

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

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA
TEKİL FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE ÜÇLÜ
KOMBİNE TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. AHMET SELİM

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

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

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA
TEKİL FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE ÜÇLÜ
KOMBİNE TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr.AHMET SELİM

DANIŞMAN
Prof. Dr. SÜLEYMAN KAYNAK

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV-V
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3-5
GENEL BİLGİLER.....	6
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU.....	6
YBMD'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ.....	6-8
ETYOPATOGENEZ.....	8-9
YBMD'NİN KLİNİK TİPLERİ.....	10
Atrofik (Kuru) Tip YBMD.....	10-11
Eksüdatif (Yaş) Tip YBMD.....	11-14
YBMD'NİN TEDAVİSİ.....	15
ATROFİK (KURU) TİP YBMD'DE TEDAVİ.....	15
EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD'DE TEDAVİ.....	15
Lazer Fotokoagulasyon.....	15
Transpupiller Termoterapi.....	16
Radyoterapi.....	16
Cerrahi Tedavi.....	16-17
Fotodinamik Tedavi	17-22
YBMD'de Anti-anjiojenik Tedaviler.....	22-26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27-28
BULGULAR.....	29-49
TARTIŞMA.....	50-63
SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR.....	65-75

KISALTMALAR

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

RPE: Retina pigment epiteli

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

İVTA: İntravitreal triamsinolon asetat

KNV: Koroid neovaskularizasyonu

FDT: Fotodinamik tedavi

FA: Floresein anjiografi

İSYA: İndosiyanin yeşili anjiyografisi

FAZ: Foveal avasküler zon

PED: Pigment epitel dekolmanı

OKT: Optik koherens tomografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

GK: Görme keskinliği

EİGK: En iyi görme keskinliği

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

logMAR: Logarithm of Minimal Angle of Resolution

AREDS: Age Related Eye Disease Study

SFK: Santral fovea kalınlığı

TAP: Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy

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

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların Demografik özellikleri.....	29
Tablo 2: Grup I'deki olgularda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'nın karşılaştırılması.....	32
Tablo 3: Grup II'deki olgularda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'nın karşılaştırılması.....	32
Tablo 4: Gruplarda zamana bağlı ortalama EİGK değişimi ve dağılım yüzdeleri.....	34
Tablo 5: Ortalama EİGK değişimine göre başarılı ve başarısız grupların zamanla dağılımı.....	35
Tablo 6: FA'daki sızıntı özelliklerine göre grupların zamana göre dağılımı.....	39
Tablo 7: Bizim çalışmamız ile literatürün tedavi başarısı yönünden karşılaştırılması.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

<i>Şekil 1:</i> Vertepofinin fotoaktivasyonda enerji-seviye diyagramı.....	19
<i>Şekil 2:</i> Grupların membran tipine göre dağılımı.....	30
<i>Şekil 3:</i> Grupların membran boyutuna göre dağılımı.....	30
<i>Şekil 4:</i> Grupların tedavi öncesi ortalama EİGK'ye göre dağılımı.....	31
<i>Şekil 5:</i> Gruplarda zamana göre ortalama logMAR EİGK.....	33
<i>Şekil 6:</i> Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların dağılımı	35
<i>Şekil 7:</i> Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların dağılımı.....	36
<i>Şekil 8:</i> Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların dağılımı.....	36
<i>Şekil 9:</i> Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri kayıp olan olguların dağılımı.....	37
<i>Şekil 10:</i> Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK logMAR 0.4 ve altında olan olguların dağılımı.....	37
<i>Şekil 11:</i> Gruplarda zamana göre, EİGK logLAR 1.0 ve üzerinde olan olguların dağılımı.....	38
<i>Şekil 12:</i> Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası, zamanla ortalama EİGK'deki değişim miktarı (logMAR sırası).....	38
<i>Şekil 13:</i> FA'daki başarı durumuna göre zamanla grupların dağılımı.....	40
<i>Şekil 14:</i> Gruplarda zamanla OKT'deki ortalama santral fovea kalınlıkları değişimi.....	40
<i>Şekil 15:</i> Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK	41
<i>Şekil 16:</i> Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırasından daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı	42
<i>Şekil 17:</i> Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı.....	42
<i>Şekil 18:</i> Okült tip membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK.....	43
<i>Şekil 19:</i> Okült tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı.....	44

Şekil 20: Okült tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı.....	44
Şekil 21: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK.....	45
Şekil 22: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı.....	46
Şekil 23: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı.....	46
Şekil 24: 3600µm'dan büyük membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK.....	47
Şekil 25: 3600µm'dan büyük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı.....	48
Şekil 26: 3600µm'dan büyük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı.....	48

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejeneresansında (YBMD) fotodinamik tedavi (FDT) ile FDT'ye kombine intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) ve vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü (anti-VEGF) tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması

Metod: Çalışmaya Ocak 2005-Temmuz 2008 tarihleri arasında eksüdatif tip YBMD'ye sekonder subfoveal koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tanısı konan 80 hastanın 80 gözü dahil edildi. Uygulanan tedavi şekline göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I'deki 40 göze FDT uygulanırken, grup II'deki 40 göze FDT'ye kombine 4 mg İVTA ve anti-VEGF (20 göze 1.25 mg bevacizumab, 20 göze 0.3 mg pegabtanib sodyum) uygulaması yapıldı. İVTA enjeksiyonundan ortalama 4-5 gün sonra FDT uygulaması ve FDT'den 45 dakika sonra intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. Her iki gruptaki bütün hastalar 1.ay, 3.ay ve 6.ay takiplerini eksiksiz tamamladı. Grup I'de 8, grup II'de 15 hastanın henüz 12 aylık takip süresi dolmadı. Bu yüzden 12.ay değerlendirmesine grup I'den 32, grup II'den 25 hasta alındı. Bütün hastalara tedavi öncesi ve sonrası oftalmolojik muayene yapıldı, floresein anjiyografi (FA) ve optik kohorens tomografi (OKT) çekildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi grup I'de 11.93 ± 0.99 ay, grup II'de 10.90 ± 1.58 aydı. Grup I ve grup II'de tedavi öncesi ortalama en iyi görme keskinliği (EİGK) sırasıyla 0.95 ± 0.34 logMAR ve 0.90 ± 0.43 logMAR, tedavi sonrası 12.ayda sırasıyla 1.24 ± 0.42 logMAR ve 0.71 ± 0.09 logMAR ölçüldü ($p < 0.05$). Grup I'de tedavi öncesine göre 12.ayda 2.88 logMAR sırası azalma, grup II'de 1.95 logMAR sırası artış tespit edildi ($p < 0.05$). Grup I ve grup II'de 3 sıradan az kayıp oranı 6. ayda sırasıyla %67.5 ve %87.5, 12. ayda %56.3 ve %80 bulundu ($p > 0.05$). Grup I ve grup II'de 3 sıra ve üzeri görme artışı 12.ayda sırasıyla %6.3 ve %32 idi. ($p < 0.05$). Tedavi öncesine göre 12.ayda, OKT'deki santral fovea kalınlığında (SFK) grup I'de 50 μ m, grup II'de 125 μ m azalma oldu. Oniki ayda grup I'de ortalama 2.00 seans FDT, grup II'de ortalama 1.15 seans kombine tedavi yapıldı. Grup II'de 13 (%32.5) göze anti-VEGF ya da anti-VEGF+İVTA enjeksiyonu yapıldı. Grup II'de komplikasyon olarak %12.5 glokom ve %16.1 katarakt progresyonu gelişti.

Sonuç: YBMD'ye sekonder KNV'nin tedavisinde FDT monoterapisine göre FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF uygulaması hem mevcut görmenin korunması hemde görme artışı yönünden daha etkin ve güvenilirdir. Kombinasyon tedavisi, görsel başarıyı sağlamak için uygulanan monoterapi sıklığını ve sayısını azaltır.

SUMMARY

Purpose: To compare the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) and PDT combined with intravitreal triamcinolone (IVTA) and vascular endothelial growth factor inhibition (anti-VEGF) in age-related macular degeneration (AMD)

Method: 80 eyes of 80 patients diagnosed with choroidal neovascularization (CNV) caused by AMD between January 2005 - July 2008 were included the study. The patients divided groups according to the treatment modality. PDT was carried out in 40 eyes in group I, PDT combined 4 mg IVTA and anti-VEGF (1.25mg bevacizumab in 20 eyes, 0.3mg pegabtanib sodium in 20 eyes) in group II. Approximately 4-5 days after IVTA injection PDT, and after 45 minutes intravitreal anti-VEGF injection was applied. All patients completed 1st, 3rd and 6th month visits in both groups. 8 patients in group I, 15 patients in group II were not complete 12 month follow up. For this reason, there was 32 patients in group I, 25 patients in group II at 12th month evaluation. Ophthalmic examination was carried out pre and post treatment, fluorescein angiography (FA) and optical coherence tomography (OCT) were applied to all patients.

Results: Mean follow-up was 11.93±0,99 months in group I and 10.90±1,58 months in group II. Pretreatment best corrected visual acuity (BCVA) in group I ve group II was 0.95±0.34 logMAR and 0.90±0.43 logMAR respectively. In 12th months 1.24±0.42 logMAR and 0.71±0.09 logMAR respectively (p<0.05). In group I there was 2.88 logMAR line decrease in vision between pretreatment and 12th month measurements, 1.95 logMAR line increase was found in group II (p<0.05). Decrease in vision less than 3 lines in group I and group II was %67.5 and %87.5 in 6th months and %56.3 and %80 in 12th months (p>0.05), respectively. Increase in vision 3 lines and more in group I and group II was %6,3 and %32 in 12th months (p<0.05), respectively. In 12th months according to pretreatment measurements central foveal thickness was decreased 50 µm in group I and 125 µm group II. In 12 months, mean PDT sessions number was 2.00 in group I, the mean combined treatment sessions number was 1.15 in group II. Anti-VEGF or anti-VEGF + IVTA injection were applied 13 eyes (%32.5) in group II. In group II %12.5 patients were developed glaucoma and %16.1 had cataract progression.

Conclusion: Combination of IVTA and anti-VEGF to PDT is more effective and safer than PDT monotherapy in the treatment of CNV secondary to AMD. Combination treatment decrease the frequency and number of treatment sessions for a improved visual prognosis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte YBMD kalıcı görme kaybı nedenleri arasında hızla yükselmiş ve 65 yaş üzerinde santral görme kaybının ve legal körlüğün en sık sebebi haline gelmiştir (1,2). YBMD'nin tüm yaş gruplarındaki prevalansı %1.2-1.7 arasında değişmekle birlikte, 60 yaşından sonra görülme sıklığı anlamlı derecede artmakta ve 75 yaş üzerinde sıklık %30'un üzerine çıkmaktadır (2-6). Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin artması ve hastalık gelişimini önleyici tedavilerin yetersiz kalışı yüzünden görülen olgu sayısında hızlı bir yükselme olmaktadır. YBMD'nin atrofik (kuru) ve eksüdatif (yaş) tip olmak üzere iki tipi mevcuttur. Atrofik tip YBMD'li olguların %90'ını oluşturmasına karşın legal körlüklerin %10'undan sorumludur. Eksüdatif tip YBMD hastalarının çoğunda, tedaviye rağmen görme seviyesi 1-2 yıl içerisinde %10'un altına düşmektedir (1-8). Bu hastalarda ilerleyici görme azalmasına paralel olarak yaşam kalitesinin de ileri derecede düşmesi, toplumlarda ciddi sosyal ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

YBMD gelişimindeki ilk adım retina ve destek dokusundaki yaşa bağlı değişikliklerdir. Yaşlanma ile retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinin detoksikasyon yeteneği azalır ve RPE-Bruch membranı arasında hücresel debris (Drusen) birikimi olur. Drusen birikimi ve yaşla beraber lipid içeriğinin çoğalması, Bruch membranının kalınlığının artmasına, su permeabilitesinin azalmasına ve besin-atık değişiminin bozulmasına sebep olur. Oluşan bu değişiklikler sonucunda RPE hücre ölümü ve sekonder olarak fotoresöptör kaybı uyarılmış olur. RPE'nin yavaş yavaş kaybolması, genişleyerek birleşen bir veya daha fazla atrofi alanlarının ortaya çıkmasına sebep olur (**atrofik tip YBMD**). Koroidal vasküler yetmezliğin uzun sürmesi, doku iskemisi ve kronik enflamasyonla sonuçlanır. İskemi ve kronik enflamasyon ise VEGF başta olmak üzere birçok anjiyojenik sinyal molekülünün üretimini tetikleyerek KNV gelişimine yol açar (**eksüdatif tip YBMD**) (9,10).

Atrofik tip YBMD tedavisinde etkin bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Son zamanlarda etkileri tartışmalı da olsa, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve eksüdatif tipe dönüşünü azaltmak için antioksidan vitaminler ve bazı mineral içeren preparatlar gündeme gelmiştir (11). Eksüdatif tip YBMD'de ise hastalığın henüz tam tedavisi olmamakla birlikte, son yıllarda hastalığın aktivasyonunu durdurmaya ve görme kaybını önlemeye yönelik giderek artan tedavi seçenekleri kullanıma girmiştir. İlk kullanılan tedavi yöntemlerinden biri argon lazer fotokoagulasyondur. Günümüzde ektrafoveal KNV tedavisinde temel tedavi yöntemidir (12,13). Bazı jukstafoveal KNV'li lezyonlarda da

tercih edilebilmesine karşın, özellikle subfoveal KNV’de fotoreseptör hasarına bağlı kalıcı görme azalmasına sebebiyet verdiği için verteporfin ile FDT, intravitreal ya da perioküler steroid enjeksiyonu ve anjiogenezisi baskılayıcı VEGF inhibitörleri gibi alternatif yeni tedavi metodları ortaya çıkmıştır.

FDT ile ilişkili monoterapi çalışmalarında, az sayıda tedavi ile görme keskinliği (GK) üzerine yararlı etkiler gösterilmiştir (14,15). Bununla birlikte bu yarar görme, iyileşmeden ziyade ağır görme kaybı riskinin azaltılması yönündedir. Bu da hem hastalar hem de hekimler için tatmin edici değildir. Ayrıca FDT sonrası retinada enflamasyon ve VEGF salınımı artmakta, bu da intraretinal ödem ve yeni KNV gelişimiyle beraber nüksü tetikleyebilmektedir (16). KNV tedavisinde aylık olarak 12 ay boyunca intravitreal anti-VEGF monoterapisi (Pegaptanib, Ranibizumab) ile GK üzerinde olumlu etkiler görülmüştür (17,18). Buna karşın doz aralıkları 3 aya çıkarıldığında ilk 3 ayda görülen görme artışı korunamamıştır (19). Anti-VEGF tedavisinin mevcut olan KNV’nin tümüyle kaybolması üzerine etkisi sınırlı olmasına karşın, VEGF’in tetiklediği yeni anjiogenezisin engellenmesi yönündeki etkisi daha anlamlıdır. Böylece yeni gelişen anjiogenezisi inhibe ederek halen devam eden KNV gelişimini ve yeni KNV odaklarının oluşumunu durdurur. Aylık olarak uygulanan ve uzun süre tekrarlanan anti-VEGF uygulamasının kesilmesi sonrasında, yeniden VEGF üretiminde veya VEGF - reseptör sayısında artış gözlenme olasılığı vurgulanmaktadır. Ayrıca, uzun süre aylık olarak tekrar edilen Anti VEGF tedavinin, oküler ve sistemik yan etki potansiyeli ve yüksek maliyeti göz ardı edilmemelidir (20).

YBMD tedavisi; KNV gelişimindeki multifaktöriyal patogeneze dolaylı üç ana unsur içerir. Bunlar enflamasyonun baskılanması, mevcut KNV’nin yok edilmesi ve ileride KNV gelişimini engellemek için anjiogenezin uyarımını inhibe edilmesidir (20). Bu özellikleri ve tüm bu etki mekanizmalarına sahip etkili ve güvenli tek bir monoterapi rejimi yoktur. Bunun için bu üç farklı etki mekanizmasını içinde barındıran, sınırlı ve az sayıda uygulama gerektiren ve birbirinin etkisini sinerjik olarak arttıran kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir (20,21). Bu amaçla verteporfin ile FDT, intravitreal steroid ve anti-VEGF uygulamaları birbiri ile kombine edilerek kullanılmıştır. Bu kombinasyon tedavilerinde intravitreal steroid enjeksiyonu, enflamasyonu baskılayarak hem retinal ödemi ve hemorajiyi azaltır hem de enflamasyonla ilişkili VEGF üretimini sınırlı olarak baskılar (22,23). Retinal ödemin ve hemorajinin azalması FDT’nin KNV bölgesine ulaşmasını kolaylaştırarak etkisini artırır. Verteporfin ile FDT, damarlarda oklüzyon yaparak mevcut KNV’yi yok eden bir tedavi rejimidir (14,15). Anti-VEGF tedavisi ise;

hem retina ve vitreusda bulunan hem de FDT sonrası yoğun bir şekilde salınan VEGF'yi inhibe ederek yeni KNV gelişimini engellemesi yönünden önemlidir (17-20).

Bu uygulamada, sıralama ve zamanlama bakımından, önce İVTA, sonra ise FDT ve anti-VEGF uygulaması yapılmıştır. İVTA ile uzun süreli bir anti enflamatuar etki sonucu, makula bölgesinde enflamasyon belirtileri geriletmeye çalışılmış, ödem başta olmak üzere olağan enflamasyon mediatörlerinin hem kendileri hem de etkileri baskılanmıştır. İVTA sonrası vitreus bulanıklığının FDT'ye müsait hale geldiği dönem (ortalama 4-5 gün) sonunda, neovaskülarizasyonun oklüzyonu için FDT yapılmıştır. Bu uygulamanın ertesinde, ilk saatlerde yükselme eğilimindeki VEGF ve enflamatuar mediatörlerin baskı altında tutulmasında, hem hala etkisi devam eden triamsinolondan yarar beklenmiş, hem de FDT sonrasında yaklaşık 1 saat içinde uygulanan intravitreal Anti VEGF ile, bu salınan maddeler hızla ve daha spesifik olarak tamponlanmaya çalışılmıştır. Elbette burada kullanılan ardı sıra silahlar ile, hem enflamasyon ve VEGF üretimi hem de neovasküler membrandaki vazooklüzyon ve geç evrede de fibrozis gelişiminin sınırlandırılması gibi çok yönlü yararlar beklenmiştir.

Bu çalışma, elimizdeki bilinen silahların zamanlama ve sıralaması açısından farklı bir yaklaşım mantığının hayata geçirilerek sonuçlarının irdelenmesi amacını taşımaktadır.

Bu çalışmada YBMD'de FDT monoterapisi ile FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

YBMD; RPE, Bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir (1,2). YBMD özellikle gelişmiş ülkelerde beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak ciddi sosyal ve ekonomik sorun teşkil etmektedir.

YBMD'nin atrofik (kuru, non-neovasküler) tip ve eksüdatif (yaş, neovasküler) tip olmak üzere iki tipi mevcuttur. YBMD'li olguların %90 gibi büyük bir çoğunluğunu atrofik tip oluştururken, %10'unu eksüdatif tip oluşturmaktadır. Buna karşın eksüdatif tip legal körlüklerin %90'ından sorumlu iken, atrofik tipin sadece %10'unda ağır görme kaybı oluşmaktadır (1-8).

YBMD'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Prevalans: YBMD'nin görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı olarak artmaktadır. Hastalık genellikle bilateral olmakla beraber, iki göz aynı anda ve eşit ağırlıkla tutulmayabilir. Bir gözde KNV varlığında diğer gözde 5 yıl içerisinde KNV gelişme riski % 50-60 civarındadır (24). Diğer gözde KNV gelişme riskini 100µ'dan büyük, birleşik, foveaya yakın yerleşimli olan ve fokal hiperpigmentasyon içeren drusen, RPE değişikliği ve sistemik hipertansiyon varlığı anlamlı olarak arttırmaktadır (25). Genel olarak çalışmalar irdelendiğinde prevalans %1.2-1.7 arasında değişmekle birlikte yaş ilerledikçe anlamlı olarak artmakta ve 75 yaş üzerinde sıklık %30'un üzerine çıkmaktadır (2- 6).

İnsidans: YBMD'nin insidansını belirlemek için yapılan az sayıda çalışmanın ortak noktası yaşla birlikte insidansın arttığıdır (2-6). Beaver Dam Eye çalışmasında geç YBMD'nin 5 yıllık insidansı tüm yaş gruplarında %0.9, 75 yaş ve üzerinde %5.4 bulunmuştur. Erken YBMD'nin 5 yıllık insidansı ise 43-54 yaşları arasında %3.9, 75 yaş ve üzerinde %22.8 tespit edilmiştir (5).

YBMD'DE RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş, YBMD'de kabul edilen en önemli risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. 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 (6). Diğer iki büyük epidemiyolojik çalışma olan Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında eksüdatif YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş ve üzerinde %7.1 ve %7.4 tespit edilmiştir (2,3).

Bazı çalışmalarda cinsler arasında belirli bir fark olmadığı belirtilse de, diğer birçok çalışmanın ortak noktası kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek oranda

görüldüğüdür (3,6,26). YBMD'nin özellikle 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menapoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır (5,27,28). Genel olarak beyaz ırkta siyah ırka göre eksüdatif YBMD daha sık görülmektedir. Bu farklılığın da siyah ırkta daha yoğun olan melanin pigmentinin serbest radikallere karşı koruyucu etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (29-31).

Çoğu epidemiyolojik çalışmada YBMD gelişiminde ailesel yatkınlık önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (32,33). YBMD gelişen olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır. Monozigot ve dizigot ikiz kardeşler üzerinde yapılan araştırmalarda genetik yatkınlığın YBMD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (34,35).

Sigara kullanımı YBMD gelişme riskini arttıran, önlenebilen bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara içimine bağlı serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstürüksiyona bağlı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağlı RPE sayısında azalma ve RPE detoksikasyon mekanizmasında bozulmaya sekonder YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (5,34,36-38). Alkol alımının YBMD gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Genel olarak oksidatif stresi arttırdığı ve aterosklerotik değişikliklere neden olabileceği düşünülse de YBMD gelişimindeki direk ilişkisi gösterilememiştir (39,40).

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulması yol açarak YBMD riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (41,42). Antioksidan etkisi mevcut olan karotenoidler (likopen), vitamin C, vitamin E ve selenyum, çinko gibi elementlerin YBMD gelişim riskini ve progresyonunu azalttığı birçok çalışmada vurgulansa da etkileri tartışılmalıdır (11,43,44).

YBMD'nin sistemik hastalıklarla ilişkisi tartışılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü, sistemik hipertansiyon ve diyabet ile YBMD gelişimi arasında aterosklerotik sürecin hızlanmasına bağlı ilişki kurulmaya çalışılsa da, YBMD riskini arttırmadığına dair çalışmalarda mevcuttur. YBMD hastalarında serumda anti-C. Pnömonia antikorları yüksek bulunmuş, klamidyal infeksiyon hastalıkları ile YBMD arasında bağlantı araştırılmıştır (45-48).

Antiasitler, NSAİD, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (49).

YBMD'nin oküler risk faktörleri arasında drusen, iris rengi, hipermetropi, katarakt cerrahisi geçirme bulunmaktadır. Özellikle drusen varlığı ve drusenin klinik özellikleri önemli bir risk faktörüdür. Drusen tipi, sayısı, büyüklüğü, lokalizasyonu, eşlik eden RPE değişikliği ve floresein boyanma paterni (boya sızıntısı), riski belirleyen faktörlerdir. Konfluent ve yumuşak drusenli hastalar özellikle KNV gelişimi ve jeografik atrofi açısından artmış risk altındadırlar (50,51). Lens opasitesi YBMD ile ilişkili olduğu düşünülen bir faktördür. Katarakt gelişimin UV geçişini engelleyerek makulayı ışık hasarından koruduğu ve bununda YBMD gelişimini azalttığı yönünde düşünceler mevcuttur (52,53). Katarakt cerrahisi sonrası oluşan inflamasyonun ve retinaya ulaşan UV'nin artmasına bağlı YBMD gelişiminin hızlandığı belirtilmektedir (52,53). Açık renk irisli kişiler YBMD gelişimine daha yatkın oldukları düşünülse de, son yayınlarda açık renk iris ile YBMD gelişimi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (54). Yine bazı araştırmacılar desteklemese de hipermetropik refraktif kusuru olan kişilerde daha yaygın drusen ve eksüdatif YBMD gelişim riski mevcuttur (52,55).

Diğer risk faktörleri arasında serum leptin seviyesi yüksekliği, plazma fibrinojen seviyesi yüksekliği, homosistein seviyesi yüksekliği ve antioksidan enzim eksikliği suçlanmaktadır (56-59).

ETYOPATOGENEZ

RPE'nin görevlerinden birisi fotoreseptör dış segmentlerinden kaynaklanan artıkların fagositoz yoluyla temizlenmesidir. Yaşla birlikte RPE'nin sindirme kapasitesi oksidatif strese bağlı olarak azalır ve sindirilemeyen hücre elemanları lipofuksin ve melanolipofuksin olarak lineer granüller şeklinde RPE bazal yüzeyinin altında birikmeye başlar. Perokside lipidlerden oluşmuş sitoplazmik yıkım ürünü olan sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla aşırı birikime uğrar ve RPE'nin fagositoz yeteneğini bozarak RPE ve fotoreseptör hücre apoptozunu indükler (9,10). RPE'nin fagositoz yeteneğinin azalması, fotoreseptör kaynaklı yıkım ürünlerinin RPE'nin hücre plazma membranı ile onun bazal membranı arasında "**bazal laminar depozit**" adı verilen materyallerin birikimine sebep olur. Bazal laminar depozitler daha az sıklıkla Bruch membranının iç ve dış kollajen tabakalarında görülebilmektedir. Bazal laminar depozit 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 (60).

Bruch membranının yapısında meydana gelen değişiklikler ve anormal birikintiler sonucunda makrofajların, dev hücrelerin, kompleman ve immün komplekslerin eşlik ettiği kronik bir enflamasyon ortaya çıkar. Enflamasyonun tetiklediği hipoksi ve iskemiye bağlı olarak anjiojenezisi aktive ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması, KNV ile sonuçlanır. KNV’de anjiojenezisi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) iken, anjiojenezisi başlatan en önemli faktör VEGF’dir (9,61).

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. VEGF gen ailesi içinde 7 üye tanımlanmıştır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörüdür (62,63). VEGF ailesi içinde anjiojenezisle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışılan faktör VEGF-A’dır. Hipoksi ile aktive olabilen tek VEGF üyesidir. VEGF-A etkisini, pozitif anjiojenik etkisi olan VEGFR1 ve mitojenik, anjiojenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkisi olan VEGFR2 resöptörlerine bağlanarak gösterir. VEGF-A’nın insanlarda içerdikleri aminoasit sayısı göre numarandırılan 9 izoformunu tanımlanmıştır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆’dır (62). Bu 9 izoform arasında en çok bulunanı ve hem hücre içi etkinlikleri hem de hücre dışı matrikse bağlanma özelliği ile anjiojeneziste ana rolü oynayan VEGF₁₆₅ izoformudur. Bu yüzden YBMD’de KNV önlenmesi ve tedavisinde en çok üzerinde çalışılan izoformdur (62,63).

İskemi, hipoksi ve enflamatuar sitokinlere bağlı anjiojenetik faktörlerin artmasına neden olur. Özellikle endotel hücreleri için potent bir mitojenik ajan olan VEGF salınımına bağlı damar genişlemesi ve geçirgenliğinin artması, anjiojenezisi uyaran ilk basamaktır. Bruch membranında bazal laminar deposit birikmesi ve hücre dışı matrix yıkımı ile oluşan enflamasyonun yanı sıra, gelişen hipoksi ve iskemi sonucunda VEGF salınımı olur. VEGF koriokapillarisdeki endotel reseptörüne bağlanır ve endotel hücre proliferasyonu ve kemotaktik göçünü uyarak, lümen oluşmasını aktive eder. Komşu kapiller ile füzyon gerçekleşir ve yeni damarlarda dolaşım başlar. KNV, koriokapillarisden başlayan ve Bruch membranındaki defekler üzerinden RPE altına ve oradan da subretinal mesafeye ilerleyen fibrovasküler dokudan oluşmaktadır. Eğer 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 pigmente plak şeklinde görülebilir (9,10,61).

YBMD'NİN KLİNİK TİPLERİ

1) Atrofik tip (Kuru tip): Non-neovasküler

2) Eksüdatif tip (Yaş tip): Neovasküler

olmak üzere klinik olarak iki şekilde incelenir. Makulada yumuşak drusen ve RPE değişikliğinin bulunması **erken YBMD** olarak tanımlanırken, coğrafik atrofi ve eksüdatif YBMD bulunması **geç YBMD** olarak tanımlanır (5,64).

ATROFİK (KURU) TİP YBMD

Atrofik tip YBMD'de görülen temel lezyonlar; drusen, RPE değişikliği, RPE'nin coğrafik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyonudur. Atrofik tip, YBMD'nin %90'ından 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 (65).

Drusen

Drusen; RPE bazal membranı ile Bruch membranı iç kollajen tabakası arasında biriken, küçük sarı-beyaz renkte, kollajen ve RPE hücre debrislerini içeren ekstrasellüler eosinofilik meteryallerdir (65). Drusen genellikle arka kutuba yerleşir ve fundus muayenesinde yüzeyden hafifçe kabarık görünümündedir. Drusen genel olarak üzerinde yer alan fotoreseptörleri etkilemediği için çoğunlukla görsel semptomlara yol açmaz. Ancak küçük miktarda fotoreseptör kaybı olan bazı hastalarda GK'de azalma görülebilir.

50 yaş üzeri olan popülasyona bakıldığında büyük bir çoğunluğunda arka polde birkaç adet drusen olduğu görülebilir. Drusen boyutuna ve görünümüne sınıflandırılabilir.

Boyuta göre: 1- Küçük drusen: <63 mikron

2- Orta drusen: 63-124 mikron

3- Büyük drusen: >124 mikron

Klinik görünümüne göre:

Sert Drusen: Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin materyalin birikimlerinden oluşur. Çapı 63 mikrondan küçük sınırları belirgin sarı-gri renkte görülür. **Sert drusen kümeleri;** sert drusen birikimlerinin sıkı bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan ve yumuşak drusen andıran lezyonlardan ibarettir. FA ve indosiyanin yeşili anjiografisinde (İSYA) erken ve geç evrede hiperfloresan olarak izlenirler (65).

Yumuşak Drusen: Çapı 63 mikrondan büyük, sarı, sınırları belirsiz farklı büyüklük ve şekilde olabilen amorf yapıda bazal lineer birikimlerdir. Genellikle birleşme ve kümelenme eğilimindedirler (**Konfluent drusen**). Yumuşak ve konfluent drusen drusenoid RPE dekolmanı ile birlikte olabilir. FA'da zayıf geçikmiş hiperfloresan gösterirken,

İSYA'da hipofloresan özellik gösterirler. Konfluent ve büyük yumuşak drusende coğrafik atrofi ve KNV gelişme riski oldukça fazladır (24,65).

Gerileyen ve Kalsifik Drusen: Drusenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden ve bunu zamanla RPE incilmesi veya atrofisinin takip ettiği lezyonlardır. FA'da RPE atrofisi, pigment kümelerine bağlı pencere defektlerinin olduğu hiperfloresan görünüm verirken kalsifik drusen ise hipofloresan özellik gösterir. Bunlar, İSYA'da hiperfloresans görünüm verirler (24).

Retiküler Psödodrusen: Çoğunlukla düşük koroidal pezfüzyon sonucu ortaya çıkan 125-250 mikron çapında, sınırları belirsiz, sarımtırak, yuvarlak lezyonlardır. FA'da bulgu vermezken, İSYA'da hipofloresan özellik gösterirler. KNV gelişme riski yüksek lezyonlardır (66).

RPE Değişiklikleri

Atrofik tip YBMD'nin drusen dışındaki diğer bulgusu RPE değişiklikleridir. Drusen ile beraber RPE hücrelerinde incelme, azalma, fokal hiperpigmentasyon ve atrofi gelişebilir. Fokal hiperpigmentasyon RPE'nin fokal hipertrofisi ile karakterizedir ve FA'da hipofloresansa yol açar. **Nonjeografik atrofi;** başlangıçta fovea dışında beliren, zamanla foveayı da etkileyebilen keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir (67). RPE'de geniş atrofi alanları dışında sensoriyal retina ve koriokapillarisin atrofisinin de izlendiği, büyük damar arkadlarını aşmayacak şekilde foveayı da içine alan atrofiler **jeografik atrofi** olarak tanımlanır (67). Nonjeografik atrofi FA'da erken dönemde pencere defektine uyacak şekilde lekeli hiperfloresans özellik gösterirken, geç dönemde hiperfloresans giderek azalır. Jeografik atrofide ise FA'da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperfloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans izlenir (67).

EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD

YBMD'nin %10'unu oluşturmasına karşın, legal körlüklerin %80-90'ından sorumludur (7,8). Koriokapillaristen kaynaklanan KNV'nin Bruch membranındaki çatlaklardan ilerleyerek RPE altına veya subretinal alana ilerlemesi ile karakterizedir. Eksüdatif tip YBMD'de; KNV, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, RPE yırtıkları, subretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi görülebileceği gibi, fibrovasküler diskiform skar gibi geç tip YBMD bulgularını içerebilir (8,64,65).

Gelişen KNV sonucunda koriokapillaris, Bruch membranı ve RPE normal yapısını kaybeder. Koriokapillaris, Bruch membranı ve RPE'deki fonksiyon bozukluğu ve yeni oluşan anormal damarların sızıntıya meyilli olmasından ötürü subretinal sıvı, intraretinal

ödem, subretinal veya RPE altına hemoraji, retinal veya subretinal lipid birikimi, RPE yırtığı veya dekolmanı ve subretinal membran oluşabilir. Bazı hastalar asemptomatik olsalar da, çoğu hasta makular bölgede gelişen bu patolojilere bağlı metamorfopsi, santral-parasantral skotom ve ani gelişen görme azalmasından şikayet ederler. Fundus muayenesinde gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji ve lipid sızıntısı, kistik retinal ödem ve RPE elevasyonu KNV oluşumuna işaret eder (8,68).

Macular Photocoagulation çalışma grubu (MPS) KNV'yi FA'daki görünümüne göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır (68).

Klasik KNV: FA'da retina damarları dolmadan, boya geçişinin erken fazı olan koroid dolum fazında sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar. Endotel bağlantıları gevşek olan yeni damarlardan subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları belirsizleşir.

Klasik KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre 3' e ayrılır (69).

1- Subfoveal KNV: Faz merkezinde

2- Jukstafoveal KNV: FAZ merkezinden 1-199 mikron uzaklıkta

3- Eksterafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak tanımlanır.

▪ **Baskın Klasik KNV:** Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya üzerini kaplaması

▪ **Minimal Klasik KNV:** Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplaması

Okült KNV: MPS grubu FA' daki görüntüsüne göre 2 farklı okült KNV floresans paterni tanımlamışlardır. Bunlar fibrovasküler pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç kaçaktır (70).

1- Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı: RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. FA'da boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra sınırları belirsiz, granüler tarzda minimal hiperfloresans verdiği izlenir. Bir iki dakika sonunda hiperfloresans giderek artar fakat hiçbir zaman klasik KNV kadar keskin sınırlı ve parlak hiperfloresans vermez. Geç fazda membran boyanabilir veya boya sensoriyal retina altına sızabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir (69,70).

Pigment Epitel Dekolmanı (PED): YBMD'deki PED; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik PED, seröz PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde sınıflandırılır (68,70,71).

Hemorajik PED: Floresansı, hiperplastik pigment lezyonlarında olduğu gibi FA'nın tüm evrelerinde bloke eder.

Seröz PED: Erken fazdan itibaren giderek artan, sınırları keskin ve düzgün tekdüze parlak bir hiperfloresans oluştururlar. Seröz PED'ler, hem atrofik hem de eksüdatif tip YBMD' de gelişebilir. Yaşlı hastalarda görülen drusenli seröz PED'lerde gizli KNV olasılığı fazladır.

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

Fibrovasküler PED: Gizli KNV bulgusudur. KNV'de FA'daki floresans hafiftir ve dolması yavaş ve lekeli. Tüm anjiogram boyunca hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı tüm anjiogram boyunca değişmez.

2- Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: FA'nın erken fazında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise ortaya çıkan RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir (71).

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. Bazen damar ağı görülemez ve anjiogramın geç devresinde optik diskten küçük, muhtemelen sızdıran aktif proliferen damarları temsil eden **sıcak nokta** (hot spot) ya da optik diskten büyük, sızdırmayan inaktif damarları temsil eden hafif bir hiperfloresan **plak** tarzında görüntü elde edilir. İSYA'da damar ağı görüldüğünde okült KNV'nin tedavi olasılığı söz konusudur. Geç fazdaki hiperfloresan plaklar tedavi edilmemektedir. İSYA PED'deki gizli KNV'yi ortaya çıkarabilir. İSYA'da PED dekolmanı hipofloresandır. Erken fazda damar ağı, geç fazda ise hiperfloresan fokal odak veya plak görülebilir (72).

Klasik ya da gizli KNV'den RPE veya nörosensöryel retina altına hemoraji olabilir. Bazen bu hemoraji çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir (70). YBMD'ye bağlı KNV'nin doğal seyrinde fibrovasküler skar gelişir. Aktif KNV'li lezyonda oftalmolojik olarak fibrotik doku; lezyonun dörtte birinden daha fazla yer kapladığında **“neovasküler skar”** olarak adlandırılır. Zamanla KNV'deki fibröz doku, lezyonun büyük kısmını oluşturur ve FA'da

lezyon periferinde sızıntı görülmezse, genellikle yuvarlak olan bu lezyona “**diskiform skatris**” adı verilir (68,73).

YBMD'nin Optik Koherens Tomografi Bulguları

OKT, YBMD tanısında ve diğer makular patolojilerden ayırt edilmesinde FA ve İSYA'ya yardımcı bir tetkikdir. Özellikle KNV'nin yeri, uzanımı, yaygınlığı ve KNV'ye sekonder gelişen hemoraji, subretinal-intraretinal sıvı, eksüdasyon, kistik makular ödem, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ve tam lokalizasyonunun yapılmasında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde çok faydalı bir yöntemdir (74,75).

Drusen OKT'de RPE ve koriokapillaris kompleksini temsil eden bantta düzensizlik, yer yer birikintiler ve lokalize elevasyonlar şeklinde görülür (75).

Klasik KNV, OKT'de RPE-koriokapillaris bandında lokalize kalınlaşma ve sensoryal retinaya doğru fusiform genişleme şeklinde görülür. İyi sınırlı lezyonların çevre dokulardan ayırt edilmesi mümkün olmakla beraber, seröz, hemorajik PED veya geniş intraretinal hemorajiler KNV'nin görülmesini engelleyebilir (75).

OKT'de sıvı birikimleri intraretinal veya subretinal olarak görülebilir ve KNV'nin aktif olduğunu gösterir. İntraretinal sıvı birikimleri kistik veya diffüz tipte sıvı artışı şeklindedir. Subretinal sıvı birikimleri nörosensoryal retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür (74,75).

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. Fibröz PED, OKT'de küçük ve sığ RPE elevasyonları ve bunun altındaki fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansımaları şeklinde görülür. Hemorajik PED'de ise, dekole bölgedeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansıma mevcuttur (74,75).

Subretinal hemoraji OKT'de yüksek yansıtıcılık gösterir. Retinanın alt sınırını belirten yüksek yansıtıcılıktaki çizginin elevasyonu şeklindedir. Jeografik atrofi OKT'de RPE-koriokapillaris bandı ve nörosensoryal retinanın incilmesi şeklinde görülür ve üstteki yapıların gölgeleme etkisi azaldığından derin koroidden gelen yansıma artmıştır. Diskiform skarda ise OKT'de RPE-koriokapillaris bandı genişler, sınırları düzensizleşir ve üzerindeki retinada inceme görülür (74,75).

YBMD'NİN TEDAVİSİ

ATROFİK (KURU) TİP YBMD'DE TEDAVİ

Eksüdatif tip YBMD tedavisinde etkinliği ispatlanmış tedavi alternatifleri olmasına karşın, kuru tip YBMD'de kabul edilmiş bir tedavi yöntemi yoktur. Son zamanlarda kuru tip YBMD'de, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve eksüdatif tipe dönüşünü azaltmak için antioksidan vitaminler ve bazı mineraller gündeme gelmiştir (11).

YBMD'nin patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Antioksidanların fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonu nedeniyle ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak fotoreseptör ve RPE hasarına yol açan oksidasyon ürünlerinin bu hücrelerde birikimini engelleyebileceği düşünülmüştür. AREDS çalışma grubu 3640 kişinin alındığı ve ortalama 6.3 yıl takip bildirilen çok merkezli, kontrollü çalışmanın sonuçlarını 2001'de yayınlamıştır. Vitamin C, vitamin E ve β karoten antioksidanlar ile çinko kullanımının, iki gözde orta seviyede YBMD (drusen + RPE değişimi) olan veya bir gözünde ileri evre YBMD olan hastaların diğer gözünün ileri evre YBMD'ye geçiş riskini ve orta derecede görme kaybı riskini %25 azalttığını bildirmişse de, günümüzde henüz KNV gelişimini önleyen bir tedavi rejimi mevcut değildir (11).

EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD'DE TEDAVİ

Lazer Fotokoagulasyon

Lazer fotokoagulasyon (LFK), YBMD'ye bağlı KNV'de sadece sınırları iyi belirlenmiş, yerleşim yeri olarak ektrafoveal ve jukstafoveal membranlar üzerine uygulanabilir. Subfoveal KNV üzerinde önceden yapılmış ve etkinliği gösteren çalışmalar olsa da, fotoreseptör ve RPE'de geri dönüşsüz hasara yol açarak ani ve merkezi görme kaybına neden olabildiği için günümüzde yerini FDT, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu veya kombine tedavilere bırakmıştır. Günümüzde özellikle ektrafoveal KNV'de kullanılmakla birlikte, bazı jukstafoveal KNV'de de kullanım alanı bulmuştur (12,13).

LFK'da lezyonun sınırları 0.2-0.5 sn süreli, 200 μ 'luk 200-500 mw gücünde spot kullanılarak belirlenmeli, takiben 200-500 μ ardışık yanıklarla lezyon tamamen beyazlatılarak kapatılmalıdır. LFK'daki amaç neovaskularizasyonu koagulasyon nekrozu yaratarak yok etmektir. Laser ışığı, RPE hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. MPS grubu 3 yıl sonunda 6 sıra ve üzeri görme azalmasını ektrafoveal ve jukstafoveal KNV'li hastalarda sırasıyla tedavi grubunda %45 ve %49, kontrol grubunda sırasıyla %63 ve %58 bildirmiştir (12). Subfoveal KNV'li olgularda ise 2 yıl sonunda 6 sıra ve üzeri görme azalması tedavi grubunda %20, kontrol grubunda %37 olarak saptanmıştır (13).

Transpupiller Termoterapi

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 (76). Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik diod lazer topikal anestesi uygulandıktan sonra uygun bir kontakt lens vasıtası ile spot büyüklüğü 3 mm civarında ve genelde 800 mw enerjinin altında bir dozda göze yöneltilerek RPE'deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60 saniyelik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. TTT uygulaması sonrası retinada oluşan 4-9 C'lik ısı artışı, sitotoksik serbest radikallerin salınımını ve neovasküler alanda intravasküler trombozisi uyarır. Ksantofil ve hemoglobin tarafından az absorbe edilmesi retina sinir lifi tabakasında hasar oluşturmasını önler. Mevcut görme keskinliğini koruduğunu gösteren yayınlar olsa da tedavinin doğal gidişe olan üstünlüğü bulunamamıştır (77). Fiyat ve teknik olarak uygulanabilirliği kolay olan bu tedavi yöntemi de FDT'nin gündeme gelmesinden sonra popülaritesini kaybetmiştir.

Radyoterapi

Çoğalmakta olan hücrelere DNA hasarı oluşturarak etki eder. Teleterapi (eksternal radyoterapi) ve Brakiterapi (skleral radyoaktif plak tedavisi) 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 (78). KNV'de aktif anjiyenezisi endotel hücre DNA hasarı yaparak durdurduğu düşüncesi ile FDT ve MPS lazer kriterlerine uymayan, özellikle subfoveal okült KNV için kullanılmış ancak potansiyel tehlikeleri, tedavi şemalarının ve takip kriterlerinin tam olarak oturmaması nedeniyle güncelliğini yitirmiştir (78).

Cerrahi Tedavi

Submakuler Cerrahi: Foveanın temporalinden yapılan küçük bir retinotomi odağından foveadaki fotoreseptörler korunarak subfoveal KNV'nin çıkarılması esasına dayanır. Cerrahinin başarısı için uygun vaka seçimi önemli olsa da, kontrol grubuna göre görmeyi koruması ve artması açısından üstünlüğü yoktur (79).

Makula Translokasyonu: Foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. Üçyüzatmış derece periferik retinotomi ile veya sınırlı makular translokasyon şeklinde uygulanabilir. Retina dekolmanı, diplopi, makula deliği, epiretinal membran gibi ciddi komplikasyon

oranının yüksek olması ve prospektif randomize bir çalışmanın yapılmaması nedeniyle uygulanım alanı bulmamıştır (80).

RPE - iris pigment epiteli transplantasyonu ve otolog RPE - koroid tabakasının transplantasyonu gibi cerrahi psosedürler de tanınlanmıştır.

Fotodinamik Tedavi

FDT, toksik olmayan, ışık ile aktive olan ilacın intravenöz verilmesini takiben hedef dokuda birikmesi, ilacın termal etkisi olmayan diod lazerle uyarılması ve serbest oksijen - hidroksil radikalleri oluşumuna bağlı o bölgedeki damarlarda endotel hasarı, tromboz ve obstrüksiyon oluşturmaya dayanan bir tedavi tekniğidir.

Rabb, ilk olarak 1900 yılında ışık ile reaksiyona giren ilaçların sitotoksik etkisini tanımlamıştır. Daha sonra Tappeiner ve Jodlbauer, oluşan bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstermiş ve “**fotodinamik etki**” olarak tanımlamışlardır. Modern FDT, 1960’da Lipson ve Blade’in hematoporfirin derivativesini elde etmesi ve deneysel hayvan tümörlerinde intravenöz kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirmesi ile başlamıştır. Daha sonra bu teknik gastrointestinal sistem, baş ve boyun, akciğer, mesane, uterus ve deri kanserlerinde birçok klinik çalışmada kullanılmıştır (81,82).

1983 yılından sonra FDT’nin göz hastalıklarında kullanıldığı deneysel çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli hayvan deneylerinde kornea, iris ve koroid neovaskülarizasyonlarının gerilediği gösterilmiştir (83,84). Özellikle 1990’ lı yıllarla birlikte geliştirilen ışığa duyarlı ikinci kuşak ilaçlar sayesinde FDT’de önemli gelişmeler elde edilmiştir. Schmidt-Erfurth ve ark. 1994’de Verteporfin ile FDT’nin oküler patolojilerde vasküler oklüzyona sebep olduğunu rapor etmişlerdir. 1999 yılında KNV’de verteporfin ile FDT’nin faz I ve faz II çalışmaları yayınlanmıştır. Günümüzde bu fotosensitizör ilaçların en önemlisi olan verteporfin ile FDT, KNV’nin tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (2,83-85).

Işık ile aktive olan birinci kuşak ilaçların (hematoporfirin derivative, dihematoporfirin eterleri) ışık absorpsiyonunun düşük olması, istenilen hedef doku selektivitesi ve penetrasyonuna ulaşmaması, plazma yarılanma ömürlerinin uzun olmasına bağlı doku toksisitesi ve deride ışığa karşı duyarlılık artışı oluşturmaları nedeniyle ikinci kuşak ilaçlar çıkarılmıştır. İkinci kuşak fotosensitizer ilaçların gelişmesiyle KNV’de FDT çalışmaları hız kazanmıştır. KNV’de üzerinde en fazla klinik deney yapılan ikinci kuşak ajanlar; Tin etil etiopurpurin (SnET2, Purlitin), Lutetium teksafirin (lutex), ATX-S10, Mono-L-asparil klorin e6 (NPe6), Kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyenin (CASpC) ve Benzoporfirin türevi monoasit (BPD-MA, Verteporfin)’dir. Bu fotosentitizan ilaçların

içinde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış olan tek ilaç verteporfindir (83,84).

Verteporfin

Verteporfin (Benzoporfirin derivativ monoasit, BPD-MA) porfirin türevidir ikinci kuşak yüksek ışık duyarlı bir ilaçtır. Verteporfin iki regioisomerin 1:1 oranında birleşiminden oluşan bir moleküldür. Molekül formülü C₄₁H₄₂N₄O₈, molekül ağırlığı 718.81'dir (85). Lipofilik özellik taşıdıkları için plazmadaki çözünürlüğünü ve istenilen dokulara penetrasyonunu arttırmak amacıyla lipid tabanlı olarak formüle edilmiştir (86-89).

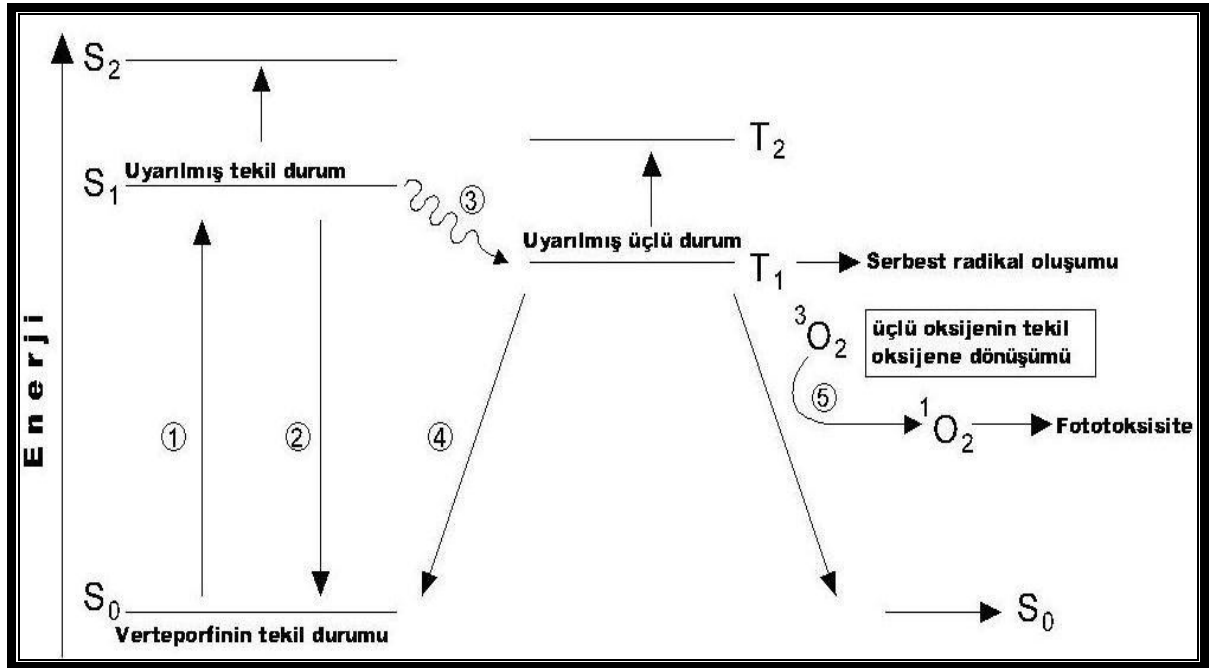
Verteporfin 680-695 nm dalga boylarındaki absorpsiyon piki de dahil olmak üzere birkaç yerde tepe yapan bir absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. İlacın en kuvvetli absorpsiyonu 400 nm dalga boyundadır. Fakat bu dalga boyu KNV'nin tedavisinde kullanılmaz, çünkü oksihemoglobin için de en yüksek absorpsiyon dalga boyu budur. 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 tedavisi için en etkili ışık kaynağı 689±3 nm dalga boyunda çalışabilen non-termal diod lazerdir. Başka bir dalga boyundaki lazerin kullanımı daha şiddetli ışın dozu gerektireceğinden ve bu nedenle tedavinin seçiciliği azalacağından pratik değildir. Klinik kullanımda kullanılan dalga boyu, retinada doku hasarı yapmayacak olan dalga boyudur (89,90).

Verteporfinin KNV tedavisinde tercih edilmesinin sebebi ilacın yarılanma ömrünün 5-6 saat gibi kısa olması ve vücuttan tamamen atılmasının yaklaşık 24 saat içinde sonlanmasıdır. Vücuttan kısa sürede atılımı ışığa karşı aşırı duyarlılık süresinin azalmasını sağlar. Verteporfin lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. Tümör hücreleri ve hızlı bölünen aktif hücreler tarafından hızlı bir şekilde hücre içine alınır. İn vivo çalışmalar, artmış hücre aktivitesinden dolayı verteporfinin neovasküler endotel hücreleri tarafından hızlı ve selektif bir şekilde alındığını göstermiştir. Kan dolaşımında verteporfin düşük ağırlıklı lipoproteinlere (LDL) bağlanarak bir kompleks oluşturur. LDL-verteporfin kompleksi hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. LDL-verteporfin kompleksi diğer dokulara nazaran LDL reseptör üretimini artmış olduğu hızlı proliferasyona uğrayan endotel hücrelerinde çok daha yoğun bir şekilde tutulur. Bu sayede verteporfin özellikle hızlı proliferasyon gösteren neovasküler yapıların endotel hücrelerinde birikime uğrar. Bu da verteporfinin selektif etki gösterip, çevredeki sağlıklı dokuya zarar vermemesine neden olmaktadır. Oküler yapılardan yüksek miktarlarda lipid içeren koroid dokusunda, RPE ve

fotoreseptörlerde hızlıca toplanırken kornea, lens ve vitreus gibi avasküler yapılarda birikmez. (89,90). Verteporfin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Eliminasyon temel olarak fekal yol ile yapılır. Verilen dozun %0.01'den azı idrarda bulunur. Aktif hepatit ya da önemli bir karaciğer hastalığı, porfiri ya da diğer porfirin duyarlılığı, hamile ve emziren kadınlara uygulanmamalıdır.

Verteporfin ile FDT'nin Etki Mekanizması

Hedef bölgedeki hücreler tarafından alınan ışığa duyarlı ilaç ışık enerjisine maruz bırakıldığında bir takım fiziksel enerji dağılımlarına maruz kalarak enerji seviyesini yükseltir. Işığı absorbe eden ilaç tekil (S_0) durumundan uyarılmış tekil (S_1) duruma geçer. Daha sonraki basamakta moleküler elektron seviyelerinde çaprazlaşmalar sonucunda ışığa duyarlı ilaç uyarılmış tekil (S_1) durumdan uyarılmış güçlü (T_1) durumuna geçer ve (T_1) ya direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak (tip I mekanizma) ya da enerjisini oksijene (3O_2) transfer ederek (tip II mekanizma) fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Gerek aktive olmuş ilaçtan moleküler oksijene transferi, gerekse enerjinin diğer moleküllere transferi ile ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller FDT 'deki doku tahribatını sağlar (şekil1). 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 (83,84,91).



Şekil 1: Verteporfinin fotoaktivasyonda enerji-seviye diyagramı

FDT' nin sebep olduğu hücre ve doku hasarından hücrenel, vasküler ve immünolojik mekanizmalar sorumludur. Verteporfin ile yapılan FDT'de vasküler mekanizma daha baskın olmakla beraber, hem hücrenel hem de immünolojik mekanizmaların rol aldığı, vasküler oklüzyona giden yoldaki ilk basamak endotel tahribatıdır (91). Tekil oksijen ve hücre membranı ile reaksiyona girebilen diğer aktif ürünler endotelde tahribata neden olur. Endotel hasarı, hücre iskelet yapısındaki bozulmaya bağlı subendotelyal bazal membranın açığa çıkmasına, çeşitli vazoaaktif ajanlar (tromboksan) ve pıhtılaşma faktörleri salgılanmasına, vasküler geçirgenliğin artmasına ve hasarlı dokuda polimorfonükleer lökositlerin birikmesine neden olur. Tüm bu faktörlere bağlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun artması ile vasküler trombüs oluşur. Tromboksan salınımına bağlı oluşan vazokonstrüksiyon sonucu doku hipoksisi ve ardından vasküler oklüzyon gelişir (91).

Klinikte Verteporfin ile FDT Uygulaması

Verteporfin Tedavi Protokolü

15 mg verteporfin (Visudyne) 7cc steril su ile dilüe edilerek, 2mg/ml solüsyon şekline getirilir. Hastanın boy ve kilosundan VKİ hesabı yapılır ve gereken ilaç dozu (6 mg/m² VKİ) hesaplanır. Gerekli ilaç dozu flakon içinden çekilerek, 30ml'e tamamlanmaya kadar %5 dekstroz ile dilüe edilir. Hazırlanan 30 ml'lik son hacim, özel bir infüzyon seti ile daha önce hazırlanan intravenöz yola (antekübital ven) bağlanır. Laser cihazının geri sayım kronometresi 15dk'ya, infüzyon pompası ise 30cc 10dk'da (3ml/dk) gidecek şekilde ayarlanır. Laser cihazının geri sayımı ve infüzyon pompası aynı anda başlatılır. İnfüzyon bitiminden sonra kalan 5dk'lık zamanda hasta laser biyomikroskopuna alınır. Uygulanacak lazer spot çapı FA'daki en geniş lezyon çapına 1000µm eklenerek hesaplanır. İnfüzyonun başlamasından itibaren 15dk sonra makular kontakt lens kullanılarak 689nm 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 (85). Hastalara 48 saat boyunca doğrudan güneş ışığı ve parlak halojenli ışığa maruz kalmamaları önerilir. Tedavi sonrası koruyucu gözlük verilir ve eve dönerken vücutlarını örtecek şekilde giyinmeleri, eldiven ve şapka giymeleri istenir.

FDT'de Hasta Seçimi

Verteporfin ile FDT klasik olarak subfoveal yerleşimli KNV'ler için endikedir. Jukstafoveal KNV'de lazer fotokoagülasyonun foveal avasküler zona zarar vereceği

kuşkusuz mevcut ise bu lezyonlarda da FDT düşünölmelidir. Ekstrafoveal lezyonlarda LFK FDT'ye göre daha başarılıdır (14).

TAP çalışmasına, baskın veya minimal klasik tip KNV'si olan, düzeltilmiş EİGK 20/200-20/40 arasında ve lezyon boyunun en büyük çapı 9 MPS disk alanından daha küçük olan subfoveal KNV'li gözler alınmıştır. Verteporfin ile FDT uygulanmış 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 gözlerde plasebo kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır. TAP çalışmasında verteporfin ile FDT subfoveal baskın klasik tip KNV olan lezyonlarda önerilmiştir (14,92-95). VIM çalışmasında düzeltilmiş EİGK en az 20/250 olan ve 6 MPS disk alanından küçük minimal klasik tip KNV'li gözlerde verteporfin ile FDT uygulanmıştır. Verteporfin ile FDT uygulanan grup ile plasebo kontrol grubu karşılaştırıldığında; FDT'nin 6 MPS disk alanından küçük minimal klasik tip KNV'de görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 6 MPS disk alanından daha büyük lezyonlar çalışmaya alınmamıştır (96,97). VIP çalışmasına ise düzeltilmiş EİGK derecesi en az 20/100 olan ve kanama belirtisi veya hastalığın ilerlediğine ilişkin belirtiler gösteren saf okült tip subfoveal KNV'li gözler ile düzeltilmiş EİGK en az 20/40 olan subfoveal klasik tip KNV'li gözler dahil edilmiştir. VIP çalışmasında saf okült KNV'li olgularda verteporfin ile FDT, özellikle son zamanlarda progresyon gösteren, 4 MPS disk alanı ve daha küçük lezyonlarda veya 20/50 ve daha az görmesi olan hastalarda daha etkin bulunmuştur (15). Bu nedenle VIP çalışmasında saf okült KNV'li olgulara, küçük lezyon (≤ 4 MPS disk alanı) varlığında veya düşük görme düzeylerinde ($\leq 20/50$ snellen eşdeğeri) verteporfin ile FDT önerilmiştir. Lezyon boyutu 4 MPS disk alanından büyük olan hastalara ancak görme keskinliği 20/50'den düşük olduğu zaman verteporfin FDT'si önerilmiştir (15,97,98). Bununla beraber TAP ve VIP araştırma grupları, diğer tüm kriterlere uygun olması koşulu ile daha ileri görme kaybının hastanın yaşam kalitesini düşüreceği düşünölüyorsa sadece GK derecesi nedeniyle tedavinin kısıtlanmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Verteporfin ile FDT yapılan hastalar en az 3 ay içerisinde FA ve mevcutsa OKT ile kontrol edilmelidir. Üstüste 2 kontrolde FA'da sızıntı, OKT'de belirgin subretinal sıvı yoksa kontroller 6 ayda bir yapılabilir. Hastalar mümkünse her kontrolde FA ve OKT ile takip edilmelidir. Kontrolerde FA'da lezyonun ilk boyutunun %50'den fazlasında sızıntı, OKT'de intraretinal-subretinal sıvı artışı varsa ve görme azalmışsa TAP ve VIP kriterlerine uygun olan nüks lezyonlara tekrar verteporfin ile FDT yapılmalıdır.

Seyrek olmakla beraber Verteporfin ile FDT'nin sistemik ve oküler yan etkileri bildirilmiş olup, bu etkiler genellikle geçici niteliktedir. TAP çalışmasında; bel ağrısı %2.5, alerjik reaksiyon %2, enjeksiyon yeri reaksiyonu %15.9, fotosensitivite %3.5, geçici görme şikayetleri %22, ani görme azalması (en az 4 sıra) %0,7 geliştiği bildirilmektedir. Nadiren de subretinal veya vitre içi kanama, RPE yırtığı, uzamış koroidal hipoperfüzyon da bildirilmiştir (92).

YBMD'de Anti-anjiyjenik Tedaviler

Intravitreal Triamsinolon Asetonid: Sentetik bir kortikosteroid olup anti-enflamatuar, anti-proliferatif, anti-ödematöz ve anti-anjiyjenik etkiye sahiptir. İVTA, YBMD gelişimindeki enflamatuar süreci lezyon bölgesine lökosit ve bazı kemotaktik maddelerin göçünü engelleyerek azaltır. Ayrıca matrix metalloproteinaz 2 ve 9, stromal kaynaklı faktör 1, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM-1) ve MHC klas I ve II antijen sunumunu baskılar (22). KNV gelişiminde VEGF ana rolü oynamaktadır. İVTA, vitreusta VEGF düzeyini azaltarak anti-anjiyjenik ve anti-proliferatif etki gösterirken, vasküler permeabiliteyi azaltarak anti-ödematöz etki göstermektedir. Daha yüksek veya daha düşük dozları tercih edenler olsa da genelde kabul edilen ve uygulanan intravitreal dozu 4 mg/0.1 cc'dir. Triamsinolonun vitreus yarı ömrü verilen doz ile ilişkili olsa da yaş ile birlikte likefaksiyona uğrayan ya da vitrektomize gözlerde gençlere oranla daha kısadır. İVTA'nın 4 mg uygulanan gözlerde vitreus yarılanma ömrü ortalama 18.6 gün olup, bu süre 3 aya çıkabilmektedir (22,23).

İVTA ilk kez 1995 yılında YBMD tedavisinde kullanılmış ve 18 ay takip sonunda % 60 hastada GK'nın sabit kaldığı, %20 hastada 3 sıra ve üzeri artış ve %20 hastada 6 sıra ve üzerinde azalma olduğu bildirilmiştir (99). Bunun üzerine başlatılan daha geniş kapsamlı prospektif, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada; YBMD tedavisinde İVTA'nın kontrol grubuna göre özellikle ilk 3 ayda anatomik düzelme ve lezyon büyümesinde azalma sağladığı, 6 aydan sonra ise bu iki grup arasında anatomik ve fonksiyonel sonuçlar açısından fark olmadığı saptanmıştır. İVTA uygulanan grupta ortalama %33 hastada göz içi basınç yüksekliği saptanmıştır (22). Her ne kadar steroidlerin anti-anjiyjenik etkilerinin olduğu bilinmekteyse de YBMD'li olguların tedavisinde monoterapi olarak istenilen sonuçlar alınamamıştır. Günümüzde birçok araştırmacı İVTA'yı, YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından erken dönemde indüklenen enflamatuar reaksiyonu ve VEGF bağlı anjiyenezisi inhibe etmek için FDT'ye kombine olarak tercih etmektedirler (23,100). İVTA ile ilişkili en sık komplikasyon; steroide bağlı özellikle 2-5 ay içerisinde ortaya çıkan ve ortalama %30-35 oranında görülebilen göz içi basınç artışıdır. İkinci en sık komplikasyon katarakt gelişimi ve

progresyonudur. Daha nadir komplikasyonlar arasında regmatojen retina dekolmanı, enfeksiyöz veya steril endoftalmi, lens hasarı ve intravitreal hemoraji yer almaktadır (23,100,101).

Anekortav Asetat: Kortizol asetatin kimyasal yapısındaki 11- β hidroksil grubunun çıkarılıp 9 ve 11 karbonlar arasına çift bağ eklenmesi ile anjiostatik etkinliği ön plana çıkarılmış, mineralekortikoid ve glukokortikoid etkisi ortadan kaldırılmış “anjiostatik kortizen” dir (102). Diğer anjiogenik ajanlar çoğunlukla VEGF üzerinden etki gösterirken, anekortav asetat yeni damar oluşumu sırasında endotel hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler proteazları inhibe ederek anjiostatik etki gösterir. Uygulama 15 mg dozunda, 6 aylık aralıklarla ve özel olarak hazırlanmış subtenon kanül ile posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde yapılır (102).

Anekortav asetatin etkisini ve güvenliğini araştıran Faz II çalışmasında, 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 daha iyi GK değerleri bulunmuştur. Görmenin stabil tutulması ve şiddetli görme kaybı açısından 15 mg anekortav asetat grubunun kontrol grubuna göre anlamlı üstünlüğü olduğu gösterilmiştir (103). Altı aylık aralıklarla 15 mg anekortav asetat tedavisini FDT ile karşılaştıran çalışmada, 12 ay sonunda her iki grup arasında görme stabilizasyonu açısından fark saptanmamıştır ve anekortav asetatin FDT’ye alternatif olabileceği düşünülmüştür (104).

İntravitreal Anti-VEGF Tedavi Uygulamaları

VEGF, inflamatuvar cevabın gelişmesine katkıda bulunan, oküler anjiogenezis ve vasküler geçirgenliğin artışında rol oynayan önemli bir faktördür. Özellikle VEGF-A’nın isoformu olan VEGF 165’in, kan-retina bariyerinin bozulmasında ve patolojik intraoküler neovaskülarizasyonda temel bir rol oynadığı görülmüştür. VEGF’nin KNV gelişiminde temel faktör olarak görülmesi, YBMD tedavisinde araştırmacıları VEGF inhibisyonuna yöneltmiştir. VEGF inhibisyonu; VEGF üreten hücrede yapımın engellenmesi (Küçük engelleyici RNA: siRNA, Cand5), hücre dışı VEGF blokajı (Pegabtanib sodyum, Ranibizumab, Bevacizumab, VEGF Trap) ve hedef endotel hücresindeki VEGF reseptörü inhibisyonu (tirozin kinaz inhibisyonu: Valatanib) veya üretiminin engellenmesi (Küçük engelleyici RNA: siRNA Sırma-027) yollarıyla olabilir. Hücre dışında VEGF blokajı sağlayarak anjiogenezisi engelleyen ajanların (Pegabtanib sodyum, Ranibizumab, Bevacizumab) YBMD tedavisinde etkinliği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Günümüzde, YBMD tedavisinde birçok oftalmolog monoterapi ya da FDT ile kombine anti-VEGF ajanları tercih etmektedir.

Intravitreal Pegabtanib Sodyum: Pegabtanib sodyum, poli etilen glikol (PEG) molekülüne bağlı bir ribonükleik asit aptameridir*. Molekül ağırlığı 50 kD olan, oligonükleotid yapıda ve antikor olmadığı halde antikor etkisi gösteren non-immünolojik sentetik bir ajandır. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. Oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. Selektif olarak 165 aminoasitli VEGF 165'e bağlanabilme özelliği göstererek patolojik anjiogenez engeller (105). Faz III çalışması olan VISION' da üç değişik dozda (0.3mg, 1mg veya 3mg) ve sham tedavi şeklinde 6 haftada bir enjeksiyon yapılmıştır. Oniki disk çapından küçük baskın klasik KNV'li membranlar ve yakın zamanda ilerleme gösteren minimal klasik ve okült KNV'li membranlar çalışmaya dahil edilmiştir. Pegabtanib ve kontrol grubundaki baskın klasik lezyonlarda FDT, enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce araştırmacının insiyatifi doğrultusunda uygulanmıştır. 54. hafta sonunda, pegabtanib 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. Üç mg pegabtanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %70 ve %55 olarak bulunmuştur. (106) Tedavinin ne zaman sonlandırılacağı ve 1. yıldan sonra uygulanan tedavinin yararını gösteren sonuçlar 2. yılda yayınlanmıştır. 54. haftadan sonra 0.3 mg pegabtanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegabtanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegabtanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0.3 mg pegabtanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. İkinci yılda pegabtanib tedavisine devam edilen gözlerde 3 sıradan daha az görme kaybı oranında %7, pegabtanib tedavisi kesilen veya kontrol grubundaki gözlerde ise %14 azalma saptanmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg pegabtanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda görme stabil iken, kontrol grubunda bu oran %45 olarak bulunmuştur. VISION çalışma grubu tedavinin 2. yılda da sürdürülmesi gerektiğini belirtmiştir (17).

Intravitreal Bevacizumab: VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif olan tüm izoformlarını inhibe eden, rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile fareden üretilmiş monoklonal antikordur. Göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanserleri için FDA onayı almış bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 150 kD'dur (107). Başlangıçta yüksek moleküler yapıya sahip olduğu için iç limitan membranı ve iç pleksiform tabakayı aşamayacağı, bu nedenle retinaya penetre olamayacağı ve retina altındaki KNV'yi tedavi edemeyeceği düşünülerek sistemik kullanılmıştır (108).

* Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir.

Bevacizumab'ın sistemik kullanımı sonrası myokard enfarktüsü, serobrovasküler atak gibi tromboembolik olaylar yanında hipertansiyon ve proteinüri gibi ciddi yan etkiler görülmesi sistemik kullanımını sınırlamıştır. Birçok çalışmada intravitreal kullanımında başarılı sonuçlar bildirilmesinden sonra KNV gibi enflamasyonun eşlik ettiği patolojilerde retinanın büyük moleküllere de geçirgen olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca insan foveasının santralinde iç limitan membranın çok ince oluşu ve iç pleksiform tabakanın olmayışı nedeniyle intravitreal uygulanan bevacizumab'ın retinaya penetre olabileceği söylenebilir. İntravitreal bevacizumab uygulaması sonrası vitreus ve retinadaki VEGF inhibisyonunun KNV'nin gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (107,108).

Bevacizumab'ın tromboembolik olay ve hipertansiyon gibi sistemik yan etkilerinden kaçınmak için daha düşük dozda intravitreal kullanımı birçok oftalmolog tarafından tercih edilmektedir. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte intravitreal uygulamadaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Spaide ve ark. yaptığı çalışmada 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1.25 mg/0.5cc intravitreal bevacizumab enjekte etmişlerdir. Çalışmaya büyük lezyonlu okült ve minimal klasik tip KNV'li ya da daha önce diğer tedavilerle başarılı olunamayan gözler dahil edilmiş, 3 ay sonunda %38.3 hastada görme artışı ve %4.7 hastada görmede azalma saptamışlardır. Üç ay sonunda SFK'da anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir (109). Yine Avery ve ark. standart tedavi ile başarılı olunamayan 81 göze aylık olarak 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapmış ve 2 ay sonunda retina kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu, ortalama GK'nın da 20/200'den 20/125'e çıktığını saptamışlardır (110). Dhalla ve ark. 3'er ay ara ile FDT + 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları 24 baskın klasik veya okült tip KNV'li olguda, kombine tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Yedi ay sonra %67 hastada görmenin arttığını ve tüm lezyonların inaktif olduğunu bildirmişlerdir (111). İntravitreal uygulama sonrası inflamasyon artışı, santral retinal arter oklüzyonu, RPE rüptürü ve akut görme kaybı gibi oküler yan etkiler yanında hipertansiyon, geçici iskemik atak, serobrovasküler olay, derin ven trombozu ve nadirde olsa ölüm gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir (112).

Intravitreal Ranibizumab: Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde Fab fragmanıdır. Bevacizumab gibi ranibizumab da VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eder. Ranibizumab rekombinant, hümanize edilmiş bir antikordur. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazladır. Yarılma ömrünün 2-4 gün olması hızlı bir sistemik klerens ve yüksek sistemik güvenlik sağlamaktadır. FDA tarafından YBMD tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (113).

Randomize, kontrollü, çift kör yürütülen Faz III araştırması olan MARINA çalışmasında ranibizumabın etkinliği değerlendirilmiştir. Ranibizumab, 176 minimal klasik veya okült tip KNV'li olguda standart olarak 1'er ay ara ile lezyon tipi, büyüklüğü ve GK'ya bakılmaksızın iki dozda (0.3 mg veya 0.5 mg) intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmış ve plasebo kontrol grubu ile 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. Yine 2. yılın sonunda 3 ve üzeri sıra görme artışı 0.3 mg, 0.5 mg ve kontrol grubunda sırası ile %26, %33 ve %3.8 saptanmıştır (18). Faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise baskın klasik tip KNV'li 432 hasta çalışmaya alınmış ve aylık intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları yapılan grup ile FDT monoterapisi yapılan grup karşılaştırılmıştır. Bir yılın sonunda 3 sıradan daha az kayıp 0.3 mg, 0.5 mg ve FDT grubunda sırası ile %94, %96 ve %64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı 0.3 mg, 0.5 mg ve FDT gruplarında sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabil tutulması hemde görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan grup FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (114). Ranibizumab enjeksiyonlarının sıklığının azaltılmasının GK üzerine etkisini araştıran PIER çalışmasında, standart aylık enjeksiyonlar ile ilk 3 ay aylık daha sonra 3 ayda bir yapılan ranibizumab enjeksiyonlarını karşılaştıran çalışmada standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışı 1. yılın sonunda korunamamıştır (19).

FDT ile kombine ranibizumab tedavisinin etkinliğini araştıran ve FDT monoterapisi ile karşılaştıran FOCUS çalışmasında baskın klasik tip KNV'li olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci yıl sonunda 3 sıradan daha az görme kaybı FDT+ ranibizumab grubunda ve FDT monoterapisi uygulanan grupta sırası ile %91 ve %68 saptanmış ve görme artışı ve koruması açısından tek başına FDT'ye oranla FDT'ye kombine ranibizumab'ın çok belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu fakat, ANCHOR çalışmasında yalnız ranibizumab uygulanan grup ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (115). MARINA ve ANCHOR çalışmalarında göz içi inflamasyonu ve %1'in altında endoftalmi gibi oküler yan etkiler bildirilirken, sistemik hipertansiyon ya da myokard enfarktüsü, serobrovasküler olay ve derin ven trombozu gibi ciddi tromboembolik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemiştir (18,114).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2005 - Temmuz 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne başvuran, eksüdatif tip YBMD'ye sekonder subfoveal tip KNV tanısı konan ve tedavi uygulanan 80 hastanın 80 gözü dahil edildi. Uygulanan tedavi yöntemine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I'deki 40 hastanın 40 gözüne FDT monoterapisi uygulanırken, grup II'deki 40 hastanın 40 gözüne FDT'ye kombine 4 mg İVTA (Kenacort A 40 mg, Bristol-Meyers Squibb) ve intravitreal anti-VEGF uygulaması yapıldı. Grup II'de, intravitreal anti-VEGF olarak, 20 olguya 1.25 mg bevacizumab (Altuzan, Roche), 20 olguya da 0.3 mg pegabtanib sodyum (Macugen, Pfizer) enjeksiyonu yapıldı. Her iki gruptaki bütün hastaların 1.ay, 3.ay ve 6.ay takipleri eksiksiz yapıldı. Grup I'de 8, grup II'de 15 hastanın henüz 12 aylık takip süresi dolmadı. Bu yüzden 12.ay değerlendirmesine grup I'den 32 hasta, grup II'den 25 hasta alındı.

Bütün hastaların tedavi öncesi muayenesinde; Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile GK ölçüldü. Biomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı, Goldman applanasyon 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 OKT (Stratus OCT with Stratus 4.0 software, Carl Zeiss Meditec) çekildi.

FDT'den fayda göreceği düşünülen olgulara durumları anlatılarak FDT'yi kabul etmeleri halinde 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), 600 mW/cm² enerji ve 50 j/cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalara 24 saat süre ile doğrudan güneş ışığına mağruz kalmamaları önerildi.

Grup II'deki hastalara tedaviyi kabul etmeleri halinde yazılı izin belgesi alındıktan sonra steril şartlarda topikal anestezi altında öncelikle 4 mg İVTA enjeksiyonu yapıldı. İVTA enjeksiyonundan ortalama 4-5 gün sonra FDT uygulaması ve FDT'den 45 dakika sonra steril şartlarda topikal anestezi ile intravitreal anti-VEGF (20 hastaya 1.25mg bevacizumab, 20 hastaya 0.3mg pegabtanib sodyum) enjeksiyonu yapıldı. Bir hafta boyunca günde 6 kez olacak şekilde topikal antibiyotik tedavisi verildi.

Her iki gruptaki hastalar tedavi sonrası 1. hafta, 1.ay, 3. ay, 6.ayda ve daha sonra 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Takip muayenelerinde ETDRS eşeli ile GK ölçüldü. Biomikroskop ile ön segment muayenesi yapıldı, Goldman applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapıldı. Tedavi sonrası bütün kontrollerde OKT çekimleri yapılırken, 3 ayda bir FA tekrarlandı.

Olgular tedavi öncesine göre tedavi sonrası ölçülen ortalama EİGK değişimine göre; 6 logMAR (logarithm of Minimal Angle of Resolution) sırası ve üzerinde artış, ≥ 3 -<6 logMAR sırası artış, ≥ 1 -<3 logMAR sırası artış, değişim olmaması, ≥ 1 -<3 logMAR sırası azalma, ≥ 3 -<6 logMAR sırası azalma, 6 logMAR sırası ve üzerinde azalma olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış ve stabil görme (Stabil Görme: ortalama EİGK'de değişim olmaması ya da 3 logMAR sırasından az değişim) tedavide başarı olarak kabul edilirken, 3 logMAR sırası ve üzerinde kayıp tedavide başarısızlık olarak kabul edildi.

Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki FA bulgularına göre; sızıntı olmayan, minimal sızıntı (tedavi öncesi sızıntının %50'sinden az), orta derecede sızıntı (tedavi öncesi sızıntının %50'sinden fazla) ve artmış sızıntı (tedavi öncesi sızıntıya eşit yada daha fazla) olarak olgular 4 gruba ayrıldı. FA'daki sızıntıya göre sızıntı olmaması ya da minimal sızıntı olması tedavide başarı olarak kabul edilirken, orta derecede sızıntı ya da artmış sızıntı tedavide başarısızlık olarak değerlendirildi. Başarısız gruba yeniden tedavi yapıldı. Kontrollerde görmesi azalan ve OKT'de subretinal veya intraretinal sıvı artışı saptanan grup II hastalara intravitreal bevacizumab veya pegabtanib ya da bevacizumab+İVTA veya pegabtanib+İVTA enjeksiyonu yapıldı.

GK'yı etkileyecek başka bir retinal hastalığı, kornea pataloji ya da kataraktı olan, patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV'si olan, eksüdatif olmayan YBMD, KNV lezyonunun %50'sinden fazlasını gölgeleyen fibrozis, hemoraji, RPE yırtığı ve bunun gibi lezyonları olan, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında intraoküler cerrahi geçiren, porfiri ve diğer porfirin sensitivitesi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel Analiz

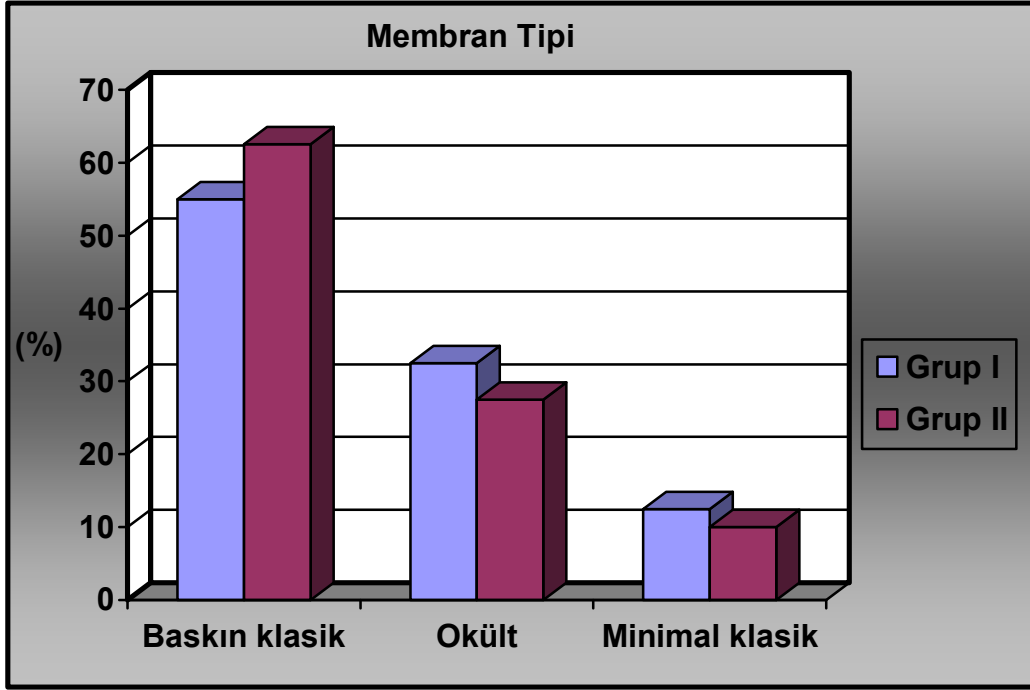
Olguların verileri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, yüzde değerleri kullanılarak tablo ve grafiklerle gösterim yapılmıştır. İki grubun verileri arasında karşılaştırmalar, verinin yapısına göre parametrik ya da parametrik olmayan testlerle yapılmıştır. Bu amaçla T-testi, Manny-Whitney U testi, Ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

BULGULAR

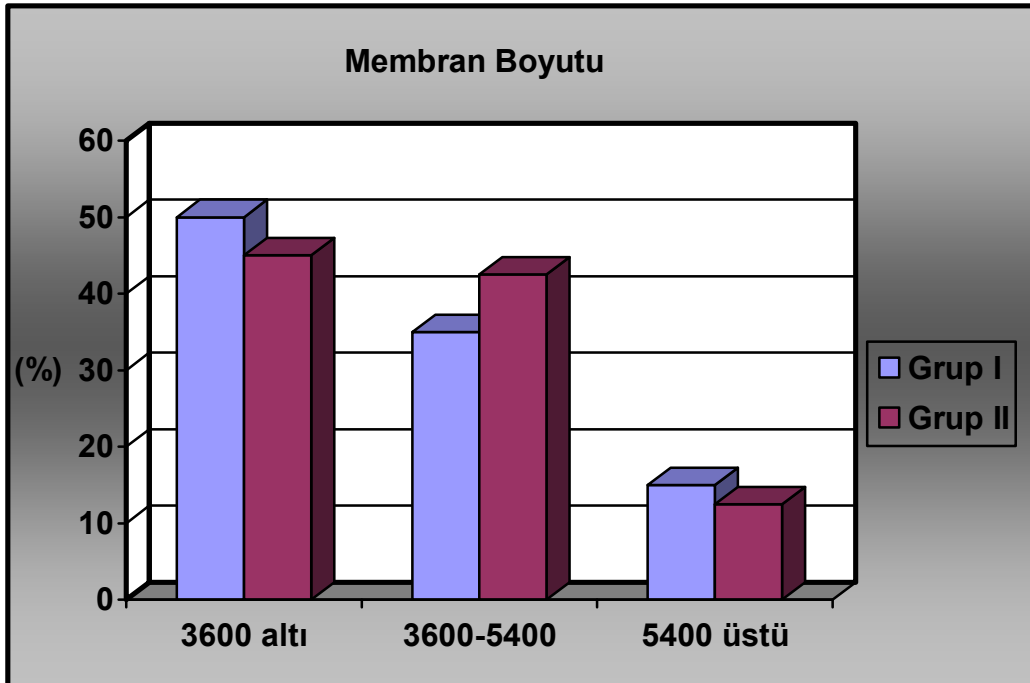
Çalışmaya 40'ı grup I, 40'ı grup II olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Hastalar grup I'de ortalama 11.93 ± 0.99 ay, grup II'de ortalama 10.90 ± 1.58 ay takip edildi. Her iki gruptaki bütün hastalar 1.ay, 3.ay ve 6.ay takiplerini eksiksiz tamamladı. Grup I'de 8, grup II'de 15 hastanın henüz 12 aylık takip süresi dolmadı. Bu yüzden 12.ay değerlendirmesine grup I'den 32 hasta, grup II'den 25 hasta alındı. Grup I ve grup II'deki hastaların demografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Başlangıç membran boyutu ve membran çapı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 2,3). Çalışmaya alınan olgular tedavi öncesi ölçülen ortalama EİGK'ne göre; log 1.0 ve üstünde, log 1.0-log 0.4 arası ve log 0.4 ve altında olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı (Şekil 4). İki grup arasında başlangıç ortalama EİGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Demografik özellikler	Grup I	Grup II
Göz sayısı	40	40
Cinsiyet	14 (%35) E, 26 (%65) K	20 (%50) E, 20 (%50) K
Yaş ortalaması	71.0 ± 8.93	71.8 ± 8.32
Lens durumu	28 (%70) Fakik 12 (%30) Psödo fakik	31 (%77.5) Fakik 9 (%22.5) Psödo fakik
Ortalama takip süresi	11.93 ± 0.99 ay (10-12 ay)	10.90 ± 1.58 ay (6-12 ay)
Membran tipi	22 (%55) Baskın klasik tip 13 (%32.5) Okült tip 5 (%12.5) Minimal klasik tip	25 (%62.5) Baskın klasik tip 11 (%27.5) Okült tip 4 (%10) Minimal klasik tip
Membran boyutu	Ortalama: 3751 ± 1259 μ m 20 (%50) 3600 μ m altında 14 (%35) 3600-5400 μ m arası 6 (%15) 5400 μ m üstünde	Ortalama: 3846 ± 1351 μ m 18 (%45) 3600 μ m altında 17 (%42.5) 3600-5400 μ m arası 5 (%12.5) 5400 μ m üstünde
Tedavi öncesi Ortalama EİGK (logMAR)	0.95 ± 0.34	0.90 ± 0.43

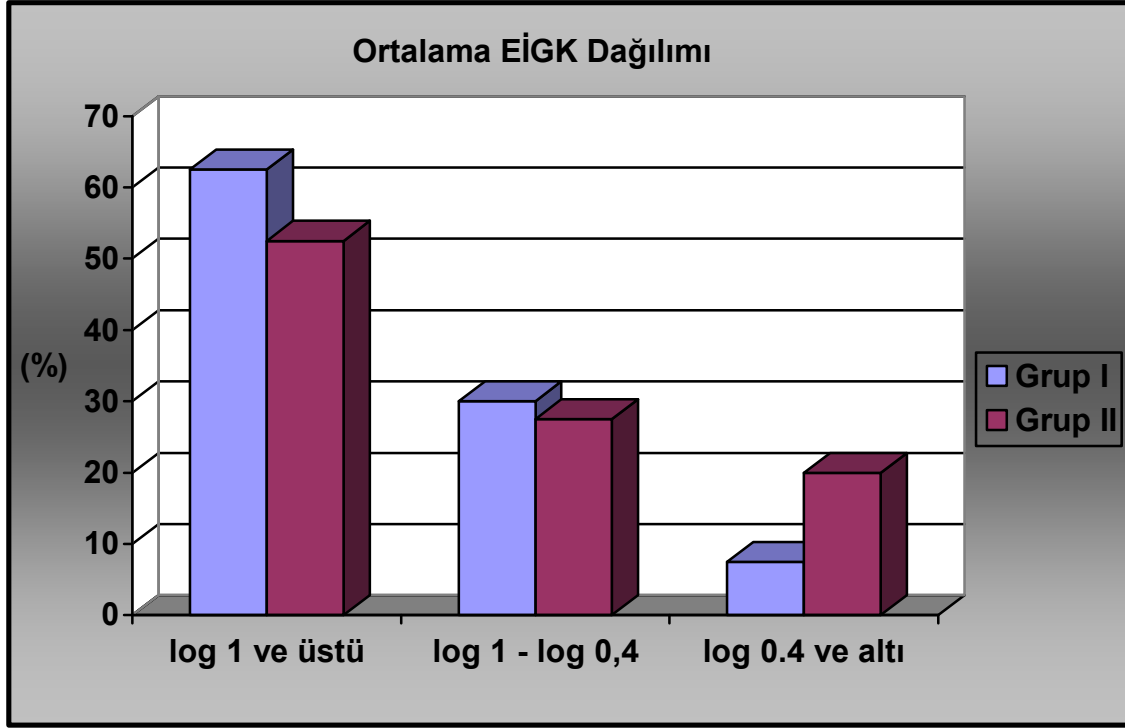
Tablo 1: Hastaların Demografik özellikleri



Şekil 2: Grupların membran tipine göre dağılımı



Şekil 3: Grupların membran boyutuna göre dağılımı



Şekil 4: Grupların tedavi öncesi ortalama EİGK'ye göre dağılımı

Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.95 ± 0.34 , tedavi sonrası 1.ayda logMAR 0.97 ± 0.42 , 3.ayda logMAR 1.06 ± 0.44 , 6.ayda logMAR 1.11 ± 0.38 ve 12.ayda logMAR 1.24 ± 0.42 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ortalama EİGK irdelendiğinde zamanla ortalama EİGK'de azalma olduğu görüldü (Tablo 2). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay ve 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), 6.ay ve 12.ayda anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$). Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK 0.90 ± 0.43 logMAR, tedavi sonrası 1.ayda logMAR 0.81 ± 0.45 , 3.ayda logMAR 0.74 ± 0.43 , 6.ayda logMAR 0.75 ± 0.41 ve 12.ayda logMAR 0.71 ± 0.09 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ortalama EİGK irdelendiğinde zamanla ortalama EİGK'de artma olduğu görüldü (Tablo 3). Tedavi öncesine göre 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

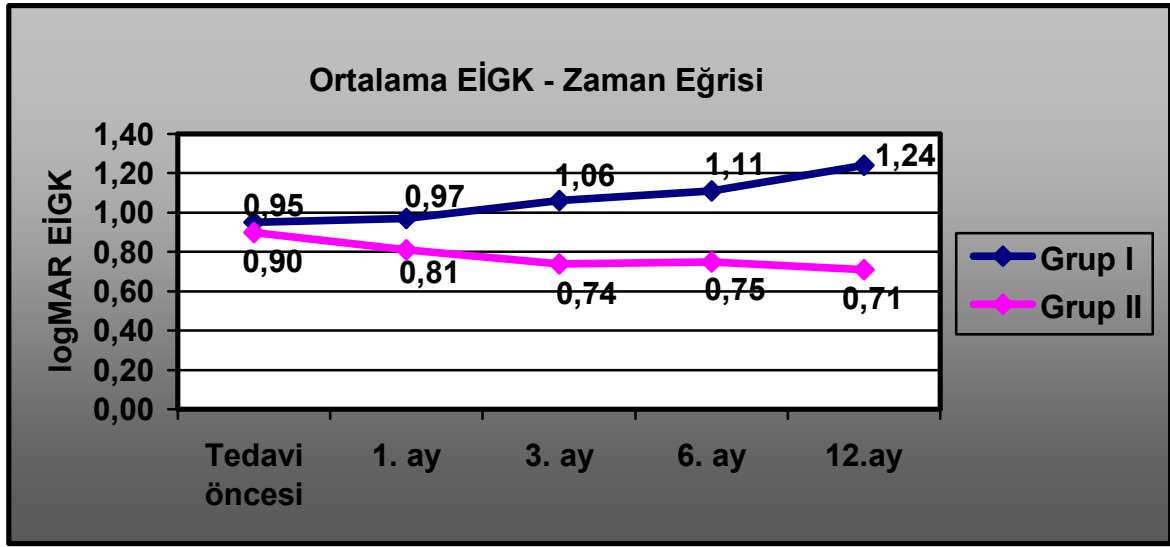
Tablo 2: Grup I'deki olgularda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'nın karşılaştırılması

Grup I	Zaman	Tedavi Sonrası Ortalama EİGK (logMAR)	P Değeri
Tedavi Öncesi Ortalama EİGK (logMAR) (0.95± 0.34)	1.ay	0.97 ± 0.42	P > 0.05
	3.ay	1.06± 0.44	P > 0.05
	6.ay	1.11 ± 0.38	P < 0.05
	12.ay	1.24± 0.42	P < 0.05

Tablo 3: Grup II'deki olgularda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'nın karşılaştırılması

Grup II	Zaman	Tedavi Sonrası Ortalama EİGK (logMAR)	P Değeri
Tedavi Öncesi Ortalama EİGK (logMAR) (0.90± 0.43)	1.ay	0.81 ± 0.45	P < 0.05
	3.ay	0.74 ± 0.43	P < 0.05
	6.ay	0.75 ± 0.41	P < 0.05
	12.ay	0.71 ± 0.45	P < 0.05

Çalışma grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama EİGK açısından irdelendiğinde; tedavi sonrası bütün takip zamanlarında tedavi öncesine göre grup I'de azalma, grup II'de artış göze çarpmaktadır (şekil 5). Tedavi öncesine göre 12.ayda grup I'de ortalama 2.88 logMAR sırası kayıp, grup II'de ortalama 1.95 logMAR sırası artış olduğu tespit edildi. Gruplar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay arasında ortalama EİGK göre karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).



Şekil 5: Gruplarda zamana göre ortalama logMAR EİGK

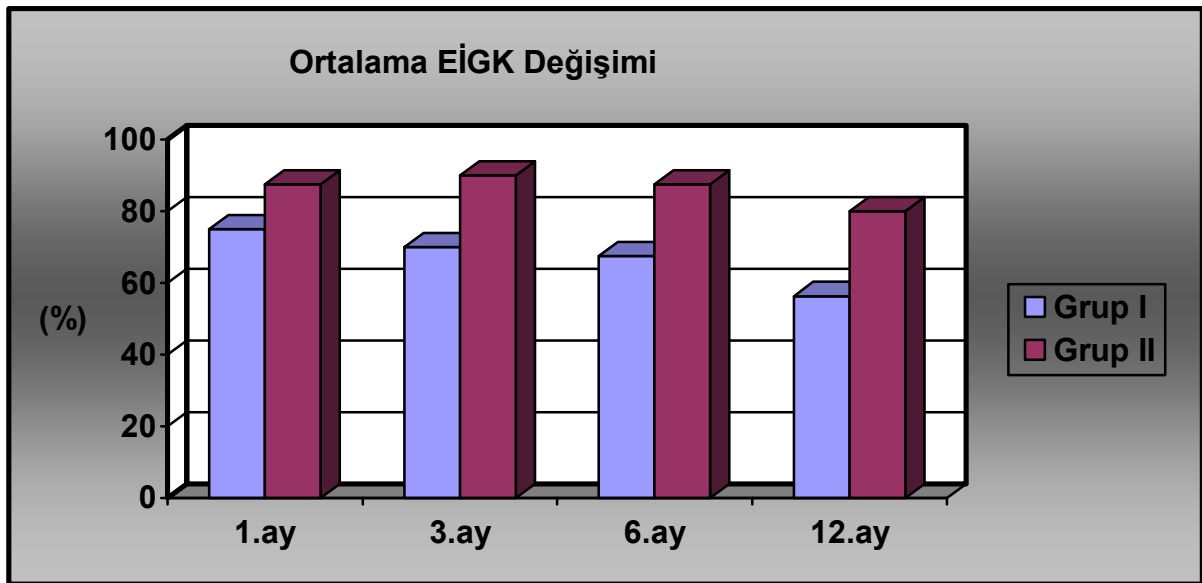
Olgular, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ölçülen ortalama EİGK değişimine göre; 6 logMAR sırası ve üzerinde artış, ≥ 3 -<6 logMAR sırası artış, ≥ 1 -<3 logMAR sırası artış, değişim olmaması, ≥ 1 -<3 logMAR sırası azalma, ≥ 3 -<6 logMAR sırası azalma, 6 logMAR sırası ve üzerinde azalma olmak üzere 7 gruba ayrıldı (Tablo 4). Ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış ve stabil görme (Stabil Görme: ortalama EİGK'de değişim olmaması ya da 3 logMAR sırasından az değişim) tedavide başarı olarak kabul edilirken, 3 logMAR sırası ve üzerinde kayıp tedavide başarısızlık olarak kabul edildi (Tablo 5). Tedavide başarı sağlanan olguların (3 logMAR sırasından daha az kayıp) oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %75 ve %87.5, 3.ayda %70 ve %90, 6.ayda %67.5 ve %87.5, 12.ayda %56.3 ve %80 olarak tespit edildi (Şekil 6). Grup II'de tedavide başarı oranı bütün aylarda grup I'den yüksek olmasına rağmen hiçbir ayda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Zaman	Grup	≥ 6 sıra artma	$\geq 3 < 6$ sıra artma	$\geq 1 < 3$ sıra artma	Değişim yok	$\geq 1 < 3$ sıra azalma	$\geq 3 < 6$ sıra azalma	≥ 6 sıra azalma
1.ay	Grup I	1 Göz %2.5	7 Göz %17.5	5 Göz %12.5	14 Göz %35	3 Göz %7.5	9 Göz %22.5	1 Göz %2.5
	Grup II	2 Göz %5	7 Göz %17.5	13 Göz %32.5	11 Göz %27.5	2 Göz %5	4 Göz %10	1 Göz %2.5
3.ay	Grup I	0 Göz %0	7 Göz %17.5	4 Göz %10	11 Göz %27.5	6 Göz %15	8 Göz %20	4 Göz %10
	Grup II	3 Göz %7.5	10 Göz %25	11 Göz %27.5	12 Göz %30	0 Göz %0	2 Göz %5	2 Göz %5
6.ay	Grup I	0 Göz %0	3 Göz %7.5	6 Göz %15	12 Göz %30	6 Göz %15	9 Göz %22.5	4 Göz %10
	Grup II	5 Göz %12.5	7 Göz %17.5	12 Göz %30	9 Göz %22.5	2 Göz %5	2 Göz %5	3 Göz %7.5
12.ay	Grup I	0 Göz %0	2 Göz %6.3	4 Göz %12.5	7 Göz %21.9	5 Göz %15.6	5 Göz %15.6	9 Göz %28.1
	Grup II	4 Göz %16	4 Göz %16	9 Göz %36	2 Göz %8	1 Göz %4	2 Göz %8	3 Göz %12

Tablo 4: Gruplarda zamana bağlı ortalama EİGK değişimi ve dağılım yüzdeleri

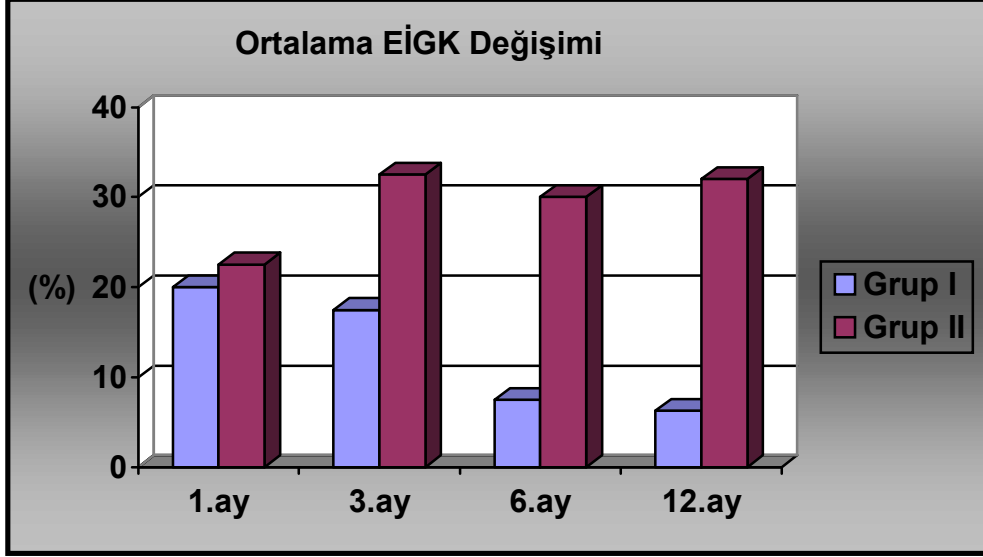
	Ortalama EİGK Değişimi	Grup	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
Başarılı Grup	3 sıra ya da daha fazla artma	Grup I	8 Göz %20	7 Göz %17.5	3 Göz %7.5	2 Göz %6.3
		Grup II	9 Göz %22.5	13 Göz %32.5	12 Göz %30	8 Göz %32
	Değişim yok, 3 sıradan az artış ya da azalma	Grup I	22 Göz %55	21 Göz %52.5	24 Göz %60	16 Göz %50
		Grup II	25 Göz %65	23 Göz %57.5	23 Göz %57.5	12 Göz %48
Başarısız Grup	3 sıra ya da daha fazla azalma	Grup I	10 Göz 25	12 Göz %30	13 Göz %32.5	14 Göz %43.8
		Grup II	5 Göz %12.5	4 Göz %10	5 Göz %12.5	5 Göz %20

Tablo 5: Ortalama EİGK değişimine göre başarılı ve başarısız grupların zamanla dağılımı



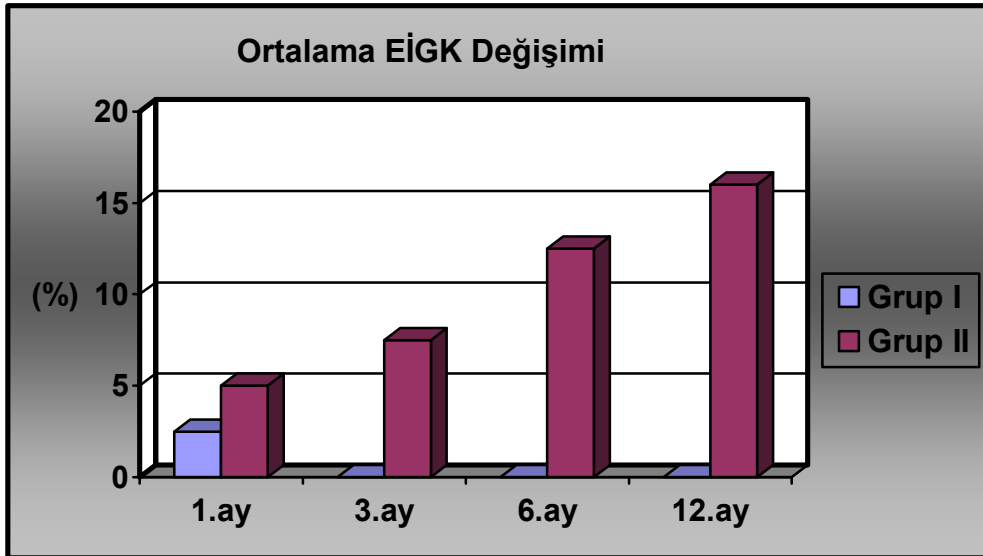
Şekil 6: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırasından daha az kayıp olan vakaların dağılımı

Ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %20 ve %22.5, 3.ayda %17.5 ve %32.5, 6.ayda %7.5 ve %30, 12.ayda %6.3 ve %32 bulundu. Gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Şekil 7).



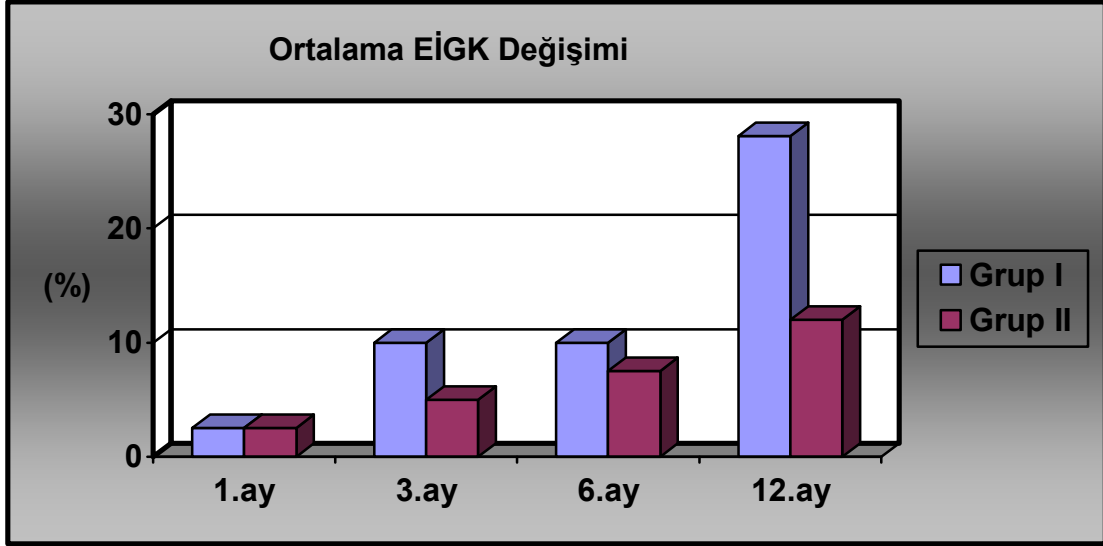
Şekil 7: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan vakaların dağılımı

Ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %2.5 ve %5, 3.ayda %0 ve %7.5, 6.ayda %0 ve %12.5, 12.ayda %0 ve %16 bulundu. Gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) (Şekil 8)



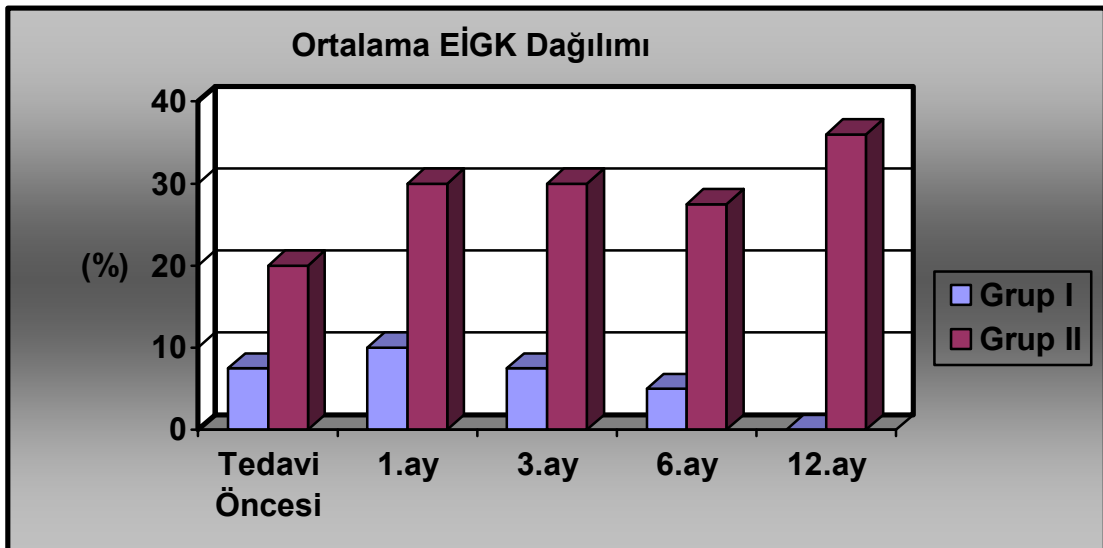
Şekil 8: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri artış olan vakaların dağılımı

Ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri kayıp oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %2.5 ve %2.5, 3.ayda %10 ve %5, 6.ayda %10 ve %7.5, 12.ayda %28.1 ve %12 bulundu. Gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri kayıp oranı karşılaştırıldığında; 1.ay, 3.ay, 6. ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 9).



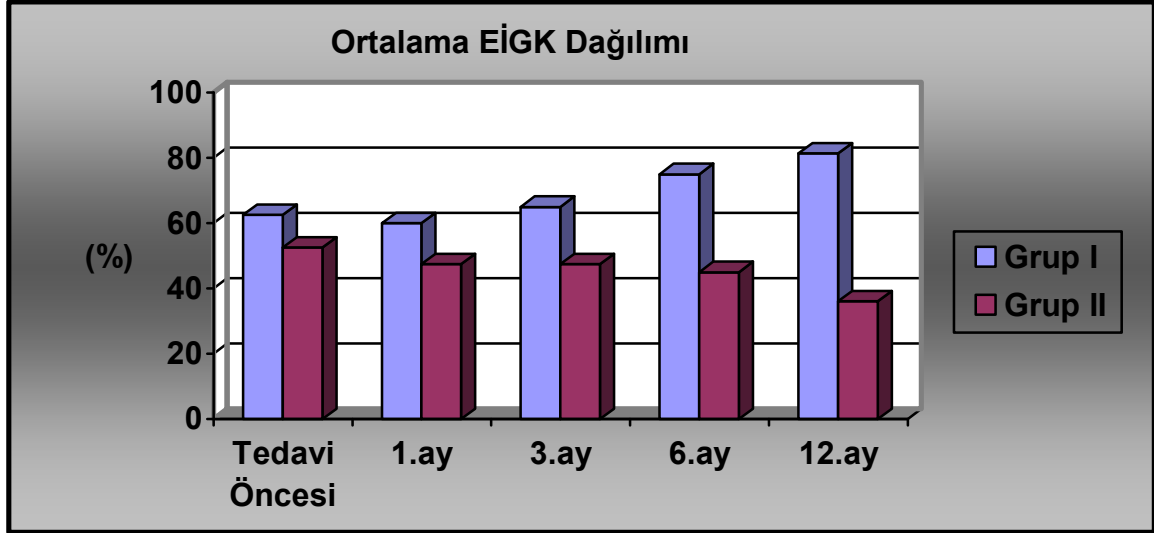
Şekil 9: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK değişiminde 6 logMAR sırası ve üzeri kayıp olan vakaların dağılımı

Ortalama EİGK logMAR 0.4 ve altında olan hastaların oranı; grup I ve grup II'de sırasıyla tedavi öncesi %7.5 ve %20, tedavi sonrası 1.ayda %10 ve %30, 3.ayda %7.5 ve %30, 6.ayda %5 ve %27.5, 12.ayda %0 ve %36 bulundu. Gruplar arasında ortalama EİGK logMAR 0.4 ve altında olan olguların oranı karşılaştırıldığında; tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, tedavi sonrası bütün aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Şekil 10).



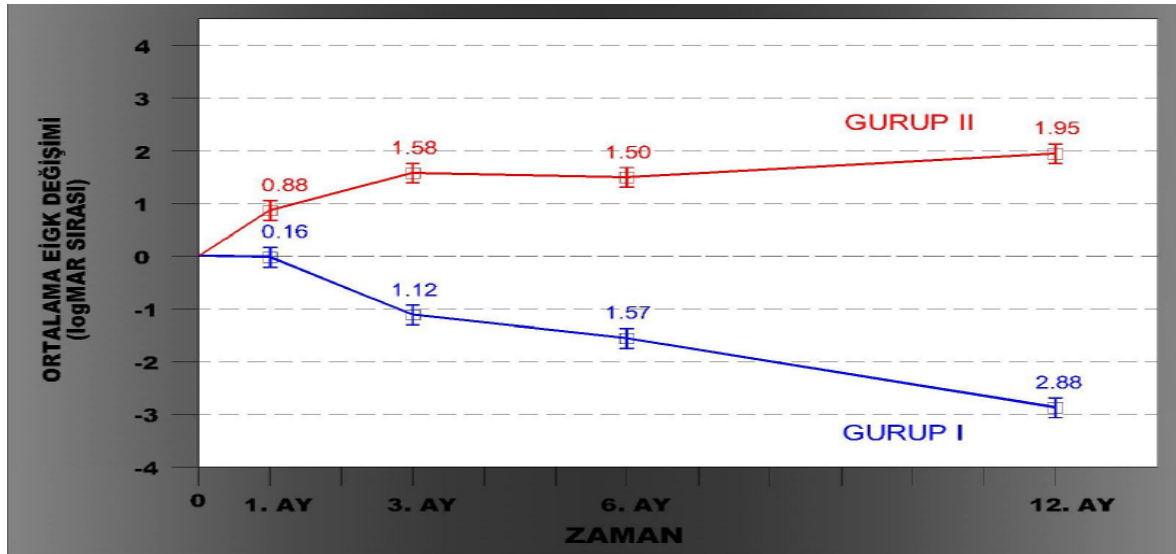
Şekil 10: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK logMAR 0.4 ve altında olan vakaların dağılımı

Ortalama EİGK logMAR 1,0 ve üstünde olan hastaların oranı; grup I ve grup II'de sırasıyla tedavi öncesi %62.5 ve %52.5, 1.ayda %60 ve %47.5, 3.ayda %65 ve %47.5, 6.ayda %75 ve %45, 12.ayda %81.3 ve %36 bulundu. Gruplar arasında ortalama EİGK logMAR 1.0 ve üzerinde olan olguların oranı karşılaştırıldığında; tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, tedavi sonrası 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11: Gruplarda zamana göre, ortalama EİGK logMAR 1.0 ve üzerinde olan vakaların dağılımı

Çalışmaya alınan gruplar, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'deki değişim (logMAR sırası) miktarı yönünden irdelendi. Grup I'de 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay da sırasıyla 0.16, 1.12, 1.57 ve 2.88 logMAR sırası azalma, grup II sırasıyla 0.88, 1.58, 1.50 ve 1.95 logMAR sırası artış saptandı (Şekil 12). Gruplar arasındaki bu fark bütün aylarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

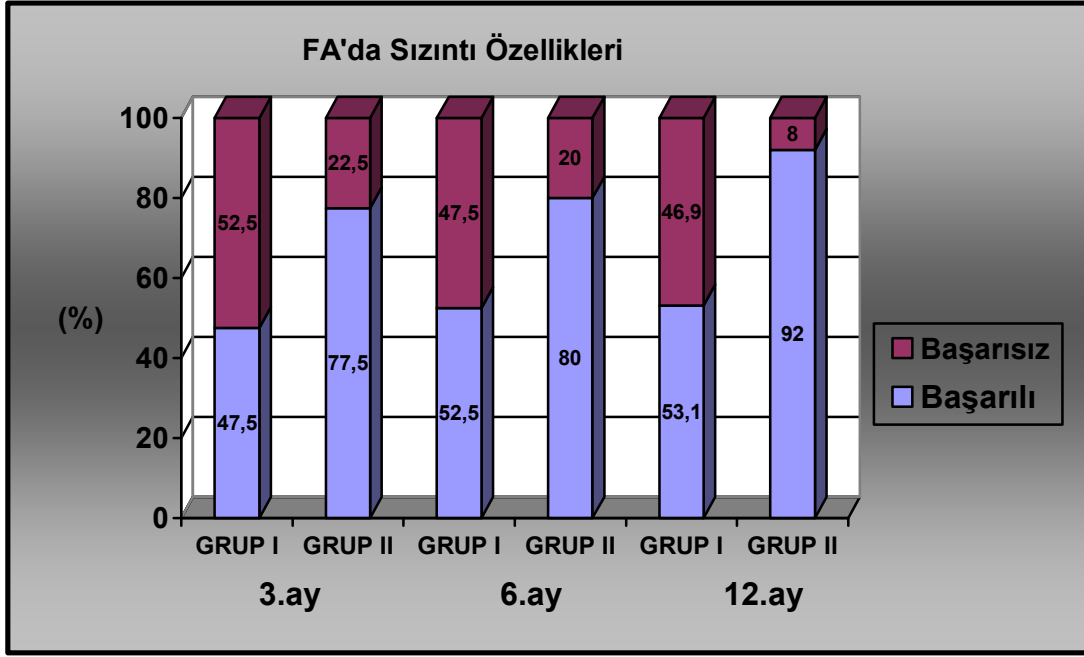


Şekil 12: Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası, zamanla ortalama EİGK'deki değişim miktarı (logMAR sırası)

Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki FA bulgularına göre; sızıntı olmayan, minimal sızıntı (tedavi öncesi sızıntının %50'sinden az), orta derecede sızıntı (tedavi öncesi sızıntının %50'sinden fazla) ve artmış sızıntı (tedavi öncesi sızıntıya eşit ya da daha fazla) olarak olgular 4 gruba ayrıldı. FA sızıntısına göre sızıntı olmaması ya da minimal sızıntı olması tedavide başarı olarak kabul edilirken, orta derecede sızıntı ya da artmış sızıntı tedavide başarısızlık olarak değerlendirildi (Tablo 6). Başarısız gruba yeniden tedavi yapıldı. 3.ay, 6.ay ve 12.ayda FA'daki başarı durumu grup I'de sırasıyla %47.5, %52.5 ve %53.1 saptanırken, grup II'de sırasıyla %77.5, %80 ve %92 olarak saptandı (Şekil 13). Gruplar arasındaki bu fark bütün aylarda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

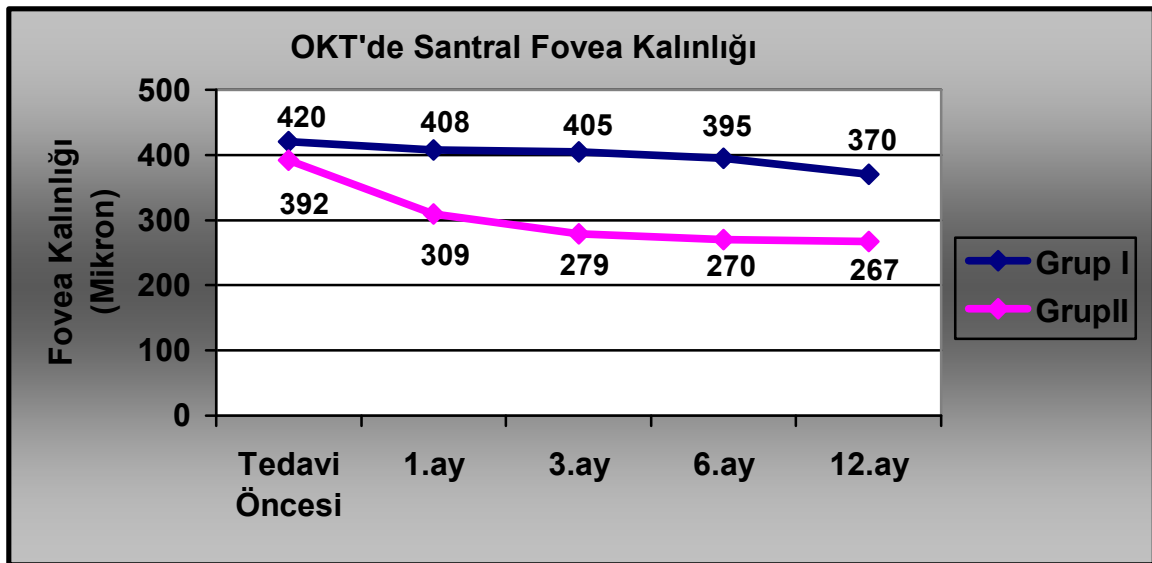
FA'da Sızıntı	Grup	3.ay	6.ay	12.ay
Sızıntı Yok	Grup I	8 Göz %20	9 Göz %22.5	12 Göz %37.5
	Grup II	11 Göz %27.5	21 Göz %52.5	17 Göz %68
Minimal Sızıntı	Grup I	11 Göz %27.5	12 Göz %30	5 Göz %15.6
	Grup II	20 Göz %50	11 Göz %27.5	6 Göz %24
Orta Derecede Sızıntı	Grup I	5 Göz %12.5	7 Göz %17.5	0 Göz %0
	Grup II	7 Göz %17.5	6 Göz %15	1 Göz %4
Artmış Sızıntı	Grup I	16 Göz %40	12 Göz %30	15 Göz %46.9
	Grup II	2 Göz %5	2 Göz %5	1 Göz %4

Tablo 6: FA'daki sızıntı özelliklerine göre grupların zamana göre dağılımı



Şekil 13: FA'daki başarı durumuna göre zamanla grupların dağılımı

Grup I'deki hastaların OKT'de ortalama SFK; tedavi öncesi 420 μ m, tedavi sonrası 1.ayda 408 μ m, 3.ayda 405 μ m, 6.ayda 395 μ m, 12.ayda 370 μ m bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası SFK'daki azalma sadece 12.ayda istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). Grup II'deki hastaların ortalama SFK; tedavi öncesi 392 μ m, tedavi sonrası 1.ayda 309 μ m, 3.ayda 279 μ m, 6.ayda 270 μ m ve 12.ayda 267 μ m bulundu (Şekil 14). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki ortalama SFK'daki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

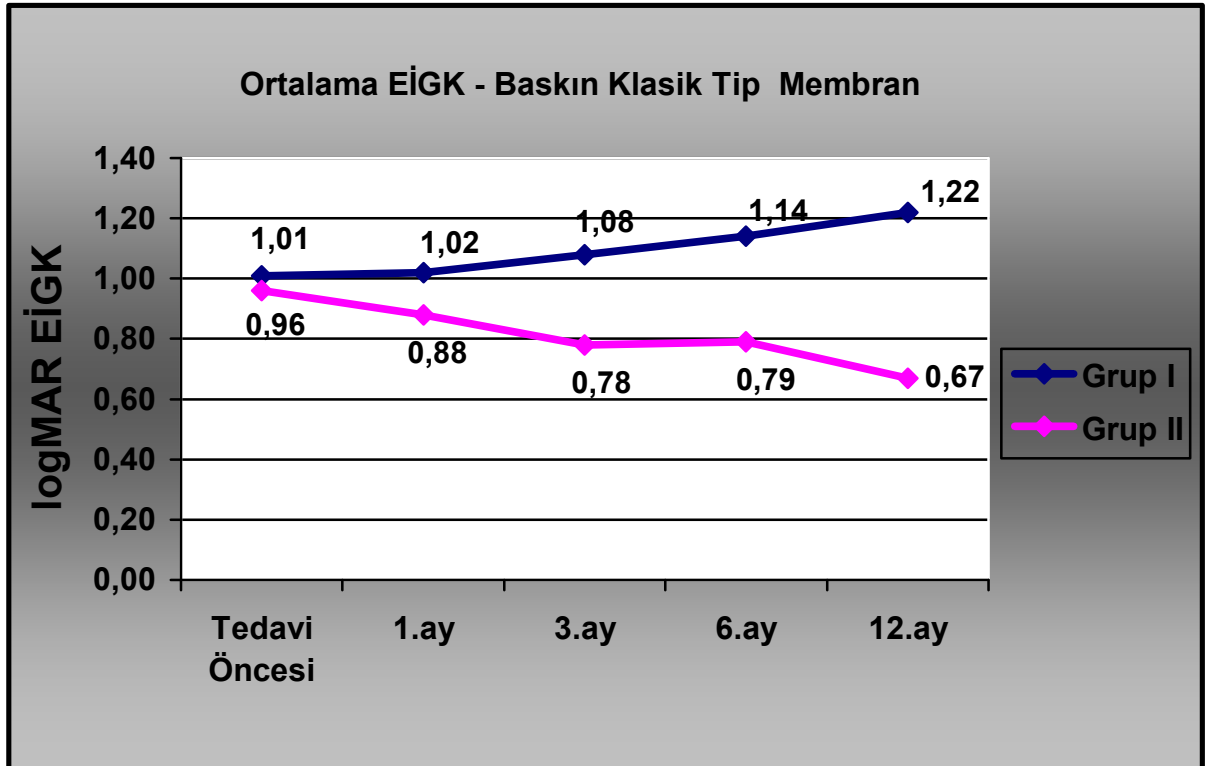


Şekil 14: Gruplarda zamanla OKT'deki ortalama santral fovea kalınlıkları değişimi

Grupların Membran Tipine Göre Karşılaştırılması

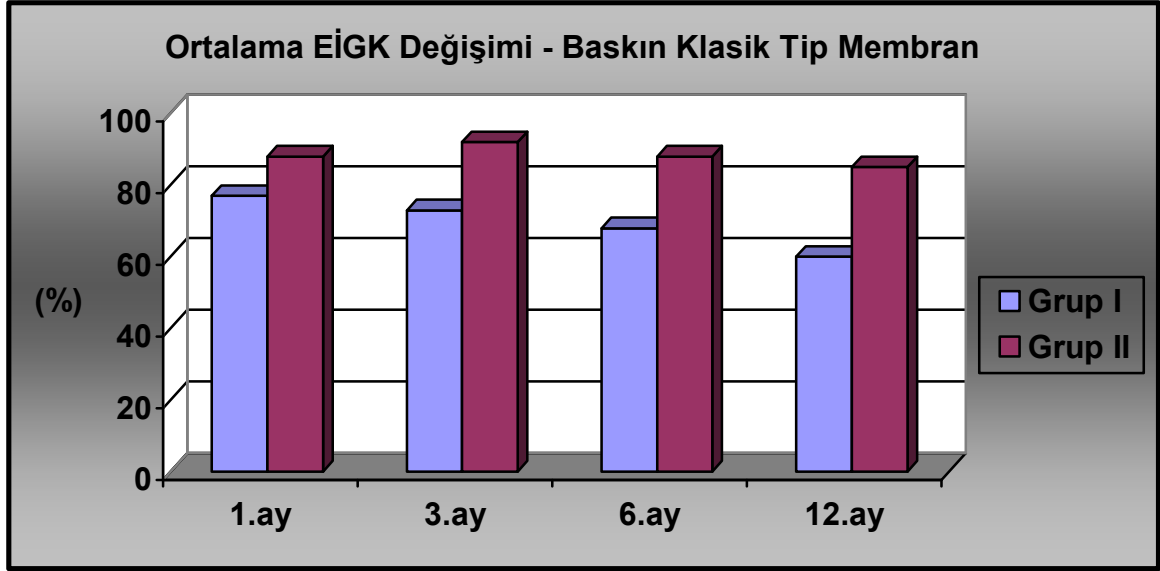
Baskın Klasik Tip Membranlı Olgular

Çalışma grupları irdelendiğinde, grup I'de 22/40(%55) hasta, grup II'de 25/40 (%62.5) hasta baskın klasik tip membrana sahipti. Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 1.01±0.38, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 1.02±0.47, logMAR 1.08±0.46, logMAR 1.14±0.39 ve logMAR 1.22±0.45 olarak tespit edildi. Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.96±0.45, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.88±0.48, logMAR 0.78±0.43, logMAR 0.79±0.43 ve logMAR 0.67±0.47 olarak tespit edildi (Şekil 15). Grup I'de tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla azalma tespit edildi ve 12.ayda ortalama 2.10 logMAR sırası kayıp olduğu görüldü. Grup II'de ise tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla artış tespit edildi ve 12.ayda ortalama 2.89 logMAR sırası artış olduğu görüldü. Gruplar arasında ortalama EİGK bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).



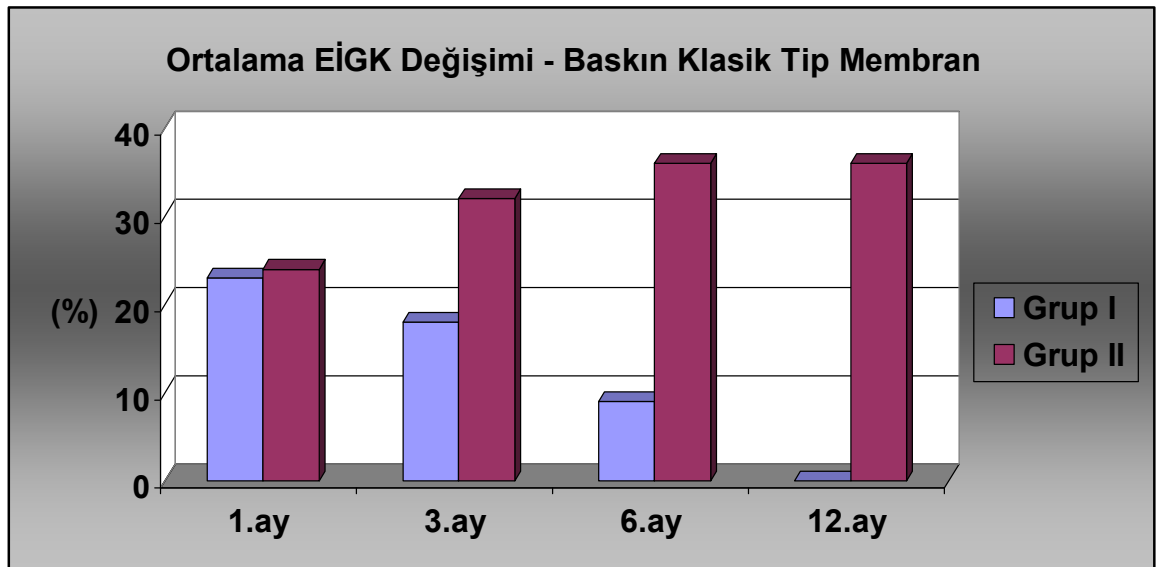
Şekil 15: Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK

Baskın klasik tip membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp (Tedavide başarı) oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %77 ve %88, 3.ayda %73 ve %92, 6.ayda %68 ve %88, 12.ayda %60 ve %85 olarak bulundu (Şekil 16). Tedavide başarı oranı bütün aylarda grup II'de daha iyi saptanmasına rağmen, hiçbir ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 16: Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı

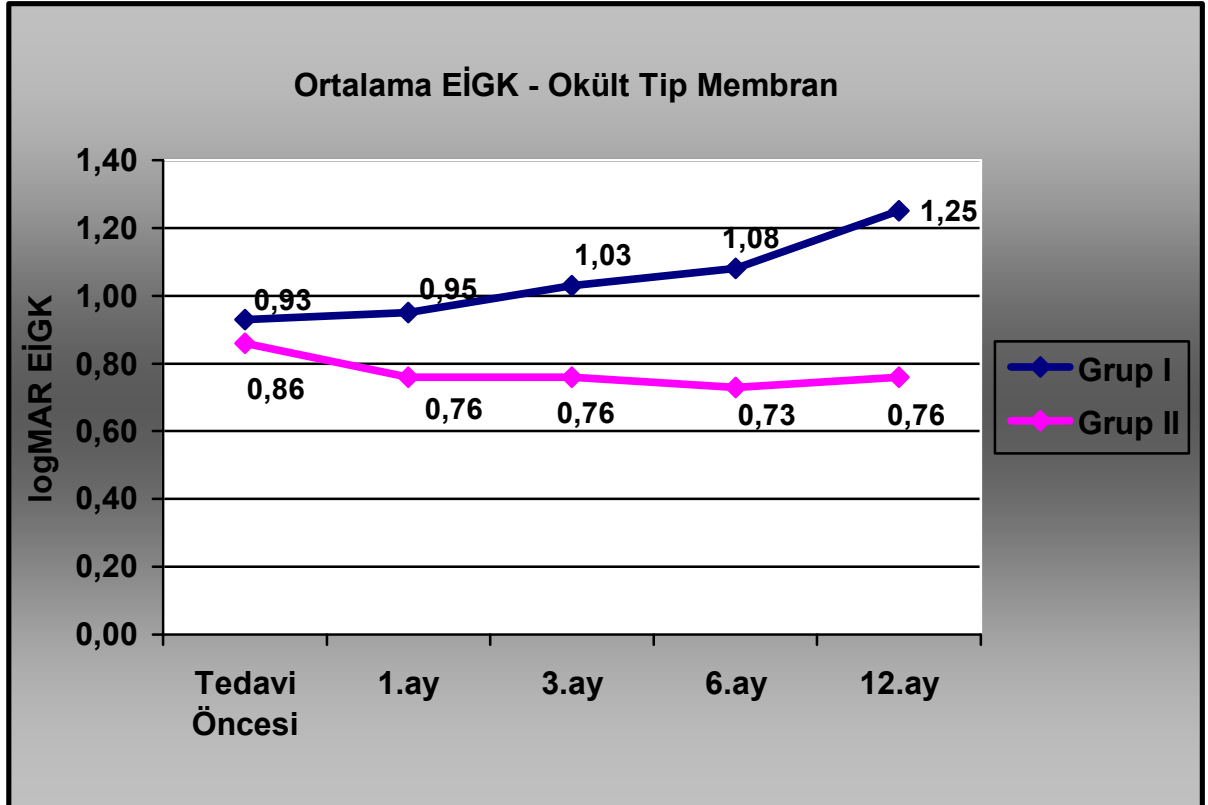
Baskın klasik tip membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %23 ve %24, 3.ayda %18 ve %32, 6.ayda %9 ve %36, 12.ayda %0 ve %36 olarak bulundu (Şekil 17). Gruplar arasında, 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).



Şekil 17: Baskın klasik tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı

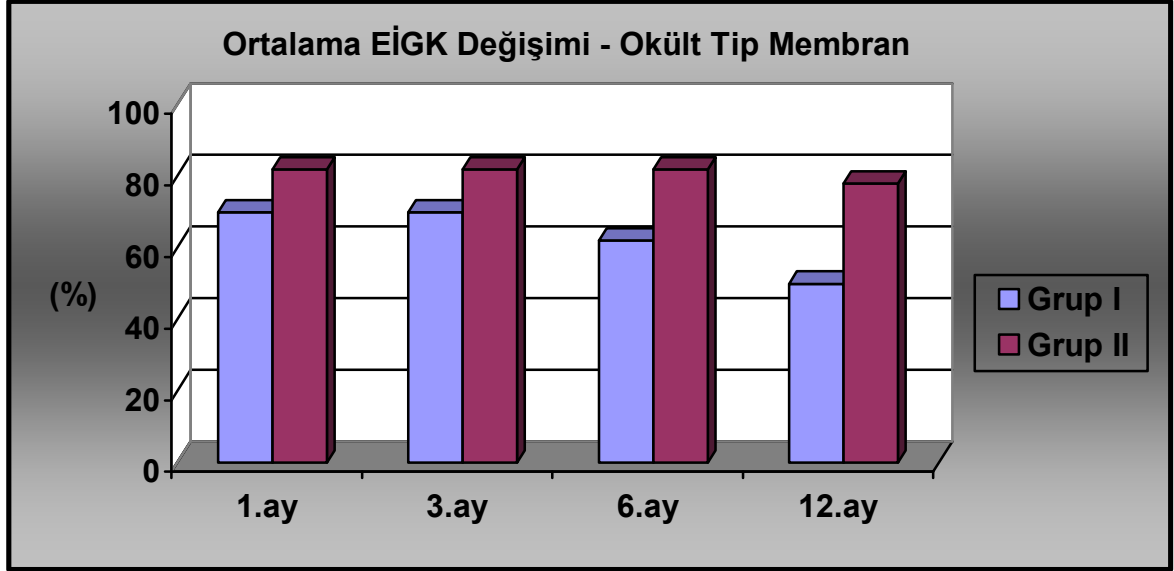
Okült Tip Membranlı Olgular

Çalışma grupları irdelendiğinde, grup I'de 13/40(%32.5) hasta, grup II'de 11/40 (%27.5) hasta okült tip membran içeriyordu. Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.93±0.26, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.95±0.37, logMAR 1.03±0.37, logMAR 1.08±0.30 ve logMAR 1.25±0.43 olarak tespit edildi. Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.86±0.43, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.76±0.44, logMAR 0.76±0.48, logMAR 0.73±0.43 ve logMAR 0.76±0.48 olarak tespit edildi (Şekil 18). Grup I'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'de zamanla azalma tespit edildi ve 12.ayda ortalama 3.20 logMAR sırası kayıp olduğu görüldü. Grup II'de ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortalama EİGK'de zamanla artış tespit edildi ve 12.ayda ortalama 0.97 logMAR sırası artış olduğu görüldü. Gruplar arasında ortalama EİGK bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).



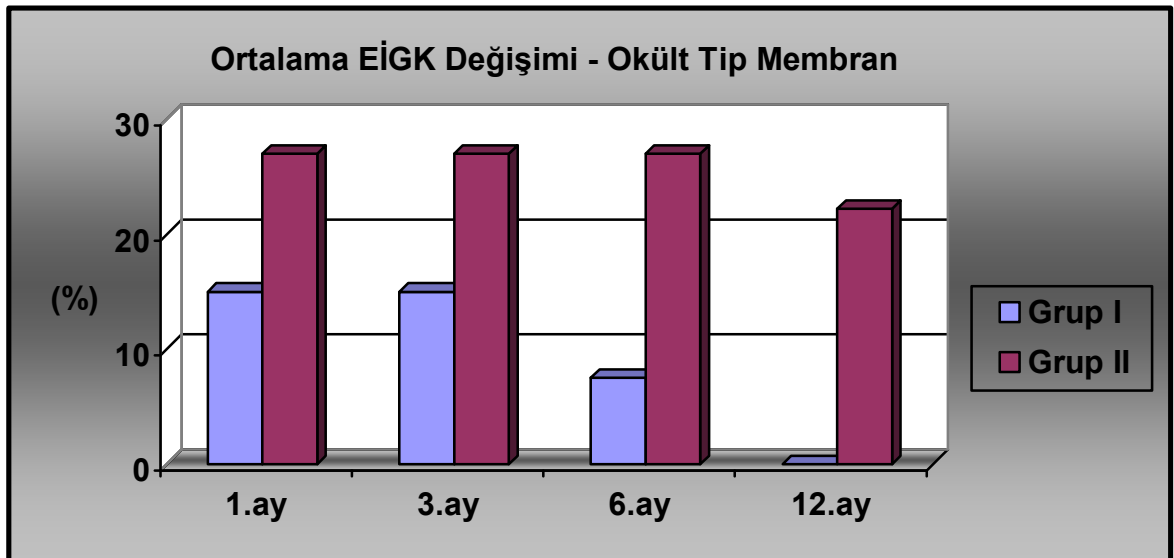
Şekil 18: Okült tip membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK

Okült tip membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp (Tedavide başarı) oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %70 ve %82, 3.ayda %70 ve %82, 6.ayda %62 ve %82 ve 12.ayda %50 ve %78 olarak bulundu (Şekil 19). Tedavide başarı oranı gruplar arasında karşılaştırıldığında; hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p<0.05$).



Şekil 19: Okült tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı

Okült tip membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %15 ve %27, 3.ayda %15 ve %27, 6.ayda %7.5 ve %27 ve 12.ayda %0 ve %22 olarak bulundu (Şekil 20). Gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

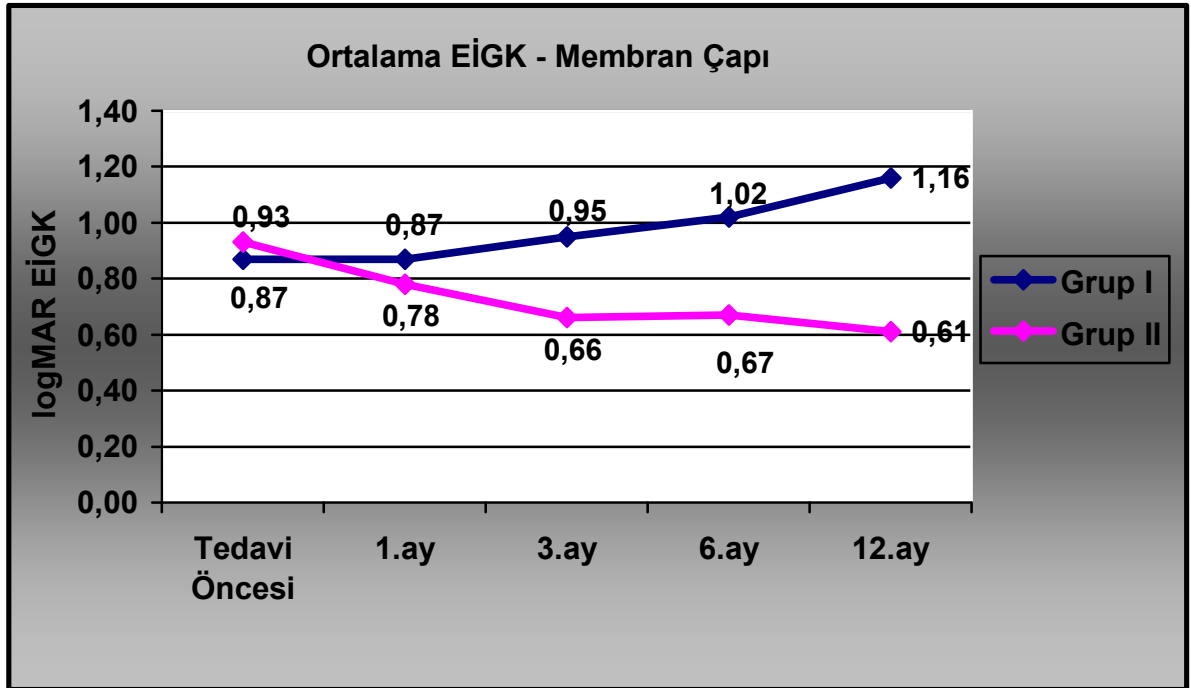


Şekil 20: Okült tip membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı

Grupların Membran Boyutuna Göre karşılaştırılması

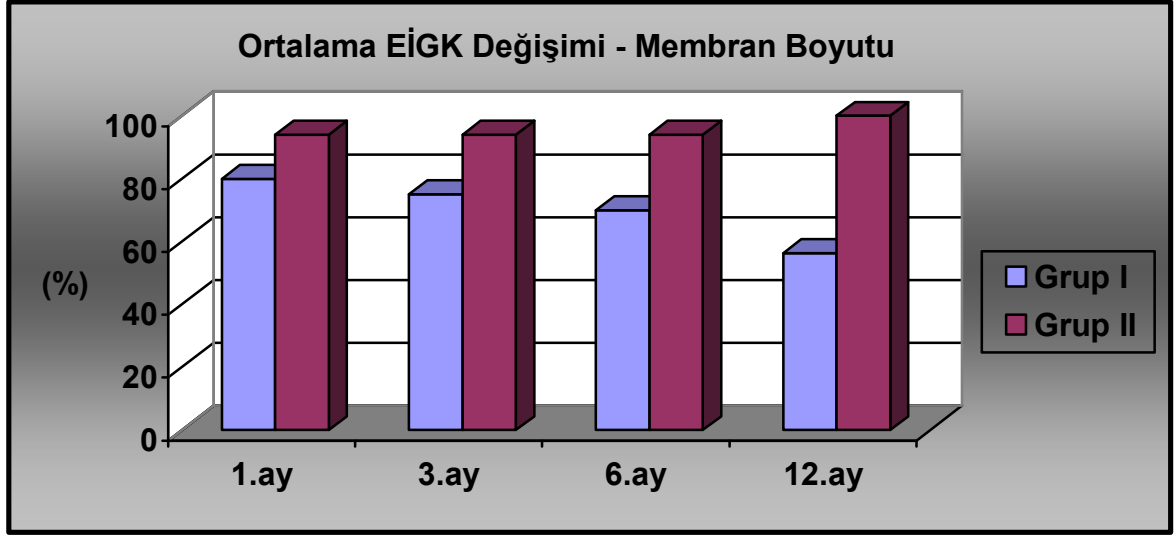
Boyutu 3600µm'dan Küçük Membranlar

Çalışma grupları irdelendiğinde, grup I'de 20/40(%50) hasta, grup II'de 18/40 (%45) hasta 3600µm'dan küçük membran çapına sahipti. Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.87±0.37, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.87±0.45, logMAR 0.95±0.48, logMAR 1.02±0.40 ve logMAR 1.16±0.45 olarak tespit edildi. Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.93±0.49, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.78±0.49, logMAR 0.66±0.45, logMAR 0.67±0.42 ve logMAR 0.61±0.37 olarak tespit edildi (Şekil 21). Grup I'de tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla azalma tespit edildi ve 12.ayda ortalama 2.90 logMAR sırası kayıp olduğu görüldü. Grup II'de ise tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla artış tespit edildi ve 12.ayda ortalama 3.18 logMAR sırası artış olduğu görüldü. Gruplar arasında ortalama EİGK bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).



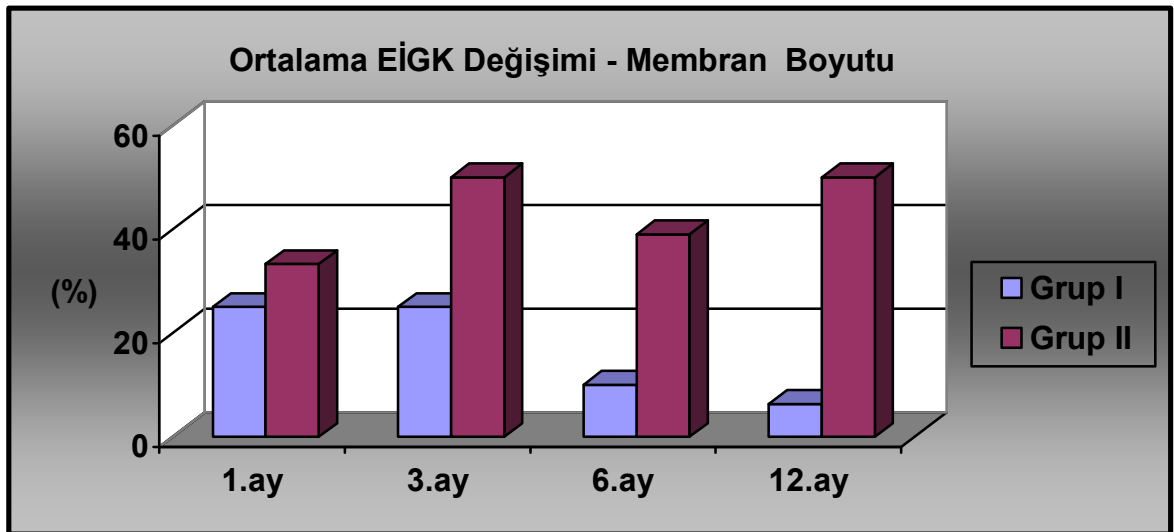
Şekil 21: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK

3600µm'dan küçük membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp (Tedavide başarı) oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %80 ve %94, 3.ayda %75 ve %94, 6.ayda %70 ve %94, 12.ayda %56.3 ve %100 olarak bulundu (Şekil 22). Tedavide başarı oranı bütün aylarda grup II'de daha iyi saptanmasına rağmen, sadece 12.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).



Şekil 22: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı

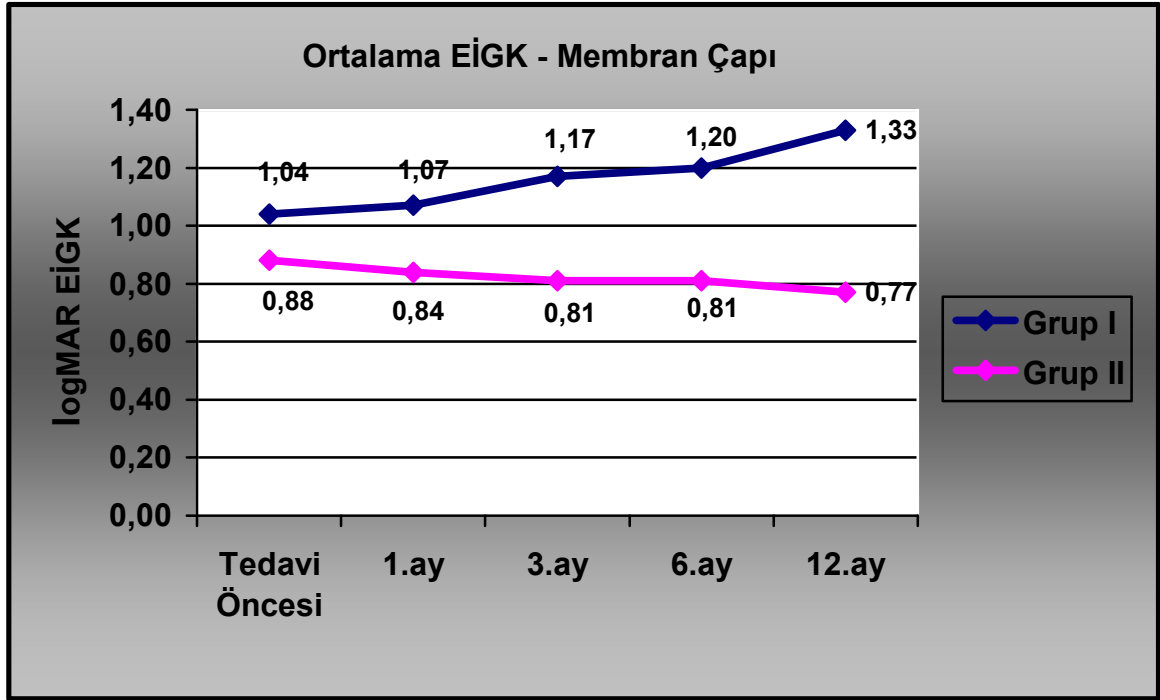
3600µm'dan küçük membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %25 ve %33, 3.ayda %25 ve %50, 6.ayda %10 ve %39, 12.ayda %6.3 ve %50 olarak bulundu (Şekil 23). Gruplar arasında, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).



Şekil 23: 3600µm'dan küçük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı

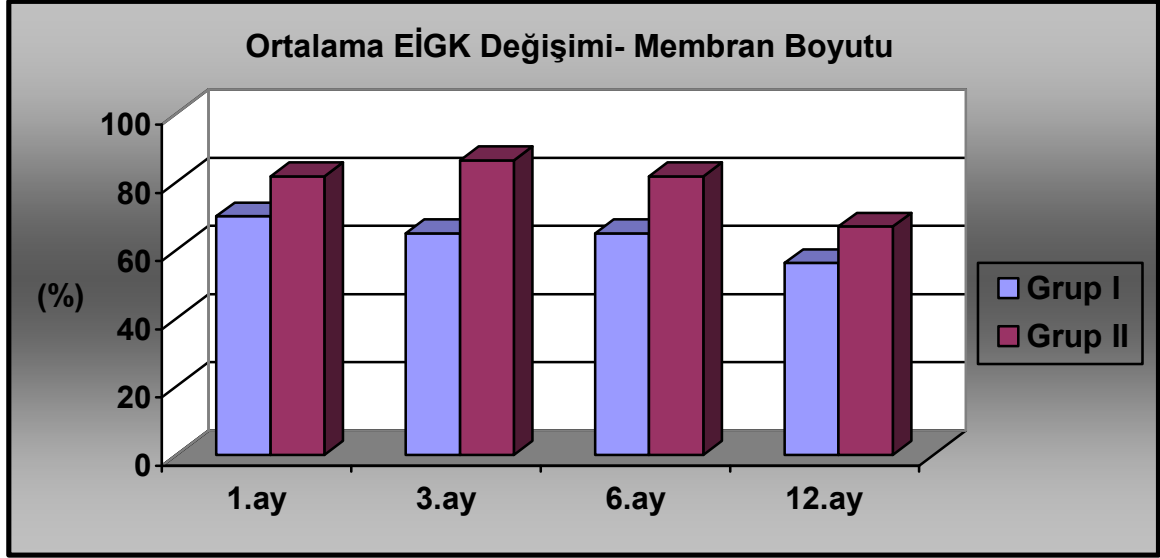
Boyutu 3600µm'dan Büyük Membranlar

Çalışma grupları irdelendiğinde, grup I'de 20/40(%50) hasta, grup II'de 22/40 (%55) hasta 3600µm'dan büyük membran çapına sahipti. Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 1.04±0.29, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 1.07±0.39, logMAR 1.17±0.41, logMAR 1.20±0.36 ve logMAR 1.33±0.40 olarak tespit edildi. Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİGK logMAR 0.88±0.39, tedavi sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ayda sırasıyla logMAR 0.84±0.44, logMAR 0.81±0.41, logMAR 0.81±0.47 ve logMAR 0.77±0.50 olarak tespit edildi (Şekil 24). Grup I'de tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla azalma tespit edildi ve 12.ayda ortalama 2.90 logMAR sırası kayıp olduğu görüldü. Grup II'de ise tedavi sonrası ortalama EİGK'de tedavi öncesine göre zamanla artış tespit edildi ve 12.ayda ortalama 1.08 logMAR sırası artış olduğu görüldü. Gruplar arasında ortalama EİGK bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).



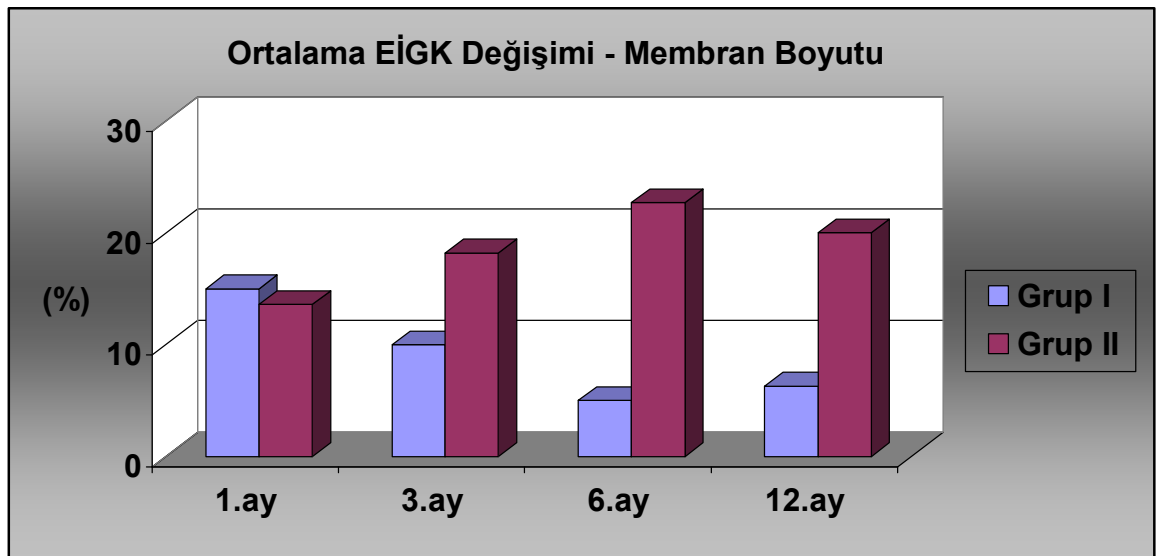
Şekil 24: 3600µm'dan büyük membranlarda, gruplar arasında zamana göre ortalama logMAR EİGK

3600 μ 'dan büyük membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp (Tedavide başarı) oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %70 ve %82, 3.ayda %65 ve %86.5, 6.ayda %65 %82, 12.ayda %56.3 ve %67 olarak bulundu. (Şekil 25) Tedavinin başarı oranı gruplar arasında karşılaştırıldığında; hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 25: 3600 μ m'dan büyük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sıradan daha az kayıp olan olguların zamanla dağılımı

3600 μ 'dan büyük membranlarda, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı grup I ve grup II'de sırasıyla 1.ayda %15 ve %14, 3.ayda %10 ve %18, 6.ayda %5 ve %23, 12.ayda %6.3 ve %20 olarak bulundu (Şekil 26). Gruplar arasında, ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış oranı karşılaştırıldığında; hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 26: 3600 μ m'dan büyük membranlarda, gruplar arasında ortalama EİGK değişiminde 3 logMAR sırası ve üzeri artış olan olguların zamanla dağılımı

Çalışma Gruplarında Tedavi Sıklığı

Grup I'de FDT uygulanan hastalar ortalama 11.93 ± 0.99 ay takip edildi. Bu hastalara ortalama 2.00 seans FDT uygulandı. FDT'nin 14 göze (%35) 1 seans, 16 göze (%40) 2 seans, 7 göze (%17.5) 3 seans, 2 göze (%5) 4 seans ve 1 göze (%2.5) 5 seans uygulandığı tespit edildi. Grup II'de FDT+İVTA+anti-VEGF yapılan hastalar ortalama 10.90 ± 1.58 ay takip edildi. Bu hastalara ortalama 1.15 seans kombine tedavi uygulandı. Otuzdört göze (%85) 1 kez kombine tedavi uygulandığı, KNV aktivasyonu saptanan 6 göze (%15) 2. kez kombine tedavi yapıldığı tespit edildi. Görmesi azalan ve OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı artışı olan 13 göze (%32.5) intravitreal anti-VEGF veya intravitreal anti-VEGF + İVTA (4 göze 1 kez anti-VEGF, 4 göze 2 kez anti-VEGF ve 5 göze anti-VEGF+İVTA) enjeksiyonu yapıldığı tespit edildi. Kombine tedavi grubumuzda intravitreal enjeksiyonlar da hesaba katıldığında ortalama tedavi sıklığı 1.40 seansdır. Hastaların %60'ında başlangıç kombine tedaviden sonra ek FDT veya intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyulmadı.

Tedaviye Bağlı komplikasyonlar

FDT monoterapisi uygulanan grup I'deki 40 hastanın 2'sinde (%5) verteporfin enjeksiyonu sırasında sırt ağrısı, 1'inde (%2.5) FDT sonrası 1.haftada subretinal hemoraji geliştiği tespit edildi. Kombine tedavi uygulanan grup II'deki 40 hastanın 3'ünde (%7.5) verteporfin enjeksiyonu sırasında sırt ağrısı, 5'inde (12.5) glokom gelişti. Grup II'deki 31 fakik hastanın 5'inde (%16.1) katarakt progresyonu geliştiği tespit edildi. Glokom gelişen 5 gözün 4'i antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alınırken, hem katarakt progresyону hem de glokom gelişen bir göze antiglokomatöz tedaviye yanıt vermediği için kombine katarakt + glokom operasyonu yapıldı.

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde ortalama beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte ileri yaşlarda görülen hastalıklardan biri olan YBMD sıklığı giderek artmaktadır. YBMD, 65 yaş üstünde santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir (1,2). Görülme sıklığı yaşla birlikte anlamlı derecede artmaktadır. Görülme sıklığı 65-74 yaş arasında %10 iken, 75 yaş üzerinde sıklık %30'ın üzerine çıkmaktadır (2-6). İleri yaşlarda oluşan ağır görme kaybı, insanların yaşam kalitesini son derece olumsuz etkilemekte ve çok basit günlük ihtiyaçlarını bile karşılamalarını güçleştirmektedir. Bu nedenle YBMD, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi ekonomik ve sosyal bir sorun haline gelmiştir. Eksüdatif tip YBMD tedavisi için birçok farklı tedavi alternatifleri gündeme gelmesine karşın bugün için etkinliği kanıtlanmış standart bir tedavi rejimi mevcut değildir.

LFK, eksüdatif tip YBMD tedavisinde yeni bulunan pek çok tedavi yöntemi sonucu güncelliğini kaybetse de, günümüzde ekstrafoveal KNV'de temel tedavi yöntemi olmayı sürdürmektedir (12,13). Bazı jukstafoveal KNV'li lezyonlarda da tercih edilebilmesine karşın, özellikle subfoveal KNV'de makuladaki ksantofil pigmenti tarafında ışığın absorbe edilmesi, retina iç tabakalarında hasara (fotoresöptör hasarı) neden olmuş ve kalıcı görme azalmasıyla sonuçlanmıştır (13). Ayrıca 1 yıl içerisinde %50 oranında nüks görülmesi, subfoveal ve jukstafoveal KNV tedavisinde yeni tedavi alternatiflerini gündeme getirmiştir. Bu alternatiflerden biri de verteporfin ile FDT'dir. FDT aslında kansere karşı geliştirilmiş, daha sonraları subfoveal KNV tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (81,82). Subfoveal KNV'de Verteporfin ile FDT ile ilgili çalışmalar 1996 sonlarında başlatılmış ve 1999'da yayınlanan ilk sonuçlarla etkinliği kanıtlanmıştır (83,84).

İlk sonuçları 1999'da yayınlanan TAP ve VIP çalışmaları ile FDT'nin güvenlik ve etki profili detaylı bir şekilde araştırılmıştır (14,15). TAP çalışmasına kabul edilen hastalar 50 yaş üzerinde, baskın klasik veya minimal klasik tip KNV'si olan, GK snellen ile 20/40 ile 20/200 arasında ve en büyük lezyon çapı 9 MPS disk alanından ($\leq 5400\mu$) küçük subfoveal yerleşimli KNV'si olan gözlerdir. Çalışmaya katılan hastalar randomize bir şekilde FDT uygulanan ve plasebo uygulanan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. FDT uygulanan grupta 402, plasebo uygulanan grupta 207 hasta mevcuttur. TAP çalışmasının 12 ay ve 24 aylık sonuçları incelendiğinde; GK'de 3 sıradan az kayıp FDT grubunda sırasıyla %67.3, %59.1, plasebo grubunda ise %39.8, %31.3 bulunmuştur. TAP çalışmasının 24. ayında 3 sıra ya da daha fazla görme artışı FDT grubunda %9, plasebo grubunda %4'dür. Çalışmanın 12. ay ve 24. ayında 6 sıra ya da daha fazla görme kaybı FDT grubunda sırasıyla %12 ve %15 iken, plasebo grubunda bu oran %34.5 ve %36

olarak bulunmuştur. Çalışma süresinde uygulanan ortalama tedavi sayısı FDT grubunda 5.6 seans, plasebo grubunda 6.5 seans'dır (14,92).

VIP çalışmasına, YBMD'ye bağlı KNV gelişen, GK'ları 20/100'e eşit ve daha iyi, lezyon boyutu 5400µm'dan küçük ve son zamanlarda lezyonun ilerlediğine ilişkin anatomik ve fonksiyonel delilleri olan subfoveal yerleşimli klasik komponent içermeyen okült KNV'li gözler alınmıştır. Çalışmanın 12.ay ve 24.ay sonuçlarına göre, GK'da 3 sıranın altında azalma FDT grubunda sırasıyla %49 ve %45, plasebo grubunda ise sırasıyla %45 ve %32 bulunmuştur. VIP çalışmasının alt grup analizi yapıldığında, lezyon çapı küçük (4 MPS disk alanına eşit ya da küçük) ve başlangıç GK'sı 20/50 snellen eşdeğeri veya daha düşük olan hastalarda daha iyi görme sonuçları elde edildiği görülmüştür. Bu grup hastalarda görme stabilizasyonu (3 sıradan daha az kayıp) 12.ay ve 24.ayda FDT grubunda sırasıyla %54 ve %51, plasebo grubunda sırasıyla %39 ve %25 olarak bulunmuştur. VIP çalışmasında, 24.ayda ciddi görme kaybı (6 sıra ve daha fazla görme kaybı) riski verteporfin ile tedavi edilen grupta %29 iken, plasebo grubunda bu oran %47 olarak saptanmıştır. Lezyon çapı küçük ve başlangıç GK'sı 20/50 snellen eşdeğeri ve altında olan hastalarda ciddi görme kaybı riski karşılaştırıldığında FDT grubunda %21, plasebo grubunda %48 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak saf okült komponent içeren KNV'de FDT, lezyon çapı 4 MPS disk alanının altında ve görmesi 20/50 snellen ve altında olan hastalarda daha yararlı olduğu vurgulanmıştır (15,97,98).

YBMD patogenezinde anjiogenezisi başlatan primer faktörün VEGF olduğunun anlaşılması yeni ve etkin farmakolojik ajanlarla tedaviyi gündeme getirmiştir. Anti-VEGF ajanların YBMD tedavisinde kullanıma girmesi, daha önce FDT ile amaçlanan orta ve ağır görme kaybı riskini azaltmaya çalışmakla kalmayıp, hastalara mevcut GK'nın korunması yanında görme artışı şansı da sağlamaktadır. FDT, doğrudan KNV'yi hedefleyerek; lezyon atrofik hale geldiğinde kalıcı etki yaratmaya yönelik etkin bir tedavi sunmaktadır. Tekli FDT'nin başarısız kalmasında VEGF ekspresyonunun ve oluşan inflamatuvar mediatör ajanların etkili olduğu da düşünülürse, anti-VEGF ilaçların (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab) FDT ile kombine kullanılmasının, potansiyel olarak tedavi sıklığını azaltacağı ve uzun süreli sinerjik bir etkiye yol açacağı düşünülebilir.

VEGF'in 165 izoformunu inhibe eden pegaptanib'in YBMD'deki etkinliği randomize, kontrollü, çift kör yürütülen Faz III VISION çalışmasında değerlendirilmiştir (17,106). Çalışmaya 1186 hasta alınmış ve üç değişik dozda (0.3mg, 1mg veya 3mg) ve sham tedavi şeklinde 6 haftada bir enjeksiyon yapılmıştır. Oniki disk çapından küçük baskın klasik tip KNV'li membranlar ve yakın zamanda ilerleme gösteren minimal klasik

ve okült tip KNV'li membranlar çalışmaya dahil edilmiştir. Pegabtanib ve kontrol grubundaki baskın klasik lezyonlarda FDT, enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce araştırmacının insiyatifi doğrultusunda uygulanmıştır. Ellidört hafta sonunda, 0.3 mg pegabtanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan az görme kaybı sırasıyla %70 ve %55 olarak bulunmuştur. Altı sıra ve üzerinde kayıp pegabtanib grubunda %10, kontrol grubunda %22 saptanmıştır. Görmesi değişmeyen ya da artan hastaların oranı; pegabtanib grubunda %33, kontrol grubunda %23 bulunmuştur. Sırasıyla bu iki grupta %6'ya karşı %2 oranında 3 sıralık bir GK artışı olduğu görülmüştür. Pegabtanib uygulanan hastalar, 1. yılda ortalama 1.4 sıralık bir görme kaybı sergilerken, kontrol grubunda görme kaybı ortalama 3 sıra olarak tespit edilmiştir. Pegabtanib uygulanan gruplar 54. haftada değerlendirildiğinde, 0.3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüş ve tedavi bu dozla sürdürülmüştür (106). Hastalar 54. haftada; 2 yıl boyunca pegabtanib uygulanan grup, 54. haftada pegabtanib kesilen grup ve sham enjeksiyon grubu şeklinde tekrar randomize edilerek tedavi sürdürülmüştür. İkinci yıl sonunda 0.3 mg pegabtanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda GK stabilizasyonu tespit edilirken, pegabtanib ile tedavi edilmeyenlerde bu oran %45 olarak bulunmuştur (17). İkinci yılda, 54. haftadan sonra 0.3 mg pegabtanib tedavisine devam edilen gözlerde 3 sıradan daha az görme kaybı oranında %7 azalma saptanırken, pegabtanib tedavisi kesilen ve kontrol grubundaki gözlerde %14 olarak saptanmıştır. VISION çalışma grubu tedavinin 2. yılda da sürdürülmesi gerektiğini belirtmiştir (17).

Ranibizumab'ın, eksüdatif tip YBMD tedavisindeki etkinliğini araştıran prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz III araştırması olan MARINA çalışmasında 176 minimal klasik veya okült tip KNV'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ranibizumab standart olarak 1'er ay ara ile lezyon tipi, büyüklüğü ve GK'ya bakılmaksızın iki dozda (0.3 mg veya 0.5 mg) intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmış ve plasebo kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (18). Tedavinin 1. yılında 0.5 mg ranibizumab ve plasebo kontrol grubu karşılaştırıldığında, 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %94.6 ve %62.2, tedavinin 2. yılında ise sırasıyla %90 ve %52.9 olduğu bildirilmiştir. Birinci yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı; 0.5 mg ranibizumab ve kontrol grubunda sırası ile %33.8 ve %5, 2. yılın sonunda sırasıyla %33.3 ve %3.8 saptanmıştır. Çalışmanın 1.yıl ve 2. yılında 0.5 mg ranibizumab verilen grupta sırasıyla ortalama 7.3 harf ve 6.6 harf artışı, plasebo grubunda sırasıyla ortalama 10.4 harf ve 14.9 harf kayıp olduğu tespit edilmiştir (18). Faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise baskın klasik tip KNV'li 432 hasta çalışmaya alınmış ve aylık intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları uygulanan grup ile FDT monoterapisi

uygulanan grup ile karşılaştırılmıştır. Bir yılın sonunda 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab ve FDT grubunda sırası ile %96 ve %64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı 0.5 mg ranibizumab ve FDT gruplarında sırasıyla %40.3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabil tutulması hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan grup FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ağır görme kaybı (6 sıra ve üzeri kayıp) 0.5 mg ranibizumab grubunda gelişmezken, FDT grubunda %13.3 saptanmıştır. Birinci yılın sonunda 0.5 ranibizumab verilen grupta ortalama 11.3 harf artışı, FDT uygulanan grupta ortalama 9.5 harf kayıp olduğu saptanmıştır (114).

PIER çalışmasında, Ranibizumab enjeksiyonlarının sıklığının azaltılmasının GK üzerine etkisini araştırılmıştır (19). Çalışmaya alınan 184 hasta 0.3 mg ranibizumab (60 hasta), 0.5 ranibizumab (61 hasta) ve sham enjeksiyon (63 hasta) şeklinde 3 grupta randomize edilmişlerdir. Tedavi protokolü, ilk 3 ay aylık daha sonra 3 ayda bir yapılan ranibizumab veya sham enjeksiyonlar şeklinde planlanmıştır. Hastaların %19 baskın klasik tip, %37.5 minimal klasik tip ve %43.5 okült tip lezyonlara sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın 1.yıl sonuçlarına bakıldığında, 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon yapılan gruplarda sırasıyla %90.2 ve % 49.2 saptanmıştır. Onikinci ayda 3 sıra ve üzerinde görme artışı 0.5 mg ranibizumab grubunda %13.1, sham grubunda %9.5 saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ortalama GK değişimi değerlendirildiğinde, çalışmanın 3. ayında 0.5 mg ranibizumab yapılan grupta ortalama 4 harf artış, sham enjeksiyon yapılan grupta ortalama 5 harflık azalma olduğu tespit edilirken, çalışmanın 12. ayında 0.5 mg ranibizumab yapılan grupta ortalama 0.2 harf azalma ve sham enjeksiyon yapılan grupta ortalama 16.3 harf azalma olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, ilk 3 ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucunda sağlanan görme artışının, 3. aydan sonra enjeksiyon sıklığının azalmasına bağlı (3. aydan sonra 3 ayda bir enjeksiyon yapılmış) 12. ayda korunamadığını dile getirmişlerdir. İlk 3 ay aylık daha sonra 3 ayda bir ranibizumab enjeksiyonlarının iyi tolere edildiğini fakat aylık standart ranibizumab enjeksiyonu uygulanan MARİNA ve ANCHOR çalışmalarının 1.yıl sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ortalama GK iyileşmesinin daha kötü olduğu vurgulanmıştır (19).

FDT ile kombine ranibizumab tedavisinin etkinliği prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz I/II araştırması olan FOCUS çalışmasında değerlendirilmiştir (115,116). Çalışmaya toplam 162 hasta (106 hasta FDT ile kombine ranibizumab, 56 hasta FDT monoterapisi) dahil edilmiştir. Ranibizumab uygulanan gruba FDT ortalama 7 gün önce uygulanmıştır. Çalışmaya lezyon çapı 5400 µm'nin altında baskın klasik

tip ve minimal klasik tip KNV'li hastalar dahil edilmiştir. GK değişimi kıyaslandığında, FDT+ranibizumab grubunda (1.yıl ve 2.yılda aynı) ortalama 5 harf artış, FDT grubunda ortalama 8 harf azalma olduğu görülmüştür. Çalışmanın 1.yılında 3 sıradan daha az kayıp FDT+ranibizumab grubunda %91, FDT grubunda %68, 2. yılında sırasıyla %88 ve %75 saptanmıştır. Çalışmanın 1.yılında 3 sıra ve üzeri görme artışı FDT+Ranibizumab grubunda %24, FDT monoterapi grubunda %5.5, 2.yılında sırasıyla %25 ve %7 bulunmuştur. Ağır görme kaybı (6 sıra ve üzeri kayıp) açısından gruplar karşılaştırıldığında 1.yılda FDT+ranibizumab grubunda %1, FDT grubunda %9, 2.yılda sırasıyla %2 ve %12.5 saptanmıştır. Görme artışı ve korunması açısından tek başına FDT'ye oranla ranibizumab ile kombine FDT'nin çok belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu fakat, ANCHOR çalışmasında yalnız ranibizumab uygulanan grup ile karşılaştırıldığında belirgin fark bulunamamıştır (115,116).

Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumab'ın aksine YBMD tedavisi için FDA onayı olmayan (FDA onayı sadece metastatik kolorektal kanserler için vardır) bir ilaçtır (107). Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte intravitreal uygulamadaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Molekül ağırlığının ranibizumaba oranla çok daha büyük olmasından ötürü vitreusdaki ortalama yarılanma ömrü daha uzundur (107,108). Her ne kadar bu özelliği tedavinin daha uzun ömürlü olmasını sağlasa da, daha yüksek sistemik ve oküler toksisite riskini de yanında getirmektedir. Spaide ve ark. yaptığı çalışmada, daha önce diğer tedavilerle başarılı olunamayan büyük lezyonlu okült ve minimal klasik tip KNV'li 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1.25 mg/0.5cc intravitreal bevacizumab enjekte etmişlerdir. Üç ay sonra ortalama GK'nın 20/184'den 20/129'a yükseldiği saptanmıştır. Üç ay sonunda %38.3 hastada görme artışı, %4.7 hastada görmede azalma saptanırken, SFK'nın 340µm'dan 213µm'a düştüğünü tespit etmişlerdir (109). Avery ve ark. standart tedavi ile başarılı olunamayan (araştırmaya dahil olan gözlerin %78'i önceden FDT ve/veya pegaptanib tedavisi almış) 81 hastaya aylık olarak 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapmış ve 2 ay sonunda ortalama GK'nın 20/200'den 20/80'e çıktığını ve SFK'da anlamlı azalma olduğunu belirtilmiştir. Çalışma sonunda hastalarda tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir (110). Dhalla ve ark. 3'er ay ara ile FDT + 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları 24 (baskın klasik tip 9 olgu ve okült tip 16 olgu) KNV'li olgular seride kombine tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama lezyon çapını 3042 µm tesbit etmişlerdir. Çalışmanın 7. ayında ortalama 2.04 logMAR sırası (klasik tip 2.77 logMAR sıra, okült tipte 1.60 logMAR sıra) artış tespit etmişlerdir. Yedi ay sonra %83 hastada görmenin stabil olduğunu (klasik tip %89, okült tip %80), %67 hastada görmenin 2.00 logMAR sırası arttığını (klasik tip %78, okült tip %60) ve tüm lezyonların inaktif olduğunu

bildirmişlerdir. İntravitreal uygulama sonrası üveit, endoftalmi, retina dekolmanı ve sistemik hipertansiyon bildirilmemiştir (111).

YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından erken dönemde indüklenen enflamatuvar reaksiyonunun baskılanması için, kortikosteroidlerin antiödematöz ve antianjiyogenik etkisinden yararlanmayı amaçlayan bir takım çalışmalar mevcuttur. Augustin ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 184 göze KNV tipi ayırt edilmeden FDT sonrası 16. saatte 25 mg İVTA uygulanmışlardır. Lezyon çapı ortalama 3553 µm, uygulanan ortalama kombine tedavi sayısı 1.21 seans olarak tespit edilmiştir. Ortalama 38.8 ay takip sonunda, hastaların %90'ında GK'da 3 sradan az kayıp yaşandığı ve hastaların %33'de en az 3 sıralık bir GK iyileşmesinin söz konusu olduğu belirtilmiştir. GK'da ortalama 1.22 sıra artışı olduğu tespit edilmiştir. Kırkaltı hastada (%25) glokom gelişmiş ve anti-glokomatöz tedavi başlanmıştır. İki vakada (%1.08) medikal tedavi ile kontrol edilemeyen glokom sebebiyle cerrahi uygulanmıştır. Ayrıca çalışmada fakik hastaların %48.7'sinde katarakt progresyonu geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, FDT ile kombine uygulanan İVTA'nın tüm KNV tiplerinde FDT'nin etkinliğini arttırdığı vurgulanmıştır (100). Chan ve ark. yaptığı çalışmada YBMD'ye sekonder gelişen KNV'de, FDT'ye kombine İVTA ile FDT monoterapisi karşılaştırılmıştır (117). Çalışmaya 24'i (11 baskın klasik tip, 13 okült tip) FDT monoterapisi, 24'i (12 baskın klasik tip, 12 okült tip) FDT+İVTA kombinasyon tedavisi yapılan toplam 48 hastanın 48 gözü alınmış ve 12 ay takip edilmiştir. Daha önce tedavi uygulanmış ve lezyon çapı 5400µm üstünde olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Kombine tedavi yapılan grupta İVTA enjeksiyonu FDT 'den 5 dakika sonra ve 4mg olacak şekilde yapılmıştır. Kombine FDT+İVTA ve FDT monoterapisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ortalama GK'sı; sırasıyla 0.88 logMAR ve 0.74 logMAR, tedavi sonrası 12. ayda ortalama GK'sı; sırasıyla 0.95 logMAR ve 1.09 logMAR olarak saptanmıştır. Onikinci ayda yalnız FDT uygulanan grupta ortalama 3.5 logMAR sırası azalma olurken, FDT+İVTA uygulanan grupta ortalama 0.7 logMAR sırası azalma tespit edilmiştir. Çalışmada 3 sradan daha az kayıp; kombine FDT+İVTA grubunda %70.8, FDT grubunda %33.3 bulunmuştur. Ortalama tedavi sayısı kombine FDT+İVTA grubu ve FDT grubunda sırasıyla 1.50 ve 1.96 seansdır. Yalnız FDT uygulanan grupta herhangi bir komplikasyon görülmezken, kombine FDT+İVTA uygulanan grupta %33.3 glokom ve %26.3 katarakt progresyonu görülmüştür. Glokom gelişen hastalara antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Çalışmanın alt grup analizi yapıldığında, baskın klasik tip membran içeren FDT+İVTA grubu ve FDT grubunun tedavi öncesi ortalama GK sırasıyla 0.92 logMAR ve 0.78 logMAR, tedavinin 12. ayında sırasıyla 0.89 logMAR ve 1.01 logMAR tespit edilmiştir. Üç sradan daha az kayıp FDT+İVTA grubunda %75, FDT grubunda %45.5 bulunmuştur. Onikinci ayda FDT+İVTA grubunda ortalama 0.3

logMAR sırası artış, FDT grubunda ortalama 2.4 logMAR sırası azalma saptanmıştır. Ortalama tedavi sayısı FDT+İVTA grubu ve FDT grubunda sırasıyla 1.67 ve 1.91 seansdır. Okült tip membran içeren FDT+İVTA grubu ve FDT grubunun tedavi öncesi ortalama GK sırasıyla 0.85 logMAR ve 0.71 logMAR, tedavinin 12. ayında sırasıyla 1,01 logMAR ve 1,16 logMAR tespit edilmiştir. Üç sıradan daha az kayıp FDT+İVTA grubunda %66.7, FDT grubunda %23.1 bulunmuştur. Onikinci ayda FDT+İVTA grubunda ortalama 1.6 logMAR sırası azalma, FDT grubunda ortalama 4.5 logMAR sırası azalma tespit edilmiştir. Ortalama tedavi sayısı FDT+İVTA grubu ve FDT grubunda sırasıyla 1.33 ve 2.00 seansdır (117).

Augustin ve ark. YBMD bağlı KNV tedavisinde; FDT'ye kombine intravitreal deksametazon ve intravitreal bevacizumab kombinasyonunu kullanmışlardır(20). Araştırmacılar YBMD'de en ideal tedavinin; mevcut KNV'nin yok edilmesi (FDT ile), enflamasyonun baskılanması (kortikosteroid ile) ve ileride tekrar KNV gelişimini tetikleyen VEGF'nin inhibisyonu (anti-VEGF ajanlar ile) ile sağlanabileceğini vurgulamışlardır. Tedavi protokolüne alınan 104 hastaya FDT'den (FDT, ışık dozu azaltılarak: 42j/cm², 70 saniye süre uygulanmış) 16 saat sonra intravitreal 800µg deksametazon ve 1.50 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastaların %22.1'i baskın klasik, %38.5'i minimak klasik ve %39.4'ü okült tip membrana sahip oldukları ve ortalama lezyon çapının 2650µm olduğu tespit edilmiştir. Ortalama 40 haftalık takip sonunda GK 0.80 logMAR seviyesinden 0.62 logMAR seviyesine yükselmiştir. Ortalama GK artış oranı 1.80 logMAR sırası olarak hesaplanmıştır. Takip sonunda 3 sıra ve üzeri artış oranı %39.4, 3 sıra ve daha fazla azalma oranı %3.8 olarak tespit etmişlerdir. Tedavi öncesi GK 20/40 ve üzeri olan hastaların oranı %8.7 iken tedavi sonrası 40. haftada %28.8 yükselmiştir. Tedavi öncesi OKT'de ortalama SFK 463.5 µm'dan, tedavi sonrası 40. haftada ortalama 182 µm azalarak 281 µm'a indiği tespit etmişlerdir. Beş hastaya KNV'de aktivasyon saptandığı için 2. kez kombine tedavi yapılırken, GK'da azalma ve OKT'de sıvı artışı saptanan 18 (%17.3) hastaya ek bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Tedavi sonrası hiçbir hastada glokom, endoftalmi ve retina dekolmanı gibi komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir (118). Ahmadiéh ve ark. yaptığı çalışmada, 17 hastanın 17 gözüne FDT'ye kombine 1.25 mg bevacizumab ve 2mg İVTA uygulamışlardır (118). FDT'den 48 saat sonra intravitreal bevacizumab ve İVTA enjeksiyonu yapılmıştır. FDT sadece tedavinin başlangıcında bir kez uygulanmış ve gerekli görüldüğünde tekrarlayıcı intravitreal bevacizumab enjeksiyonları yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 5'i baskın klasik tip, 3'ü minimal klasik tip, 8'i okült tip KNV ve 1'i retinal anjimatöz proliferasyonlu gözlerden oluşmuştur. Ortalama takip süresi 50 hafta olup, bütün hastalar 24.hafta takiplerini tamamlamışlardır. Ortalama GK'yı tedavi öncesi 0.74 logMAR, tedavi sonrası 24.haftada 0.41 logMAR olarak tespit edilmiştir.

Çalışmada görme artışı 24.haftada %76.5 olarak tespit edilirken, görmesi değişmeyen hastaların oranı %23.5 olarak bulunmuştur. On hastaya 2 kez, 5 hastaya 3 kez ve 2 hastaya 4 kez bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışma sonunda sadece bir hastada glokom geliştiği ve antiglokamatöz tedavi ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir (118).

FDT monoterapisi ile FDT'ye kombine ranibizumab tedavisinin etkinlikleri FOCUS çalışmasında karşılaştırılmıştır (115). Çalışmanın 1. yılında 3 sıradan daha az kayıp FDT+0.5 mg ranibizumab grubunda %91, FDT grubunda %68 olarak bildirilmiştir. Üç sıra ve üzeri görme artışı FDT+Ranibizumab grubunda %24 iken, FDT monoterapi grubunda %5.5'dir. Bir yıl sonunda FDT+ranibizumab grubunda ortalama 1 sıra artış, FDT grubunda ortalama 1.6 sıra azalma olduğu görülmüştür (115). Chan ve ark. yaptığı çalışmada ise FDT'ye kombine İVTA ile FDT monoterapisi karşılaştırılmıştır (117). Onikinci ayda yalnız FDT uygulanan grupta GK'da ortalama 3.5 logMAR sırası azalma olurken, FDT+İVTA uygulanan grupta ortalama 0.7 logMAR sırası azalma tespit edilmiştir. Çalışmada 3 sıradan az kayıp; kombine FDT+İVTA grubunda %70.8, FDT grubunda %33.3 bulunmuştur (117). Biz çalışmamızda YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde FDT monoterapisi ile FDT'ye kombine İVTA ve intravitreal anti-VEGF (bevacizumab veya pegaptanib) tedavisininin GK üzerine etkisini ve tedavi sıklığını karşılaştırdık. Görme stabilizasyonu (3 sıradan az kayıp) FDT ve FDT+İVTA+anti-VEGF uyguladığımız gruplarda; 6.ayda sırasıyla %67.5 ve % 87.5, 12. ayda sırasıyla %56.3 ve %80 olarak tespit ettik ($p>0.05$). Onikinci ay sonunda FDT'ye kombine İVTA ve antiVEGF uyguladığımız grupta görme stabilizasyon oranımız Chan ve ark. yaptığı çalışmadan daha iyi, FOCUS çalışmasından daha kötüdür. Bununla beraber bütün hastaların takiplerini tamamladıkları 6. aydaki başarı oranımız FOCUS çalışmasına yakındır. Kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda 12.ay takiplerini doldurmuyan 15 (%37.5) hastanın 6. aydaki verileri incelendiğinde bu hastaların hepsi 3 sıradan daha az kayıp olan hastalardı. Bu nedenle 12.ay takiplerini doldurmuyan 15 hasta, takiplerini tamamladıklarında 12.aydaki başarı oranımız (3 sıradan daha az kayıp) 6.aydakine (%87.5) yakın olacağını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6.ay ve 12.ayda GK'da FDT grubunda sırasıyla ortalama 1.57 logMAR ve 2.88 logMAR sırası azalma olurken, FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda sırasıyla ortalama %1.50 logMAR ve %1.95 logMAR sırası artış tespit ettik ($p<0.05$). Bizim çalışmamızdaki ortalama GK artışı, FOCUS ve Chan ve ark yaptığı çalışmalardan daha yüksektir. Çalışmamızda, GK'da 3 sıra ve üzeri artışı FDT ve FDT+İVTA+anti-VEGF gruplarında sırasıyla 6.ayda %7.5 ve %30, 12.ayda %6.3 ve %32 saptadık ($p<0.05$). Kombine tedavi grubumuzla FOCUS çalışmasının FDT+0,5mg ranibizumab grubunu karşılaştırdığımızda, 3 sıra ve üzeri görme artışı bizim çalışmamızda daha iyidir.

FOCUS çalışmasında, FDT grubundaki hastaların %91'ne ek FDT yapılırken, yaklaşık %30'una ortalama 4 kez FDT yapılmıştır. Kombine FDT+0.5 mg ranibizumab uygulanan (ayda bir enjeksiyon) gruptaki hastaların ise sadece %27.5'ine 2. kez FDT yapılmıştır (115). Chan ve ark. yaptığı çalışmada ise ortalama tedavi sayısı kombine FDT+İVTA grubu ve FDT grubunda sırasıyla 1.50 ve 1.96 seansdır (117). Bu iki çalışmayla bizim çalışmamız uygulanan tedavi sıklığı yönünden karşılaştırıldığında; kombine tedavi uyguladığımız grupta daha az tedavi gereksinimi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda FDT grubunda ortalama 2.00 seans FDT, kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda ortalama 1.15 seans kombine tedavi yapılmıştır. Kombine grupta KNV aktivasyonu saptanan 6 göze (%15) 2. kez kombine tedavi yapıldığını, 13 (%32.5) göze GK'da azalma ve OKT'de intraretinal/subretinal sıvı artışı nedeniyle ek intravitreal bevacizumab veya pegabtanib ya da bevacizumab+İVTA veya pegabtanib+İVTA enjeksiyonu yapıldığını tespit ettik. Kombine tedavi grubumuzda intravitreal enjeksiyonlar da hesaba katıldığında ortalama tedavi sıklığı 1.40 seansdır. Hastaların %60'ında başlangıç kombine tedaviden sonra ek FDT veya intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyulmadı.

Chan ve ark. baskın klasik tip lezyonlarda 3 sıradan daha az kayıp oranını 12 ay takip sonunda FDT grubuna (%45.5) göre FDT+İVTA grubunda (%75) daha yüksek saptamışlardır. FDT+İVTA grubunda ortalama 0.30 logMAR sırası artış, FDT grubunda ortalama 2.40 logMAR sırası azalma tespit etmişlerdir (117). Bizim çalışmamızın alt grup analizi yapıldığında; baskın klasik tip lezyonlar için 12.ayda 3 sıradan daha az kayıp FDT grubuna (%60) göre FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda (%85) daha iyi olduğunu tesbit ettik ($p>0,05$). Başlangıç görmeye göre 12.aydaki GK değişiminde; FDT grubunda 2.10 logMAR sırası azalma, kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda 2.89 logMAR sırası artış tespit ettik. Üç sıra ve üzerinde görme artışı FDT grubunda %0, kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda %36 idi ($p<0,05$). Chan ve ark. çalışmasına kıyasla bizim çalışmamızda; klasik tip lezyonlarda kombine tedavi ile daha iyi görme stabilizasyonu ve ortalama GK artışı elde ettik. Chan ve ark. Okült tip lezyonlarda 3 sıradan az kayıp oranını FDT grubuna (%23,1) göre FDT+İVTA grubunda (%66,7) daha yüksek saptamışlardır. FDT+İVTA grubunda ortalama 1,60 logMAR sırası azalma, FDT grubunda ortalama 4,50 logMAR sırası azalma bildirmişlerdir (117). Bizim çalışmamızda ise okült tip lezyonlar için 12. ayda 3 sıradan daha az kayıp; FDT grubuna (%50) göre FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda (%78) daha yüksekti ($p>0,05$). Başlangıç görmeye göre 12.aydaki GK değişimi; FDT grubunda 3,20 logMAR sırası azalma, kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda 0,97 logMAR sırası artış mevcuttu. Üç sıra ve üzerinde artış FDT grubunda %0, kombine FDT+İVTA+anti-VEGF grubunda %22 idi

($p<0,05$). Chan ve ark. çalışmasına kıyasla bizim çalışmamızda; okült tip lezyonlarda kombine tedavi ile daha iyi görme stabilizasyonu ve ortalama GK artışı elde ettik.

YBMD tedavisinde verteporfin ile FDT, neovasküler damarlarda oklüzyon yaparak mevcut KNV yok eden tek tedavi rejimidir. TAP ve VIP çalışmalarında; klasik tip lezyonlarda ve 4 MPS disk alanından küçük, görmesi 20/50'nin altında olan okült tip lezyonlarda FDT ile GK stabilizasyonu (3 sıradan daha az kayıp) sağlanabildiği bildirilmiştir (14,15). Bizim çalışmamızda lezyon çapı 3600 μ m'den küçük ve 3600 μ m'den büyük lezyonlarda 3 sıradan az kayıp; FDT grubunda sırasıyla %56.3 ve %56.3, FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF grubunda sırasıyla %100 ve %67 tespit ettik.

FDT, temel olarak ağır görme kaybı riskini doğal seyrine göre %50 azaltan bir tedavi şeklidir (97). Bununla beraber TAP ve VIP çalışmalarında, birinci yılda ortalama 3.4 seans tedavi sıklığına rağmen GK'da ortalama 3 sıralık kayıp izlenmiştir. Görme artışı ise nadirdir (97). Verteporfin ile FDT'nin neovasküler damarlara selektivitesi yüksek olmasına rağmen, nadirde olsa retina ve koriokapillaris etkileyerek geçici tromboz oluşturabilmektedir (119). YBMD patogenezi ile ilişkisi olan ve FDT sonrası koriokapillarisdeki geçici trombotik oklüzyona sekonder erken dönemde indüklenen enflamatuvar yanıt ve VEGF ekspresyonu, nökslerin sık görülmesine neden olmaktadır (16). Daha az sayıda FDT uygulaması, daha iyi görsel sonuç verirken; muhtemelen sık uygulanan FDT bağlı koriokapillaris ve RPE'deki irreversible hasar, görsel sonuçları giderek kötüleştirmektedir (120). Bizim çalışmamızda FDT monoterapisi uyguladığımız olguların 6.ayında %67.5 görme stabilizasyonu tespit ederken, zamanla hastaların GK'sında kötüleşme oldu. Oniki ay takip sonunda ortalama 2.00 tedavi sayısı ile %56.3 olguda görme stabilizasyonu sağlayabildiğimizi tespit ettik. Altıncı ayda %10 olan ağır görme kaybı (6 sıra ve üzeri kayıp) 12.ayda %28.1 yükseldi.

Son yıllarda anjiojenik siklus üzerinden etki gösteren ve intravitreal olarak kullanılan 0.5 mg ranibizumab ile MARINA ve ANCHOR çalışmalarında %90'ın üzerinde görme stabilizasyonu, %35-40 civarında 3 sıra ve üzerinde görme artışı sağlanmıştır (18,114). Bununla beraber anti-VEGF ajanlarla sağlanan görsel başarıyı sürdürmek için uzun süreli aylık enjeksiyonlara ihtiyaç vardır. Enjeksiyon sıklığının azaltılmasının görsel başarı üzerindeki etkisini araştıran PIER çalışmasında, (ranibizumab enjeksiyonu ilk üç ay aylık, daha sonra üç ayda bir uygulanmış) ilk üç ayda sağlanan görme atışı 12.ayda korunamamıştır (19). Ayrıca anti-VEGF enjeksiyonlarının aylık uygulanması hastaya psikolojik olumsuzluklar yanında endoftalmi, retina dekolmanı ve travmatik katarakt gibi komplikasyon riskleri yüklemektedir.

KNV gelişimindeki multifaktöriyal patogenezezdten dolayı, YBMD tedavisinin temel olarak üç ana unsuru içermesi gerektiğini savunan araştırmacılar mevcuttur (20,119). Bu tedavi

protokolü; enflamasyonun baskılanması (kortikosteroid ile), mevcut KNV'nin yok edilmesi (FDT ile) ve ileride tekrar KNV gelişimini engellemek için anjiojenik uyarının inhibe edilmesini (anti-VEGF ile) içerir. Kombine tedavilerle sağlanabilecek bu tedavi rejimi, hem lezyona hem de anjiojenik siklusa aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttıracaktır. Aynı zamanda kombinasyon tedavisi, görsel başarıyı sağlamak için uygulanan monoterapi sıklığını ve sayısını azaltarak, FDT ve İVTA uygulamalarına bağlı komplikasyon sıklığını da düşürecektir. Daha az uygulama ile etkin bir tedavi ekonomik olduğu kadar, hasta memnuniyetini de arttıracaktır (20).

Literatür incelendiğinde hangi kombinasyon uygulamasının en uygun tedavi seçeneği olduğu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar FDT+İVTA veya FDT+antiVEGF ikili kombinasyon uygulamasını tercih ederken, bazı araştırmacılar da FDT+İVTA+anti-VEGF üçlü kombinasyonunu tercih etmişlerdir (10,111,117). Ayrıca FDT kombine İVTA veya anti-VEGF uygulamasının zamanlaması hakkında da tartışmalar vardır. Chan ve ark (117) çalışmasında FDT'ye kombine İVTA enjeksiyonu FDT'den 5 dakika sonra, Augustin ve ark. (20) çalışmasında FDT'ye kombine intravitreal deksametazon ve bevacizumab enjeksiyonu FDT'den 16 saat sonra, Ahmadih ve ark (118) çalışmasında FDT'ye kombine İVTA ve bevacizumab enjeksiyonunu FDT'den 48 saat sonra, PIER çalışma grubu (119) FDT'ye kombine ranibizumab enjeksiyonunu FDT'den 1 hafta sonra ve Dalha ve ark. (111) FDT'ye kombine intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu FDT'den 2 hafta sonra yapmışlardır. Biz çalışmamızda, YBMD'ye sekonder KNV'nin tedavisinde FDT'ye kombine İVTA ve intravitreal anti-VEGF (bevacizumab veya pegabtanib) enjeksiyonu uyguladık. İVTA enjeksiyonunu FDT'den ortalama 4-5 gün önce, anti-VEGF enjeksiyonunu FDT'den 45 dakika sonra uyguladık. İVTA uygulamasının FDT'den 4-5 gün önce yapılması, antiödematöz ve antiproliferatif etkisi olan İVTA'nın retinal ödemi ve varsa hemoraji azaltacağını ve bunun da FDT'nin, KNV bölgesine ulaşmasını kolaylaştırarak etkisini arttıracığını ve RPE rüptür riskini azaltacağını düşündük. Ayrıca 4 mg uygulanan gözlerde triamsinolonun vitreus yarı ömrü ortalama 18.6 gün olması nedeniyle, FDT'den önce uygulanan İVTA, FDT sonrası açığa çıkan enflamatuar sitokinlerin ve VEGF'nin baskılanması açısından önemlidir (22,23). FDT'den 45 dakika sonra intravitreal anti-VEGF uygulaması ile FDT'den hemen sonra artmaya başlayan ve anjiojenetik siklusu uyarıcı VEGF'nin inhibisyonunu hızlı bir şekilde engellenmeyi amaçladık.

Augustin ve ark. YBMD'ye sekonder gelişen 104 KNV hastasına FDT kombine intravitreal 800µg deksametazon ve 1.50 mg bevacizumab uygulamışlardır (20). Ortalama lezyon çapı 2650 µm'dir. Kırk hafta takip sonunda %97 hastada 3 sıradan daha az kayıp, %39.4 hastada 3 sıra ve üzeri artış ve ortalama GK'de 1.80 logMAR sırası artış bildirmişlerdir. Tedavi

öncesi GK 20/40 ve üzeri olan hastaların oranı %8.7' den, tedavi sonrası 40. haftada %28.8'e yükselmiştir. Tedavi öncesi OKT'de ortalama SFK 463.5 µm'dan tedavi sonrası 40. haftada 182 µm azalarak 281 µm'na düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 5 hastaya KNV'de aktivasyon saptandığı için 2. kez kombine tedavi yapılırken, GK'da azalma ve OKT'de sıvı artışı saptanan 18 (%17.3) hastaya ek bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır (20). Ahmedieh ve ark. 4 MPS disk çapından küçük 17 KNV hastasına, FDT'ye kombine 1.25 mg bevacizumab ve 2 mg İVTA uygulamışlar ve ortalama 6 ay takip sonunda 3.20 logMAR sırası artış bildirmişlerdir (118). Çalışmada % 23.5 hastanın görmesi değişmezken, %76.5 hastada görme artışı tespit etmişlerdir. Bu çalışmada FDT sadece tedavinin başlangıcında uygulanmış olup, gerekli görülen 17 hastaya 1.25 mg ek bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda, FDT'ye kombine İVTA ve intravitreal anti-VEGF uyguladığımız olguların 6.ay ve 12.ay takiplerinde, tedavi öncesine göre sırasıyla ortalama 1.50 logMAR sırası ve 1.95 logMAR sırası artış tespit ettik. Üç sıradan az kayıp oranını 6.ay ve 12.ayda sırasıyla %87.5 ve %80 saptadık. Çalışmamızda, 3 sıra ve üzerinde görme artışı 12.ayda %32 idi. Tedavi öncesi GK'sı logMAR 0.4 ve altında olan hastaların oranı %20 iken, tedavi sonrası 12.ayda %36'ya yükseldi. Tedavi öncesi OKT'de ortalama SFK 392µm'dan tedavi sonrası 12.ayda ortalama 123 µm azalarak 269 µm'na düştüğünü tespit ettik. Augustin ve ark. (20) ve Ahmadiéh ve ark.'nın (118) çalışmalarına göre bizim çalışmamızdaki başarı oranı daha düşüktür. Bununla beraber onların çalışmalarındaki ortalama lezyon çapı bizim çalışmamızdaki ortalama lezyon çapından (3846 µm) daha küçüktür. Yine ortalama takip süresi bakımından bizim çalışmamız daha uzundur. Ek olarak daha öncede vurgulandığı gibi 12.ay takiplerini doldurmayan 15 (%37.5) hastanın 6. aydaki verileri incelendiğinde bu hastaların hepsi 3 sıradan daha az kayıp olan hastalardı. Bu nedenle 12.ay takiplerini doldurmayan 15 hasta, takiplerini tamamladıklarında 12. aydaki başarı oranımız (3 sıradan daha az kayıp) 6. aydakine (%87.5) yakın olacağını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda (kombine tedavi grubu) lezyon çapı 3600µm'nın altında olan hastalarda, 3 sıradan daha az kayıp oranını %100, lezyon çapı 3600µm'nın üstünde olan hastalarda %67 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda, kombine tedavi grubunda KNV aktivasyonu saptanan 6 göze (%15) 2. kez kombine tedavi yapıldığını, 13 göze (%32.5) GK'da azalma ve OKT'de intraretinal/subretinal sıvı artışı nedeniyle ek intravitreal bevacizumab veya pegabtanib ya da bevacizumab+İVTA veya pegabtanib+İVTA enjeksiyonu yapıldığını tespit ettik. Hastaların %60'ında başlangıç kombine tedaviden sonra ek FDT veya intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyulmadı. Bizim çalışmamızdaki tedavi sıklığı Ahmadiéh ve ark. (118) çalışmasına göre daha az, Augustin ve ark. (20) çalışmasına göre daha fazladır. Bununla beraber

daha öncede belirtildiği gibi Augustin ve ark çalışmasında takip süresi daha kısa ve lezyon çapı daha küçüktür.

Literatür incelendiğinde; YBMD'ye sekonder KNV tedavisinde hem monoterapi (FDT, anti-VEGF) hem de kombine tedavi (FDT+İVTA, FDT+ anti-VEGF ve FDT+İVTA+ anti-VEGF) çalışmalarında değişik başarı oranları verilmektedir. Bizim çalışmamız ile literatürün tedavi başarısı yönünden karşılaştırılması tablo 7'de özetlenmiştir.

Intravitreal enjeksiyon sonucu istenirse de glokom, katarakt progresyonu, üveit retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Özellikle İVTA uygulaması sonucu görülen glokom ve katarakt progresyonu birçok çalışmada bildirilmiştir. (20,100,117,118) Augustin ve ark. FDT+25mg İVTA sonrası 184 hastanın 46'sında (%25) glokom tespit etmişler ve anti-glokomatöz tedavi başlanmışlardır. İki vakada (%1.08) medikal tedavi ile kontrol edilemeyen glokom sebebiyle cerrahi uygulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada fakik hastaların %48.7'inde katarakt progresyonu geliştiği tespit edilmiştir (100). Chan ve ark FDT + 4mg İVTA sonrası %33.3 glokom ve %26.3 katarakt geliştiğini bildirmişlerdir (117). Bu çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızdaki glokom ve katarakt progresyon oranı daha düşüktür. Çalışmamızda %12.5 glokom ve %16.1 katarakt progresyonu geliştiğini tespit ettik. Katarakt progresyonu olan ve antiglokomatöz tedaviye cevap vermeyen bir hastaya kombine katarakt + glokom cerrahisi yapıldı. Augustin ve ark FDT+800µm deksametazon+ 1.25 mg bevacizumab sonrası hiçbir hastada glokom ve katarakt progresyonu gelişmediğini bildirmiş ve İVTA yerine intravitreal deksametazon kullanılabileceğini belirtmiştir (20).

YBMD'ye sekonder KNV'nin tedavisinde FDT monoterapisine göre FDT kombine İVTA ve anti-VEGF uygulaması hem mevcut görmenin korunması hem de görme artışı yönünden daha etkin ve güvenilirdir. Kombinasyon tedavisi, görsel başarıyı sağlamak için uygulanan monoterapi sıklığını ve sayısını azaltır. Daha az uygulama ile etkin bir tedavi ekonomik olduğu kadar hasta memnuniyetini de arttıracaktır.

Çalışma	Lezyon tipi	Tedavi rejimi	3 sıradan az kayıp	3 sıra ve üzeri artış	GK değişimi (±Harf)	Ortalama takip süresi
TAP	Baskın klasik Minimal klasik	FDT	%61	%6	-11 harf	12 ay
VIP	Okült	FDT	%51	%3	-15,5 harf	12 ay
VISION	Bütün lezyon tipleri	6 haftada bir 0.3 mg pegabtanib	%70	%6	-7 harf	12 ay
MARINA	Minimal klasik Okült	Aylık 0.3 mg ranibizumab	%95	%33,8	+7,2 harf	12 ay
ANCHOR	Baskın klasik	Aylık 0.5 mg ranibizumab	%96	%40,3	+11,3 harf	12 ay
PIER	Bütün lezyon tipleri	İlk 3 ay aylık, daha sonra 3 ayda bir 0.5 mg ranibizumab	%90	%13	-0,2 harf	12 ay
FOCUS	Baskın klasik	Aylık 0,5 mg ranibizumab + FDT	%91	%24	+5 harf	12 ay
Chan ve ark.	Baskın klasik Okült	FDT + 4 mg İVTA	%70,8	-----	-3,5 harf	12 ay
Augustin ve ark.	Bütün lezyon tipleri	FDT+ 800µm deksametazon+ 1.50 mg bevacizumab	%97	%39,4	+9 harf	10 ay
Bizim çalışmamız	Bütün lezyon tipleri	FDT	%67,5	%7,5	-7,8 harf	6 ay
			%56,3	%6,3	-14,4 harf	12 ay
	Bütün lezyon tipleri	FDT + 4mg İVTA+ 1.25 mg bevacizumab veya 0.3mg pegabtanib	%87,5	%30	+7,5 harf	6 ay
			%80	%32	+9,75 harf	12 ay

Tablo7: Bizim çalışmamız ile literatürün tedavi başarısı yönünden karşılaştırılması

SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya eksüdatif tip YBMD tanısıyla tedavi uygulanan 80 hastanın 80 gözü dahil edildi. Uygulanan tedavi şekline göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup I'deki 40 hastanın 40 gözüne FDT, grup II'deki 40 hastanın 40 gözüne FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF (20 göze 1.25 mg bevacizumab, 20 göze 0.3 mg pegabtanib sodyum) yapıldı.
- 2- Yaş, cinsiyet, lens durumu, başlangıç EİGK, membran tipi ve membran boyutu açısından gruplar arasında fark yoktu.
- 3- Ortalama EİGK değişiminde; tedavi öncesine göre 12.ayda grup I'de 2,88 logMAR sırası azalma, grup II'de 1,95 logMAR sırası artış tespit edildi.
- 4- Tedavide başarı (3 sıradan daha az kayıp) sağladığımız hasta oranı, 6.ayda grup I ve grup II'de sırasıyla %67.5 ve %87.5, 12.ayda sırasıyla %56.3 ve %80 olarak bulundu.
- 5- Görmede artış (3 sıra ve üzeri artış) sağladığımız hasta oranı, 12 ay takip sonunda grup I'de %6.3, grup II'de %32 olarak bulundu.
- 6- FDT'nin, EİGK'nın korunmasında tek başına uzun vadede yeterli bir yöntem olmadığı düşünüldü.
- 7- FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF tedavisinin, EİGK'nin korunmasında ve artışında başarılı bir yöntem olduğu tespit edildi.
- 8- Membran tipi ve boyutundan bağımsız olarak FDT'ye kombine İVTA ve anti-VEGF tedavisi ile ortalama EİGK'de artış sağlanmasına rağmen, en iyi sonuçların membran çapı 3600µm altında olan ve klasik tip KNV'ye sahip olgularda alındığını saptadık.
- 9- Grup II'de İVTA'ya bağlı %12.5 hastada glokom, %16.1 hastada katarakt progresyonu geliştiğini tespit ettik.
- 10- Kombinasyon tedavisinin, görsel başarıyı sağlamak için uygulanan monoterapi sıklığını ve sayısını azaltarak, FDT ve İVTA'ya bağlı komplikasyon sıklığını da düşüreceğini düşünmekteyiz. Daha az uygulama ile etkin bir tedavinin ekonomik olduğu kadar, hasta memnuniyetini de arttıracaklarını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- 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: 1177-87.
- 2- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-43.
- 3- Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
- 4- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Bluemountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-60.
- 5- 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.
- 6- Leibowitz HM, Krueger DE, Mauser 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.
- 7- Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ. Symmetry of disciform scars in bilateral age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1991;75(3):133-6.
- 8- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *European Journal of Epidemiology* 2003;18:845-54.
- 9- 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.
- 10- Kwaak N, Okamoto N, Wood JM, et al. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-64.
- 11- Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

- 12- Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol. 1986;104;694-701
- 13- 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;112:500-9
- 14- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: One year results of two randomized clinical trials-TAP Report No.1. Arch Ophthalmol 1999;117: 1329-45.
- 15- 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: 541-60.
- 16- Schmidt-Erfurth U, Scholtzer-Schredard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44: 4473-80.
- 17- D'Amico D.J, Patel M, Adamis AP, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) clinical trial group. Pegabtanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006;113:992-1001.
- 18- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier, JS, et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355: 1419–31.
- 19- Regillo DC, Brown DM, Abraham P, et al. On behalf of the PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. Am J Ophthalmol 2008;145:239–48.
- 20- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. Retina 2007; 27:133–40.

- 21- Augustin AJ. Change of treatment paradigms for wet age-related macular degeneration. *Business Briefing: European Pharmacotherapy* 2006;30-3.
- 22- 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: 667-73.
- 23- Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and Intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology* 2006; 141:638-45.
- 24- Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, 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* 1190;108:442-7.
- 25- Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, et al. Drusen characteristics patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1198;8:109-14.
- 26- 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;76:609-16.
- 27- 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 ;25:13-5.
- 28- Vingerling JR, Dielemans I, Wittteman JR, et al. Macular degeneration and early menopause:a case study. *BMJ* 1995;310:1570-1.
- 29- 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: 728-35.
- 30- Klein R, Rowland M, Haris M. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1995;102:371-81.
- 31- Friedmen D, Katz J, Bressler N, et al. The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;106:1049-55.
- 32- Seddom JM, Ajani AU, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.

- 33- Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* 1994;8:564-8.
- 34- Hyman LG, Liliensfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol.* 1983;118:213-27.
- 35- Meyers SM, Grene T, Gutman FA. A twin study of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:757-66.
- 36- 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
- 37- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et al. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1193-6.
- 38- Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486-95.
- 39- 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.
- 40- 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: 1026-9.
- 41- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191–9.
- 42- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-2.
- 43- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA.* 1994;272: 1413-20.
- 44- The Blue Mountains Eye Study. Dietary antioxidants and age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1999;106:761-7.
- 45- Kalayoglu MV, Galvan C, Mahdi OS, et al. Serological association between chlamydia pneumonia infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121:478-82.
- 46- Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:171-5.
- 47- Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27:197-9.

- 48- Hyman L, Schachat AP, He Q, et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 117: 351–8.
- 49- 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: 615-24.
- 50- 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: 506–13.
- 51- Abdelselam A, Priore LD, Zarbin MA. Drusen in age-releted macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44;1-29.
- 52- The Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* . 1992;110:1701-8.
- 53- 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;849-56.
- 54- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for AMD. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 875-9.
- 55- Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, et al. The relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy. The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44; 3778-82.
- 56- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population- based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1518-23.
- 57- Evereklioglu 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;17:350-5.
- 58- Smith W, Mitchel P, Leeder SR, et al. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk faktors, and age-related maculopathy: the Blue Mauntains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-7.
- 59- 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.

- 60- Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:136-43.
- 61- Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;13:57(14)
- 62- Klaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-68.
- 63- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-7.
- 64- The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol* 2001;132:668-81.
- 65- Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990;1:247-57.
- 66- Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, et al. Reticular pseudodrusen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183-91.
- 67- 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;106:1768-79.
- 68- 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; 109:1242-57.
- 69- 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;236:365-74.
- 70- 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: 367-74.
- 71- Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-12.
- 72- Regillo CD, Benson WE, Maguire JJ, et al. Indocyanine green angiography and occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:280-8.

- 73- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1998;32:375-413.
- 74- Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137;2004:156-69.
- 75- Hee MR, Bauman C, Puliafito C, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:1260-70.
- 76- Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113:315-21.
- 77- 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):81-5.
- 78- Subasi M, Akmansu M, Or M. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: Results of a non randomized study. *Radiation Medicine* 1999;17:169-73.
- 79- Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Ophthalmol findings: SST report 11. *Ophthalmology* 2004;111:1967-80.
- 80- 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;237:313-25.
- 81- Moan J, Peng O. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Research* 2003;23:3591-3600.
- 82- Ackroyd R, Kely C, Brown N, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology* 2001;74:656-69.
- 83- Bergh H. Photodynamic therapy of age-related macular degeneration: History and principles. *Semin Ophthalmol* 2001;16:181-200.
- 84- Miller JW, Gragoudas ES. History of Photodynamic Therapy for Ocular Disorders. In *Photodynamic Therapy of Ocular Disease*. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004. p.1-9.
- 85- 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;117:1161-73.
- 86- Richter A, Jain A, Canan A, et al. Photosensitizing efficiency of two regioisomers of the benzoporphyrin derivate monoacid in a (BPD-MA). *Biochemical Pharmacology* 1992;43:2349-58.
- 87- Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 810–18.
- 88- Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Retina* 2002;22:391-405.
- 89- Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994; 101: 89–99.
- 90- Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs&Aging* 2000;16(2):139-46.
- 91- Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-13.
- 92- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic (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.
- 93- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic (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 ;120:1443-54.
- 94- 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: 1307-14.
- 95- 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: 1283-5.
- 96- Visudyne In Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group (VIM). Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123:448-57.
- 97- 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 neovascularisation secondary to age-related macular degeneration-TAP and VIP Report No.1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-18.
- 98- 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.
- 99- Penfold PL, Gyory JY, Hunyor AB, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:293-8.
- 100- 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;113:114-22.
- 101- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517–25.
- 102- Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:373-80.
- 103- 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;110:2372-83.
- 104- Slakter JS, Bochow TW, D’Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 milligrams) photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization versus in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:3-13.

- 105- Eytech Study Group: Anti - vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age - related macular degeneration: Phase II study results. *Ophthalmology* 2003;110:979-86.
- 106- Gragoudas ES, Adamis AP and Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*2004;351:2805–16.
- 107- 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.
- 108- 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, 1035–47.
- 109- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26: 383–90.
- 110- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363–72.
- 111- 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;26:988-93.
- 112- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90: 1344-9.
- 113- 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;112:1048-53.
- 114- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. ANCHOR Study Group. *N Engl J Med.* 2006; 355:1432-44.
- 115- Heier J, Boyer D, Ciulla T, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age - related macular degeneration. (FOCUS) Year 2 Results. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532 -42.
- 116- Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. On behalf of the FOCUS Study

- Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145:862–74.
- 117- Chan WM, Lai TYY, Wong AL, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):337-41.
- 118- Ahmadiéh 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.
- 119- Schmidt - Erfurth U, Neimeyer M, Geitzenauer W, et al: Time course and morphology of vascular effect associated with photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2005;112:2061-9.
- 120- Schmidt - Erfurth U, Laguna H, Sclötzer - Schrehard U, et al: Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835-44.