

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkan: Prof. Dr. Ayşe YAĞCI
İZMİR

156965

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA
DOĞAL SEYRİNDE GELİŞEN SKAR İLE
FOTODİNAMİK TEDAVİ SONRASI GELİŞEN
SKARLARIN BOYUT, YAKIN-UZAK GÖRME
KESKİNLİĞİ VE YAKIN OKUMA HIZI ÜZERİNE
ETKİSİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis PALAMAR

YÖNETEN

Prof. Dr. Cezmi AKKIN

İZMİR - 2004

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ARTAN YAŞLA BİRLİKTE MAKULADA İZLENEN DEĞİŞİKLİKLER.....	2
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSI.....	4
<i>YBMD Etiyolojisi.....</i>	<i>5</i>
<i>Kuru (Atrofik) Tip YBMD</i>	<i>6</i>
<i>Neovasküler (Eksudatif) YBMD.....</i>	<i>8</i>
<i>Doğal Seyrinde Skar Gelişimi</i>	<i>10</i>
<i>KNVM Mekanizması.....</i>	<i>10</i>
<i>YBMD Tedavisi.....</i>	<i>13</i>
VERTEPORFİRİN İLE FOTODİNAMİK TEDAVİ	15
AMAÇ	20
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	28
ÖZET	35
KAYNAKLAR.....	38

ÖNSÖZ

Bu çalışmada yaşa bağlı makula dejeneresansında fotodinamik tedavinin etkinliği, doğal seyrinde gelişen skar ile fotodinamik tedavi sonrası gelişen skarların boyut, yakın-uzak görme keskinliği ve yakın okuma hızı karşılaştırılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Dikenlerle ve engebelerle dolu doktorluk yolunda, henüz emeklemeyi bile yeni öğrenmeye çalışan biri olarak geldiğim bu “yuva” bana önce düşmeden ayakta kalmayı, sonra yürümeyi ve gerektiğinde koşmayı öğretti. Hayatımın en önemli dönemlerinden biri olan bu olgunlaşma evresinde acı ve tatlı birçok duyguyu paylaştığım, birçok zorluğu beraber aştığım ve birlikte olmaktan büyük mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım, uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Öncelikle tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her an bilgi ve deneyimleri ile bana yol göstermiş olan sayın hocam Prof. Dr. Cezmi Akkın’a şükranlarımı sunarım. Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde büyük rol oynayan sayın Uz. Dr. Filiz Afrashi ve fikirlerini benimle paylaşan Uz. Dr. Sait Eğrilmez’e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden pek çok şey öğrendiğim anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Yağcı ve diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kutay Andaç, Prof. Dr. Günay Haznedaroğlu, Prof. Dr. Kemal Pamukçu, Prof. Dr. Mahmut Kaşkaloglu, Prof. Dr. Jale Menteş, Prof. Dr. Süheyla Köse, Doç. Dr. Halil Ateş, Doç. Dr. Tansu Erakgün, Doç. Dr. Önder Üretmen ve uzmanımız Uz. Dr. Ömer Seymenoğlu’na müteşekkirim.

Uzmanlığa giden bu yolda yanımda olan ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emek ve desteği olan, en zor anımda yanımda olan aileme, bana en başından beri sarsılmaz bir güven duyan, inanılmaz inanan ve hayatıma anlam katan Dr. Murat Arslan’a her şey için çok teşekkür ederim.

Dr. Melis Palamar

İzmir-2004

GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejeneresansı (YBMD) yaşam süresinin artması nedeniyle günümüzde oldukça sık görülen ve özellikle gelişmiş toplumlarda erişkinlerdeki görme kaybının en önemli nedeni olan hastalıklardan biridir (1,2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 165000 yeni YBMD'li olgu bildirilmektedir (4). YBMD'li olguların yaklaşık olarak % 10'u subretinal neovasküler membran gelişimi ve buna sekonder gelişen komplikasyonlar nedeniyle yasal körlüklerin büyük bölümünü oluşturur (1). Görme keskinlikleri birbirine benzer olan yaşa bağı makula dejeneresanslı olgular karşılaştırıldığında, subretinal neovasküler membranlı olguların daha düşük görme keskinliğine sahip olgular olduğu izlenmiştir (1). Parasantral görme keskinliği kalitesinin lezyonun foveaya uzaklığı ile ilişkili olduğu ve eksudatif yaşa bağı makula dejeneresansının yüksek oranda bilateral olduğu göz önüne alındığında lezyona sekonder gelişen skar büyüklüğünün görme keskinliği ve görme kalitesinde birinci derecede etkili olan bir faktör olduğu düşünülmektedir (1).

Yaşlı nüfusu bu kadar etkileyen ve görme kalitesine paralel olarak yaşam kalitesini de düşüren bu hastalığın tedavisi amacıyla günümüze kadar birçok sistemik ilaç, laser ve cerrahi yöntemler denenmiş fakat bu tedavilerin yetersiz kalması sonucunda değişik arayışların devamı ile fotosensitizan bir farmakolojik ajan uygulanması ile laser tedavisi kombinasyonu olan "fotodinamik tedavi" ortaya konulmuştur. Fotodinamik tedavi, seçilmiş olgularda subretinal neovasküler membranı kısmen de olsa regresyona uğratarak SRNVM'ye bağı görme azalmasını durdurucu veya en azından yavaşlatıcı bir tedavi yöntemidir.

GENEL BİLGİLER

Artan Yaşla Birlikte Makulada İzlenen Değişiklikler

Birçok yaşlı insan hayatının sonlarına kadar mükemmel bir görmeye sahip olsalar da bu kişilerde fotoreseptör, retina pigment epiteli ve Bruch membranı düzeyinde tipik yaşa bağlı değişiklikler meydana gelir. Geçen yıllar boyunca karşılaştığı stresler nedeniyle retina pigment epitelinin fotoreseptör dış segmentlerinden kaynaklanan artıkları sindirme yeteneğinde azalma meydana gelir (3,5). Perokside olmuş lipidlerden oluşmuş, otofloresan ve sindirilemeyen bir sitoplazmik yıkım ürünü olan lipofuksin diğer dokularda olduğu gibi retina pigment epitelinde de yaşla birlikte artar. Lipidden zengin dış segmentler lipofuksinin ana kaynağıdır (6). Dokulardan temizlenemediğinden artan yaşla birlikte intrasellüler lipofuksin miktarı artar (3,5,6). RPE hücre lizozomlarında biriken lipofuksin RPE hücre fonksiyonunu bozar, RPE hücrelerinin fagositik yeteneği ve antioksidan fonksiyonu azalır. Bu nedenle lipofuksin, artan serbest oksijen radikalleri sayesinde hücre ölümü ve sekonder olarak fotoreseptör ölümünde etkili olur (5). Lipofuksin birkaç floropor içerir. Bunlardan en önemlisi olan A2-E (N-retinylidene-N-retinylethanolamine) dış segmentlerdeki trans-retinal'den derive olur. RPE hücrelerinde A2-E'nin artışı RPE'nin lizozomal aktivitesini kısıtlar. A2-E spesifik olarak mitokondrideki sitokrom oksidaz (COX) enzimini hedef alır ve mitokondrial solunumu inhibe eder (6). Mitokondrial fonksiyon hücre yaşamı için çok önemlidir. Yaşlanan insan gözünde, makula bölgesindeki RPE hücrelerinin diğer retina bölgelerindeki RPE hücrelerinden 4 kat daha fazla apoptozise uğradığı gösterilmiştir. A2-E'nin mavi ışık hasarından da sorumlu olduğu bildirilmiştir (6).

Fotoreseptör dış segmentleri poliansature yağ asitlerinden zengindir ve bu mikro çevre radyasyon ve ışık uyaranlarına cevap olarak serbest radikallerin oluşumuna olanak sağlar (6). Serbest radikallerin tepkimesiyle yeni oluşan maddeler RPE hücrelerince kolayca sindirilemez (6).

Genç erişkinlerde, makuladaki rodlar konların yaklaşık olarak 9 katı iken, tüm retina ele alındığında ise rodlar konların 20 katı fazladır. Yaş arttıkça klinik olarak YBMD belirtisi olmayan gözlerde rod miktarı ortalama olarak %30 oranında azalır. Buna karşın YBMD gelişmediği sürece koni miktarı sabit kalır. YBMD'de perifoveal rodlar ilk dejenere olanlardır ve aynı alandaki rod kaybı koni kaybından daha fazladır. İlginç olarak hasarlanan rodların olduğu bölgeler lipofuksin dağılımı ile paralellik gösterir. Bu senaryo YBMD'li olgularda skotopik duyarlılık azalmasının neden fotopik duyarlılık azalmasından daha fazla olduğunu açıklamaktadır. Santral görmenin korunduğu perifoveal atrofi klinik olarak iyi tanımlanabilir (6). Yaşla birlikte foveal koniler sayıca azalır ve bu kaçınılmazdır. Bazen fotoreseptör hücre nükleusları dış nükleer tabakadan göç eder ve iç segmentlerde histolojik olarak gösterilebilir (3).

Makuladaki sarı karotenoidler mavi ışığı absorbe eder, böylelikle mavi ve morötesi ışık için bir filtre görevi görür. Retinadaki karotenoidlerin en azından yarısı makula alanında bulunur ve serbest radikal imhası da yaparlar. RPE hücreleri ve koroidal melanositlerdeki melanin granülleri ışığı absorbe eder ve hasarlanmayı önler. Doku kültürlerinde albino ve pigmentten fakir RPE hücrelerinde belirgin olarak daha fazla lipofuksin birikimi olduğu saptanmıştır, bu da melaninin antioksidan olarak rol oynadığını desteklemektedir. Aynı şekilde fotooksidatif hasarı da önler. Fakat 90 yaşından sonra neredeyse hiç sağlam melanozom kalmaz, kalan melanin ise ya lipofuksine bağlanarak "melanolipofuksin"i oluşturur ya da lizozomlarda bulunur (3,6).

Yaşla birlikte kişiden kişiye değişen oranlarda olmak üzere, özellikle posterior Bruch membranı kalınlığında artış meydana gelir. Bruch membranı ayrıca yapısal olarak daha disorganize hale gelir ve bu nedenle diğer dokuların seçilmesi güçleşir. Retina pigment epiteli bu değişikliklerin kaynağı gibi görünmektedir. Retina pigment epitelinde meydana gelen metabolik son ürünlerin transportu Bruch membranı dış katmanında meydana gelen değişiklikler nedeniyle yavaşlar ve bu da drusen oluşumuna neden olur. Yaşa bağlı görülen değişiklikler, odaklanan ışığın etkisiyle olması muhtemel bir şekilde, makulada periferik retinada görülenlerden daha şiddetlidir (3,6).

Histolojik olarak Bruch membranında kalsifikasyon ve lipid birikiminde fazlalaşma nedeniyle bazofili artışı gözlenir. Yaş artışı ile Bruch membranında geniş bantlı ("100 nm") kollajen de birikmeye başlar. Bu birikim sadece RPE ve bazal membranı arasında

değil, aynı zamanda Bruch membranının iki kollajen zonu, dış kollajen zon ve koriokapillaris endotelinin bazal membranı arasında da meydana gelir. Sarks bu geniş bantlı kollajenin en bol olduğu yerin RPE plazma membranı ve bazal membranı olduğunu belirtmiş ve bunu da “bazal laminar depozit” olarak adlandırmıştır. Green ve arkadaşları ise bu materyali Bruch membranının iç kısmında daha çok görmüş ve “diffüz drusen” olarak adlandırmışlardır. Geniş bantlı kollajen birikimi yaşa bağlı gelişen nonspesifik değişiklikler olarak kabul edilebilir (3,6).

Pigment-epitel-kökenli büyüme faktörü (PEDF)’nün fotoreseptörleri ışık hasarından korumada etkin olduğu in vivo olarak gösterilmiştir. PEDF aynı zamanda retinal ve koroidal neovaskülarizasyonu inhibe eder ve laser fotokoagülasyona yanıt olarak da artar. RPE hücrelerinin koroidden yeni damar oluşumunu, RPE hücreleri üzerinde yüksek oranda eksprese edilen membran proteini Fas ligand aracılığıyla kontrol ettiği de öne sürülmüştür (6).

İnsan vücudu reaktif oksijen radikallerine karşı süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve peroksidaz gibi pek çok korunma mekanizması içermektedir. Bunlara ek olarak, alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten ve askorbik asit (C vitamini) gibi antioksidan besinler de bu korunma mekanizmalarında rol oynar (6). Bu antioksidanlardan bazıları (E vitamini, C vitamini, karotenoidler, çinko) doku kültürlerinde ışık hasarına karşı koruyucu olarak bulunmuştur (6). Fotoreseptör apoptozisinin glukokortikoid faktör aktivasyonu ile engellenebildiği de bildirilmiştir (6).

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı

YBMD 50 yaşın üzerinde ağır görme kaybının başta gelen nedenidir. Hastalık genellikle bilateral olmakla birlikte iki göz eşit olarak etkilenmeyebilir. Prevalans yaşa bağlı olarak farklılık gösterir. Altmış beş yaşın üzerinde görmesi etkilenen olgular göz önüne alındığında YBMD sıklığı % 1.2-3.8 arasında değişir (7). Ancak görme keskinliği göz önüne alınmaksızın yapılan prevalans çalışmalarında sıklık % 14.4’e kadar çıkabilir (7). Yetmiş beş yaş üzerinde ise prevalans % 19.7-36.8 arasında değişmektedir (7). Tüm çalışmalar YBMD sıklığının yaşla birlikte artmakta olduğunu bildirmektedir (8).

YBMD'nin nonneovasküler (kuru,atrofik) tip ve neovasküler (yaş, eksudatif) tip olmak üzere iki tipi mevcuttur. Hastaların yalnızca yaklaşık olarak % 10'u neovasküler gruptadır ve YBMD'ye bağlı legal körlüklerin % 90'ı buna bağlıdır (1,4).

Yaşla birlikte makulada birtakım değişiklikler olmakta, fotoreseptör sayısında azalma ile birlikte pigment epitelindeki melanin granülleri kaybolmakta, lipofuksin ve rezidüel artıklar birikmektedir. YBMD'de ise normal yaşlanmaya bağlı değişiklikler yanı sıra nonneovasküler ve neovasküler değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Muhtemelen bu değişiklikler fonksiyonu lipofuksin birikimi nedeniyle azalmış RPE hücrelerinin kısa dalga boylu ışığa maruz kalması sonucu oluşmaktadır (5).

YBMD Etiyolojisi

YBMD'de bilinen tek kesin risk faktörü yaştır (9,10) ve ilerleyen yaşla birlikte YBMD riski artmaktadır (11). Makula dejeneresansına bağlı değişikliklerin prevalansı 70-74 yaşlar arasında % 25 olarak izlenirken, 90 yaşından sonra bu oran % 100'e çıkmaktadır (12). YBMD ile ilgili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Bazı çalışmalar kadınlarda daha fazla görüldüğünü bildirmişken (10,13,14,15), bazıları ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (16).

YBMD oluşumu ve gelişimi açısından aynı çevresel faktörleri paylaşan toplum bireyleri arasında bile çok farklılıklar gözlenebilmesi, hastalığın etiyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürdüğünden hastalığın genetik ve biyolojik özellikleri birçok çalışmada araştırılmıştır. Beyaz ırkta daha sıktır (10,17). YBMD gelişen olguların yaklaşık olarak % 20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (18). Genetik nedenin tanımlanarak çalışmaların bu genetik bozukluğa yöneltilmesi ile YBMD'nin daha etkili tedavisi mümkün olacaktır. Bir çalışmada 22. kromozomdaki metalloproteinaz-3 geninin doku inhibisyonunda mutasyon bildirilirken, bir diğer çalışmada ise bu ilişki gösterilememiştir (7). Ayrıca bazı ailelerde 1q25-31 kromozomundaki defekt nedeniyle yüksek YBMD sıklığı bildiren yayınlar da mevcuttur (10,19). Araştırmacılar YBMD'nin bu ailelerde FIBL-6 geninde taşındığını belirtmişlerdir (10). Stargardt Hastalığından sorumlu olan ABCA4 geninin bir varyasyonunun YBMD ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (10). Diğer herediter veya biyolojik faktörler açık renk iris (10,17), hipermetropi (10) ve yüksek serum

lipidleridir (10). Ayrıca bir çok dış etken, sigara içilmesi (10,20), kardiovasküler hastalıklar (20), güneş ışını ve beslenme faktörleri ile ilişkisi de araştırılmıştır. Güneş ışınına fazla maruz kalanlarda ve sigara içenlerde daha fazla görüldüğü birçok çalışmada tespit edilmiştir (10,20). KNVM ile kan beyaz hücre fazlalığı ve güneşten korunmuş dermiste izlenen dermal elastotik dejenerasyon derecesinin de ilişkili olduğu düşünülmüştür (21). Yapılan bazı çalışmalarda YBMD gelişen olgularda kontrollere göre koroidal kan akımında azalma saptanmıştır (22,23,24,25). Yağ tüketimi fazlaştığında (özellikle hayvansal ve bitkisel yağ alımı artışı) YBMD görülme sıklığı ve YBMD'nin progresyonunun arttığı, buna ek olarak balık ve balık yağı alımının ise YBMD progresyon riskini azalttığı bildirilmiştir (26). Yüksek vücut kitle indeksi de YBMD progresyonunda rol oynayan bir faktör olarak açıklanmıştır (27). YBMD ile ilişkisi olduğu düşünülen bir diğer faktör de kataraktır. Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmalar (20) yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (28,29). Katarakt ekstraksiyonu sonrası YBMD görülmesinin arttığı da bildirilmektedir (10).

C vitamini, E vitamini ve karoten gibi antioksidan maddelerin oksidatif stresi sınırlayarak koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir (6,10). Ancak bütün bu çevresel faktörler oldukça az oranda etkili olmaktadır. Bu nedenle YBMD'nin engellenmesi daha çok mevcut primer biyokimyasal bozuklukları etkileyebilecek farmakolojik veya genetik girişimlerle olacaktır.

Bir gözünde neovasküler YBMD gelişen bir hastanın diğer gözünde de subretinal neovasküler membran gelişme ihtimalinin artacağı bildirilmiştir. Bir gözünde neovasküler YBMD gelişmiş olan hastaların % 42'sinin 5 yıl içinde diğer gözlerinde de YBMD gelişme ihtimali, hastanın özelliklerine ve diğer gözün risk faktörlerine göre % 7 ile % 82 arasında değişmektedir (30,31).

Kuru (Atrofik) Tip YBMD

Makulada küçük, sarı beyaz retina pigment epiteli düzeyindeki hafif kabarık ve değişik boyutlardaki lezyonlar drusen olarak adlandırılır. “Druse” Almanca “gudde” anlamına gelmekte olup “Drusen” ise kelimenin çoğul şeklidir. Drusen, retina pigment epiteli (RPE)

ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında hücre dışı madde birikintileridir. Drusen zamanla beyazlaşabilir, pigmentlenebilir ya da kalsifiye olabilir. Bazen solarak incelmış RPE veya fokal jeografik atrofi alanlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Klinik ve histopatolojik olarak farklı drusen tipleri belirlenmiştir. *Sert drusen* çapı 63 mikrondan küçük keskin sınırlı sarı-gri nodüllerdir. Sert drusen floresein anjiografi (FA) ve indosiyenin yeşili anjiografisi (ICGA)'nin geç fazına kadar parlak hiperfloresan noktalar olarak izlenir. *Yumuşak drusen* kümelerinde drusen yarıçapı 63 mikrondan büyüktür ve bunlar sarı, yarı birleşik veya tamamen birleşik sınırları belirsiz birikintilerdir (7). FA'da bu tip drusenin floresansı hafiftir. ICGA'da ise tüm çekim boyunca hipofloresan olarak görüntülenir ve alttaki koroid dokusunu maskeler. Histopatolojik çalışmalar bunların sert drusenin parçalanması ve granüler bir yapının oluşmasıyla ortaya çıktığını göstermiştir. Bu iki drusen tipi arasındaki geçiş formları nedeniyle ICGA'da hiper ve hipofloresans birlikte görülebilmektedir. Gerileyen drusen değişik büyüklükte, beyazımsı, keskin sınırlıdır, pigmentli olabilir, kalsifikasyon ve RPE'nin incilmesi ve atrofisi ile karakterizedir. FA'da atrofik alanlar hiperfloresan, pigment ve kalsifikasyon hipofloresan olarak izlenir. ICGA'nın erken fazında hiperfloresan olarak başlayan atrofi alanlarının bazıları anjiografi ilerledikçe tamamen hipofloresan olarak izlenirken, bazıları ise zemin koroid floresansına göre daha hiperfloresan hale geçer.

Drusenli hastaların bir kısmında görme keskinliği tam olarak saptanırken, foveayı içine alan korioretinal atrofi gözlerde görme kaybı fazla olabilir. Drusenli olgularda görme keskinliğini tehdit eden en önemli komplikasyon neovasküler YBMD'ye ilerleme olmasıdır. Drusenin doğal seyri sırasında kendiliğinden ortadan kaybolduğu ve yerinde atrofik alanlar bıraktığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen biriken materyalin makrofajlar ve dev fagositik hücreler tarafından fagosite edilmesidir (7).

Gerileyen drusenin birleşmesiyle veya pigment epiteli dekolmanından sonra ortaya çıkan jeografik atrofide bazen fovea kurtulabilir. Ancak bu gözlerin büyük bir kısmında sonradan fovea da tutulur ve görme keskinliği düşer. Bu olgularda görme keskinliğindeki düşüklük az görenlere yardım seti (teleskopik gözlükler) ile en azından günlük ihtiyaçları karşılayabilecek seviyeye yükseltilmeye çalışılır.

Neovasküler (Eksudatif) YBMD

Koriokapillaristen kaynaklanan koroidal neovaskülerizasyon Bruch membranını geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilir. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar fibrovasküler bir kompleks oluşturur ve bu da koriokapillaris, Bruch membranı ve RPE'nin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, mikropsi, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji ve lipid koroidal neovasküler membran (KNVM) oluşumuna işaret eder.

FA'daki görünümüne göre KNVM klasik ve gizli olarak ikiye ayrılır. Bazen klasik ve okkült KNVM birlikte olabilir (7).

Klasik, tanımlanabilir, iyi sınırlı KNVM genellikle ilk olarak koroid fazında belirlenir, boya geçişinin erken fazında dantel gibi dolar, giderek floresansı artar, 1-2 dakika içinde yeni damarların sıkı endotel bağlantılarının olmaması nedeniyle sıvı subretinal alana sızar. Bu tip KNVM foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre 3'e ayrılır: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar "ekstrafoveal", fovea merkezinde olanlar "subfoveal", FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar ise "jukstafoveal" olarak adlandırılır (7).

Gizli KNVM ise FA'daki görüntüsüne göre 2 ayrı formda görülür. Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı anjiogramın orta fazında düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir. İkinci tip okkült KNVM ise FA'da kaynağı belirlenemeyen geç faz sızma şeklinde görülür, sınırları daima belirsizdir. Okkült KNVM ICGA'da, klasik KNVM'nin FA'da görüldüğü gibi keskin sınırlı dantel şeklinde erken fazda izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Okkült KNVM'deki damar ağı da bazen ICGA'nın erken fazında sınırları belirli olarak izlenebilir. Bazen damar ağı görülemez ve anjiogramın geç devresinde optik diskten küçük hiperfloresan odak (hot spot) ya da optik diskten büyük bir hiperfloresan odak (plak) tarzında görüntü elde edilir.

ICGA'da damar ağı görüldüğünde okkült KNVM'nin tedavi olasılığı söz konusudur. Geç fazdaki hiperfloresan plaklar tedavi edilmemektedir (7).

YBMD'deki pigment epitel dekolmanı (PED) pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik,seröz ya da fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir. KNVM pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanayabilir. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir. YBMD'deki vitreus hemorajisi insidansı % 6.7'dir. Hemorajik PED başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. FA'da koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır (7).

Seröz PED'ler, hem nonneovasküler hem de neovasküler YBMD'de gelişebilir. Oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval ya da fasulye tanesi şeklinde düzgün konveks yüzeylidir. FA'da uniform bir hiperfloresans mevcuttur ve sınırları belirgindir. Yaşlı ve drusenli seröz PED'lerde okkült KNVM olasılığı fazladır. PED'de girintinin varlığı veya dekolman içine floressein doluşunun yavaş olması okkült KNVM'ye işaret eder. Bazen dekolman üzerindeki gerilmiş RPE yırtılır ve bu yırtıktan alttaki damar yapısı görülebilir. Açığa çıkmış koriokapillaris erken floresans verir, geç fazda ise koroid ve sklera boyanır. Kenardaki kıvrılmış epitel floresansı bloke eder. Bazı seröz PED'ler KNVM içermez ve bunlar kendiliğinden rezorbe olarak jeografik atrofi alanları oluştururlar (7).

Fibrovasküler PED'lerde FA'daki floresans hafiftir, orta fazda lekeli bir floresans mevcuttur, geç fazda subretinal alanda boyanma veya sızma izlenir.

Drusenoid PED FA'da hafif bir floresans verir. Lekeli bir görünümü yoktur ve geç fazda floresansı artmaz. Üzerindeki retiküler pigment birikintileri hipofloresan dallar şeklindedir.

ICGA PED'deki okkült KNVM'yi ortaya çıkarabilir. ICGA'da dekolman hipofloresandır. Erken fazda damar ağı, geç fazda hiperfloresan fokal odak veya plak görülebilir.

Doğal Seyrinde Skar Gelişimi

Klasik ya da okkült KNVM'den hemoraji pigment epiteli altına, nörosensöryel retina altına veya daha az oranda retina veya vitreus içine olabilir. Zamanla KNVM'deki fibröz doku lezyonun büyük kısmını oluşturur ve lezyon periferinde sızıntı görülmezse, genellikle yuvarlak olan bu lezyona "diskiform skatris" adı verilir. Diskiform skatrisli gözlerde post-mortem yapılan bir morfometrik analiz çalışması sonucunda dış nükleer tabakadaki hücre kaybının homojen olmadığı bildirilmiştir (32). Bazı fotoreseptör nukleus kümelerinin morfolojik olarak sağlam kaldığı saptanmıştır (33). Başka çalışmalarda da aynı fenomene rastlanmıştır. Bir başka çalışmada ise asimetrik kırmızı-yeşil kon adacıklarının kurtulduğu ve Müller hücre uzantılarının fibrovasküler skar içinde bağlantı sağladığı bildirilmiştir (34). Bu sağlam kon adacıklarının, diskiform skar gelişmiş olgulara bir miktar görsel fonksiyon kazandırdığı düşünülmektedir.

Klasik KNVM daha hızlı görme kaybına yol açar. Okkült KNVM'li bazı gözler ise diskiform skatris ve ağır görme kaybına ilerleyeceğine çok nadiren de olsa spontan geriler ve yerinde korioretinal atrofi gelişebilir.

KNVM Mekanizması

KNVM'nin etiyojisi ne olursa olsun, aynı yara iyileşmesindeki gibi sellüler ve ekstrasellüler komponentler izlenir. Bu benzerlik KNVM'nin aslında bir strese bağlı gelişen hasarlanma sonrası yara iyileşmesi yanıtı olduğunu düşündürmektedir. Tipik erken inflamatuvar yanıt, doku oluşumu ve bunu izleyen son safhada olaya katılan vasküler komponent dahil tüm elemanların involüsyon ya da matürasyonu KNVM'de de izlenir. Hücresel açıdan bakıldığında KNVM'de RPE hücreleri ve makrofajların bol olarak izlendiği saptanır. Postmortem gözlerde yapılan çalışmalarda KNVM'nin involüsyon evresi incelenemediğinden – erken evre KNVM postmortem olarak sık yakalanamaz – aynı doku iyileşmesinde olduğu gibi pek fazla makrofaj saptanmaz. Bu bulgular da yine, KNVM'nin dinamik bir süreç olduğunu ve yara iyileşmesinde olduğu gibi primer bir patolojik proses ile karşı karşıya olunduğunu desteklemektedir (35,36,37).

Genel olarak yara iyileşmesi pozitif bir olaydır. YBMD’de bazal laminar depozitler Bruch membranını taklit edebildiğinden ve KNVM oluşumuna olanak sağladığından sıklıkla KNVM oluşumu klinik olarak erken tanımlanamaz. Bu arada da RPE ve fotoreseptörler de olaya katılır. Bu tip bir doku iyileşmesi anjiogenez ile beraber geliştiğinde kabul edilebilirdir. Fakat problem, olayın skar gelişimine ilerleyerek RPE hücreleri ve fotoreseptörlerde geri dönüşümsüz harabiyet meydana getirmesiyle başlar. KNVM’nin tedavi edilmeye çalışılmasındaki asıl neden de budur (35,36,37).

KNVM’de rol oynayan anjiojenik stimulusun doğası tam olarak halen belirlenememiş olsa da, biriken drusen materyali miktarı ile ilgiliymiş gibi görünmektedir (38). KNVM oluşumunda etkili olan inflamatuvar bir komponent her seferinde saptanır (35,36,37). KNVM’yi doku yara iyileşmesi süreci ile karşılaştırdığımızda ortaya çıkan benzerlikler hayret vericidir. Herhangi bir yarada olduğu gibi yara kenarlarında hem hücre proliferasyonu, hem de yara yerine hücre göçü izlenmektedir. Cerrahi olarak çıkartılmış KNVM’lerde erken dönemde hem fibrin hem de fibronektinin majör komponentler olduğu, geç dönemlerde ise bunların varolmadığı saptanır. Zaten eskiden beri KNVM sahasına makrofaj ve RPE hücrelerinin migrasyonu bilinmektedir. RPE hücreleri tarafından salınan ve KNVM’de mevcut olduğu bilinen mediatörler Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Fibroblast Growth Factor-1 (FGF-1), Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) ve Tümör Necrosis Factor- α (TNF- α) yara iyileşmesinin hem inflamasyon, hem de granülasyon fazlarında oldukça yüksek miktarlarda mevcuttur. İnflamatuvar cevap hem akut, hem de kronik elemanlarla oluşur. Doku onarımına benzer şekilde, KNVM’de de Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF)’ün rolü aşikardır. Fotoreseptörler, Müller hücreleri, RPE ve makrofajlar VEGF kaynaklarıdır. RPE hücreleri aracılığıyla IL-8 ve Monosit Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) stimülasyonu sağlayan uyarı muhtemelen makrofajlar tarafından TNF- α ekspresyonudur. Bu başlangıç otokrin/parakrin döngü MCP-1 ile daha fazla makrofajın bu sahaya gelmesini sağlar. Bu arada da bu KNVM aracılı makrofajlar TNF- α ekspresyonu sayesinde RPE’den VEGF salınmasını stimüle ederler. TNF- α ekspresyonu, RPE hücrelerine ek bir etki ile fibronektin migrasyonunu sağlıyor olabilir. Ayrıca KNVM’de izole edilen matrisellüler Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC), Tenascin (TN) ve Trombospondin (TSP) proteinlerinin fagositoz, adezyon, proliferasyon ve migrasyon da dahil olmak üzere birçok hücre fonksiyonunda - ki bu fonksiyonlar yara iyileşmesi sırasında kritik öneme sahiptir - rol

oyunadığı saptanmıştır. KNVM'nin doku iyileşmesi cevabı sonucu oluştuğunu gösterir başka bir bulgu da, hem cerrahi olarak çıkartılmış materyallerde, hem de laserle indüklenmiş KNVM modellerinde artmış Matriks Metalloproteinaz (MMP) ve Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri (Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinases = TIMP) ekspresyonudur. KNVM patogeneğinde VEGF'nin rolü yadsınamamasına rağmen, anjiopoetinlerin rolü de açıkça gözlenmiştir. VEGF ve anjiopoetinlerin yara iyileşmesinde beraberce etkili olduğu düşünülmektedir. Farklı etiyolojilerle gelişmiş KNVM'lerin eksizyon materyallerinde hem Anjiopoetin-1 (Ang-1) hem de Anjiopoetin-2 (Ang-2)'nin belirgin ekspresyon artışı gösterilmiştir. Ayrıca bu anjiopoetinler sadece endotel hücrelerinde değil, makrofaj ve RPE hücrelerinde de bulunmaktadır. KNVM'nin daha vasküler kısımlarında Ang-2 ve VEGF'in eşzamanlı ekspresyonu, Ang-2'nin kapiller yapılı, VEGF-bağımlı bir modülatör olduğunu ve endotel hücre kurtulmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Belki de Ang-2 ekspresyonu, Ang-1'in vasküler gelişimi stabilize edici etkisini ortadan kaldırarak, VEGF'in anjiogenezi sağlayan etkisine izin verir. Fakat KNVM kompleksi gelişimi sonlanmaya yaklaştıkça Ang-1 aracılı Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and Epidermal Growth Factor Homology-2 (Tie-2) aktivasyonu neovasküler ağın matürasyonuna olanak sağlar. Doku yara iyileşmesine benzer şekilde, Ang-1 ve Ang-2 ekspresyonu KNVM'nin anjiogeneze evresine göre değişir. Birçok deneysel model de KNVM'ye yara iyileşmesi olarak yorum getirmektedir. Bu deneysel modeller retina ve koroidin laser ile yaralanması sonucu doku tamiri oluşumu cevabını örnek göstermektedir. Dahası geçmiş yıllarda farelerde laser ile indüklenmiş KNVM oluşturularak çeşitli araştırmalar yapılmış ve KNVM konusundaki bilgiler genişletilmiştir (37).

KNVM ve anjiogenezin maküler alanda meydana gelen bir uyarı ya da hasarlanmaya cevaben bir doku tamiri komponenti olduğu oldukça akla yatkındır. Maküler alanda meydana gelen bu tamir cevabının nedeni, retina dış segmentleri ya da RPE-Bruch membranı kompleksinde oluşan herhangi bir metabolik dengesizlik ve / veya hipoksi olabilir. Bu hücrelerden PDGF ve TGF gibi sitokinlerin salınması makrofaj artışına neden olur. Bu alana gelen makrofajlar ve RPE tarafından FGF-2, TGF, PDGF, IL-1 ve TNF- α ekspresyonu yapılır. Bu salınım da matriks sekresyonu ve RPE tarafından VEGF salınımına yol açar. Bu arada RPE tarafından MCP sentez ve salınımı makrofaj cevabını arttırır. Ek olarak yeniden diferansiye olmuş RPE hücre migrasyonu TNF- α sayesinde olur ve doku oluşum fazının başlamasına neden olur. VEGF şemsiyesinde koriokapillaris

kökenli endotel hücreleri yeniden diferansiye olur ve MMP'ler sayesinde kapiller filizlenme oluşur. Bu kapiller filizler hasarlı ya da sağlam olan Bruch membranını penetre edebilir ve hipoksik bir ortam olan hasta makulaya dek kolayca ulaşır. Eş zamanlı olarak, TNF- α ve diğer büyüme faktörleri ile yönetilen RPE hücrelerinin kendileri de yeniden diferansiye olur ve proliferasyona başlar. RPE hücreleri koroidal fibroblastlar ile birlikte bir yara iyileşmesi fenotipi oluştururlar ve MMP'lerin üretilmesi sayesinde yara içine göç ederler. TGF- β gibi büyüme faktörleri eşliğinde ekstrasellüler matriks sekresyonu ve yeniden yapılanma başlar. Anjiogenez normal oksijen seviyesi ya da hiperoksi sağlanana kadar devam eder. Hipoksi durumu ortadan kalkınca VEGF sentezi de sona erer. Bu olaylar sonucunda, PDGF ve anjiopoetinlerin salgılanması sayesinde perisitlerin filizlenmesi ile vasküler yeniden yapılanma ve matürasyon başlar. Ortamda matür arteryel ve venöz dolaşım oluşmaya başlar. Sonuçta aylar sonra, makula altında, yara bölgesinde paucisellüler skatrisyel bir membran oluşur (37).

YBMD Tedavisi

Atrofik tip YBMD neovasküler YBMD'den daha sık görülür. Atrofik tip YBMD drusen ve retina pigment epitelinin jeografik atrofisinden oluşur. Jeografik atrofi fovea merkezini tuttuğunda santral skotom gelişir ve bunun etkinliği gösterilmiş bir tedavisi yoktur. Bazı araştırmacılar vitamin ve benzeri destek tedavisi önermektedirler. Çeşitli çalışmalarda yumuşak drusenin laser fotokoagülasyon tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalara göre de drusenin laser tedavisi ile jeografik atrofiye gidişi hızlanmakta ve hatta KNVM oluşumu artmaktadır. Koroidal Neovaskülarizasyon Önleme Çalışması böyle çok merkezli ve randomize bir çalışma yürütmüş ve iki gözünde de büyük yumuşak drusen mevcut olguların, laser uygulanan gözlerinde tedaviden sonra neovaskülarizasyon oluştuğunu ve bunların genellikle subfoveal ve okkült karakterde olduğunu tespit etmiştir.

Neovasküler YBMD tedavisinde ise laser fotokoagülasyon tedavisi çok sayıda randomize klinik çalışmayla etkinliği gösterilmiş bir tedavidir. Laser tedavisi ekstrafoveal, jukstafoveal ve küçük subfoveal sınırları belirgin klasik KNVM için endikedir. Dört günden daha yeni bir FA tetkik ve tedavi arasında neovaskülarizasyonun büyüme olasılığı riskini azaltır. Tedavinin amacı tüm neovasküler lezyonu kapatmaktır. Takip sırasında

amaç nükslerin erken tespitidir ve olguların yaklaşık yarısında 1-2 yıl içinde nüks gelişmektedir. Bu nedenle 2-4 hafta, 6-8 hafta, 3-4 ay, 6-9 ay, 12 ay, 18 ay ve 24. ayda FA tekrarlanır. Tedavi planlanırken hastaya tedavisiz doğal seyir anlatılmalıdır. Tedavi edilmeyen olgularda 5 yıl sonundaki ağır görme kaybı oranı ektrafoveal olan olgularda % 64, tedavi edilen olgularda ise % 46'dır. Jukstafoveal olgularda aynı oranlar % 58 ve % 49'dur. Subfoveal olanlarda ise görme laser tedavisiyle önce düşmekte, ancak 3 yıl sonunda görme kaybı oranı hemen hemen yarı yarıya azalmaktadır. Sınırları belli olmayan (kötü sınırlı) KNVM'lerde ise böyle çok merkezli randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen ICGA ile erken fazda damar ağı ve geç fazda ise fokal odak tespit edilen olgularda selektif laser fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir. Laser tedavisi uygulandığı alanın üzerindeki retinanın hasarına neden olarak tedavi uygulandıktan hemen sonra görme keskinliğinde ani ve ciddi düşüşe neden olmaktadır (39,40). Ayrıca etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiş bir tedavi yöntemi olmasına karşın laser fotokoagülasyon tedavisi ancak hastaların % 13-26 gibi küçük bir alt grubunda yapılabilir (41). Lezyonlar genellikle subfoveal ve büyük membranlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde laser fotokoagülasyon tedavisi dışında çeşitli tedavi olasılıkları ve etkinlikleri araştırılmaktadır. Neoplazi, yara iyileşmesi, anjiogenez ve fibrozis gibi patolojik süreçlerde rol oynayan sitokinler tanımlandıkça KNVM tedavisinde de α -interferon (42,43), thalidomide (43), anti-VEGF aptamer (6), intravitreal steroid enjeksiyonu ve steroid implantları (44) kullanımı gibi farklı tedavi yaklaşımları ortaya konulmaktadır . Bu antiinflamatuvar tedavi yaklaşımları sürecinde KNVM'de radyoterapi tedavisi de tanımlanmış ve bırakılmıştır (6,38,45,46,47). Antianjiogenik ajanlar (Macugen, Eyetech / Pfizer; Lucentis, Genentech; Combretastatin, Oxigene; Squalamine, Genaera; VEGF trap, Regeneron / Aventis vb), metalloproteinaz inhibitörleri (Anecortave acetate, Alcon), intravitreal steroid enjeksiyonları ve implantları (Retisert Envision, Bausch&Lomb) ve gen terapisi halen üzerinde çalışılmakta olan tedavilerdendir (48,49,50). Anecortave acetate'ın etkinliğinin araştırıldığı 12 aylık çalışma sonuçlarında - plaseboda belirgin olarak farklı olmak üzere - anecortave acetate'ın koroidal neovaskülarizasyonu inhibe ettiği, görme keskinliğinin stabilizasyonunu sağladığı ve ciddi görme keskinliği düşüşüne engel olduğu belirtilmiştir (51).

Vitreoretinal cerrahideki gelişmeler retina altındaki koroidal neovasküler membranların cerrahi olarak çıkartılabilmesi olanağını sağlamış ve submaküler cerrahi çalışmaları

başlamıştır. Teorik olarak membranın cerrahi olarak çıkartılması santral görme kaybını sınırlandıracak, komşu fotoreseptörlerin hasar görmesini engelleyecek ve ayrıca membran üzerindeki fonksiyon gören az sayıdaki fotoreseptöre - laser fotokoagülasyon tedavisinin aksine - zarar vermeyecektir. Subfoveal retina pigment epitelinin bütünlüğünün görsel sonuçlar açısından öneminin anlaşılması otolog pigment epitel greftleri ve pigment epiteli hücre transplantasyonu ile ilgili çalışmalara ağırlık vermiştir.

KNVM'nin tedavisinde son zamanlarda en popüler olan teknik ise "fotodinamik tedavi"dir. Bu şekilde fotokimyasal bir reaksiyonla çevre dokuya zarar vermeden neovasküler dokunun kapatılması sağlanmaktadır. Fotodinamik bileşikler spesifik bir dalga boyu ile uyarıldığında serbest oksijen ve hidroksil radikalleri oluşturmakta ve bunlar da hücre membranları ile reaksiyona geçerek trombosit aktivasyonu ve trombozise yol açmaktadır. Bu amaçla diot laser ile uyarılan indosiyanin yeşili kullanılmıştır, ancak uzun süreli etkileri açısından bazı şüpheler oluşmuştur. Lezyonun kapatılması için birkaç kez tedavi gerekmektedir. Ayrıca çevre dokuya zarar vermediği de tam olarak gösterilememiştir. Klinik deneylerde ilk olarak ışığa hassaslaştırıcı olarak benzoporfirin türevleri ve tin etil etiopurin (SnET2, Purlitin) daha sonra ise lutitium teksafirin (lutex), ATX-S10 (Na), Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) kullanılmıştır. Bugüne kadar fotosensitizan maddeler içinde en fazla araştırma yapılan ise verteporfirindir (52).

Verteporfirin ile Fotodinamik Tedavi

Verteporfirin fotosensitizan maddeler içinde FDA onayı almış olan tek ilaçtır. Verteporfirin (benzoporfirin türevi monoasid [BPD-MA]) porfirinden geliştirilmiş olan ikinci kuşak bir ilaçtır. Verteporfirinin molekül formülü $C_{41}H_{42}N_4O_8$ şeklindedir. Verteporfirin kandaki çözünürlüğünün artması için lipid bazlı olarak piyasada bulunmaktadır (52).

Verteporfirin 680-695 nm dalga boylarındaki absorbsiyon piki de dahil olmak üzere birkaç yerde tepe yapan bir absorbsiyon dalga boyuna sahiptir. İlaç ince bir tabaka kan, melanin veya fibrotik dokuyu da geçebilen 689 nm dalga boyunda ışığı verimli şekilde absorbe eder. İlacın en kuvvetli absorbsiyonu 400 nm dalga boyundadır fakat bu dalga boyu

KNVM'nin tedavisinde kullanılamaz çünkü oksihemoglobin için de en yüksek absorpsiyon dalga boyu budur. Verteporfirin tedavisi için en etkili ışık kaynağı 689 ± 3 nm dalga boyunda çalışabilen non-termal diot laserdir. Başka bir dalga boyundaki laserin kullanımı daha şiddetli ışın dozu gerektireceğinden ve bu nedenle tedavinin seçiciliği azalacağından pratik değildir. Klinik kullanımda kullanılan dalga boyu retina doku hasarı yapmayacak olan dalga boyudur (52,53).

Verteporfirinin KNVM tedavisinde tercih edilmesinin nedeni ilacın yarılanma ömrünün 5-6 saat gibi kısa olması ve vücuttan tamamen atılmasının yaklaşık olarak 24 saat içinde sonlanmasıdır (52,53). Ayrıca Verteporfirin ile uygulanan fotodinamik tedavi sonrası görülen yan etkiler de kabul edilir boyuttadır (52,53). İlacın fotosensitizan etkisi nedeniyle 24 saatlik fotosensitivite korunması bile Verteporfirine bağlı fotosensitivite reaksiyonları gelişmesini büyük ölçüde engellemektedir (fotosensitivite insidansı yaklaşık olarak %0.05 bildirilmektedir) (54). Verteporfirin lipofilik olduğu için neovasküler YBMD gibi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinden zengin olan vasküler endotel hücreleri tarafından selektif olarak alınır (52,53). İn vitro ortamda çeşitli hücre serilerinde yapılan çalışmalar Verteporfirinin LDL reseptörleri aracılığıyla reseptör aracılı endositoz şeklinde hücre içine alındığını göstermiştir (52,53). İnfüzyon sonrası Verteporfirin LDL ile kompleks oluşturur ve bu kompleks büyük ihtimalle hızla çoğalan hücrelerin yüzeyindeki LDL reseptörlerinin ekspresyonundaki ve LDL'nin hücre içine alınımındaki artış sayesinde neovasküler endotel hücrelerinde birirmektedir (52,53).

Hayvan modelleri ilacın retinada da bulunduğunu göstermiştir. İlaç endotel hücre zarı yüzey reseptörlerine bir kez bağlanınca hücre içine alınmaktadır. Hedef dokuya non-termal laser uygulanması da Verteporfirinin uyarılmasına neden olur. Uyarılan Verteporfirin direkt olarak reaktif serbest radikaller oluşturarak veya indirekt olarak enerjisini O^2 molekülüne vererek fotokimyasal reaksiyonları başlatır (52,55). Her iki fotokimyasal reaksiyon dizisi aynı anda gerçekleşir ve aynı anda sitotoksositeye yol açabilir. Serbest radikal ara ürünleri hücre zarındaki lipidler ile etkileşime girerek, oksijen ürünleri ise hücre yapılarını hasara uğratarak hücre harabiyetine sebep olur.

Verteporfirin tedavisinin etkinliği neovaskülerizasyona ait damarların oklüzyonu ile fibrovasküler dokunun hasara uğratılması şeklindedir (52,53). Eritrositler, lökositler, trombositler ve fibrin neovaskülerizasyonun lümenini tıkar. Histolojik olarak endotel

hücreleri hasara uğrar, şişer ve nükleer membranları parçalanır. Fotodinamik tedavi etkinliğinin endotel hasarı ile oluştuğu insan gözlerinde fotodinamik tedavi uygulandıktan sonra eksize edilerek çıkarılan SRNVM'ler incelendiğinde histolojik olarak gösterilmiştir (56). Maymunlarda yapılan çalışmalarda Verteporfinin tedavisinden 24 saat sonra KNVM'nin selektif olarak kapandığı ve retinal damarlar ile normal damarların ise açık olduğu gösterilmiştir (57). Yine maymun çalışmalarında tedavi dozlarına uyulduğu sürece tekrarlayan tedaviler ile retinaya kümülatif bir hasarın olmadığı bildirilmiştir (57). Tedavinin KNVM üzerine etkisi tedavi sonrası yapılan FA'da KNVM'den sızıntı olmadığının ortaya konması ile desteklenmiştir (59,60). Fotodinamik tedavi retina fonksiyonu korunurken selektif olarak neovasküler dokunun yok edilmesini sağlamaktadır (48,52).

Fotodinamik tedavinin tam olarak hangi mekanizma ile KNVM tedavisinde etkili olduğu halen belirlenememiştir. Bununla beraber, fotodinamik tedavide temel, hedef alınan dokuda fotokimyasal reaksiyon başlatmaktır. Uygulanan ışının enerjisi fotosensitizer tarafından absorbe edilmekte ve hücre S0 (dinlenme) fazından S1 (uyarılmış) fazına geçmektedir. Elektron düzeylerindeki sistem içi geçişlerle S1 fazından, uyarılmış durumdaki T1 (S ve T manyetik olarak farklı uyarılmış durumlarıdır) fazına dönüşmektedir. T1 fazı, reaktif sitotoksik serbest radikaller oluşturarak veya enerjisini uyarılmamış oksijen molekülüne vererek fotokimyasal reaksiyonları başlatmaktadır. Bu basamakta oluşturulan uyarılmış (singlet) oksijen hücre ve subhücre düzeyinde biyolojik hasar oluşturur (46). Uyarılmış oksijenin ve serbest radikallerin muhtemel hedefleri - hücre hasarına ve ölümüne neden olacak olan - nükleik asitler, enzimler ve hücre zarlarıdır (46).

Yapılan biyokimyasal analizler fotodinamik tedavinin mitokondrial suksinat dehidrogenaz ve sitoplazmik piruvat kinaz, laktat dehidrogenaz ve glukoz fosfat izomeraz aktivitelerini azalttığını göstermiştir. Bu enzimlere etkisi dışında fotodinamik tedavinin Na-K ATPaz gibi trans-membran pompaları da hasara uğrattığı, benzoporfirin lizozomlara hasar vererek hidrolitik enzim salınmasına ve hücre yıkımına sebep olduğu gösterilmiştir. RPE hücresi gibi lizozomdan zengin hücrelerin fotodinamik tedaviye olan artmış duyarlılıklarının sebebi muhtemelen lizozomun hedeflenmesidir. LDL ile bağlanan sensitizanlar, damarsal ve retiküloendotelyal hücrelerin hücre zarı üzerindeki özel reseptörlerine bağlanır ve sitoplazma zarında hasara yol açar (43).

Sensitizer-LDL kompleksleri taşınarak lizozomlar içinde birikir ve devamında hücresel yıkıma neden olur. Doku yüzeyinde vasküler kompartmanın hasarı ve ardından gelişen iskemi hasarın asıl nedenini oluşturur. Fotodinamik tedavinin sebep olduğu hücre ve doku hasarının mekanizması oldukça karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamasına karşın muhtemelen üç mekanizma söz konusudur; hücresel, vasküler ve immünolojik (46). Doku hasarında bu üç mekanizma bir arada çalışıyor olabilir.

Tümör tedavisinde fotodinamik tedavinin etkisi direkt sitotoksisite ve vasküler oklüzyona bağlı tümör iskemisi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Direkt hücre hasarı çoğunlukla çok kısa ömürlü olan uyarılmış oksijen sayesinde gerçekleşmektedir (46). Uyarılmış oksijenin kısa ömrü, hasarın fotosensitizerin çevresinde sınırlı kalmasına neden olmakta ve hasarın uygulama alanı dışına yayılmasına engel olmaktadır. Fotodinamik tedavi sonrasında izlenen hücresel hasar öncelikle uyarılmış oksijen tarafından gerçekleştirilmektedir. Hücre hasarının biyolojik kanadında ise apoptozis ve nekroz devreye girer. Verteporfirin ise kan akımında staz ve sonrasında izlenen vasküler oklüzyon mekanizması ile fotodinamik tedavide etkin olduğu düşünülmektedir (46). Fakat fotodinamik tedavi sonrası submakuler KNVM eksizyonu yapılmış piyeslerde geç dönemde bu staza ait herhangi bir kanıta rastlanamamıştır (61,62). Bu da fotodinamik tedavi sonrası nüks görülme insidansının yüksek olması ve fotodinamik tedavinin tekrarlanmasına neden sık gerek duyulduğunu kısmen de olsa açıklamaktadır.

Vasküler hasarın miktarı ve kan akımındaki staz, ışının uygulanma anında dolaşımda mevcut olan Verteporfirin miktarına bağlıdır. Fotodinamik tedaviye bağlı gelişen endotel hücre hasarı muhtemelen kan akımında staza neden olmaktadır (46). Hücre hasarı uyarılmış oksijenin fotokimyasal reaksiyonu ve endotel hücre zarına veya diğer membranlara olan hasarı sebebiyle oluşmaktadır (46). Diğer bir teoriye göre ise endotel hücre hasarı, endotel hücresinin iskeletinde hasar oluşturmakta ve sonuçta hücreler birbirinden uzaklaşacak şekilde büzüşmektedirler. Bu da vasküler bazal membranın açığa çıkmasına ve trombositlerin hasar yerine yapışarak birikmelerine sebep olur. Aktive olmuş trombositler tromboksan, histamin ve TNF- α gibi faktörler salgırlar. Bu mediatörler trombosit aktivasyonunun artması, tromboz, vazokonstriksiyon, vasküler geçirgenlikte artma, kan akımında staz ve damar akımının kapanması sonucu doku hipoksisi ile devam eden bir süreci başlatmaktadırlar.

Fotodinamik tedavi ayrıca immünolojik etkileri de başlatır (46). İnflamatuar hücrelerin hasarı ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının fotodinamik tedavi ile tümör hücrelerinin yıkımında rolü olabilir. Fotodinamik tedavi ile tedavi edilmiş hastalarda IL-1 , IL-2 ve TNF-7  gibi çeşitli sitokinlerde artış saptanmıştır. YBMD'de inflamatuvar cevabın uyarılması yara iyileşmesini ve KNVM'nin tekrar büyümesini uyarmaktadır. Fakat TNF-  gibi sitokinler damar tıkanmasına sebep olmaktadır (46).

Fotodinamik tedavi sonrası izlemlerde FA ile kombine uygulanan optik koherans tomografi (OCT) ile yürütülen bir çalışma sonucunda, fotodinamik tedavinin dokuda 5 farklı evreye neden olduğu saptanmıştır. Bu evrelerden Evre V'in retinal atrofi eşliğinde subretinal fibrozis gelişimi olduğu ve muhtemelen fotodinamik tedavi uygulanan olguların, fotodinamik tedavinin bu evrede sınırlı skar gelişimi sağlaması sayesinde görsel yarar sağladıkları bildirilmiştir (63).

Yapılan analizler küçük lezyonu (< 4 MPS disk alanı) ve görme keskinliği k    (<20/200) olan hastaların tedaviden görme keskinliği açısından daha çok fayda gördüklerini ve 12. hafta sonunda başlangıçtakine göre anjiografik olarak daha küçük sızıntı gösteren hastaların görsel olarak daha iyi sonuçlara sahip olduklarını göstermiştir (59). Sızıntının tekrarladığı hastalarda sızıntının kaybolmasının sağlanabilirliğini denemek için, ilk tedaviden sonra sızıntısı devam edenlere yeniden tedavi uygulanmış ve tekrarlayan tedaviler ile görme keskinliğinde korunma veya artış tespit edilmiştir (60).

Verteporfirin tedavisinin YBMD'li olguların hangisinde faydalı olacağı konusunda ilk lezyonun kompozisyonunun kritik önem taşıdığı belirtilmiştir. TAP araştırmasının 12 aylık sonuçları Verteporfirin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda görsel ve anjiografik olarak daha üstün olmakla birlikte, özellikle başlangıçta çoğunlukla klasik tipte KNVM bulunan hastalarda daha faydalı olduğunu göstermiştir (64).

AMAÇ

Amacımız tedavi edilmemiş makuler eksudatif tip YBMD olan, bir gözlerinde KNVM'ye sekonder olarak hastalığın doğal seyrinde skar gelişmiş ve diğer gözlerinde KNVM için uygulanan fotodinamik tedavi sonrası skar gelişen hastalarda skar büyüklüklerini, uzak-yakın görme keskinliğini, görme kalitesini ve okuma hızlarını karşılaştırmak, bu sayede fotodinamik tedavinin etkinliği ve gerekliliği konusunda genel bir fikir edinmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2002-Haziran 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde YBMD'ye sekonder gelişmiş KNVM nedeniyle fotodinamik tedavi uygulanmış toplam 66 olgunun dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bir gözüne fotodinamik tedavi uygulanmış olup izlemlerinde diskiform skar gelişimi saptanan ve en az 6 ay boyunca herhangi bir aktivasyon göstermemiş olan, diğer gözünde ise hastalığın kendi seyri sonunda diskiform skar gelişmiş olduğu daha ilk muayenesinde saptanan toplam 15 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların 12'si (%80) erkek, 3'ü (%20) ise kadın idi (Tablo 1).

Olguların gözlerine YBMD ve buna sekonder gelişmiş KNVM için laser fotokoagülasyon ve benzeri tedavi uygulamaları yapılmamış olması çalışmaya dahil edilme kriterlerindendi. Makuler alanda YBMD dışında KNVM'ye neden olabilecek oküler histoplazmozis, patolojik miyopi, koroidal rüptür gibi patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen olguların her iki gözlerinin de daha önce ambliyopi, dejeneratif miyopi gibi görme keskinliğini azaltan hastalık ya da komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü olmamasına özen gösterildi. Bu olguların tamamının fotodinamik tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile, kontrast duyarlılıkları Cambridge low contrast grading kartları ile ölçülmüş kaydedilmiş olmasına, lezyon tipleri ve lezyon büyüklüklerinin de Topcon Image Net ile not edilmiş olmasına dikkat edildi.

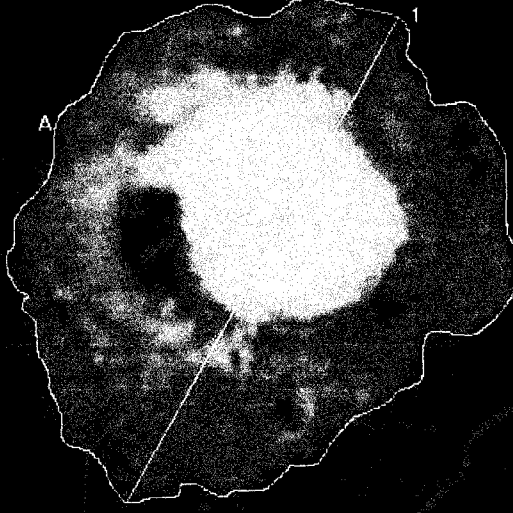
Çalışma grubunu oluşturan gözlerdeki lezyonlardan 2'si (%14) saf klasik, 3'ü (%20) minimal klasik, 5'i (%33) predominant klasik, 5'ü (%33) ise okkült idi. Bu lezyonlardan 12'si (%80) subfoveal, 3'ü (%20) ise jukstafoveal; 8'i (%53) iyi sınırlı, 7'si (%47) ise kötü sınırlı olarak tanımlandı. Kötü sınırlı olgulardan 4'ünde kanama, 3'ünde ise PED izlenmekteydi. Fotodinamik tedaviden fayda göreceği düşünülen olgulara durumları anlatılarak fotodinamik tedaviyi kabul etmeleri halinde yazılı izin belgesi alındıktan sonra uygulanacak fotodinamik tedavi için, olguların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış BSA (Body Surface Area) kartları ile olgu için gerekli olan ilaç dozu hesaplanarak bu miktarda Verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Bulach, Switzerland) içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroza içine katıldı. İlaç intravenöz olarak dakikada 3 mL gidecek şekilde infüze edildi. Laser uygulanma aşamasında uygulanacak laserin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er µm kalacak şekilde toplam 1000 µm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, lezyon sınırları oraya dek ulaşmış olsa bile, optik diskin temporal sınırından 200 µm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot laser ışını, 600 mW/cm² enerji ve 50 J/cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastaların hiçbirinde fotodinamik tedaviye sekonder gelişen bir yan etki gözlenmedi.

Olgular fotodinamik tedavi sonrası 5.gün, 6. hafta, 12. hafta ve sonrasında ise bir sorun izlenmediği takdirde 1 yıl süre ile 3 ayda bir kontrollere çağırıldı. Her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşelleri ile, kontrast duyarlılıkları Cambridge low contrast grading kartları ile ölçüldü ve fundus görüntüleri Topcon Image Net ile alındı. Her olgunun 6. hafta, 12. hafta ve daha sonraki 1 yıl boyunca 3 ayda bir yapılan kontrollerinde özellikle floresein anjiyografi (FA) ile lezyon durumu görüntülendi.

Tüm olguların fotodinamik tedavi sonucu skar gelişimi sonrasındaki son kontrollerinde saptanan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşelleri ile, kontrast duyarlılıkları Cambridge low contrast grading kartları ile ölçüldü, biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri not edildi. Çekilmiş floresein anjiyografi görüntüleri üzerinden en uzun skar çapları ve skar alanları Topcon Image Net ile hesaplanarak tespit edildi (Resim 1).

1=6.852

A=26.413



09-09-2003

50° Right 0:51.8

Resim 1: Topcon Image Net ile skar alanı hesaplanması

Ek bir muayene için tüm olgular çağırılarak yakın okuma için az görenlere yardım seti ile yakın görme muayenesi yapıldı ve yarar gören hastalara yakın okuma için gözlük reçete edildi. Olguların bu gözlüklere alışması için yaklaşık olarak 15 günlük bir süre verilerek hastalar bir kez daha kontrol muayenesi için çağırıldı. Yakın gözlüğü verildikten 15 gün sonraki muayenelerinde olguların yakın gözlüğü ile yakın eşelinde okuyabildiği sıra her iki gözleri için ayrı ayrı tespit edildi. Her olguya okuyabildiği büyüklükteki harflerden oluşmuş özel metinler 2.5 büyütme (+10 D) tashih ile okutuldu. Olguların 1 dakika içinde okuyabildikleri kelime sayısı baz alınarak yakın okuma hızları (kelime/dakika) her iki göz için ayrı ayrı değerlendirildi. Yine aynı kontrolde her olgunun yakın gözlüklerini kullanarak görebildikleri uzaklıklar not edilerek Amsler-grid kartları üzerinde her iki gözleri için ayrı ayrı skotomlarını çizmeleri istendi. Olgulara hangi gözü ile daha iyi gördüğü subjektif iyileşme olarak değerlendirilmek üzere soruldu.

Olguların daha ilk muayenede hastalığının kendi seyri sonunda diskiform skar gelişmiş olduğu saptanan diğer gözleri ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Her olgunun iki gözü skar büyüklüğü, skotom büyüklüğü, okuma hızı ve subjektif görme düzeyi açısından kendi aralarında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı, 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirilen toplam 15 olgunun 12'si (% 80) erkek, 3'ü (%20) ise kadındı. Ortalama yaş 72.27 ± 10.33 yıl (54-90 yıl) idi. Olguların ortalama takip süresi 10.55 ± 4.75 ay (6–19 ay) idi (Tablo 1).

Çalışma grubu 15 olgunun fotodinamik tedavi uygulanan 15 gözünden oluşurken, kontrol grubu ise aynı 15 olgunun ilk görüldüğünde skar olarak değerlendirilen ve bu nedenle herhangi bir tedavi uygulanmayan diğer 15 gözleri olarak belirlendi.

Çalışma grubundaki gözlerin fotodinamik tedavi uygulanmadan hemen önceki muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşeline göre ortalama 0.12 ± 2.8 standart sıra (0.05-0.32 standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama 0.93 ± 2.8 standart sıra olarak belirlendi. Kontrol grubundaki gözlerin ilk muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ise ETDRS eşeline göre ortalama 0.05 ± 3.1 standart sıra (0.02-0.20 standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama 1.3 ± 3.1 standart sıra idi. Her iki grubun ilk muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında fark çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0.003$).

Çalışma grubundaki gözlerin izlem süreci sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşeline göre ortalama 0.08 ± 3 standart sıra (0.03-0.25 standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama 1.1 ± 3 standart sıra olarak bulundu. Kontrol grubundaki gözlerin izlem sürecinin sonunda değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ise ETDRS eşeline göre ortalama 0.04 ± 2.9 standart sıra (0.02-0.13 standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama 1.33 ± 2.9 standart sıra olarak saptandı. İki grubun sonuç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında çalışma grubu lehine istatistiksel olarak bulunan fark anlamlı idi ($p=0.04$).

Her iki grubun izlem sonundaki en uzun skar çapları ve skar alanları da ölçülerek karşılaştırıldı. Çalışma grubunda saptanan en uzun skar çapları ortalama 5.37 ± 1.74 mikrometre (3.47-9.44 mikrometre), kontrol grubunda saptanan en uzun skar çapları ise

ortalama 6.04 ± 1.81 mikrometre (2.99-9.82 mikrometre) olarak belirlendi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.078$).

Çalışma grubunda saptanan diskiform skar alanı ortalama 16.76 ± 11.27 mikrometrekare (7.12-51.40 mikrometrekare), kontrol grubunda saptanan diskiform skar alanı ise ortalama 22.38 ± 14.07 mikrometrekare (14.77-61.84 mikrometrekare) olarak izlendi (Tablo 2). İki grup arasındaki diskiform skar alanları arasındaki fark çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p=0.041$).

Çalışma ve kontrol grubundaki gözlerin 2.5 büyütme (+10 D) tashih ile yakın okuma keskinlikleri ölçüldü. Çalışma grubundaki gözlerin 2.5 büyütme ile okuyabildikleri maksimum punto büyüklükleri ortalama 28.07 ± 22.08 punto (5.00-90.00 punto) olarak saptandı. Kontrol grubundaki gözlerden 3'ü (%20) yakını hiç okuyamadıklarından istatistiğe dahil edilmediler. Kontrol grubundaki geri kalan 12 gözün 2.5 büyütme ile okuyabildikleri maksimum punto büyüklükleri ise ortalama 27.60 ± 9.20 punto (5.00-45.00 punto) olarak belirlendi. Her iki grubun 2.5 büyütme mercek ile yakından okuyabildikleri maksimum punto büyüklükleri, her iki gözüyle de yakından okuyabilen 12 hasta üzerinden karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0.498$).

Her iki gruptaki olguların yakın okuma hızları ölçülürken ise daha önceden kendilerine reçete edilen ve en azından 15 gündür kullandıkları 7 ya da 2.5 büyütme mercekleri kullanmaları istendi. Bu sayede olguların alışık oldukları tashih ile okumaları sağlandı. Çalışma grubunda ölçülen okuma hızı ortalama 17.20 ± 11.72 kelime/dakika (4-45 kelime/dakika) iken, kontrol grubunda ölçülen okuma hızı ise ortalama 12.00 ± 11.36 kelime/dakika (0-40 kelime/dakika) olarak belirlendi (Tablo 3). Kontrol grubundaki gözlerden yakını hiç okuyamayan 3 hasta istatistikten çıkarılarak kalan 12 olgu üzerinden iki grup karşılaştırıldığında, okuma hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.472$).

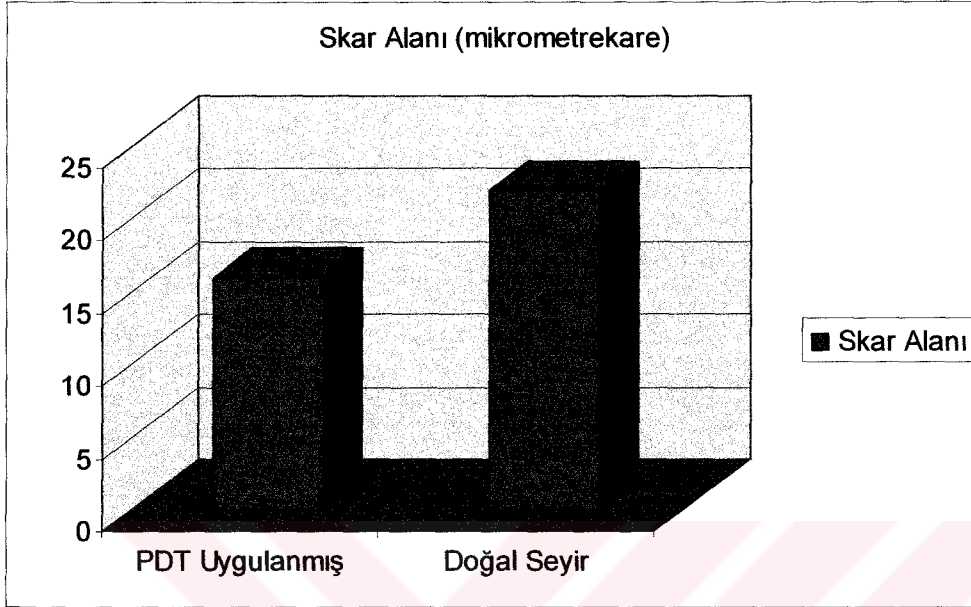
Hastaların Amsler grid kartı üzerinde işaretledikleri skotomlar klinik görünümle uyumlu olmadıkları için değerlendirmeye alınmadı. İki gözün görme düzeyi olarak karşılaştırılması istendiğinde fotodinamik tedavi uygulanmış gözleri için olguların 9'u (%60) iyileşme tariflemeyenken, 6 olgu (%40) ise subjektif iyileşme bildirdi.

Tablo 1 - Olgu verileri

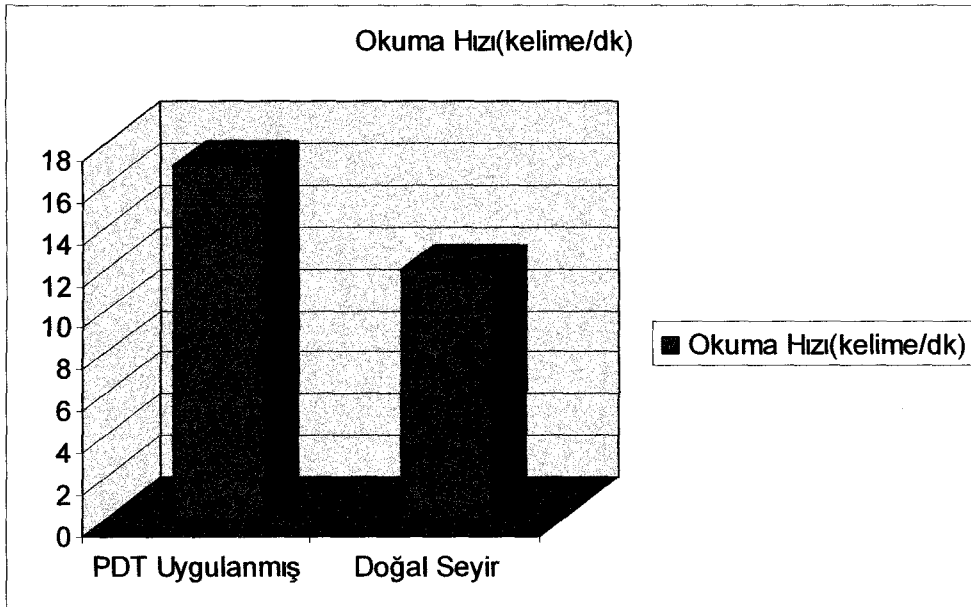
Olgu	Yaş (yıl)	İzlem Süresi(ay)	Ç-GK ilk	K-GK ilk	Ç-GK son	K-GK son	Okuma hızı- Ç (kelime/dk)	Okuma hızı- K (kelime/dk)	Yakın GK- Ç	Yakın GK- K	Skar-Ç (mm²)	Skar-K (mm²)
1	90	8	20/400	20/800	20/400	20/400	10	15	N16	N10	8,285	14,049
2	88	18	20/120	20/1200	20/200	20/200	25	20	N25	N25	20,16	25,143
3	62	17	20/80	20/100	20/250	20/200	10	12	N5	N5	10,683	8,299
4	54	16	20/63	20/200	20/200	20/200	28	30	N16	N10	20,976	29,478
5	78	14	20/160	20/600	20/200	20/200	8	5	N16	N32	20,159	24,944
6	72	6	20/400	20/250	20/200	20/800	6	4	N32	N25	25,756	61,843
7	65	7	20/200	20/160	20/200	20/160	20	15	N25	N25	7,716	4,768
8	68	6	20/80	20/1200	20/50	20/800	21	0	N10	okuyamıyor	7,120	17,21
9	86	9	20/400	20/800	20/600	20/800	5	0	N32	okuyamıyor	51,404	21,248
10	75	6	20/320	20/1200	20/250	20/400	10	10	N16	N16	20,255	30,227
11	79	12	20/200	20/400	20/200	20/600	4	9	N32	N32	13,721	13,115
12	63	19	20/200	20/400	20/200	20/200	45	40	N5	N8	13,763	26,413
13	67	6	20/250	20/600	20/60	20/1200	11	15	N8	N32	14,202	36,764
14	67	11	20/200	20/600	20/400	20/600	25	0	N25	okuyamıyor	9,704	9,437
15	70	9	20/100	20/400	20/60	20/600	30	5	N5	N32	7,533	19,556

**** Ç = çalışma grubu, K = kontrol grubu, GK = görme keskinliği**

Tablo 2 - Fotodinamik tedavi uygulanmış gözlerdeki ortalama skar alan boyutu ve hastalığın doğal seyrinde gelişmiş ortalama skar alan boyutunun karşılaştırılması



Tablo 3 - Fotodinamik tedavi uygulanmış gözlerdeki ortalama okuma hızı ve hastalığın doğal seyrinde gelişmiş ortalama okuma hızının karşılaştırılması



TARTIŞMA

Bilateral YBMD'ye sekonder olarak gelişen KNVM sonrası görülen diskiform skarların simetrik olduğu Lavin ve arkadaşları (1) tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar hangi gözün önce tutulduğunun skar genişlikleri arasında olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisi olmadığını da belirtmişlerdir (1). Bizim çalışmamızda hastalığa bağlı olarak diskiform skar gelişen gözler ile fotodinamik tedavi uygulanması sonrası diskiform skar gelişen gözler görme keskinliği, skar çapı ve alanı, yakın görme keskinliği ve yakın okuma hızı açısından karşılaştırıldı. Bu sayede fotodinamik tedavi uygulanmasının görme fonksiyonlarına etkisi değerlendirilmeye çalışıldı. Sonuçta fotodinamik tedavi sonucu diskiform skar gelişmiş gözlerde, kendi doğal seyrinde diskiform skar gelişmiş gözlere kıyasla hem görme keskinliği, hem de skar genişliği açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği saptandı. Görme keskinliği açısından yarar sağladığı belirtilen diğer çalışmaların sonuçları ile paralel bir sonuç elde edildi (64,65,66,67,68).

Son yirmi yıl boyunca yapılan araştırmalar, YBMD'nin özellikle bilateralite eğiliminde bir hastalık olduğunu, fakat iki gözde farklı zamanlarda farklı evrelerde bulunabileceğini göstermiştir (64). Birçok çalışmada genetik (10,19), sistemik (10,20) ve çevresel risk faktörlerinin (10,20) YBMD gelişimi ve sürecine ilişkisi araştırılmıştır. Şu ana kadar araştırılmış ve ortaya konulmuş risk faktörleri arasında iki göz arasındaki skar boyutunu etkileyebilecek tek faktör oküler kan akım farklılıklarıdır (22,23,24,25). Bu çalışmada, oküler kan akımı dışında skar oluşumunda asimetriye neden olabilecek bilinen tüm faktörler (genetik, sistemik, çevresel) aynı olgunun iki gözü karşılaştırılarak dışlanmıştır. Diskiform skar gelişimi öncesinde oküler kan akımlarının bilateral ölçülüp karşılaştırılmamış olması çalışmamızın eksikliğidir. Fakat olgular kliniğimize başvurdıklarında bir gözleri zaten diskiform skar geliştirmiş olduklarından oküler kan akımının skar gelişimi öncesi değerlendirilmesi söz konusu olamamıştır.

Daha önce YBMD'de lezyon simetrisi ile ilgili yapılan çalışmalarda simetri göstermesi beklenen kriterler; drusen tipi ve miktarı (67), RPE rüptürleri (69) ve diskiform skar gelişimidir (1). Ayrıca ilk gözde büyük bir diskiform skar saptanması ikinci gözde de muhtemelen büyük bir skar gelişeceğinin göstergesi olarak kabul edilir ve bu ikinci

gözlerin daha yakın takibi ve daha erken dönemde, daha radikal yöntemlerle tedavi edilmesi önerilir (70).

Araştırmamızdaki çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasındaki belirgin fark kontrol grubundaki gözlerin takibe alındıkları sırada zaten diskiform skar geliştirmiş olmaları nedeniyle beklenen bir sonuç idi ($p=0.003$).

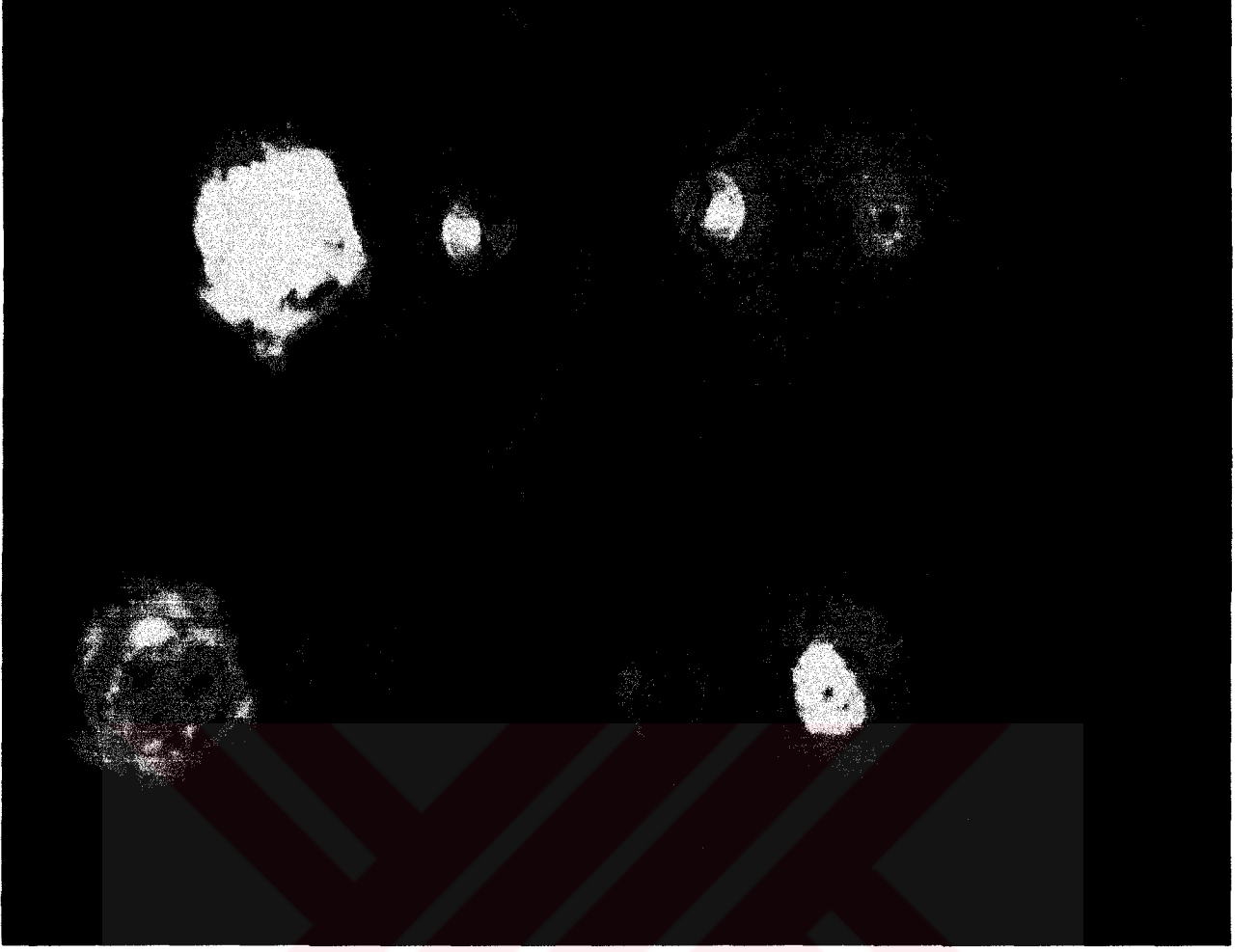
İki grup arasında izlem sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında ortaya çıkan çalışma grubu lehine istatistiksel farklılık ($p=0.04$) literatürde yer alan bir çok çalışma ile aynı doğrultudadır (64,65,71,72,73,74)(Menteş ve ark., TOD IIIVII. Ulusal Oftalmoloji Kongre Bülteni). Verteporfirin tedavisinin YBMD'li olguların hangisinde faydalı olacağı konusunda ilk lezyonun kompozisyonun kritik önem taşıdığı belirtilmiştir. TAP araştırmasının 12 aylık sonuçları Verteporfirin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda görsel ve anjiografik olarak daha üstün olmakla birlikte, özellikle başlangıçta çoğunlukla klasik tipte KNVM bulunan hastalarda daha faydalı olduğunu göstermiştir (55). TAP araştırması 24 aylık ikinci sonuçlarında da aynı verileri elde ettiklerini bildirmişlerdir (71). VIP (Verteporfirin in Photodynamic Therapy) çalışma grubunun 2. raporlarında ise okkült KNVM'lerde Verteporfirin tedavisinin belirgin bir şekilde orta ve ileri derecede görme kaybını engellediği tanımlanmıştır (72). TAP ve VIP çalışma gruplarının beraber sundukları ilk raporda lezyon tipi ne olursa olsun Verteporfirin ile tedavi edilmiş olan gruplarda görme keskinliğinde kontrollere göre daha az düşüş saptandığı bildirilmiştir (56). Fakat görme keskinliği ele alındığında predominant klasik lezyonlardaki başarı en yüksek bulunmuşken, minimal klasik lezyonlarda ise en düşük olarak saptanmıştır (56). Ayrıca, daha küçük lezyonu olan olguların daha büyük lezyonu olan olgulara göre ve başlangıçta daha kötü görme keskinliği olan olguların da daha iyi görme keskinliği olan olgulara göre fotodinamik tedaviden daha fazla yarar sağladıkları bildirilmiştir (56). Axer-Siegel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise VIP çalışması 2. raporundaki sonuçlarla ters düşmek üzere başlangıç ve sonuç görme keskinlikleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişler ve başlangıç lezyon çapının büyük olmasının sonuç görme keskinliğini negatif yönde etkilediğini bildirmişlerdir (73). Japonya'dan yapılan bir başka çalışmada da fotodinamik tedavi sonrasında kontrol gruplarına göre daha iyi görme keskinlikleri elde edildiği yayınlanmıştır (74). Riusala ve arkadaşları da lezyon ilk saptandığında büyük ise sonuç skar boyutunun da büyük olacağını saptamışlardır (75). Araştırmacılar büyük başlangıç lezyonu olan olgularda KNVM

oluşumu için uyarının daha fazla olduğu ve sonuçta da daha büyük boyutlu, daha agresif bir skara neden olduğu çıkarımında bulunmuşlardır. Ayrıca KNVM oluşumu için aşırı uyarı olduğundan, çok kısa bir süre içinde lezyonun genişlediğini ve tanı konulduğu anda lezyonun büyük boyutlu olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar bilateral lezyonu olan olgularda da KNVM oluşumu için daha abartılı bir uyarı olması nedeniyle, bilateral tutulumlu olguların unilateral tutulumlu olgulara göre daha geniş bir skarla sonlandığını da iddia etmişlerdir. Bilateral lezyonu olan olgularda izlem sürecinde de daha fazla fibrozis gözlemlendiğini, bu agresif ve hızlı gidişin muhtemelen bilateral eksudatif YBMD'li olguların bu hastalık için genetik olarak yatkınlığını gösterdiğini vurgulamışlardır (75). Bunun yanı sıra okkült lezyonların izlem sürecinde daha geniş diskiform skarlara dönüştüğünü saptamışlardır (75). Fakat bu bulgu MPS grubunun okkült lezyonların daha iyi görme keskinliği ile sonlandığı ve daha iyi prognozlu olduğunu bildirdikleri 3 yıllık izlem sonucu ile ters düşmektedir (76). Okkült olan lezyonların daha kötü prognozlu ve görme keskinliğini daha fazla düşürücü nitelikte olduğunu bildiren VIP ve TAP çalışmalarıyla ise benzer sonuçlar bildirmişlerdir (64,72).

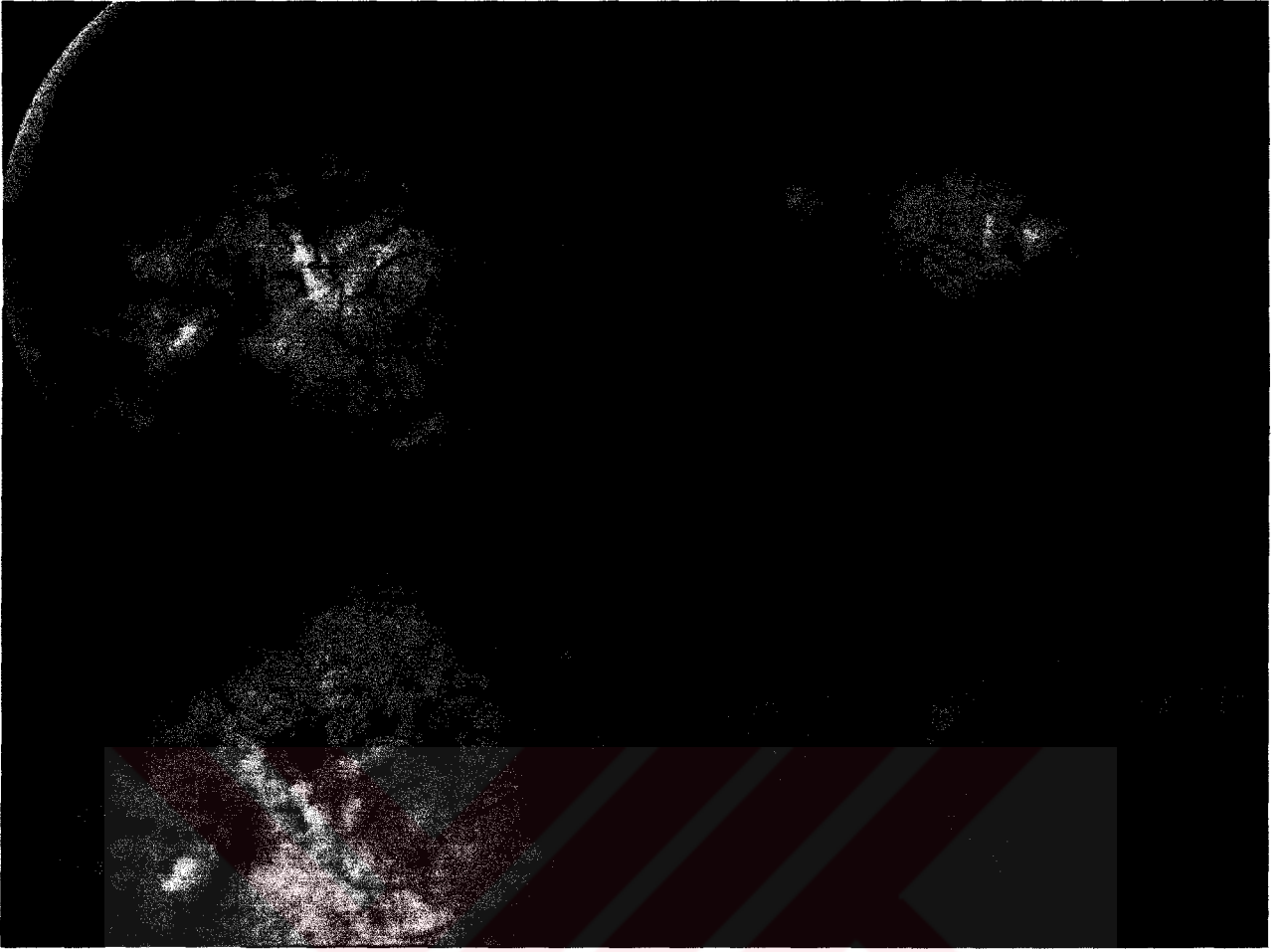
Çalışmamızda çalışma grubundaki olguların hem fotodinamik tedavi öncesi, hem de fotodinamik tedavi sonucunda diskiform skar geliştikten sonraki son muayenelerindeki kontrast duyarlılık değerleri mevcut olmasına rağmen, kontrol grubundaki olguların çoğunun takibe alındığında skar olarak değerlendirilerek kontrast duyarlılıklarına bakılmamış olması nedeniyle kontrast duyarlılık değerleri veri olarak elde edilemedi. Bu nedenle iki grup arasındaki kontrast duyarlılık değişimlerini karşılaştıramadık. Bununla birlikte çoğu çalışmada fotodinamik tedavinin kontrast duyarlılıklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (55,56,58,77). Dahası TAP grubuna ait bir çalışma, bazı lezyon tiplerinde görme keskinliğinde artış saptanmasa da kontrast duyarlılıkta mutlak bir artış bildirmektedir (77). Görme keskinliği, uzaysal rezolüsyon becerisinin bir ön değerlendirmesini temsil etmektedir (78). Görme fonksiyonu ele alındığında, görme keskinliğinin görme fonksiyonunun sadece bir ayağı olduğu, kontrast duyarlılık, renk görme, görme alanı ve hareket tespitin de görme fonksiyonunun birer parçası olduğu bilinmektedir (78). Bu nedenle kontrast duyarlılıkta tek başına bir artış sağlanması dahi YBMD'li hastaların görme kalitesinde ve buna bağlı olarak da yaşam kalitesinde iyileşmeye yardımcı olacaktır. Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma bir hastanın iyi gören gözünde KNVM bulunduğunda fotodinamik tedavi uygulanmasının yaşam kalitesini % 7.8 - % 10.7 oranında arttırdığı bildirilmiştir (79).

Skar alanları karşılaştırıldığında kontrol grubumuzdaki diskiform skarların, çalışma grubumuzdaki diskiform skarlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş olduğu saptandı ($p=0.041$) (Resim 2, Resim 3). Literatürde fotodinamik tedavi sonrası skar büyüklüklerini karşılaştırmış bir çalışmaya rastlanmadı. Bununla beraber YBMD’de gelişen diskiform skatrisin büyüklüğünün görme keskinliğine, özellikle de yakın görme keskinliğine büyük oranda etki ettiği bilinmektedir. Skar genişliği arttıkça skotom da buna paralel olarak artar ve santral görme daha çok etkilenir. Skotom genişliği de hem yakın hem de uzak görme keskinliği üzerine etkilidir (80,81,82,83). Yapılan çalışmalarda fovea ile sağlam retina dokusu arasındaki uzaklık arttıkça görsel fonksiyonda da o oranda azalma meydana geldiği saptanmıştır (81). Çalışmamızın bu konudaki eksikliği olgulara ait skotom genişliğinin saptanamamış olmasıdır. Olgularda diskiform skar gelişmiş olduğundan ve görme keskinlikleri düşük olduğundan görme alanı uygulanamadı. Bunun yerine olgulardan Amsler-grid kartları üzerinde skotomlarını çizmeleri istendi. Fakat olgular muhtemelen mevcut skarları ve ileri yaşları nedeniyle koopere olamadılar. Olguların Amsler-grid kartları üzerine işaretledikleri skotomlar skar görünüşleri ve klinikleri ile ilişkilendirilemediğinden değerlendirmeye alınmadı. Dolayısıyla olgulardaki skotom büyüklüğü konusunda sağlıklı bir fikir edinilemedi.

YBMD’de yakın okuma hızı genel olarak oldukça etkilenmiştir, fakat bazı çalışmalar eksantrik fiksasyon ile yakın okuma alıştırmalarının ve cümleleri tamamlayabilme öğretisinin sayesinde yakın okuma hızlarının artırılabilceğini bildirmektedirler (83,84,85). Çalışmamızda olguların yakın görme keskinlikleri ve yakın okuma hızları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Skar alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiş olmasına rağmen, yakın görme keskinliği ve yakın okuma hızları arasında belirgin bir istatistiksel fark saptanamaması bir mekanizmaya oturtulamadı. Ergun ve arkadaşlarının skotom büyüklüğü, yakın okuma keskinliği ve yakın okuma hızını karşılaştıran çalışmalarında, hem yakın okuma keskinliğinin, hem de yakın okuma hızının skotom büyüklüğü ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (83). Muhtemelen çalışmamızdaki olguların her iki gözleri için aynı puntodaki harflerle değil de, her iki gözlerinin okuyabildikleri en küçük punto ile değerlendirilmeleri nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi.



Resim 2 - Sağ gözde YBMD doğal seyrinde gelişen skarın red-free ve FA görüntüsü, sol gözde fotodinamik tedavi sonrasında gelişen skarın red-free ve FA görüntüsü



Resim 3 – Sağ gözde YBMD doğal seyrinde gelişen skarın red-free ve FA görüntüsü, sol gözde fotodinamik tedavi sonrasında gelişen skarın red-free ve FA görüntüsü

Çalışmamızın eksiklikleri; olguların oküler kan akımlarının çalışma öncesinde değerlendirilememiş olması, olguların kontrast duyarlılıklarının karşılaştırılamamış olması, çalışmamızın retrospektif olması ve yeterli sayıda olgu içermemesidir.

KNVM ve yara iyileşmesi hücresel seviyede su götürmez bir şekilde benzerlikler içermektedir. Eğer KNVM gerçekten yara iyileşmesi mekanizması sonucu gelişmekte ise bu durumda KNVM'nin tedavisinde sadece anjiogenezi önleyen tedaviler değil, daha farklı tedaviler de etkili olacaktır. Hatta bazı görüşlere göre KNVM'de anjiogenezisi önleyen tedaviler kullanılması yara iyileşmesi durumunu tamir cevabını engelleyerek daha da uzatabilir. Sonuçta, fotoreseptörleri irreversibl olarak hasarlayan skarlaşma cevabı bazı farklı tedavi yaklaşımları sayesinde değiştirilebilir ve bu sayede fotoreseptörler kısmen hatta tamamen kurtarabilir. Bu koruma, inflamatuvar cevap ve RPE ya da fibroblastların farklılaştırılması ile de elde edilebilir. Bunlara ek olarak yara iyileşmesinin geç dönemlerinde meydana gelen perisitler ile kan damar oluşumu sağlanması, vasküler yeniden yapılanma ve KNVM'nin anjiogenezi engelleyen tedavilere yanıt verip vermeyeceği gibi değişiklikler de KNVM'nin matürasyon derecesi ile ilişkilidir. Dahası, tedavi yaklaşımlarını belirlemede etkili olabilecek bir şekilde KNVM'de EPC'lerin varlığı gösterilmiştir. Gelecekte damar gelişiminin yeniden yapılanması ve matürasyonunun daha iyi araştırılıp anlaşılması KNVM'nin vasküler tedavisi yanı sıra yeni non-endotelyal yaklaşımların da kullanıma girmesine olanak sağlayacaktır. Fakat şu an için, YBMD'ye sekonder gelişen KNVM'lerin tedavisinde elimizde mevcut bulunan tedavilerden en popüler ve umut vaat edici olanı fotodinamik tedavidir.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, Verteporfinle yapılan fotodinamik tedavinin YBMD'ye sekonder KNVM gelişmiş olgularda uygulanmasının, herhangi bir tedavi yapılmaksızın kendi seyrinde diskiform skar gelişmiş olan olgulara göre daha iyi görme keskinliği sağlanmasına ve daha küçük diskiform skar gelişimine yardımcı olduğu gözlemlendi. Skar büyüklüğünün skotom genişliği ile doğru orantılı olduğu ve geniş skotomların da yakın okuma ve ekzantrik periferik görme ile ters orantılı olduğu göz önüne alındığında, fotodinamik tedavinin görme fonksiyonunun kısmen de olsa korunması yoluyla yaşam kalitesinde yadsınamayacak bir iyilik sağlayacağı açıktır.

ÖZET

Bu çalışmada bilateral görülme sıklığı oldukça yüksek olan eksudatif makula dejeneresanslı olgular arasından, aynı hastada hastalığın doğal seyri sonucunda diskiform skar gelişmiş gözler ile fotodinamik tedavi uygulanması sonucu diskiform skar gelişen gözlerin, uzak ve yakın görme keskinliği, skar boyutu, yakın okuma hızları karşılaştırıldı ve fotodinamik tedavinin etkinliği ve gerekliliği konusunda genel bir fikir edinmek amaçlandı.

Dahil edilen olguların her iki gözlerinin de daha önce ambliyopi, dejeneratif miyopi veya YBMD dışında başka bir retina hastalığı gibi görme keskinliğini azaltan hastalık ya da komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü olmamasına özen gösterildi. YBMD'ye sekonder KNVM nedeniyle herhangi başka bir tedavi (laser fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, intravitreal ilaç enjeksiyonu v.b.) uygulanmış olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Bir gözüne fotodinamik tedavi uygulanmış olup izlemlerinde diskiform skar gelişimi saptanan, diğer gözünde ise spontan diskiform skar gelişmiş olan toplam 15 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların 12'si (%80) erkek, 3'ü (%20) ise kadın idi. Ortalama yaş 72.27 ± 10.33 yıl (54-90 yıl), ortalama takip süresi 16.27 ± 6.53 ay (5-32 ay) idi. Çalışma grubu 15 olgunun fotodinamik tedavi uygulanan 15 gözünden oluşurken, kontrol grubu ise aynı 15 olgunun ilk görüldüğünde skar olarak değerlendirilen ve bu nedenle herhangi bir tedavi uygulanmayan diğer 15 gözleri olarak belirlendi.

Tüm olguların fotodinamik tedavi sonucu skar gelişimi sonrasındaki son kontrollerinde saptanan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşelleri ile, biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri not edildi. Çekilmiş floresein anjiyografi görüntüleri üzerinden en uzun skar çapları ve skar alanları Topcon image net ile hesaplanarak tespit edildi. Tüm olgulara yakın okuma için az görenlere yardım seti ile yakın görme muayenesi yapıldı ve yakın okuma için gözlük reçete edildi. Olguların yakın gözlüğü ile yakın eşelinde okuyabildiği sıra her iki gözleri için ayrı ayrı tespit edildi. Her olguya okuyabildiği büyüklükteki harflerden oluşmuş özel metinler 2.5 büyütme (+10 D) tashih ile okutularak yakın okuma hızları her iki göz için ayrı ayrı değerlendirildi.

Her olgunun iki gözü kendi aralarında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bulunan sonucun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı “p” değerleri ile ifade edildi.

Çalışma grubundaki gözlerin fotodinamik tedavi uygulanmadan hemen önceki muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşelinde ortalama 0.12 ± 2.8 standart sıra ($0.05-0.32$ standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama $0.93 \log\text{MAR} \pm 2.8$ standart sıra olarak belirlendi. Kontrol grubundaki gözlerin ilk muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ise ETDRS eşelinde ortalama 0.05 ± 3.1 standart sıra ($0.02-0.20$ standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama $1.3 \log\text{MAR} \pm 3.1$ standart sıra idi. Her iki grubun ilk muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında fark çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0.003$).

Çalışma grubundaki gözlerin izlem süreci sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ETDRS eşeline göre ortalama 0.08 ± 3 standart sıra ($0.03-0.25$ standart sıra), logMAR eşdeğeri olarak ise ortalama $1.1 \log\text{MAR} \pm 3$ standart sıra olarak bulundu. Kontrol grubundaki gözlerin izlem sürecinin sonunda değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ise ETDRS eşeline göre ortalama 0.04 ± 2.9 standart sıra ($0.02-0.13$ standart sıra), logMAR eşdeğeri ise ortalama $1.33 \log\text{MAR} \pm 2.9$ standart sıra olarak saptandı. İki grubun sonuç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında çalışma grubu lehine istatistiksel olarak bulunan fark anlamlı idi ($p=0.04$).

Her iki grubun izlem sonundaki en uzun skar çapları ve skar alanları da ölçülerek karşılaştırıldı. Çalışma grubunda saptanan en uzun skar çapları ortalaması 5.37 ± 1.74 mikrometre ($3.47-9.44$ mikrometre), kontrol grubunda saptanan en uzun skar çapları ortalaması ise 6.04 ± 1.81 mikrometre ($2.99-9.82$ mikrometre) olarak belirlendi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.078$). Çalışma grubunda saptanan diskiform skar alanı ortalaması 16.76 ± 11.27 mikrometrekare ($7.12-51.40$ mikrometrekare), kontrol grubunda saptanan diskiform skar alanı ortalaması ise 22.38 ± 14.07 mikrometrekare ($14.77-61.84$ mikrometrekare) olarak izlendi. İki grup arasındaki diskiform skar alanları arasındaki fark çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p=0.041$).

Her iki grubun 2.5 büyütme mercek ile yakından okuyabildikleri maksimum punto büyüklükleri, her iki gözüyle de yakından okuyabilen 12 hasta üzerinden karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenirken ($p=0.498$), iki grubun okuma hızları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.472$).

Sonuçta fotodinamik tedavi sonucu diskiform skar gelişmiş gözlerde, spontan diskiform skar gelişmiş gözlere kıyasla hem görme keskinliği, hem de skar genişliği açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği saptandı. Skar büyüklüğünün skotom genişliği ile doğru orantılı olduğu ve geniş skotomların da yakın okuma ve ekzantrik periferik görme ile ters orantılı olduğu göz önüne alındığında, fotodinamik tedavi görme fonksiyonunun kısmen de olsa korunması yoluyla yaşam kalitesinde göz ardı edilemeyecek bir iyilik sağladığı sonucuna varıldı.



Kaynaklar

- 1) Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ. Symmetry of disciform scars in bilateral age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1991; 75(3): 133-36.
- 2) Bergnik GJ, Hoyng CB, Van Der Maazen RW, Deutman AF, Van Daal. Visual acuity and scar size in eyes with age-related subfoveal choroidal neovascular lesions, 30 months after radiation therapy. *Doc Ophthalmol* 1996; 92: 61-75.
- 3) Duane's Clinical Ophthalmology, On CD-ROM. 2002 Edition For Macintosh and Windows.
- 4) Gitter KA. Age-related macular degeneration. In: Yannuzzi LA eds. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989: 15-25.
- 5) Sven Erik GN, Staffan PS, Ulf W, Ulf TB. Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Documenta Ophthalmologica* 2003; 106: 13-6.
- 6) Algreve PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 136-143.
- 7) Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. In: *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 310-36.
- 8) Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
- 9) Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in Iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 379-85.
- 10) Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 845-54.
- 11) Akbatur H, Şengün A. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. İstanbul: Proplast Yayınevi, 1998: 1-8.
- 12) Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996; 103: 871-7.

- 13) Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age-related maculopathy lesions in a population. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 743-7.
- 14) Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 7-21.
- 15) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224-32.
- 16) Vinding T. Occurrence of drusen, pigmentary changes and exudative changes in the macula with reference to age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 410-4.
- 17) Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 1359-63.
- 18) Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1646-51.
- 19) Yoshida A, Yoshida M, Yoshida S, Shiose S, Hiroishi G, Ishibashi T. Familial cases with age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 290-5.
- 20) Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(3): 486-95.
- 21) Blumenkranz MS, Russell SR, Robey NG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 552-557.
- 22) Ciulla TA, Haris A, Martin BJ. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand* 2001; 79: 108-115.
- 23) Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(3): 531-533.
- 24) Mori F. The role of choroidal haemodynamic abnormalities in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(12): 1399-1400.
- 25) Uretmen O, Akkin C, Erakgun T, Killi R. Color Doppler imaging of choroidal circulation in patients with asymmetric age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2003; 217(2):137-42.

- 26) Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1728-37.
- 27) Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 785-92.
- 28) Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 506-13.
- 29) Chaine G, Hullo A, Sahel J et al. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 996-1002.
- 30) Piemici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 38-46.
- 31) Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 741-47.
- 32) Kim SY, Sadda S, Pearlman J, Humayun S, De Juan E, Melia BM, Green WR. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina* 2002; 22: 471-477.
- 33) Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977; 75: 180-254.
- 34) Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1236-1249. (Abstract)
- 35) Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P, Capone A, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised sub-retinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 464-472.
- 36) Grossniklaus HE, Green WR for the Submacular Surgery Trials Research Group. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically excised choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(6): 745-749.
- 37) Kent D, Sheridan C. Choroidal neovascularization: a wound healing perspective. *Molecular Vision* 2003; 9: 747-755.

- 38) Hart PM, Archer DB, Chakravarthy U. Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 562-568.
- 39) Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 134-46.
- 40) The Canadian Ophthalmology Study Group. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 181-5.
- 41) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-31.
- 42) Jalkh AE, Avila MP, Trempe CL, McMeel W, Schepens CL. Choroidal neovascularisation in fellow eyes of patients with advanced senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1194-1197.
- 43) Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, Hunyor AB, McKay D, Kearns M, et al. Treatment of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with interferon α 2a and α 2b. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 759-765.
- 44) Ciardella AP, Donsoff IM, Guyer DR, Adamis A, Yannuzzi LA. Antiangiogenesis agents. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15(4):453-458. (Abstract)
- 45) Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(3):211-20.
- 46) Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: results of follow up in a non-randomised study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 1046-1050.
- 47) Bellmann C, Unnebrink K, Rubin GS, Miller D, Holz FG. Visual acuity and contrast sensitivity in patients with neovascular age related macular degeneration; Results from the radiation therapy for age-related macular degeneration. Graefe's *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 968-974.
- 48) Rosen P. Current AMD therapy, from theory to practice. *Eurotimes* 2004; 9(7):6-7.
- 49) Soubrane G, Souied E, Haddad W, Razavi S, Roquet W, Coscas G. Alternative therapies for choroidal neovessels resulting from age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol.* 2003; 26(8): 876-878. (Abstract)

- 50) Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003; 31(5): 376-391.
- 51) D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003; 110(12): 2372-2383.
- 52) Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization: A review. *Retina* 2002; 22: 391-405.
- 53) Visudyne Product Monograph 2001, Chapter 3: Visudyne therapy – a selective approach: 23-7.
- 54) VAM Study Writing Committee. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients. *Retina* 2004; 24: 512-520.
- 55) 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: 195-214.
- 56) Schnurrbusch UE, Welt K, Horn LC, Wiedemann P, Wolf S. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1086-9.
- 57) Kramer M, Miller JW, Michaud N et al. Liposomal Benzoporphirin derivative Verteporfin photodynamic therapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 427-38.
- 58) Reinke M, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology* 1999; 106: 1915-23.
- 59) 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.
- 60) Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with Verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1177-87.

- 61) Moshfeghi DM, Kaiser PK, Grossniklaus HE, Sternberg P, Sears JE, Johnson MW, Ratliff N, Branco A, Blumenkranz NS, Lewis H. Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with Verteporfin ocular photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 343-350.
- 62) Grisanti S, Tatar O, Canbek S, Lafaut BA, Gelisken F, Inhoffen W, Szurman P, Aisenbrey S, Oficjalska-Mlynczak J, Bartz-Schmidt KU. Immunohistopathologic evaluation of choroidal neovascular membranes following Verteporfin-photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 914-923.
- 63) Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 566-576.
- 64) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials- TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-45.
- 65) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without Verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report No:1. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 407-418.
- 66) Axer-Siegel R, Ehrlich R, Yassur Y, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Benjamini Y, Weinberger D. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in a clinical setting: visual results and angiographic patterns. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 258-264.
- 67) Landy J, Brown GC. Update on photodynamic therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 163- 168.
- 68) Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Klasik koroid neovaskülerizasyonlu ve gizli koroid neovaskülerizasyonlu yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularındaki fotodinamik tedavi uygulamasının 12 aylık takip sonuçları. *Retina-Vitreus* 2003; 11(1): 13-18.
- 69) Coffrey AJH, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in post-mortem eyes. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 164-171.
- 70) Chuang E, Bird AC. Bilaterality of tears of retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 918-920.

- 71) Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin. Two year results of 2 randomized clinical trial- TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001; 119: 198-207.
- 72) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization- Verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541-560.
- 73) Axer-Siegel R, Ehrlich R, Yassur Y, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Benjamini Y, Weinberger D. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration in a clinical setting: visual results and angiographic patterns. Am J Ophthalmol 2004; 137: 258-264.
- 74) The Japanese Age-related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Japanese age related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with Verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2003; 136: 1049-1061.
- 75) Riusala AM, Immonen IJR. Predictors of structural findings in old disciform lesions. Am J Ophthalmol 2004; 138: 245-253.
- 76) Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1996; 114: 400-412.
- 77) Rubin GS, Bressler NM, The Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Effects of Verteporfin therapy on contrast sensitivity: Results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation- TAP report No.4. Retina 2002; 22: 536-544.
- 78) Kanski JJ. Şaşılık. In: Klinik Oftalmoloji. Çeviri Editörü: Kadri Mustafa Orağlı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 515-550.
- 79) Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal

- neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108: 2051-2059.
- 80) Lane SS, Kuppermann BD, Fine IH, Hamill MB, Gordon JF, Chuck RS, Hoffman RS, Packer M, Koch DD. A prospective multicenter clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the implantable miniature telescope. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(6): 993-1001.
- 81) Doris N, Hart PM, Chakravarthy U, McClelland J, Stevenson M, Hudson C, Jackson J. Relation between macular morphology and visual function in patients with choroidal neovascularisation of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(2): 184-188.
- 82) McClure ME, Hart PM, Jackson AJ, et al. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 244-250.
- 83) Ergun E, Maar N, Radner W, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U, Stur M. Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110: 65-69.
- 84) Fine EM, Hazel CA, Petre KL, Rubin GS. Are the benefits of sentence context different in central and peripheral vision? *Optom Vis Sci* 1999; 76: 764-769. (Abstract)
- 85) Nilsson UL, Frenesson C, Nilsson SE. Location and stability of a newly established eccentric retinal locus suitable for reading, achieved through training of patients with a dense central scotoma. *Optom Vis Sci* 1998; 75: 873-878. (Abstract)