 haftalık takip sonunda olguların düzeltilmiş EİGK ortalamasının logMAR 0.80'den logMAR 0.62'ye yükseldiğini ve ortalama olarak 1.8 logMAR sırası görme artışı elde edildiğini bildirmişlerdir. Düzeltilmiş EİGK'nde 3 sıra ve üzeri artış oranı %39.4 saptanırken, 3 sıra ve üzeri azalma oranı %3.8 olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ortalama 463.5 µm olarak saptanan santral maküla kalınlığı, 40 haftalık takip dönemi sonunda 281 µm bulunmuştur. Takip esnasında beş olguya, durumlarında oluşan progresyon neticesinde aynı kombinasyon ile tekrar tedavi uygulandığı, düzeltilmiş EİGK'de azalma ve OKT'de sıvı artışı saptanan 18 (%17.3) hastaya ise ortalama 15. haftada ek intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldığı bildirilmiştir.

Singh ve ark. (153) 2008 yılında yayınladıkları ve YBMD tanılı 22 hastanın 23 gözü üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 6 göze 50 J/cm² dozda, 8 göze 40 J/cm² dozda, 9 göze ise 25 J/cm² dozda FDT uygulamışlar ve işlem sonrasında gözlere 4 mg İVTA enjeksiyonu yapmışlardır. Çalışma gruplarındaki ortalama lezyon çapını 2539±970 µm verirken, olguların %30'unun klasik, %13'ünün minimal klasik ve %57'sinin okült tip membranlara sahip olduğunu belirtmişlerdir. Hastaları 6 haftalık aralıklarla 6 ay süresince takip etmişler ve 50 J/cm² dozda FDT uygulananlarda 2.2 sıralık, 40 J/cm² dozda FDT uygulananlarda ise 1 sıralık görme azalması bildirirken, FDT'nin 25 J/cm² dozda uygulandığı olgularda 0.9 sıralık görme artışı olduğunu tespit etmişlerdir. 3 sıra ve altında görme azalması 50 J/cm², 40 J/cm² ve 25 J/cm² dozlarda uygulanan FDT için sırasıyla %60, %75 ve %89 olurken, 3 sıra ve üzerinde görme artışı oranları sırasıyla %33, %25 ve %33 olarak bildirilmiştir. Çalışmada özellikle subfoveal minimal klasik tipteki KNV'ler için 25 J/cm² dozda FDT uygulamalarının literatürdeki artışına dikkat çekmişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak FDT tedavisinin dozunun azalması ile daha iyi görme prognozu elde edildiği belirtilmekte ve bu etkinin enflamasyon, vasküler kaçak ve VEGF üretiminin tetiklenmesi gibi FDT'nin doz bağımlı yan etkilerinin azaltılması ile ilgili olabileceği bildirilmektedir.

Çalışmamızda YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum monoterapisinin, düşük dozda FDT ile intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu kombinasyonunun ve konvansiyonel dozda FDT ile intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu kombinasyonunun olguların düzeltilmiş EİGK değişimi, OKT'de santral maküla kalınlığı değişimi ile klinik aktivite skoru üzerine etkisini ve gruplar arası tedavi sıklığı farklarını karşılaştırdık. Ortalama lezyon çapı çalışmamızda 4075.56±1281.76 µm olarak bulunurken, bu değer literatürdeki birçok çalışmadan yüksek saptanmıştır. Görmede 3 sıradan az kayıp olarak nitelendirilen tedavi başarısı düşük doz FDT kombinasyon tedavisi grubunda (Grup I) 1. ay, 3. ay, 6. ay ve son takip muayenelerinde sırasıyla %86.7, %86.7, %80 ve %86.7 olarak bulundu. Bu değerler konvansiyonel tam doz FDT kombinasyon tedavisi grubu (Grup II) için ise sırasıyla %73.3, %73.3, %80 ve %80 olarak saptandı. Üçüncü tedavi grubu olan intravitreal pegaptanib sodyum monoterapisi uygulananlarda (Grup III) ise bu değerler sırasıyla %66.7, %60, %66.7 ve %60 düzeylerinde kaldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisi uygulanan olguların, monoterapi uygulananlara göre tedavi başarı oranlarının daha yüksek olduğu ve görmelerinin takip süresince daha stabil kaldığı göze çarpmaktadır. Ancak gruplar arası istatistiksel analizler yapıldığında, bu farkların anlamlı olmadığı saptanmıştır. Son takip

muayenesine göre, düşük dozda uygulanan FDT ile yapılan kombinasyon tedavisinde elde edilen başarı oranımız, VIM çalışma grubu (30), Michels ve ark. (33) ile Singh ve ark. (153) tarafından yapılan çalışmalarda verilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda 3 sıra ve üzerinde görme artışı oranlarımız son takip vizitinde tüm tedavi gruplarında %6.7 olarak bulundu. Bu değer TAP çalışmasında (27,146-152) verilen değere yakın bulunurken, PIER (183), FOCUS (184,185) çalışma grupları ile Augustin ve ark. (155) ile Singh ve ark. (153) tarafından bildirilen değerlerden düşük saptanmıştır. Ancak çalışmamızdaki olgularda takip süresi boyunca görmesi stabil kalan ya da artanların oranı, gruplar arasında sırasıyla %66.7, %46.7 ve %33.4 olarak bulundu. VIP çalışmasının sonucunda özellikle değinildiği gibi başlangıç muayenesinde saptanılan lezyon çapı büyüdükçe görme prognozu ve tedavi başarısı kötüleşmektedir. Bizim çalışmamızda 3 sıra ve üzeri görme artışının belirtilen diğer çalışmaların altında çıkması, çalışma popülasyonumuzun ortalama KNV lezyon çapının tedavi öncesi muayenede bahsi geçen çalışmalardakilere göre çok yüksek olarak saptanması ile ilgili olabilir. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesine göre tedavi sonrası düzeltilmiş EİGK ortalamalarında gruplarda sırasıyla 0.3, 1.0 ve 2.2 logMAR sırası azalma elde edildi. Bulunan değerler 50 J/cm² dozdaki konvansiyonel FDT kombinasyonu grubunda Singh ve ark. (153) tarafından verilen oranla örtüşmekteyken, anti-VEGF ajan olarak ranibizumabın kullanıldığı FOCUS çalışmasının (184,185) ve bevacizumabın kullanıldığı Ahmedieh ve ark. (41)'nin çalışmasının sonuçlarının altında kalmaktadır. Düşük dozda FDT uygulaması yapılan olgularda elde edilen logMAR sıra değişimi dikkate alındığında da anti-VEGF ajan olarak bevacizumabın kullanıldığı Singh ve ark. (153) ile Augustin ve ark. (17) tarafından yapılan çalışmaların altında bir başarı elde edildiği görüldü. Ancak tüm çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da kullanılan FDT dozunun azaltılmasının sonuç başarı üzerine ilave etkisinin olduğu gözlemlendi. Yine literatürdeki çalışmalara benzer biçimde bizim çalışmamızda da FDT kombinasyon tedavisi alan hastalarda, anti-VEGF monoterapisi alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı sayıda az intravitreal enjeksiyona gerek duyulduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi ortalama santral maküla kalınlığı tüm çalışma grubu için 422.9±155.6 µm olarak ölçülürken, gruplar arasında sırasıyla 396.1±119.9 µm, 450.4±230.5 µm ve 422.1±83.6 µm olarak bulundu. Tedavi sonrası son kontrolde ise bu değer tüm çalışma grubu için 344.4±98.4 µm ölçülürken, tedavi gruplarımız arasında sırasıyla 345.67±74.61 µm, 339.07±129.94 µm ve 348.53±88.95 µm olarak bulundu. Genel çalışma popülasyonu ve alt tedavi gruplarında gözlemlenen bu

düzeylerdeki azalmalar Spaide ve ark. (176), Avery ve ark. (177) ile Augustin ve ark. (17) çalışmalarının sonuçları ile örtüşmektedir. Çalışmamızda uygulanan üç tedavi rejiminde de hastaların tedavi sonrasında tedavi öncesine göre hesaplanan klinik aktivite skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, TTT tedavisinin uygulandığı Aktaş ve ark. (125) çalışmasında istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızın lezyon tipine göre alt grup analizi yapıldığında, %62.2'lik oranı ile en sık görülen membran tipi olan okült lezyonlarda 3 logMAR sırası ve altında görme azalması olarak tariflenen tedavi başarısı grup I'de %80, grup II'de %71.4 ve grup III'te %63.6 olarak bulundu. Tedavi grupları arasında başarı açısından istatistiksel fark bulunmamakla birlikte, son kontrolde bulunan düzeltilmiş EİGK ortalamasında tedavi öncesine göre olan azalmanın grup I'de 0.7 logMAR sırası ve grup II'de 0.6 logMAR sırasıyken, grup III'te 2.5 logMAR sırası olduğu göze çarpıyordu. Sonuç olarak okült lezyonlar için de FDT ile yapılan kombinasyon tedavileri, anti-VEGF monoterapisine göre daha başarılı olarak değerlendirildi. Ayrıca FDT dozunun azaltılması ile tedavi başarısında belirgin fark oluşmadığı görüldü. Tedavi başarısı klinik aktivite skoruna göre değerlendirildiğinde, hesaplanan değerlerde azalma saptanan olguların oranı tedavi gruplarında sırasıyla %90, %85.7 ve %81.8 olarak bulundu. Spaide ve ark. (176), Ahmedieh ve ark. (41), Augustin ve ark. (17) ile Singh ve ark. (153) yaptığı yayınlarda da çalışma grubunun büyük kısmını okült tip membranlı KNV'li olguların oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca Augustin ve ark. (45) yapılan bir çalışmada sadece okült tipte lezyonu olan hastalar alınarak benzer başarı oranlarına ulaşıldığı bildirilmiştir.

Lezyon çaplarına göre yapılan alt grup analizlerinde ise düzeltilmiş EİGK'nde 3 sıra ve altında görme azalması izlenen olguların oranı lezyon çapı 3600 µm ve altında olanlar için gruplar arasında sırasıyla %83.3, %100 ve %100 olarak bulunurken, 3600 µm'nin üzerinde olanlar için başarı oranları gruplar arasında sırasıyla %88.9, %72.7 ve %61.5 olarak bulundu. TAP ve VIP çalışmalarında özellikle klasik tip lezyonlarda ve 4 MPS disk alanından küçük, görmesi 20/50'nin altında olan okült tip lezyonlarda FDT ile 3 sıradan daha az kayıp olarak nitelendirilen görme stabilizasyonunun sağlanabildiği bildirilmiştir (27,28,146-152). Bizim çalışmamızda da grup II ve grup III'e uygulanan tedavi rejimlerinde, lezyon çapı düşük saptanan olgular için başarı oranlarının belirgin olarak arttığı izlenmekle birlikte, genelleme yapmak için olgu sayıları yeterli değildir.

Eksüdatif tip YBMD tedavisinde uygulanan tedavi rejimlerinin her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Hastalığın progresif tabiatından ötürü, etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemleri arasından tercih edilenlerin tekrarlayan uygulamalarına

sıklıkla gerek duyulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda anti-VEGF monoterapilerinin tedavide etkin olduğu gösterilmekle birlikte, son dönemde özellikle hastalığın patogenezinde etkili bulunan tüm faktörlerin kombinasyon rejimleri ile tedavisi gündemdedir. Bu tedavi modalitelerinde FDT ile intravitreal anti-VEGF ajanların ve steroid enjeksiyonlarının ikili ve üçlü kombinasyonları denenmekte ve her biri literatürde giderek artan sayıda destek bulmaktadır. Teknolojik gelişmeler ışığında gün geçtikçe artan sayıda tedavi alternatifleri sunulmasına karşın, özellikle görme prognozunu ciddi düzeyde etkileyen eksüdatif tip YBMD’de bugün için etkinliği kanıtlanmış standart bir tedavi rejimi mevcut değildir.

Çalışmamızda araştırdığımız ve hem FDA hem de Sağlık Bakanlığı tarafından eksüdatif tip YBMD tedavisinde kullanımı onaylanmış intravitreal pegaptanib sodyum enjeksiyonu ile FDT kombinasyonları, intravitreal pegaptanib monoterapisine göre başarılı bulunmakla birlikte sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Ancak kombinasyon tedavileri, intravitreal anti-VEGF ajan enjeksiyonu sıklığını düşürmektedir. Çalışmamızda ayrıca düşük dozda FDT ile yapılan kombinasyon tedavilerinin, istatistiksel olarak fark saptanmasa da, eksüdatif tip YBMD tedavisinde konvansiyonel doz ile yapılan kombinasyon rejimine ve pegaptanib sodyum monoterapisine göre daha başarılı sonuç verdiği görülmüştür. Okült olgular ile lezyon çapı büyük olgular değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte, düşük doz ile yapılan kombinasyon rejiminin, çalışılan diğer tedavi modalitelerine üstünlüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak, başlangıç görme keskinliği iyi olan olgularda, düşük dozda FDT ile yapılan intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması eksüdatif tip YBMD tedavisinde mevcut görmenin korunması ve klinik aktivasyonunun azaltılması açısından etkin ve güvenilir bulunmuştur. Çalışmamız tedavi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde, düşük doz FDT ile yapılan kombinasyon tedavisi, en az konvansiyonel doz FDT ile yapılan kombinasyon tedavisi kadar etkin bulunmuştur. Monoterapi rejimlerine kıyasla hasta ve ülke ekonomisi açısından daha cazip bir seçenek olan kombinasyon terapileri, daha az sıklıktaki intravitreal enjeksiyon gereksinimleri nedeniyle hastanın tıbbi ve psikolojik memnuniyetini arttıracaktır.

SONUÇLAR

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'ne eksüdatif tip YBMD tanısıyla başvuran, daha önce tedavi uygulanmamış, düzeltilmiş EİGK 0.3 ve üzerinde olan 45 hasta dahil edildi. Uygulanan tedavi modalitesine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 15 olguya düşük dozda fotodinamik terapi (25 J/cm²; 300 mW/cm²; 83 sn) ile intravitreal pegaptanib sodyum kombinasyonu, ikinci gruptaki 15 olguya tam dozda fotodinamik terapi (50 J/cm²; 600 mW/cm²; 83 sn) ile intravitreal pegaptanib sodyum kombinasyonu, üçüncü gruptaki 15 olguya ise intravitreal pegaptanib sodyum monoterapisi uygulandı. Yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar, öncesinde geçirilmiş cerrahiler, şikayet süresi, başlangıç EİGK, tedavi öncesi göz içi basıncı ölçümleri, KNV membran tipi, membran boyutu, OKT'de ölçülen başlangıç santral maküla kalınlığı ve başlangıç klinik aktivite skorları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Düzeltilmiş EİGK'nde 3 sıradan daha az kayıp olarak nitelendirilen tedavi başarısı oranı grup I'de %86.7, grup II'de %80 ve grup III'te %60 olarak bulundu. Düzeltilmiş EİGK'nde 3 sıradan daha fazla artış olan olguların oranı tüm gruplar için %6.7 düzeyinde kaldı. Tedavi öncesi ve sonrası düzeltilmiş EİGK değişiminde grup I'de ortalama 0.3 logMAR sırası, grup II'de ortalama 1.0 logMAR sırası ve grup III'te ortalama 2.2 logMAR sırası kayıp olduğu görüldü. Bu değerler açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte, gerek başarı oranları gerekse logMAR sırası görme kaybı değerleri incelendiğinde, düşük dozda FDT ile kombinasyon tedavisi yapılan olguların konvansiyonel dozda FDT kullanılarak yapılan kombinasyon tedavisi ve pegaptanib sodyum monoterapisi uygulananlara göre daha başarılı tedavi edildiği düşünüldü. Her üç tedavi modalitesinin de OKT ile ölçülen santral maküla kalınlığı değerlerini etkin olarak azalttığı gözlemlendi. Tedaviye bağlı klinik aktivasyon skorundaki azalmaya göre değerlendirilen başarı oranları ise gruplar arasında sırasıyla %86.7, %86.7 ve %73.3 olarak hesaplandı. Tedaviye bağlı santral maküla kalınlığı ve klinik aktivasyon skoru değişimleri açısından düşük doz FDT kullanılarak yapılan kombinasyon tedavisinin, en az konvansiyonel doz FDT kullanılarak yapılan kadar etkin ve güvenilir olduğu düşünüldü. Kombinasyon tedavisi alan olguların, pegaptanib monoterapisi alanlara göre istatistiksel anlamlı olarak az sayıda intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyduğu saptandı.

Lezyon tipine göre alt grup analizi yapıldığında, %62.2'lik oranı ile en sık görülen membran tipi olan okült lezyonlarda tedavi grupları arasında görme değişimine göre başarı

açısından istatistiksel fark bulunmamakla birlikte, son kontrolde bulunan düzeltilmiş EİGK ortalamasında tedavi öncesine göre olan azalmanın grup I'de 0.7 logMAR sırası ve grup II'de 0.6 logMAR sırasıyken, grup III'te 2.5 logMAR sırası olduğu saptandı. Sonuç olarak okült lezyonlar için de FDT ile yapılan kombinasyon tedavileri, pegaptanib sodyum monoterapisine göre daha başarılı olarak değerlendirildi. Ayrıca FDT dozunun azaltılması ile tedavi başarısında belirgin fark oluşmadığı görüldü.

Tedavi başarısı membran büyüklüklerine göre değerlendirildiğinde, özellikle lezyon çapı 3600 µm'nin üzerinde olan olgularda için düşük doz FDT ile yapılan kombinasyon rejimlerinin istatistiksel anlamlılık saptanmamakla birlikte daha etkin olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak düşük dozda FDT ile yapılan intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması eksüdatif tip YBMD tedavisinde mevcut görmenin korunması ve klinik aktivasyonunun azaltılması açısından etkin ve güvenilir bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Retinal and Eye Research* 2007; 26: 437-451.
2. Cheng CL, Saw SM, Pang CE, Chee C. Age-related macular degeneration in Singapore. *Singapore Med J* 2009; 50(2): 126-131.
3. Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(2): 134-138.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-374.
5. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1177-1187.
6. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 7-21.
7. Martidis A, Tennant MTS. Age-related macular degeneration. In *Ophthalmology*. Editors: Yanoff M, Duker JS. Mosby, St Louis 2004. p.925-933.
8. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Elsevier, Philadelphia 2007. p.629-643.
9. Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-210.
10. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460.
11. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1996; 103: 1721-1726.
12. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 819-825.
13. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 847-852.

14. Spaide R. Etiology of late age-related macular disease. In Age-related macular degeneration. Editors: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2006. p.23-29.
15. Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 115-134.
16. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 291-306.
17. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (Verteporfin PDT, Bevacizumab, and Dexamethasone). *Retina* 2007; 27: 133-140.
18. Adamis AP, Miller JW, Bernal M-T, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-450.
19. The VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: An exploratory analysis. *Retina* 2005; 25: 815-827.
20. Age-related Eye Disease Study research group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-1436.
21. Age-related Eye Disease Study research group, San Giovanni JP, Chew EY, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(9): 1125-1132.
22. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5): 661-669.
23. Richter S, Stiles W, Statkute L, et al. Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of AMD: the Veterans LAST study. *Optometry* 2004; 75: 216-230.
24. Sigelman J. Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98: 1379-1383.

25. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1986; 104; 694-701.
26. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Three year results from randomized clinical trials. Five-years results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994; 112: 500-509.
27. Treatment of Age-Related Macular Degeneration 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 No. 1. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1329-1345.
28. Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-years results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – VIP Report No. 2. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541-560.
29. Kozak I, Cheng L, Cochran DE, et al. Phase I clinical trial results of verteporfin enhanced feeder vessel therapy in subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1152-1156.
30. Visudyne in minimally classic choroidal neovascularization study group (VIM). Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration (2 year results of a randomized clinical trial). Arch Ophthalmol 2005; 123: 448-457.
31. Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 2147-2154.
32. Obata R, Iriyama A, Inoua Y, et al. Triamcinolone acetate suppresses early proangiogenic response in retinal pigment epithelial cells after photodynamic therapy in vitro. Br J Ophthalmol 2007; 91: 100-104.
33. Michels S, Hausmann F, Geitzenauer W, et al. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 371-376.
34. Framme C, Flucke B, Birngruber R. Comparison of reduced and standard light application in photodynamic therapy of the eye in two rabbit models. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 773-781.

35. Schlötzer-Schrehardt U, Viestanz A, Naumann GOH, et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 748-757.
36. Lai TYY, Chan WM, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy; a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 869-874.
37. Stewart JM. Half dose verteporfin PDT for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2006; 90; 805-806.
38. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
39. 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 safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006; 113: 992-1001.
40. VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508-1521.
41. Ahmadi H, Taei R, Soheilian M, et al. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol* 2007 Jun 7; 7: 10.
42. Schahat AP. New treatments for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112: 531-532
43. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et al. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993
44. 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.
45. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and Intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 638-645.
46. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular

- degeneration: The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-1447.
47. Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, et al. Drusen characteristics patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1998; 8: 109-114.
 48. Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 209-213.
 49. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 573-585.
 50. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610.
 51. Klein R, Rowland M, Haris M. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1995; 102: 371-381.
 52. Friedmen D, Katz J, Bressler N, et al. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 106: 1049-1055.
 53. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 728-735.
 54. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999; 106: 1056-1065.
 55. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health study. *Ophthalmology* 2003; 110: 25-33.
 56. Vinding T. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989; 76: 609-616.
 57. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25: 13-15.

58. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JR, et al. Macular degeneration and early menopause: a case study. *BMJ* 1995; 310: 1570-1571.
59. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* 1994; 8: 564-568.
60. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 199-206.
61. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 213-227.
62. Meyers SM, Grene T, Gutman FA. A twin study of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 757-766.
63. Torrini M, Marchese C, Vanzetti M, et al. Mutation analysis of oxysterol-binding-protein gene in patients with age-related macular degeneration. *Genet test* 2007; 11(4): 421-426.
64. Montezuma SR, Sobrin L, Seddon JM. Review of genetics in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2007; 22(4): 229-240.
65. Ross RJ, Verma V, Rosenberg KI, et al. Genetic markers and biomarkers for age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol* 2007; 2(3): 443-457.
66. Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, et al. Protective effect of complement factor B and complement component 2 variant in age-related macular degeneration. *Human Molecular genetics* 2007; 16(16): 1986-1992.
67. Tan JSL, Mitchell P, Smith W, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114(6): 1143-1150.
68. Bischoff PM, Flower RW. High blood pressure in choroidal arteries as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 398-399.
69. Kalayoglu MV, Galvan C, Mahdi OS, et al. Serological association between chlamydia pneumonia infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 478-482.
70. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 197-199.
71. Evreklioglu C, Doganay S, Cekmen M, et al. Serum leptin concentrations are decreased and correlated with disease severity in age-related macular degeneration: a preliminary study. *Eye* 2003; 17: 350-355.

72. Smith W, Mitchel P, Leeder SR, et al. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583-587.
73. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 84-89.
74. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 750-752.
75. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199.
76. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272: 1413-1420.
77. The Blue Mountains Eye Study. Dietary antioxidants and age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1999; 106: 761-767.
78. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age-related macular degeneration: Systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7623): 755.
79. Age-related Eye Disease Study research group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No.20. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5): 671-679.
80. Winson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 615-624.
81. Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486-495.
82. Klein R, Klein BE, Linton KL, et al. The relation of age-related maculopathy to smoking. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 190-200.
83. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et al. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1193-1196.
84. Bell S, Klem R, Azen A, et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 79-87.

85. Knudtson MD, Klein R, Klein BE, et al. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 1026-1029.
86. The Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
87. Freeman E, Munoz B, West S, et al. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 849-856.
88. Abdelselam A, Priore LD, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 1-29.
89. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 506-513.
90. Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 136-143.
91. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(14): 1994-2009.
92. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1542-1547.
93. Klaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 660-668.
94. Yazır Y. Vasküler Endotelyal büyüme faktörü (Vegf): reseptörler ve fonksiyonları. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29(3): 128-136.
95. Kwaak N, Okamoto N, Wood JM, et al. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ;41: 3158-3164.
96. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
97. Müftüoğlu G. Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Retina, güncel tanı ve tedavi, Ankara 2008. p.47-54.
98. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990; 1: 247-57.

99. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14: 130-142.
100. Karaçorlu SA. Non-neovasküler (kuru tip) yaşa bağlı maküla dejeneresansı: Sınıflama, Drusen tipleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Retina, güncel tanı ve tedavi, Ankara 2008. p.17-21.
101. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Koroid neovaskularizasyonları ve fotodinamik tedavi. *Yelken basım*, İstanbul 2006. p.1-86.
102. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, et al. Reticular pseudodrusen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995; 15: 183-191.
103. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997; 106: 1768-1779.
104. Age-Related Eye Disease Study research group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: AREDS Report No.6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-681.
105. 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.
106. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 365-374.
107. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 400-412.
108. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1998; 32: 375-413.
109. Hee MR, Baumal C, Puliafito C, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103: 1260-1270.
110. Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137; 2004: 156-169.
111. Erdem Ü, Bayraktar MZ, Uysal Y. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda antioksidan tedavinin etkinliği-1. *Ret-Vit* 2004; 12: 26-29.

112. Rehak M, Fric E, Wiedemann P. Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration. *Ophthalmologie* 2008; 105(1): 37-45.
113. Chua B, Flood V, Rochtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 981-986.
114. Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115(2): 334-341.
115. Bayraktar MZ. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında medikal tedavi ve lazer fotokoagulasyon. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2(41): 48-53.
116. Friberg TR, Musch DC, Lim JJ, et al. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology* 2006; 113: 622 e1.
117. Subası M, Akmansu M, Or M. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: Results of a non randomized study. *Radiation Medicine* 1999; 17: 169-173.
118. 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. *Ophthalmology* 1999; 106: 2239-2247.
119. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 2009; 29(2): 157-169.
120. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicenter prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(3): 305-309.
121. Kim IK, Gragoudas ES. Radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration revisited. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(3): 279-280.
122. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 315-321.
123. Ahuja RM, Benner JD, Schwartz JC, et al. Efficacy of transpupillary thermotherapy (TTT) in the treatment of occult subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2001; 16(2): 81-85.

124. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-1914.
125. Pehlivanlı Aktaş Z, Özdek Ş, Gürelik G, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı gelişen gizli koroidal neovasküler membran tedavisinde transpupiller termoterapi: uzun dönem sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2006; 14: 95-100.
126. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology* 2001; 74: 656-669.
127. Moan J, Peng O. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Research* 2003; 23: 3591-3600.
128. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53(9): R61-109.
129. Bergh H. Photodynamic therapy of age-related macular degeneration/history and principles. *Semin Ophthalmol* 2001; 16: 181-200.
130. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. 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.
131. Verteporfin roundtable participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005; 25: 119-134.
132. Miller JW. Higher irradiance and photodynamic therapy for age-related macular degeneration (An AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008; 106: 357-382.
133. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(3): 195-214.
134. Lipson R, Blades A. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960; 82: 508-516.
135. Dougherty T, Gringdley G, Fiel R, et al. Photoradiation therapy II: cure of animal tumors with hematoporphyrin derivative and light. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 115-121.
136. Richter A, Jain A, Canan A, et al. Photosensitizing efficiency of two regioisomers of the benzoporphyrin derivate monoacid rin a (BPD-MA). *Biochemical Pharmacology* 1992; 43: 2349-2358.

137. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101: 89-99.
138. Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810-818.
139. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs&Aging* 2000; 16(2): 139-146.
140. Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Retina* 2002; 22: 391-405.
141. Product Monograph. Visudyne. Third edition. Novartis AG, Basel 2003.
142. Bicher HI, Bruley DF. Changes in tissue oxygenation and acidity induced by localized microwave hyperthermia and hematoporphyrin phototherapy, an update. *Adv Exp Med Biol* 1983; 159: 623-630.
143. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.11-42.
144. Yaman A, Saatci AO, Arikan G, et al. Involution of endophytic optic disc hemangioma with single session of photodynamic treatment. *Ann Ophthalmol* 2007; 39(1): 63-66.
145. Saperstein DA, Rosenfeld DA, Bressler NM, et al. Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in the ocular histoplasmosis syndrome: One-year results of an uncontrolled, prospective case series. *Ophthalmology* 2002; 109: 1499-1505.
146. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report No.2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
147. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (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.
148. 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.
149. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials—TAP Report No.7. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1283-1285.
150. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. 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.
151. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Meta-analysis of two-year safety results in three randomized clinical trials-TAP and VIP Report No.4. *Retina* 2004; 24: 1-12.
152. Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Principal Investigators, and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Principal Investigators. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22: 1-18.
153. Singh CN, Saperstein DA. Combination treatment with reduced-fluence photodynamic therapy and intravitreal injection of triamcinolone for subfoveal choroidal neovascularization in macular degeneration. *Retina* 2008; 28: 789-793.
154. Penfold PL, Gyory JY, Hunyor AB, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995; 23: 293-298.
155. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 114-122.

156. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110: 1517-1525.
157. Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19; 373-380.
158. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 miligrams) photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization versus in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 3-13.
159. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: Twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003; 110: 2372-2383.
160. Spaide RF. Combination therapies for choroidal neovascularization. In *Medical Retina*. Editors: Holz FG, Spaide RF. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2007. p.89-103.
161. Castro MR, Lutz D, Edelman JL, et al. Effect of COX inhibitors on VEGF-induced retinal vascular leakage and experimental corneal and choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2004; 79: 275-285.
162. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(7): 865-872.
163. Van Laar JA, Missotten T, Van Daele PL, et al. Adalimumab: a new modality for Behcet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 565-566.
164. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 351-361.
165. Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent Infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 825-830.
166. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25: 111-118.
167. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508 e1-25.
168. Bennett MD, Yee W, Bryan JS. Pegaptanib combined with intravitreal injection of moxifloxacin as treatment of wet macular degeneration. *Retina* 2008; 28(7): 976-980.

169. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811.
170. Jiang J, Xia XB, Xu HZ, et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 α and VEGF. *J Cell Physiol* 2009; 218(1): 66-74.
171. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, et al. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis* 2003; 9: 210-216.
172. Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization. *Retina* 2004; 24: 132-138.
173. Barakat MR, Kaiser PK. VEGF inhibitors for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(5): 637-646.
174. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
175. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. 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.
176. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
177. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
178. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439-444.
179. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-1349.
180. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112: 1048-1053.

181. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
182. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
183. Regillo DC, 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: 239-248.
184. Heier J, Boyer D, Ciulla T, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.
185. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5): 862-874.
186. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1522-1538.
187. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(3): 158-165.
188. Chappelaw AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* 2008; 68(8): 1029-1036.
189. Keiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 660-668.
190. Ando A, Yang A, Nambu H, et al. Blockade of nitric-oxide synthase reduces choroidal neovascularization. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 539-544.
191. Saishin Y, Silva RL, Saishin Y, et al. Periocular injection of microspheres containing PKC412 inhibits choroidal neovascularization in a porcine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4989-4993.
192. Emerson MV, Lauer AK. Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *BioDrugs* 2007; 21(4): 245-257.

193. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no 11. *Ophthalmology* 2004; 111: 1967-1980.
194. 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.
195. Thumann G, Aisenbrey S, Schraermeyer U, et al. Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1350-1355.
196. Treumer F, Bunse A, Klatt C, et al. Autologous RPE-choroid sheet transplantation in AMD: morphological and functional results. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3): 349-353.

ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN LİSTESİ

	HASTA ADI SOYADI	PROTOKOL NUMARASI
1	S.G.	932600
2	M.K.O.	3119
3	H.S.	357892
4	H.E.D.	610258
5	G.K.	230558
6	Ç.Ö.	298114
7	S.B.	943494
8	G.A.	1156888
9	M.B.	876486
10	H.K.	112446
11	M.Y.	108080
12	S.Y.	116593
13	L.M.	174057
14	K.Y.	597789
15	A.H.Ö.	572063
16	V.Ş.	160355
17	M.K.	383624
18	A.K.	41713
19	B.G.	1195703
20	F.Y.	717267
21	Z.E.	1120983
22	H.D.	1122551
23	M.G.	602974
24	M.A.	95123
25	P.Y.	169587
26	A.K.	1210128
27	H.C.	88922
28	E.Ş .	210751
29	T.B.	297102
30	H.Ç.	206804
31	H.D.	820742
32	G.G.	188588
33	T.A.	203295
34	S.P.	220807
35	A.Ü.	323729
36	N.P.	647492
37	C.Ç.	897297
38	A.E.	1171003
39	E.U.	691496
40	P.K.	1195082
41	M.S.A.	1202991
42	M.Ü.	356611
43	R.Y.	227979
44	M.E.	1197847
45	M.Y.	151303

