

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNDAKİ KOROID
NEOVASKÜLARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE
FOTODİNAMİK TEDAVİ VE İNTRAVİTREAL PEGAPTANİB
UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel BOSTANCIOĞLU

ANKARA

2008

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNDAKİ KOROID
NEOVASKÜLARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE
FOTODİNAMİK TEDAVİ VE İNTRAVİTREAL PEGAPTANİB
UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel BOSTANCIOĞLU

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Bora ELDEM

Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

ANKARA

2008

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesi sűrecinde ve her aőamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora ELDEM'e ve Sayın Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR'a, çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Arő.Gör. Jale KARAKAYA'ya teőekkűr ederim.

ÖZET

Bostancıoğlu S., Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde fotodinamik tedavi ve intravitreal pegaptanib uygulamasının karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008. Bu çalışmada amaç, eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil olarak gelişen koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde fotodinamik tedavi ve intravitreal pegaptanib uygulamaları etkinliğinin karşılaştırılması idi. Nisan 2005- Eylül 2008 arasında kliniğimizde eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle değerlendirilen, fotodinamik tedavi (FDT) ve/ veya intravitreal pegaptanib uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilerek başlangıçta ve FDT grubunda 3 ayda, pegaptanib grubunda 6 haftada bir ETDRS eşeli ile görme keskinlikleri ölçüldü, optik koherans tomografi yapıldı, gerektiğinde fundus floresein anjiografi uygulandı. FDT ve pegaptanib'in kombine edildiği gözlere FDT sonrası 16 saat içinde intravitreal pegaptanib uygulandı. 44 göze FDT, 33 göze intravitreal pegaptanib ve 11 göze her iki tedavi kombine edilerek uygulandı. Ortalama izlem süresi FDT grubunda 11.1 ay, pegaptanib grubunda 8.77 ay, kombine grupta 3.45 aydı. FDT grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre görme düzeyinde azalma saptandı (p= 0,009). Diğer iki grupta tedavi öncesi ve sonrası görme düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. İzlem süresince FDT grubunda 2 gözde, pegaptanib grubunda 3 gözde görme keskinliğinde başlangıca göre en az 15 harf artma, FDT grubunda 10 gözde, intravitreal pegaptanib grubunda 2 gözde başlangıca göre en az 15 harf azalma saptandı. Kombine grupta 1 gözde görme keskinliğinde başlangıca göre en az 15 harf artma, 3 gözde başlangıca göre en az 15 harf azalma saptandı. Üçüncü ve altıncı aylarda görme keskinliği korunan hastaların oranı FDT ve pegaptanib gruplarında farklı değildi. Üçüncü ayda görme keskinliği korunan hastaların oranı kombine grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Fotodinamik tedavi ya da intravitreal pegaptanib uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. Çalışmamızda fotodinamik tedavinin de intravitreal pegaptanib uygulamasının da eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonlarındaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde etkili olduğunu ve bu çalışma grubunda her iki tedavinin sonuçlarının benzer olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroidal neovaskülarizasyon, pegaptanib, fotodinamik tedavi

ABSTRACT

Bostancioğlu S, Comparison of photodynamic therapy and intravitreal pegaptanib for the treatment of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2008. The aim of this study was to compare the efficacy of photodynamic therapy (PDT) and intravitreal pegaptanib for the treatment of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration. The study group consisted of patients with exudative age related macular degeneration, attended to our clinic between April 2005 and September 2008 and were treated with PDT and/or intravitreal pegaptanib. For all patients, visual acuity evaluation with ETDRS chart, optical coherence tomography and when needed fundus fluorescein angiography was performed at the beginning, and repeated for every 3 months in PDT group and every 6 weeks in intravitreal pegaptanib group. In combination therapy group, pegaptanib was injected intravitreally within 16 hours after PDT. Forty four eyes were treated with PDT, 33 with intravitreal pegaptanib and 11 with combination of both. Mean follow up was 11.1 months for PDT group, 8.77 months for pegaptanib group, and 3.45 months for combination group. Mean visual acuity after the treatment decreased significantly for the PDT group ($p=0,009$) and remained unchanged for the other two groups. Visual acuity levels of 2 eyes in PDT group and 3 eyes in pegaptanib group increased for at least 15 letters during follow up. Visual acuity of 10 eyes in PDT group and 2 eyes in pegaptanib group decreased at least 15 letters during follow up. In combination group, visual acuity of 1 eye increased for at least 15 letters, and visual acuity of 3 eyes decreased for at least 15 letters. Similar percentages of patients with preserved vision were found in PDT and pegaptanib groups for 3rd and 6th months. The percentage of patients with preserved vision was significantly lower in combination group than the other two groups for the 3rd month. No complications related to PDT or intravitreal pegaptanib application were observed. We found that both PDT and intravitreal pegaptanib were effective for the treatment of choroidal neovascularization in exudative age related macular degeneration and the results of the two treatments were similar in this study group.

Key words: Age related macular degeneration, choroidal neovascularization, photodynamic therapy, pegaptanib

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji	3
2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri	3
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi	5
2.3.1 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillariste Yaşa Bağlı Değişiklikler.....	5
2.3.2 Yaşlanma ve Oksidatif Stres	6
2.3.3 Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler	6
2.3.4 Coğrafik Atrofi Gelişimi	7
2.3.5 YBMD Patogenezinde İmmün Faktörler	7
2.3.6 Koroidal Neovaskularizasyonun Biyolojik Temelleri	7
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler	9
2.5 Kuru Tip/Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	9
2.5.1 Drusen	10
2.5.2 RPE Değişiklikleri	10
2.5.3 Coğrafik Atrofi.....	10
2.6 Yaş/ Neovasküler/ Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	11
2.6.1 RPE Dekolmanı.....	11
2.6.2 Retina pigment epitel yırtığı.....	11
2.6.3 Koroidal neovaskularizasyon	12
2.6.4 Diskiform skar.....	12
2.7 YBMD' de Tanı Yöntemleri	13
2.7.1 Fundus Floresein Anjiografi	13

2.7.2 Optik Koherans Tomografi	13
2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	13
2.8.1 Non neovasküler YBMD’de tedavi.....	13
2.8.2 Neovasküler YBMD’de tedavi.....	14
2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon	14
2.8.2.2.Fotodinamik tedavi	14
2.8.2.3 Antianjiojenik tedavi.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR.....	33
KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ETDRS	‘Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study’
FDT	Fotodinamik Tedavi
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
KNV	Koroid Neovaskularizasyonu
NEI-VFQ	‘National Eye Institute-Visual Function Questionnaire’
OKT	Optik Koherens Tomografi
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
RPE	Retina Pigment Epiteli
TAP	‘Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy’
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP	‘Verteporfin in Photodynamic Therapy’
VIM	‘Verteporfin in Minimally Classic Choroidal Neovascularization’
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
AREDS	‘AgeRelated Eye Disease Study’
MMP	Matriks metalloproteinazları
DNA	Deoksiribonükleik asid
RNA	Ribonükleik asid
C	Kompleman
bFGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
IGF1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
TNFα	Tümör nekrozis faktör beta
TGFβ	Transforming büyüme faktörü beta
PEDF	Pigment epitel kökenli faktör

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. FDT grubunda 15 ay takibi olan 17 gözde görme düzeyinin değişimi	23
Şekil 4.2. FDT grubunda 15 ay takibi olan 17 gözde izlem boyunca ortalama görme düzeyleri.....	23
Şekil 4.3. İntravitreal pegaptanib uygulanan gözlere yapılan enjeksiyon sayısı.....	24
Şekil 4.4. Pegaptanib grubunda 30 hafta takibi olan 21 gözde görme düzeyinin değişimi.....	25
Şekil 4.5. Pegaptanib grubunda 30 hafta takibi olan 21 gözde izlem boyunca ortalama görme düzeyleri.....	25
Şekil 4.6. İkinci ve üçüncü gruplarda 6. haftada görme düzeyinde değişim.....	27
Şekil 4.7. Üç grupta 12. haftada görme düzeyinde değişim.	27
Şekil 4.8. Grup 1 ve Grup 2’de 24. haftada görme düzeyinde değişim.....	28
Şekil 4.9. Grup 1 ve Grup 2’de son vizitte görme düzeyinde değişim.....	28

TABLULAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların izlem süreleri.....	20
Tablo 4.2. Lezyon tiplerinin gruplara göre dağılımı.....	21
Tablo 4.3. Diğer gözde YBMD bulguları.....	21
Tablo 4.4. FFA’da en geniş lezyon çapları.....	22
Tablo 4.5. FDT grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim.....	22
Tablo 4.6. Pegaptanib grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim..	24
Tablo 4.7. Kombine grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim.....	26

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en yaygın sebebidir (1). Prevalansı, 75 yaş üstünde % 28 olarak bildirilmiştir (2). YBMD’de primer olarak etkilenen yapılar, koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE’dir.YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ve/veya retina pigment epiteli-koryokapillaris atrofisi ile karakterize kuru tip ve başta koroid neovaskülarizasyonu ile olmak üzere daha ciddi seyreden yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır. YBMD’de ciddi görme kaybı özellikle koroid neovaskülarizasyonundan, pigment epitel dekolmanından ve coğrafik atrofiden kaynaklanmaktadır.

YBMD için tanımlanmış pek çok risk faktörü arasında en önemlileri yaş ve sigara kullanımıdır (3,4). Ancak bunların dışında; ırk, cinsiyet, kırma kusuru, iris rengi, beslenme özellikleri, katarakt cerrahisi, alkol kullanımı, obesite, hipertansiyon, hormonal faktörler, inflamasyon, genetik ve ailevi özellikler de önemli etkenler arasında gösterilmiştir (5,6)

YBMD patogenezinde; koryokapillaris ve RPE hücrelerinde oksidatif hasar, RPE hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve buna bağı olarak ekstrasellüler birikintilerin artması, koryokapillarisdeki değişiklikler sonucu koroidal iskemi, bunlara bağı olarak inflamatuvar ve anjiyojenik mediatörlerin salınımı (Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1, angiotensin 2, pigment epitel kökenli büyüme faktörü, interlökinler, tümör nekroz faktör α gibi), sonuçta Bruch membranı hasarı ve koroidal neovaskülarizasyon gelişimi öne sürülmüştür (7,8).

YBMD’da bugüne kadar uygulanan tedavi seçenekleri arasında submaküler cerrahi, makula translokasyonu, argon laser fotokoagülasyon sayılabilir. Makula translokasyonu ve submaküler cerrahi, nüks ve komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle güncelliğini yitirmiştir (9,10.) Laser fotokoagülasyon, ekstrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir; ancak subfoveal lezyonlarda santral skotoma yol açabilecek kalıcı fotoreseptör hasarı olabilmektedir (11,12,13). Laser fotokoagülasyon sonrası, yüksek oranda nüks de görülebilmektedir. Subfoveal lezyonlarda retinaya hasarı minimal olan yeni tedavi

alternatifleri arasında verteporfin ile fotodinamik tedavi ve VEGF antagonisti ajanlar gelmektedir.

Verteporfin ile FDT, YBMD' a bağlı baskın klasik, subfoveal KNV'de birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Tedavi edilen grubun % 67'sinde , plasebo grubunun % 39 'unda ETDRS eşeline göre 15 harften az kayıp gözlenmiştir. Tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve birden fazla tedavi gerekebilmektedir (14). Klasik tip KNV'de FDT progresyonu yavaşlatmaktadır. Subfoveal lezyonlarda etkinliği bilinmekle beraber, jukstafoveal ve ekstrafoveal lezyonlarda da görme keskinliğinde kararlılık sağladığı gösterilmiştir (15).

VEGF, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu tetikleyen, damar geçirgenliğini artıran, vücuttaki pek çok fizyolojik ve patolojik damar gelişimi süreceinde görev alan bir moleküldür (16). Proliferatif retinopatilerde ve yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki neovasküler süreçte VEGF'in rolü bilinmektedir (16,17,18,19). VEGF inhibitörü ajanlar YBMD tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında pegaptanib sodyum, ranibizumab ve bevacizumab en sık kullanılan ajanlardır. Bizim çalışmamızda kullandığımız pegaptanib, VEGF' in 165 amino asidlik formuna bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engeller. 6 haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanan hastaların %70' inde bir yılda görme keskinliğinde stabilizasyon sağlandığı bildirilmiştir (20).

Çalışmamızdaki amacımız, fotodinamik tedavi, intravitreal pegaptanib uygulaması ve her iki tedavinin kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek; ayrıca üç gruptaki tedavi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü popülasyonda merkezi görme kaybının önde gelen sebebidir. Hastalık öncelikle koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. YBMD, kuru/ nonneovasküler ve yaş/ neovasküler/ eksudatif tip olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemioloji:

YBMD olgularının %80'i kuru tiptir. Kuru tip hastalığın ilerlemesiyle gelişen coğrafi atrofi, Kuzey Amerika'daki yasal körlüklerin %21'ini oluşturmaktadır (21). Hastalığın neden olduğu belirgin görme kaybı olan olguların %80'ine ise yaş tip neden olmaktadır. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Framingham çalışmasında YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş üzerinde ise %28 olarak bulunmuştur (21). Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstünde eksudatif makula dejenerasyonunun 5 yıllık insidansı %1.8, coğrafi atrofünün 5 yıllık insidansı ise %1.7 bulunmuştur (1).

2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri:

Yaş: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, yukarıda belirtildiği gibi, en önemli risk faktörü yaştır.

Cinsiyet: YBMD' de cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı konusunda çeşitli sonuçlar vardır. Framingham Çalışmasında, orta-ağır YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğu bulunmuştur (21). Beaver Dam çalışmasında Erken YBMD insidansının 75 yaş üstünde kadınlarda erkeklerden 2.2 kat sık olduğu görülmüştür (1).

İrk: Erken ve ileri YBMD'nin beyazlarda siyah ırka göre daha sık olduğu bildirilmiştir (23,24).

İris Rengi: Oküler melaninin ışığa bağlı oksidatif hasardan koruyucu olduğu düşünülmektedir (24).

Kırma Kusuru: Erken YBMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğuna dair bazı görüşler mevcuttur (25,26).

Katarakt Cerrahisi: Katarakt cerrahisinin neovasküler YBMD sıklığını artırdığı ileri sürülmektedir (6, 27). Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, kataraktöz lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Sigara: Sigara kullanımı ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır (3,4,21). Sigara kullanımının, trombosit kümelenmesini ve fibrinojen düzeyini artırdığı, oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna, plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (7). Sigara içen erkeklerde eksudatif YBMD gelişiminin içmeyenlere göre 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Antioksidanlar ve Beslenme: Antioksidan enzimler (Glutathion peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeaksantin), ayrıca selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementler fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonuna bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir ederler. AREDS çalışmasında vitamin C, vitamin E, beta karoten ve çinko alımının YBMD ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (28). AREDS'in 22 nolu raporunda ise karotenoidlerin, C ve E vitamininin hastalık ilerlemesine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (29). Aynı çalışmada lütein ve zeaksantin alımı ile YBMD gelişimi olasılığını azalttığı bildirilmiştir. RPE'de süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerin kofaktörü olan çinkonun desteğinin de erken ve geç YBMD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (30). Omega 3 yağ asitlerinin de YBMD patogenezinde koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Haftada en az iki kez balık tüketimi ileri YBMD riskini anlamlı olarak azaltmaktadır (31).

Kardiyovasküler Faktörler: Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir (32). Kardiyovasküler hastalık YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (33). Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur (34).

Hormonal Faktörler: Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi (35), arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır (36).

2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi:

2.3.1 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillariste Yaşa Bağlı Değişiklikler:

Genel olarak yaşlanan hücrede kümülatif oksidatif hasar, mitokondrial DNA delesyonları ve değişiklikleri, kontrolsüz protein degradasyonu, hücre hasarına yol açan serbest radikal ve ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumu gerçekleşir (37). Ekstrasellüler matriks kompozisyonu değişir, hücre-matriks adezyonunda bozukluklar olur (38,39). Yaşlanan fibroblastlar tarafından sentezlenen anormal fibronektin, tip 1 ve 2 kolajene daha az bağlanır.

a) RPE hücreleri:

Lipofuksin, çeşitli dokularda bulunan bir grup otofloresan lipid- protein birikintisidir. RPE hücrelerinde zamanla birikir. RPE'de lipofuksinin başlıca kaynağı, fotoreseptör dış segment metabolizmasının parçalanamayan ürünleridir. 80 yaşında bir gözde, RPE hücre sitoplazmasının %19'unu kaplar (40). Böylece, fonksiyonel sitoplazma azalır ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faaliyetin azalmasına neden olabilir (41,42).

b) Bruch Membranı:

Bruch membranı kalınlığı yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 μm 'den, 10.dekadda 4-6 μm 'ye ulaşır (43). Bu kalınlaşma, ekstrasellüler matriks üretiminde artış ve yıkımında azalmaya bağlıdır. Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve 9 birikir (44,45). Koryokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalma da, Bruch membranındaki atıkların temizlenmesini azaltır.

Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında Tip 1 kolajen artar (46,47,48,7). Proteinler arası çapraz bağlar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış olur. İleri glikozilasyon ürünleri birikerek makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Makula altı Bruch membranında kolajen dışı proteinler de artar (7). Orta yaştan sonra, Bruch membranında lipid birikmesi belirginleşir. Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının hidrolitik iletkenliği düşer (49,50). Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Bruch membranında

lipid birikimi en çok makulada olur. Bunun nedeni, fotoreseptör yoğunluğunun ve dış segment peroksidasyonunu en yoğun olarak makulada bulunması olabilir (7).

c) Koroidal Kan Akımı:

Koroid kalınlığı yaşla azalır. Ramrattan ve arkadaşları, koroidin doğumdaki 200 μ m'den, 90 yaşında 80 μ m'ye incelendiğini göstermişlerdir(43). Koryokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalır. Subfoveolar koroidal kan akımı azalır (51).

2.3.2 Yaşlanma ve Oksidatif Stres:

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutathion, vitamin C ve E düzeyleri azalır, lipid peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer, hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir (52,53). Reaktif oksijen ürünü üretimi irradyasyon, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı ile artar. Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın yüksek irradyasyona maruz kalması, lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur (54). Lipid peroksidasyonu en fazla makulada gerçekleşir (55). Serbest radikallere bağlı RPE hücre membranı lipid peroksidasyonu, membranda blebler oluşumuna ve bunların RPE altında bazal lamina depozit benzeri depozitler halinde birikmelerine yol açar (56).

2.3.3 Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler:

Bruch membranında yaşam boyu sitoplazmik materyaller birikir. Anormal ekstrasellüler materyal histolojik olarak 2 yerde birikir: RPE plazma membranı ve bazal membranı arasında (bazal lamina depozitler) ve RPE bazal membranı dışında, Bruch membranı kolajen liflerinin arasında (bazal lineer depozitler) (57). Bazal lineer depozitlerin fokal attenuasyonu klinikte yumuşak drusen olarak kendini gösterir (57,58). Drusen içinde pek çok molekül tanımlanmıştır. α 1 antitripsin, α 1 antikomotripsin, Alzheimer amiloid β , ileri glikozilasyon ürünleri, kolesterol esterleri, kompleman faktörleri, heparan sülfat, immünoglobulin hafif zincirleri, peroksidize lipidler, fosfolipidler bunlardan bir kısmıdır (7). Drusenin moleküler bileşenlerinin çoğu RPE, nöral retina, koroidal hücreler tarafından sentezlenir. Bunların bir kısmı aterosklerotik plaklarda da bulunur. Drusen içeriğinde inflamatuvar mediatörlerin de bulunması, RPE kökenli antijenlere karşı bir immün yanıtın drusen oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (7)

2.3.4 Coğrafi Atrofi Gelişimi:

İleri yaşla birlikte, koryokapillaris yoğunluğu azalır, koryokapiller endotel hasarına bağlı yapısal değişiklikler gerçekleşir. Kronik oksidatif stres, hücrel ihtiyaç maddelerinin karşılanamaması ve metabolik bozukluklar sonucu RPE hücreleri atrofiye uğrar, bunu VEGF ve diğer trofik faktörlerin azalması, sonuçta fotoreseptör kaybı izler (59,60). Coğrafi atrofi fovea yakınında başlar ancak ileri döneme kadar fovea merkezi korunur. KNV gelişen gözlerin 1/3'ünde coğrafi atrofi de bulunmaktadır (46,57).

2.3.5 YBMD Patogenezinde İmmün Faktörler:

Drusen yapısında Kompleman 5b-9 kompleksinin, C3a ve 5a'nın bulunması, RPE ve Bruch membranında C3a ve 5a'nın bulunması, alternatif kompleman yolunun YBMD patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (61,62). Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyen kompleman faktör H genindeki polimorfizmin YBMD gelişimi için risk olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (61,63). Fare KNV modellerinde C3, C5b-9 kompleksini biriktirdiği, bunun VEGF upregulasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (64,65). Farelerde C3a, C5a ve bunların reseptörlerinin inhibisyonu, KNV'da gerilemeye yol açmaktadır (64). Makrofajların KNV'da bulunduğu histolojik olarak gösterilmiş olmasına rağmen YBMD gelişiminde oynadıkları rol tam olarak aydınlatılamamıştır (61). Biriken ekstrasellüler atıkların ve oksidatif stres sonucu hasar gören hücrelerin antijenik uyarı oluşturduğu, buna karşı gelişen fizyolojik immün yanıtındaki değişikliklerin YBMD patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (62).

2.3.6 Koroidal Neovaskülarizasyonun Biyolojik Temelleri

Angiogenesis, antiangiogenik ve proangiogenik pek çok faktörün etkileşimi ile denetlenen kompleks bir süreçtir. KNV gelişimi, koryokapillaris kan akımında azalma ve rölatif koroidal iskemi, lipid metabolik ürünlerinin birikimi, Bruch membranındaki değişiklikler ve oksidatif stresin bu dengeyi proangiogenik faktörler lehine değiştirmesi ile tetiklenir. KNV gelişiminde rol alan angiogenesis stimülatörleri arasında VEGF, bFGF, IGF 1, angiopoietinler, interleükinler, TNF α sayılabilir. Başlıca angiogenesis inhibitörleri ise PEDF, TGF β , angiostatin, endostatin, doku metalloproteinaz inhibitörleridir (8).

VEGF: KNV gelişiminde rol alan angiogenetik faktörlerin en önemlisi VEGF'tir. VEGF, prenatal ve postnatal angiogenezde, ayrıca iskelet gelişiminde önemli rol oynayan bir glikoproteindir (16,17,66). İnsan vücudunda VEGF A,B,C,D,E ve plasental büyüme faktörü adında 6 izoformu bulunmaktadır. Bunlardan en önemli izoform olan VEGF A'nın ise 121,165, 189 ve 206 aminoasidik 4 formu bulunur (17). VEGF etkilerini hücre membranına bağlı 2 reseptör aracılığıyla yürütür. Bunlardan VEGF 2, VEGF'in angiogenik, mitojenik ve damar geçirgenliğini artırıcı özelliklerinden sorumlu iken; VEGF 1 ise VEGF'in diğer reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve düzenleyici rol üstlenir. VEGF indüksiyonu için en önemli stimulus hipoksidir. Hipoksi, VEGF mRNA ekspresyonunu endotel hücrelerinde, perisitlerde, RPE ve Müller hücrelerinde artırır (8). VEGF, endotelial mitozu ve sağkalımı indükler (67,68). Damar geçirgenliğini ve damarlarda fenestrasyonu artırır (69). Endotel hücre prekürsörlerinin kemik iliğinden ayrılarak farklılaşmasını sağlar (70). Endotel hücrelerinde ekstrasellüler matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazlarının ekspresyonunu artırır (71,72). VEGF vücutta pek çok patolojik neovaskülarizasyon sürecinde de görev alır. Çeşitli insan solid tümörlerinde ekspresyonu bildirilmiştir (18). Patolojik oküler neovaskülarizasyonda anahtar rol oynamaktadır (8,16,17,18,73). Maymun gözlerine intravitreal VEGF verildiğinde iriste ve retinada neovaskülarizasyon gelişmektedir (74,75). Vitreus VEGF düzeyi proliferatif diabetik retinopati ve iskemik santral retinal ven oklüzyonunda yükselmektedir (76). İskemik retinal hastalıklarda retina pigment epitelinden VEGF salınımı artmaktadır (77,78). KNV örneklerindeki RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (79,80). VEGF'in patolojik oküler neovaskülarizasyondaki majör formu VEGF165'tir (17,73).

bFGF (Temel fibroblast büyüme faktörü): KNV' de upregulasyonu gösterilmiştir (81). Proliferatif diabetik retinopatili gözlerde vitreus düzeyi artmaktadır (82).

Ekstrasellüler matriks ile ilişkili moleküller: Endotel hücrelerinin migrasyonu için fibronektin, laminin ve integrin reseptörlerinin etkileşimi gereklidir. Ayrıca ekstrasellüler matriksi yıkan matriks metalloproteinazların ve bunları inhibe eden doku metalloproteinaz inhibitörlerinin de angiogenezde rolü vardır.

IGF1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1): Farelerde normal retinal vaskülarizasyonun IGF1' e bağlı olduğu gösterilmekle beraber, KNV gelişimindeki rolü netleştirilememiştir (83)

Angiopoietinler: Damar gelişiminde görev alan “Tie” reseptörlerinin ligandlarıdır.

Interlökin 8: Endotel hücreleri için mitojen ve kemoatraktandır (8).

PDGF (Platelet kökenli büyüme faktörü): Potent bir mitojendir. Endotelial ekspresyonu hipoksi ile artar (8).

PEDF (Pigment epitel kökenli faktör): Retina pigment epitelinde yüksek miktarda eksprese edilir (84). Bilinen en güçlü angiogenez inhibitörüdür (8). Endotel hücre migrasyonunu engeller ve apoptozu indükler (85,86). Laserle indüklenen KNV modelinde PEDF gen transferinin koroidal neovaskülarizasyonu inhibe ettiği görülmüştür (87,88). VEGF'in aksine PEDF ekspresyonu yüksek oksijen basıncıyla artar, hipoksiyle azalır.

TGFβ (“Transforming” büyüme faktörü beta): Endotel ve perisit teması, TGFβ aktivasyonuna ve endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonuyla damar stabilizasyonuna neden olmaktadır (89,90).

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler:

YBMD' de belirtiler tipik olarak bulanık görme ve metamorfopsidir. Özellikle loş ortamlarda okuma güçlüğü görülür. Karanlık adaptasyonunda azalma olur. Şikayetler, ani görme kaybı olan bazı durumlar dışında, çoğunlukla yavaş gelişir. Neovasküler YBMD 'de görme kaybı daha hızlı ilerler.

2.5 Kuru Tip/Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu:

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularının %80'ini kuru tip oluşturmaktadır. Kuru tip YBMD, drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafi atrofi ile karakterizedir. 20'den az sayıda 63-124µm arası drusen varlığı veya pigment değişiklikleri erken YBMD olarak, 20'den fazla 63-124µm arası drusen varlığı veya en az bir tane 125µm drusen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafi atrofi varlığı orta evre YBMD olarak, makula merkezini tutan coğrafi atrofi varlığı ise ileri YBMD olarak sınıflandırılmıştır (95).

2.5.1 Drusen:

Bruch membranı ile RPE tabakası arasındaki hücre dışı birikintilerdir. Klinik olarak, retina altında sarı-beyaz kümeler olarak görülürler. Klinik olarak drusen, sert, yumuşak, regrese, kalsifik olarak sınıflandırılabilir.

Sert drusen: Genellikle tek bir sert drusenin büyüklüğü 63 μm 'nin altındadır. Keskin sınırlı, yuvarlak, sarı-beyaz birikintiler olarak görülürler. FFA'da erken ve orta venöz fazda hiperfloresan gözüdürler. Orta yaşı geçkin insanların %83'ünde görüldüğü bildirilmiştir (91). Koroid neovaskularizasyonu gelişimi için risk oluşturmaları kabul edilmektedir.

Yumuşak drusen: Sınırları belirsizdir, genellikle 63 μm 'den büyüktürler. 1000 μm 'den büyük yumuşak drusen, "drusenoid PED" adını alır. FFA'da geç ve hafif hiperfloresans gösterirler. Büyük yumuşak drusen, bazal lineer depozitlerle Bruch membranının kalınlaşmasını gösterir; bu depozitler plamadaki suda çözünen moleküllerin difüzyonu için bariyer oluştururlar, Bruch membranında lipidleşme sağlarlar ve RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kolajen tabakası arasında KNV'nin gelişebileceği potansiyel bir ayrılma düzlemi oluştururlar (92). 43-54 yaş arası bireylerin %0.6'sında, 75 yaş üzeri bireylerin ise %9'unda görüldüğü bildirilmiştir (93). Koroid neovaskularizasyonu gelişimi için risk oluşturmaktadırlar.

Retiküler psödodrusen: En çok üst temporal ark boyunca görülen, sarı-beyaz, sınırları belirgin olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen değildirler, koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. 40 yaş üstü prevalansı %0.7 olarak bulunmuştur. Retiküler psödodrusenli gözler, koroidal neovaskularizasyonu için risk taşırlar (94).

Gerileyen/Regrese Drusen: Drusen, üzerindeki RPE bozulduğunda, daha beyaz ve sert bir görünüm alır ve kalsifikasyon oluşur.

2.5.2 RPE Değişiklikleri:

Fokal RPE hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur. Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak drusen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (96).

2.5.3 Coğrafik Atrofi:

Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175 μm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yola açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval,

hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de mevcuttur. Atrofi genellikle, fovea çevresinde mikoretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve atnalı şekilde ilerler. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir (97). Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır (99, 98) ve bilateral olmaya meyillidir. Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda % 11 olarak bulunmuştur (100).

2.6 Yaş/ Neovasküler/ Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu:

Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, YBM ile ilişkili görme kayıplarının yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Neovasküler YBMD; koroidal neovaskülarizasyon, subretinal sıvı, makula ödemi, retinal, subretinal ya da RPE altı kanama, retinal ya da subretinal lipid eksudaları, RPE dekolmanı, RPE yırtığı, subretinal ya da retinal diskiform skar oluşumu ile karakterizedir (101). Ayrıca, nonnovasküler YBMD bulguları olan drusen, RPE atrofisi ya da fokal RPE değişiklikleri de görülebilir ya da görülmeyebilir.

2.6.1 RPE Dekolmanı: RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz mayi ya da drusen birikimiyle oluşur. Pigment epitel dekolmanı, altta yatan bir koroid neovaskülarizasyonun habercisi olabilir. Retina pigment epiteli dekolmanı, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir.

a) Fibrovasküler PED: Gizli KNV içinde tartışılmıştır (Sayfa 12).

b) Hemorajik PED: RPE altında kanamaya bağlı olarak koyulaşma ve elevasyonla karakterizedir. FFA'da floresansın maskelendiği görülür.

c) Seröz PED: RPE'de kubbe şeklinde ayrılmayla beraber FFA'da yoğun diffüz hiperfloresans ve göllenme ile karakterizedir.

d) Drusenoid PED: Geç fazda hafif boyanma vardır, sızıntı görülmez.

2.6.2 Retina pigment epitel yırtığı: Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da laser fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Seröz pigment epiteli dekolmanlarında % 10 sıklıkta gözlenmiştir. Yırtık, RPE'nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluştuktan sonra, serbest RPE

kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir. FFA'da, RPE'nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür. Bu parlak alanın kenarında RPE'nin kıvrılarak kendi üzerine katlandığı alan hipofloresandır.

2.6.3 Koroidal neovaskülarizasyon: Yaş tip YBMD'nin en tipik ve önemli lezyonudur. KNV, FFA bulgularına göre klasik ve gizli (okkült) olmak üzere iki gruba ayrılır (102).

Klasik KNV: FFA'da neovasküler membranın koroidal fazda hiperfloresans göstermeye başladığı görülür. Klasik membranın sınırları belirgindir, yeni damar ağının endotel bağlantıları gevşek olduğundan FFA ilerledikçe sızıntı artar ve lezyon sınırları belirsizleşir.

Gizli/okkült KNV: FFA'da kaynağı belli olmayan geç hiperfloresans ve/veya fibrovasküler PED olarak tanımlanmıştır.

FFA'da lezyonun en az %50'si klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon baskın klasik, %50'den azı klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon minimal klasik, tamamı gizli bileşenden oluşuyorsa lezyon gizli/okkült olarak tanımlanır.

Kaynağı belirsiz geç hiperfloresans: FFA'nın geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklinde görülür. Geç fazda boya subretinal mesafede göllenir. Sızıntının kaynağı erken fazda görülmez.

Fibrovasküler PED: FFA'da sınırları belirgin ya da belirsiz olabilir. FFA'nın orta fazında hiperfloresansla karakterizedir, ancak bu klasik KNV kadar parlak değildir.

KNV lokalizasyonu, FFA bulgularına göre 3 gruba ayrılmaktadır. Lezyon foveaya en yakın yerinde foveal avasküler zonun merkezinden 2500-200 µm mesafede ise ektrafoveal, 1-199 µm mesafede ise jukstafoveal, fovea merkezinin altında ise subfoveal olarak tanımlanmaktadır.

2.6.4 Diskiform skar:

YBMD'nin doğal seyri diskiform skar ile sonlanır. Koroid neovaskülarizasyonuna eşlik eden fibröz doku, koroid neovaskülarizasyonu ile birlikte klinik olarak görünür hale geçtiğinde diskiform skar olarak tanımlanır. Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre

hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji ya da lipid bulunabilir. Hemen her zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilir. Lezyondaki aktif koroid neovaskülarizasyonu komponenti veya eşlik eden pigment epitel atrofisine bağlı olarak klinik ve anjiografik görüntüler farklılık gösterir. Diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur.

2.7 YBMD' de Tanı Yöntemleri:

2.7.1 Fundus Floresein Anjiografi: YBMD'de lezyonun tipini, lokalizasyonunu ve tedavi seçeneklerini planlamada FFA önemli yere sahiptir (101,102). YBMD' de FFA bulguları Bölüm 2.5 ve 2.6' da açıklanmıştır.

2.7.2 Optik Koherans Tomografi: Optik koherans tomografi, gözün kesitsel görüntülerini veren B-modu ultrason analoğu olan bir görüntüleme tekniğidir.

Drusen: RPE- koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreaktif bantta düzensizlik , lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür (103).

PED: Seröz PED, OKT' de retina ve RPE'nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE altındaki bölge mutlak hiporeflektan olduğu için siyah görülür. Fibrovasküler PED ise, seröz PED'e göre daha küçük ve daha sığ elevasyona neden olur. PED altındaki fibrovasküler proliferasyon, orta derecede yansımaya yol açar. Hemorajik PED'de, OKT'de dekole RPE altındaki boşluğun pigment epiteline yakın bölümü orta derecede yansımaya neden olur. Daha derinlere gidildikçe bu yansıma azalır.

Koroid Neovaskülarizasyonu: KNV, OKT'de RPE- koryokapillaris bantının lokalize kalınlaşmasına ve retina içine doğru genişlemesine neden olur. OKT görüntülerinde KNV aktivitesini gösteren bulgular, retina içi ve retina altı sıvı birikimi, hemorajiler ve fibrozistir (103).

Coğrafik Atrofi: RPE-koryokapillaris kompleksinin oluşturduğu fibrovasküler bantta incelme görülür.

Diskiform Skar: RPE- koryokapillaris bantında kalınlaşma ve yansıma artışına neden olur. Skar dokusu üstündeki retina tabakasında incelme görülür.

2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi

2.8.1 Non neovasküler YBMD'de tedavi: Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Drusenin laser tedavisi ile KNV gelişiminin engellenmesi amaçlanan çalışmalar mevcuttur (104,105). Drusen resorpsiyonunun böylelikle kolaylaşacağı öne sürülmüş olsa da, tedavi edilen gözlerde yüksek oranda KNV geliştiği saptanmıştır. (104). AREDS çalışmasında, yaygın drusen ya da 125 mikrondan büyük drusen ya da coğrafik atrofi mevcudiyetinde ya da bir gözde ileri YBMD gelişimi durumunda, vitamin C,E, beta karoten ve çinko alımı önerilmektedir (28).

2.8.2 Neovasküler YBMD’de tedavi: Neovasküler YBMD’de bugün için geçerliliğini koruyan tedavi seçenekleri, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve antianjiyogenik tedavidir.

2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon: Uzun zaman boyunca YBMD’de etkisi kanıtlanmış tek tedavi olmuştur. Maküler fotokoagülasyon çalışmasında, tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 5 yıl içinde en az 6 sıra görme kaybı olanların oranı daha düşük bulunmuştur (106). Yeni subfoveal lezyon tedavi edildikten sonra, gözlerin %13’ünde lezyonun sebat ettiği, %31’inde ise 2 yıl içinde nüks geliştiği görülmüştür (107). Laser fotokoagülasyon sonrası kanama, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtıkları görülebilmektedir. Tedavinin sınırları belirgin KNV’de etkili olması, lasere bağlı görme kaybı gelişebilmesi, nüks oranının yüksek olması bu tedavinin kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Laser fotokoagülasyon günümüzde çoğunlukla ektrafoveal KNV tedavisinde uygulanmaktadır.

2.8.2.2.Fotodinamik tedavi: Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT ‘de sentetik fotosensitizan ajan olarak kullanılmaktadır. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonu ve 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı laser ışını uygulanması şeklindedir. Verteporfin % 5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml’ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m² dozunda verteporfin enjekte edilmektedir. Verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3ml’yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması, enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır. Enjeksiyonu takiben, verteporfin plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, kısa ömürlü singlet oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanan bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien – siklooksijenaz yolu üzerinden

prokoagulan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon gelişmektedir. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, % 0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfinin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü % 20 oranında uzamaktadır.

Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstrasvazyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde en az 4 sıra görme kaybı olması) FDT yapılan hastaların % 1-4 'ünde bildirilmiştir. Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir. Pediatrik yaş grubunda kullanımına dair kesin bilgiler yoktur.

FDT'nin, YBMD'de subfoveal yerleşimli KNV'de etkinliği geniş seriler ile gösterilmiş ve tedavi, nüks yönetimi için standart protokoller belirlenmiştir (108).

2.8.2.3 Antianjiyojenik tedavi: Antianjiyojenik tedavide halen kullanılmakta olan ajanlar, KNV gelişiminde önemli rol oynadığı bilinen VEGF'i hedeflemektedirler.

Bevacizumab: Tüm VEGF izoformlarına karşı üretilmiş insanlaştırılmış fare antiVEGF antikoru. Ülkemizde ve dünyada kolorektal karsinomda ruhsatlı olarak kullanılmakta, neovasküler YBMD'de ise ruhsatlı endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Ranibizumab: İnsanlaştırılmış fare anti VEGF antikorusunun Fab fragmentidir. Molekül büyüklüğü tam antikordan daha küçük olduğundan retinaya penetrasyonunun daha iyi olabileceği düşünülmüştür (109).

Pegaptanib: Pegaptanib, iki 20 kD. polietilen glikol birimine kovalent bağlı 28 bazlık bir RNA aptameridir. Pegaptanib, VEGF'in 165 amino asitlik izoformuna ekstrasellüler olarak bağlanır ve VEGF' in reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Klasik ve okkült YBMD tedavisinde intravitreal enjeksiyonla göz içine uygulandığında görme düzeyinde azalmayı engellemektedir. Altı haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanarak izlenen olguların %70'inde 1 yıl içinde en fazla

15 harf görme kaybı görülürken, kontrol grubunun %55'inde en fazla 15 harf görme kaybının geliştiği görülmüştür (20). Hastalar iki yıl izlendiğinde, 1. yıldan sonra pegaptanib grubunun %7' sinde, tedavi uygulanmayan grubun %14'ünde en az 15 harf görme kaybı gelişmektedir (110)

Pegaptanib injeksiyonu sonrası en sık görülen advers etkiler gözde ağrı, vitreus opasiteleri, kornea epitel defekti ve ön kamara inflamasyonudur. Bu durumlar geçici olup basit tıbbi tedavi ile düzelme sağlanmaktadır. İlaç injeksiyonu sonrası endoftalmi (%0.16) travmatik lens hasarı (%0.07) ve retina dekolmanı (%0.08) gelişebilir. İnjesiyon sonrası gelişen endoftalminin çoğunlukla intravitreal ilaç injeksiyonu ve antiseptis kurallarına tam uyulmamasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (111). Sistemik VEGF inhibisyonu ile ilgili advers etki (hipertansiyon, tromboembolik olay gibi) bildirilmemiştir (111).

VEGF Trap: VEGF reseptörleri R1 ve R2'nin ekstrasellüler segmentlerinin insan IgG Fc fragmentine bağlı formudur. Subkütan/intravitreal VEGF Trap ile farelerde KNV'de küçülme bildirilmiştir (112).

SiRNA: VEGF mRNA'sının translasyonunu engeller. Subretinal anti VEGF SiRNA'nın farelerde KNV gelişiminde duraklama oluşturduğu bildirilmiştir. AntiVEGF reseptör SiRNA intravitreal uygulandığında 26 gözün 25'inde 2 ayda görme düzeyinde stabilizasyon sağlamıştır (113).

Anekortav aasetat: Glukokortikoid etkisi olmayan bir kortisol türevidir. Ürokinaz benzeri plazminojen aktivasyonu ve MMP inhibisyonunu sağlar ve endotel hücre migrasyonunu inhibe eder. Posterior jukstaskleral depo olarak 6 ayda bir uygulanır. 128 gözlük bir çalışmada 24 ayda görmede %73 stabilite sağladığı bildirilmiştir (114). Ancak henüz bu uygulama için ruhsat almamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları ve Etik Kurulu'ndan onay alındı (LUT 07/78-41). HÜTF Göz Polikliniğine ilk kez başvuran ve eksudatif tip YBMD nedeniyle FDT veya intravitreal pegaptanib yapılması planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca HÜTF Göz Polikliniğinde daha önce yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle fotodinamik tedavi uygulanan hastaların verileri de hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra çalışmaya alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1-Aydınlatılmış onam formunu anlayıp imzalamış olmak
- 2-Eksudatif tip YBMD nedeniyle ilk kez başvurarak FDT veya intravitreal pegaptanib yapılmasına karar verilmiş olmak ya da daha önce FDT yapılmış olmak
- 3-En az 50 yaşında olmak

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 1-Çalışma gözünde foveada coğrafik atrofi olması
- 2-Çalışma gözünde görme kaybının başka bir retinal hastalığa, kornea patolojisine ya da katarakta bağlı olması
- 3-Patolojik miyopi, oküler histoplazmosis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV
- 4-Eksudatif olmayan YBMD, herediter retina distrofisi, üveit veya epiraitinal membran gibi bir retina hastalığına bağlanamayan KNV'a bağlı görme azlığı
- 5-Çalışma gözünde kontrol altında olmayan oküler hipertansiyon ya da glokom
- 6-Yumurta, iyot, floresein, verteporfin ya da pegaptanib alerjisi
- 7- FDT uygulanacak hastalar için porfiri ve diğer porfirin sensitivitesi durumları
- 8-Takibi zorlaştıran medikal problemlerin olması (felç, ciddi MI, terminal dönem kanser)
- 9-Lens, retina veya optik sinire toksik olduğu bilinen desferroksamin, klorokin, OH-klorokin, tamoksifen, fenotiazin, etambutol gibi sistemik ve oküler medikasyonların aktif kullanımı
- 10-İdrarda gebelik testi pozitifliği, emzirme

11-Son iki ay içerisinde intraoküler cerrahi ya da son 1 ay içinde YAG kapsülotomi

12- Pegaptanib uygulanacak hastalar için şiddetli kalp hastalığına ilişkin öykü ya da kanıt, 6 ay içinde stabil olmayan anjin, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü öyküsü

Çalışmaya dahil edilen hastalara medikal öykü ve fizik muayene sonrası ETDRS eşeli ile görme keskinliği ölçümü, göz içi basıncı ölçümü, lens, retina ve pupil muayenesi ve göz hareketlerinin değerlendirilmesini de içeren göz muayenesi, optik koherans tomografi (OKT) yapıldı ve gerekli görüldüğünde fundus floresein anjiyografi (FFA) çekildi.

Hastalar 3 gruba ayrılarak birinci gruba FDT, ikinci gruba FDT ve intravitreal pegaptanib, üçüncü gruba intravitreal pegaptanib uygulandı. Hastalar tedavi sonrası 1. gün, daha sonra FDT grubu 3 ayda bir, pegaptanib grubu 6 haftada bir değerlendirilerek görme keskinliği ve tam oftalmolojik muayene yapıldı, OKT ve gerektiğinde FFA çekildi.

Optik Koherans Tomografi Uygulanması: OKT cihazı olarak “Zeiss Stratus OCT” kullanıldı. OKT’de merkezi makuler kalınlık ölçümü retinal haritalama yapılarak hesaplandı

Fundus floresein anjiyografi çekilmesi: Antekübital venden, intravenöz olarak 3 cc %20 lik sodyum floresein verilmesini takiben koroid fazı, erken-orta ve geç dönemi içerecek görüntüler alındı.

Fotodinamik tedavi yapılması: 6 mg/m² dozunda verteporfin % 5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilerek solüsyonun tamamı 30 ml’ye tamamlandıktan sonra hastaya infüze edildi. Enjeksiyondan 15 dakika sonra, 83 saniye boyunca 689 nanometerlik nontermal diod laser uygulandı. Laser spot büyüklüğü, FFA’daki lezyonun en büyük lineer uzunluğundan 1000 mikrometre daha fazla olacak şekilde ayarlandı. İşlemden sonra hastaya özel FDT gözlüğü verilerek 48 saat ışıktan korunma önerildi.

İntravitreal pegaptanib uygulaması: Pupilla dilatasyonunu takiben ameliyathane şartlarında hasta monitorize edildikten sonra topikal anestetik (propacain) ve ardından %0.5 povidon iyot solüsyonu göze damlatıldı. Kapaklar kapak ekartörü ile ekarte edildikten sonra tekrar topikal anestetik ve povidon iyot

damlatılıp, katarakt cerrahisi geçirmemiş olan hastalarda limbusun 3.5 mm gerisinden, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda limbusun 3 mm gerisinden vitreusa 0.3 mm pegaptanib enjekte edildi. İşlem sonrası göz antibiyotikli pomadla kapatıldı. İşlemden 6 saat sonra hastaya topikal antibiyotik başlanarak 3 gün devam ettirildi.

Kombine tedavi: Her iki tedavinin birlikte uygulandığı grup kombine tedavi grubu olarak tanımlandı. Bu grupta FDT'den 16 saat sonra intravitreal pegaptanib uygulaması yapıldı. İzlemede tekrar tedavi endikasyonu konuldu ise intravitreal pegaptanib ve/ veya FDT tekrar uygulandı. Tekrar tedavi uygulanması durumunda önceki pegaptanib enjeksiyonunu takiben en az 6 hafta geçmişse intravitreal pegaptanib, önceki FDT'yi takiben en az 3 ay geçmişse FDT ve/veya intravitreal pegaptanib tekrarı yapıldı.

Her üç grupta, izlem süresi boyunca hastada önceki kontrole göre görme kaybı gelişmesi ile beraber OKT'de merkezi makula kalınlığında artış, subretinal veya intraretinal sıvının sebat etmesi, FFA'da aktif sızıntı varlığı, OKT ve/veya FFA'da yeni maküler kanama gelişmesi durumunda tekrar tedavi endikasyonu konuldu.

İstatiksel inceleme: Hasta grubu verilerinin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama, ortanca, yüzdeler, ve standart sapma değerleri kullanıldı. Hasta grupları arasında ve tedavi öncesi ve sonrası veriler arasında karşılaştırmalar verinin yapısına göre parametrik yada parametrik olmayan testlerle yapıldı. Bu amaçla t-testi, varyans analizi, Mann-Whitney U-testi, kıkare testi, Kruskall-Wallis varyans analizi, Friedman testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0.05'ten küçük olan p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya FDT grubunda (1. grup) 20 kadın 24 erkek 44 hastanın 44 gözü, pegaptanib grubunda (2. grup) 16 kadın 15 erkek 31 hastanın 33 gözü, kombine tedavi grubunda (3. grup) 4 kadın 7 erkek 11 hastanın 11 gözü olmak üzere 86 hastanın 88 gözü dahil edildi. Grupların cinsiyet dağılımı farklı değildi ($p=0,571$).

Hastaların yaşları (ortalama \pm SS olarak) 1. grupta 71.95 ± 6.79 , 2. grupta 72.90 ± 8.24 , 3. grupta $72.72\pm 7,0$ idi; gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p=0,845$).

Birinci grupta 19 sağ 25 sol göz, 2.grupta 16 sağ 17 sol göz, 3. grupta 9 sağ 2 sol göz olmak üzere 44 sağ, 44 sol göz çalışmaya dahil edildi.

Birinci gruptaki hastalar ortalama 11.1 ay, 2. gruptaki hastalar ortalama 8.77 ay, 3. gruptaki hastalar ortalama 3.45 ay izlendi. Hastaların izlem süreleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tedavi Grubu	İzlem Süresi (Ay)		
	Ortalama \pm SS	Minimum	Maksimum
1	11.1 \pm 5.63	1	24
2	8.77 \pm 4.67	1,5	18
3	3.45 \pm 1.35	1,5	6

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların izlem süreleri.

Çalışmaya alınan 88 gözden 22’sinde lezyon tipi baskın klasik, 55’inde minimal klasik ya da okkült idi, 2. ve 3. gruba dahil edilen 11 gözde ise daha önce FDT ya da pegaptanibden başka antiangiogenik tedavi uygulanma öyküsü olup bu gözlerde lezyon tipi “nüks” olarak değerlendirildi. Bunlardan 2. gruptaki 7 göze daha önce FDT, 2 göze intravitreal bevacizumab, bir göze intravitreal bevacizumab ve FDT uygulanmıştı. Üçüncü gruptaki 1 göze ise daha önce argon laser fotokoagülasyon uygulanmıştı. Lezyon tiplerinin dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında lezyon tipi bakımından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$).

Tedavi Grubu	Lezyon Tipi		
	Baskın klasik	Minimal klasik/ Okkült	Nüks
1	18	26	0
2	3	20	10
3	1	9	1

Tablo 4.2. Lezyon tiplerinin gruplara göre dağılımı.

Birinci grupta 15, 2. grupta 21, 3. grupta 3 hastanın diğer gözünde de YBMD ile ilişkili değişiklikler mevcuttu (Tablo 4.3). İkinci grupta bilateral aktif KNV bulgusu olan 4 hastanın ikisine bilateral intravitreal pegaptanib uygulandı, iki hastanın ise birer gözleri daha önce intravitreal bevacizumabla tedavi edildiğinden hastanın da isteğiyle bu gözlerle tekrar intravitreal bevacizumab uygulandı.

Tedavi Grubu	Diğer Gözde YBMD Bulgusu				
	Yok	Drusen/ PE alterasyonu	Aktif KNV	Maküler Skar	Değerlendirilemedi*
1	29	15	0	0	0
2	9	7	4	10	1
3	8	2	0	1	0

Tablo 4.3. Diğer gözde YBMD bulguları. *:Korneal opasite nedeniyle.

Tedavi öncesi 1. grupta 44, 2. grupta 20, 3. grupta 9 gözde FFA'da lezyonun en geniş lineer çapı hesaplandı (Tablo 4.4). İkinci gruptaki lezyonların en geniş lineer çapları 1. ve 3. gruba göre anlamlı olarak büyüktü ($p=0.001$).

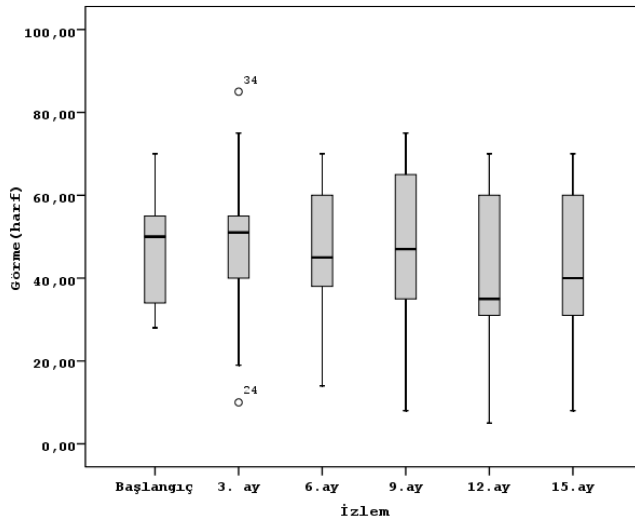
Tedavi Grubu	Lezyon çapı (µm)	
	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum
1	3369±1285.5	680-5580
2	4713.5±1802.9	1930-9860
3	3068±927	993-4200

Tablo 4.4. FFA’da en geniş lezyon çapları.

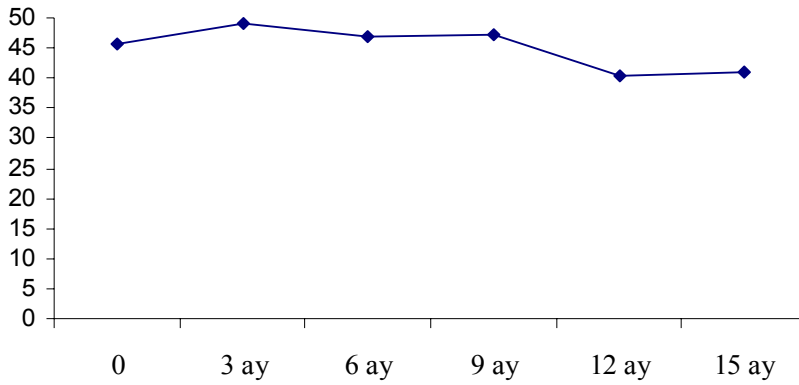
Fotodinamik tedavi grubunda 34 göze bir, 9 göze iki, 1 göze üç kez fotodinamik tedavi uygulandı. Bu grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesi 45.25 ± 15.19 , tedavi sonrası 40.43 ± 18.90 harfti. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki azalma anlamlı bulundu ($p=0.009$). Altıncı ayda gözlerin %95’inde, 12. ayda %72’sinde görme kaybının 15 harften az olduğu saptandı. İzlem sonunda 10 gözde tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf azalma, 2 gözde görme düzeyinde tedavi öncesine göre en az 15 harf artma oldu. Bir gözde görme düzeyinde tedavi öncesine göre en az 30 harf artma, 1 gözde görme düzeyinde tedavi öncesine göre en az 30 harf azalma oldu. On dokuz gözde (%43) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). On bir (%25) gözde görme düzeyi korundu (1-14 harf arası artış). FDT grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.5, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Vizit (Ay)	Tedavi öncesine göre görme düzeyi farkı		
	≥ 15 harf artma olan göz sayısı	± 14 harf arası değişim olan göz sayısı	≥ 15 harf azalma olan göz sayısı
3	6 (%13.9)	32 (%74.4)	5 (%11.7)
6	3 (% 7.5)	35 (% 87.5)	2 (%5)
9	3 (%10.7)	21 (%75)	4 (% 14.3)
12	2 (%9.1)	14 (%63.6)	6 (%27.3)
15	5 (%25)	10 (%50)	5 (%25)
Son	2 (%4)	32 (% 72.3)	10 (%22.7)

Tablo 4.5. FDT grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim.



Şekil 4.1. FDT grubunda 15 ay takibi olan 17 gözde görme düzeyinin değişimi.

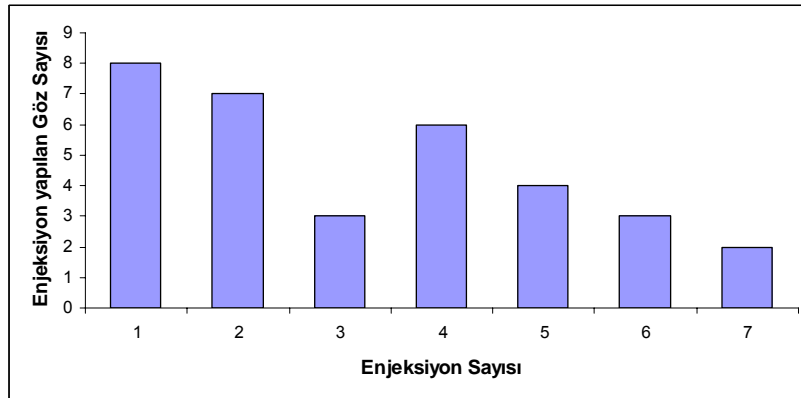


Şekil 4.2. FDT grubunda 15 ay takibi olan 17 gözde izlem boyunca ortalama görme düzeyleri.

FDT grubunda OKT’de ölçülen merkezi fovea kalınlıklarının ortalaması tedavi öncesi $428.09 \pm 16.94 \mu\text{m}$, tedavi sonrası $385.70 \pm 204.8 \mu\text{m}$ olup, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,066$).

FDT uygulanan gözlerde, FDT ile ilgili olduğu düşünülen herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Bir hastada tedavi sonrası bel ağrısı oldu.

Pegaptanib grubundaki hastalara toplam bir ila yedi arası, ortalama 3.24 ± 1.92 kez intravitreal pegaptanib uygulaması yapılmıştı (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. İntravitreal pegaptanib uygulanan gözlere yapılan enjeksiyon sayısı.

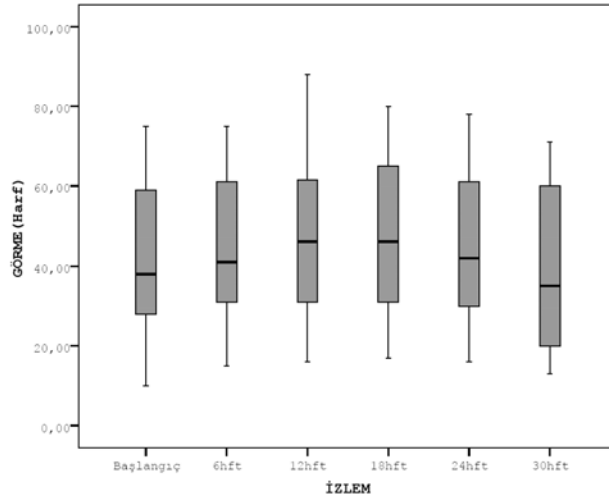
Pegaptanib grubunda ortalama görme düzeyi tedavi öncesi 41.91 ± 19.19 harf, tedavi sonrası 43.55 ± 21.73 harf olup; tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,750$).

Pegaptanib grubunda altıncı ve onikinci haftalarda gözlerin tamamında, 24. haftada %91’inde ve 36. haftada %86’sında görme kaybının 15 harften az olduğu saptandı. İzlem süresince 3 gözde görme düzeyinde en az 15 harf artış, 2 gözde en az 15 harf azalma oldu (Tablo 4.6). On iki gözde (%36) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). On altı gözde (%48) görme düzeyi korundu (1-14 harf arası artış). Görme düzeyinde en az 30 harf azalma gözlenmezken, bir gözde görme düzeyinde en az 30 harf artış oldu.

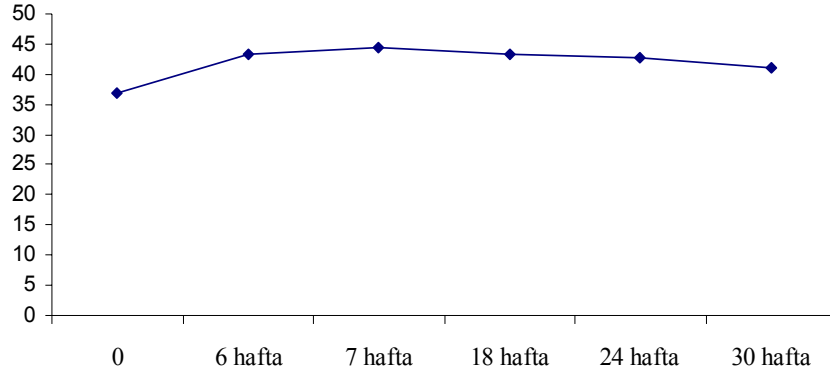
Vizit (Hafta)	Tedavi öncesine göre görme düzeyi farkı		
	≥ 15 harf artma olan göz sayısı	± 14 harf arası değişim olan göz sayısı	≥ 15 harf azalma olan göz sayısı
6	3 (%9)	30 (%91)	0
12	4 (%14.2)	24 (%85.8)	0
18	5 (%19.2)	20 (%76.9)	1 (%3.9)
24	3 (%13)	18 (%78.2)	2 (%8.8)
36	2 (%14.2)	10 (%74.6)	2 (%14.2)
Son	3 (%9)	28 (%84.8)	2 (%6.2)

Tablo 4.6. Pegaptanib grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

Pegaptanib grubunda 30 hafta izlenmiş olan 21 gözde görme düzeyinin değişimi Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Pegaptanib grubunda 30 hafta takibi olan 21 gözde görme düzeyinin değişimi.



Şekil 4.5. Pegaptanib grubunda 30 hafta takibi olan 21 gözde izlem boyunca ortalama görme düzeyleri.

Pegaptanib grubunda OKT'de ölçülen ortalama merkezi fovea kalınlığı tedavi öncesi $321.36 \pm 114.3 \mu\text{m}$, tedavi sonrası $316.48 \pm 128.530 \mu\text{m}$ olup; tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,789$).

Kombine grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesi 55.63 ± 19.68 harf, tedavi sonrası 48.45 ± 14.26 harf olup; tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,386$).

Kombine grupta izlem süresince 1 gözde görme düzeyinde en az 15 harf artış, 3 gözde en az 15 harf azalma oldu (Tablo 4.7). Dört gözde (%38) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). İki gözde (%19) görme düzeyi korundu (1-14 harf

arası kayıp). Görme düzeyinde en az 30 harf artış gözlenmezken, iki gözde görme düzeyinde en az 30 harf azalma oldu.

Vizit (Hafta)	Tedavi öncesine göre görme düzeyi farkı		
	≥ 15 harf artma olan göz sayısı	± 14 harf arası değişim olan göz sayısı	≥ 15 harf azalma olan göz sayısı
6	1 (%10)	8 (%80)	1 (%10)
12	1 (%12.5)	5 (%62.5)	2 (%25)
Son	1 (%9)	7 (%63.6)	3 (%27.4)

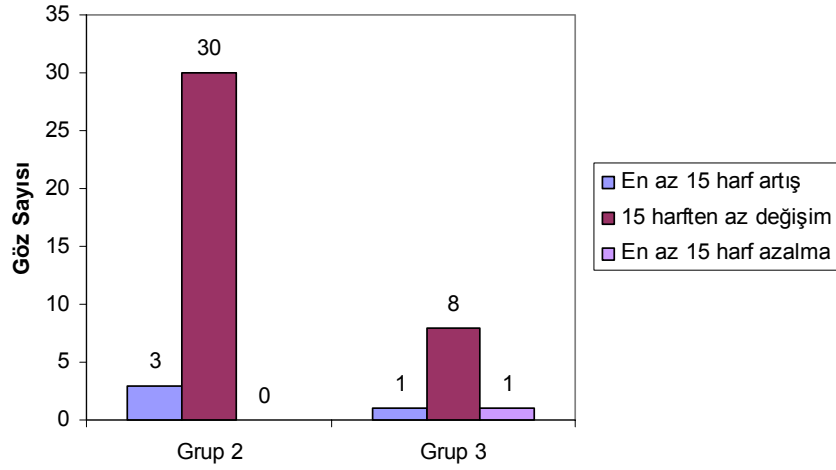
Tablo 4.7. Kombine grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

Kombine grupta OKT ile ölçülen merkezi fovea kalınlıklarının ortalaması tedavi öncesi $317 \pm 87.1 \mu\text{m}$, tedavi sonrası $304 \pm 95.4 \mu\text{m}$ olup; tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,929$).

İntravitreal pegaptanib uygulanan gözlerde, tedavi ile ilgili olduğu düşünülen herhangi bir komplikasyon görülmedi. İkinci ve üçüncü gruptaki gözlerin ortalama göz içi basıncı pegaptanib uygulaması öncesi $15 \pm 3.3 \text{ mmHg}$, uygulama sonrası son kontrolde $15.6 \pm 3.5 \text{ mmHg}$ olup, tedavi öncesi ve sonrası değerler istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,104$). İzlem süresince 2. gruptaki iki gözde 21 mmHg üzeri göz içi basıncı saptanarak topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol sağlandı.

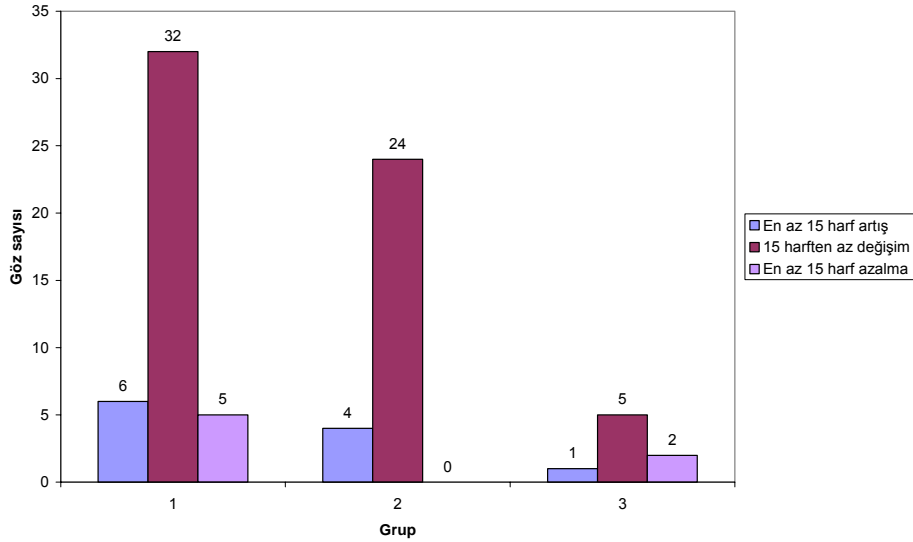
Birinci grupta izlem sonunda görme düzeyinde ortalama 4.82 harf azalma, ikinci grupta ortalama 1.64 harf artma, üçüncü grupta ortalama 7.18 harf azalma saptandı; ancak tedavi öncesi ve izlem sonundaki değerlerin farkı üç grup arasında birbirinden anlamlı olarak farklı değildi ($p=0,094$).

Tedavi sonrası altıncı haftada Grup 2'deki gözlerde görme düzeyinde en az 15 harf azalma görülmedi, Grup 3'te ise 1 gözde görme düzeyinde en az 15 harf azalma görüldü, iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,233$). Grup 2'de 3 gözde, Grup 3'te ise 1 gözde görme düzeyinde en az 15 harf artış görüldü, iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=1,0$). İkinci ve üçüncü gruplarda 6. haftada görme düzeyinde değişim Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



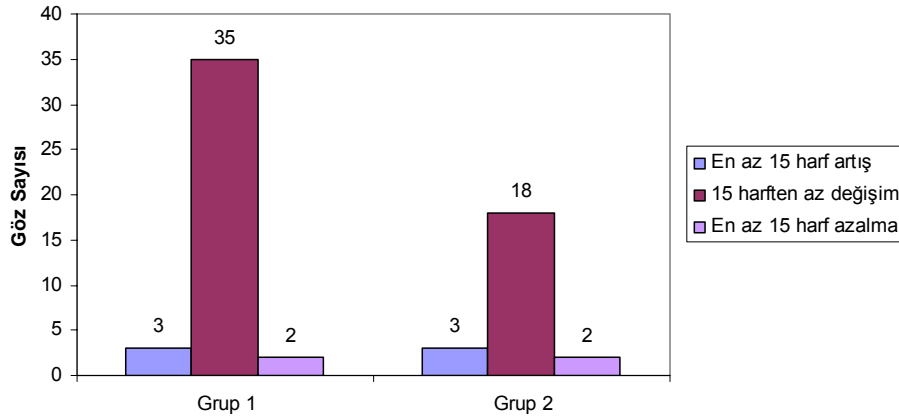
Şekil 4.6. İkinci ve üçüncü gruplarda 6. haftada görme düzeyinde değişim.

Tedavi sonrası 12. haftada Grup 1’de 5 gözde, Grup 3’de 2 gözde görme düzeyinde en az 15 harf azalma oldu, Grup 2’de görme düzeyinde en az 15 harf azalma görülmedi. 3. Grupta görme düzeyinde en az 15 harf azalma olan gözlerin oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,046$). Grup 1’de 6, Grup 2’de 4, Grup 3’de ise 1 gözde görme düzeyinde en az 15 harf artış olup; üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 1,0$). Üç grupta 12. haftada görme düzeyinde değişim Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



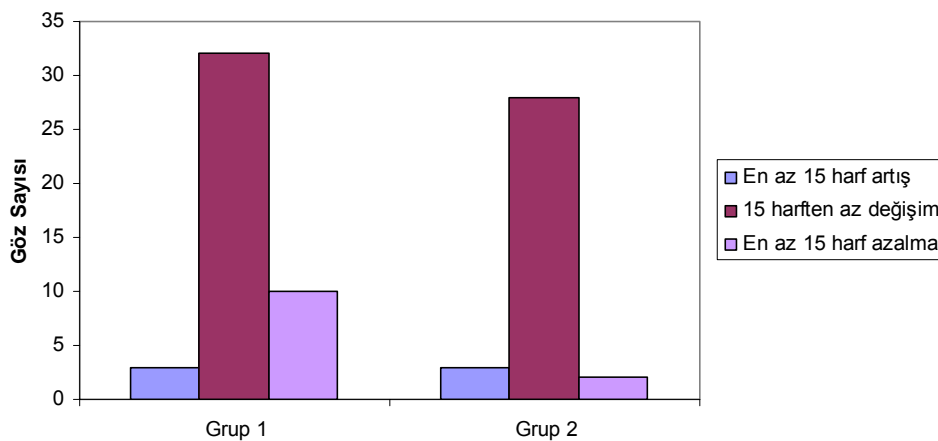
Şekil 4.7. Üç grupta 12. haftada görme düzeyinde değişim.

Tedavi sonrası 24. haftada Grup 1’de ve 2’de ikişer gözde görme düzeyinde en az 15 harf azalma oldu, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,619$). Her iki grupta da üç gözde görme düzeyinde en az 15 harf artış oldu, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,660$). Grup 1 ve Grup 2’de 24. haftada görme düzeyinde değişim Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Grup 1 ve Grup 2’de 24. haftada görme düzeyinde değişim.

Tedavi sonrası son kontrol vizitinde başlangıca göre görmesi stabil seyreden, en az 15 harf artan ya da en az 15 harf azalan gözlerin dağılımının birinci ve ikinci grup arasında benzer olduğu görüldü ($p=0,097$, Şekil 4.9). Üçüncü grupta izlem süresi diğer iki gruptan kısa olduğundan, ilk vizit ve son vizit arası farkın gruplar arası karşılaştırılmasında grup 3 değerlendirmeye alınmadı.



Şekil 4.9. Grup 1 ve Grup 2’de son vizitte görme düzeyinde değişim.

Tedavi öncesi ve sonrası OKT’de ölçülen merkezi fovea kalınlıklarının farkının, üç grup arasında anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,092$).

TARTIŞMA

FDT ve intravitreal pegaptanib uygulaması, geniş serilerle etkinliği kanıtlanmış ve tüm dünyada eksudatif YBMD için uygulanan tedavilerdir. Çalışmamızda FDT ve intravitreal pegaptanib uygulamasının ve her iki tedavi kombinasyonunun karşılaştırılması amaçlanmıştır, her üç gruptaki gözlerin çoğunda izlem süresince görme keskinliğinin stabil kaldığı saptanmıştır.

Eksudatif YBMD tedavisi için FDT hakkında bugüne kadar yapılan en geniş iki çalışma, TAP ve VIP çalışmalarıdır. TAP çalışmasında, görme düzeyi 20/40-20/200 arası olan, KNV'nin en geniş lineer çapı en fazla 5400µ olan ve FFA' da klasik bileşeni olan 402 göze 1 yılda ortalama 3.4 kez FDT uygulanmıştır. 12. ayda lezyon tipi baskın klasik olan gözlerin %67,3'ünde görme keskinliği korunmuş (ETDRS'de 15 harften az kayıp) olup; plasebo grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. Okkült lezyonlarda FDT ve plasebo arasında görme düzeyinin korunması bakımından fark bulunmamıştır (108). Aynı çalışmanın 2. yıl sonuçlarında ise, baskın klasik lezyonların %59'unda görme düzeyinin korunduğu bildirilmiştir (115). VIP çalışmasında ise TAP grubuna dahil edilmemiş olan gözlerde tedavi etkinliği araştırılmış; bu amaçla erken evrede olduğu düşünülen, en az 20/40 görme düzeyi ile beraber klasik komponenti olan lezyonlar ile en az 20/100 görme düzeyi ile beraber son 3 ay içinde görme kaybına ya da kanamaya yol açan okkült lezyonlar çalışmaya dahil edilmiştir. Okkült lezyon grubunda 12. ayda gözlerin %51'inde, 24. ayda ise %55'inde en az 15 harf görme kaybı olup, plasebo grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur (116). En geniş lezyon çapı 4 disk çapından daha küçük olan lezyonlarda ya da başlangıç görme düzeyi 65 harfin altında ise tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir. VIP çalışma grubu, ilerleme bulgusu olan YBMD'a bağlı okkült koroidal neovaskülarizasyonun tedavisinde FDT önermektedir. Subfoveal minimal klasik lezyonların dahil edildiği bir diğer çalışma da VIM çalışmasıdır. Bu çalışmaya 6 disk çapından daha küçük 117 minimal klasik KNV'li göz dahil edilmiştir. 1 yıl sonra, gözlerin %72-86'sında görme düzeyinin korunduğu bildirilmektedir (117).

Bizim çalışmamızda, FDT grubunda okkült ve klasik lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde 6. ayda gözlerin 95'inde, 12. ayda ise %72'sinde görme düzeyinin korunduğu görülmüştür. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlara oldukça

yakındır. Şunu belirtmek gerekir ki bu çalışmadaki hasta grubu yukarıda belirtilen çalışmalardaki hasta grupları ile bire bir aynı değildir. Çalışmamıza hem subfoveal hem jukstafoveal olgular dahil edilmiş ayrıca başlangıç görme keskinliği sınırlaması yapılmamıştır.

Çalışmamızda FDT sonrası OKT ile ölçülen merkezi fovea kalınlığında ortalama 42µm azalma tespit edilmekle beraber, bu değer anlamlı bulunmamıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde merkezi fovea kalınlığının intraretinal/subretinal sıvı mevcudiyeti ve skar oluşumu ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir (118,119).

Yan etki profiline bakıldığında, FDT güvenilir bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. FDT ile ilgili bildirilen yan etkiler arasında geçici görme kaybı, vitreus içine kanama, retinal kapiller iskemi, RPE yırtıkları, fotosensitivite ve alerji reaksiyonları, sırt ağrısı sayılabilir (108,116,120,121). Çalışmamızda FDT grubunda bir hastada görülen sırt ağrısı dışında herhangi bir ilaç yan etkisi ile karşılaşmadık.

FDT uygulamasının seçilmiş olgularda etkisinin sınırlı olması, yeni tedavi arayışlarını beraberinde getirmiştir. İntravitreal pegaptanib uygulaması ile ilgili en geniş seri, 2004 yılında VISION çalışmasında sunulmuştur (20). Bu çalışmaya başlangıç görme düzeyi 20/320-20/40 arası olan ve subfoveal KNV olan 1208 göz dahil edilmiştir. Birinci yıl sonunda, 6 haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanan gözlerin %65-71'inde görme kaybı 15 harften az olmuştur. Başlangıç görme düzeyi lezyon çapı ve lezyon tipleri arasında tedavi etkisi bakımından fark saptanmamıştır. İkinci yılda da tedavi etkisi devam etmiş, pegaptanib uygulanan gözlerin %7'sinde, pegaptanib uygulaması durdurulan gözlerin %14'ünde 15 harf ve daha fazla görme kaybı olmuştur (110). VISION çalışmasındaki gözlerin %25'ine daha önce FDT uygulanma öyküsü mevcuttur. İntravitreal pegaptanib uygulamasının yeni ve daha önce tedavi olmamış lezyonlarda daha iyi sonuç verebileceği öne sürülmüştür. Quiram ve arkadaşlarının çalışmasında, semptomların başlamasından itibaren en fazla 3 ay geçmiş olan ve daha önce tedavi edilmeyen 90 göze intravitreal pegaptanib uygulanmış, 6 ay sonra görme düzeyinin %90 stabil kaldığı, ayrıca gözlerin %20'sinde en az 15 harf görme artışı saptandığı bildirilmiştir(122). VISION çalışmasında, "erken lezyon" tanımı iki şekilde yapılmıştır (123). Birinci tanımda

lezyonun 2 disk çapından küçük olması, skar ya da atrofi bulunmaması, başlangıç görme düzeyinin en az 54 harf olması ve daha önce tedavi görmemiş olması gerekmektedir. İkinci tanımın kriterleri ise, lezyonun saf okkült olması, diğer gözde başlangıç görme düzeyinin daha yüksek olması ve lezyonda lipid bulunmamasıdır. VISION çalışmasının 1. yıl sonuçlarının analizinde erken lezyonlarda 1. yılda görmenin %76-80 korunduğu saptanmıştır. Ehlers ve arkadaşları, intravitreal pegaptanib ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış 94 okkült ve 4 klasik lezyonda ortalama 31 haftada görme düzeyinin 4 disk çapından küçük lezyonlarda %62, 4 disk çapından büyük lezyonlarda %46 korunduğunu saptamışlardır (124).

Çalışmamızda, pegaptanib grubunda 6 ayda görme düzeyi %91, 9. ayda %86 korunmuştur. Bu değerler literatüre göre yüksek olsa da; bu sonuçlar en az 6 ay izlenen 23 ve en az 9 ay izlenen 14 hasta için hesaplandığından hasta sayısının az, izlem süresinin kısa olmasını göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca intravitreal pegaptanib ile görme düzeyi sebat etmesine karşın, OKT' de intraretinal- subretinal sıvı ve/veya kalınlaşma artışı saptanarak başka tedavi uygulanmak üzere çalışmadan çıkarılan hastaların ileri takiplerinin sonuçlara yansımaması, tedavi başarısını artırıcı yorumlara neden olabilir.

Çalışmamızda VISION çalışma kriterlerine göre erken lezyon olarak tanımlanan 11 göz ortalama 8.25 ay izlenmiş, izlem sonunda 9 gözde görme stabil kalmış, iki gözde en az 15 harf azalmıştır.

Bu grupta OKT ile ölçülen merkezi fovea kalınlığında ortalama 13µm azalma tespit edilmiş, bu değer anlamlı bulunmamıştır.

Intravitreal pegaptanib injeksiyonu sonrası, nadiren endoftalmi, retina dekolmanı, RPE yırtıkları, travmatik katarakt bildirilmiştir (20,125,126). Sistemik antiVEGF etkisi bildirilmemiştir. Çalışmamızda pegaptanib uygulamasıyla ilgili herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmemiştir.

FDT ve intravitreal pegaptanib'in kombine tedavisi, FDT sonrası ortaya çıkan VEGF upregulasyonunu baskılamak ve tekrar tedavi insidansını azaltmak için önerilmiştir (127). FDT ve pegaptanib kombinasyonu için standart bir uygulama belirlenmemiştir. Liggett ve arkadaşları, 22 göze 10 mg intravitreal triamsinolon uygulamasını takiben ikişer hafta arayla FDT ve intravitreal pegaptanib uygulamışlar, 6. ayda 5 gözde en az 15 harf görme azalması olmuştur (128). Calvo-

Gonzalez ve arkadaşları, 7 jukstafoveal KNV olgusuna FDT'den 48 saat sonra intravitreal pegaptanib uygulamışlar, 6 ay sonra ortalama görme düzeyinin değişmediği görülmüştür (129) . FDT, diğer antiangiogenik ajanlarla da kombine edilmektedir. Dhalla ve arkadaşları, 24 göze 14 gün arayla FDT ve intravitreal bevacizumab uygulamışlardır. 7 ay sonra görme düzeyinde ortalama 2 sıra artış olduğu ve 21 gözde görmenin stabil kaldığı görülmüştür (130). FOCUS çalışmasında, FDT'den 7 gün sonra intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. Ayda bir ranibizumab ve gerektiğinde FDT tekrarı ile izlenen gözlerde 1 yılda görme düzeyinde %90 stabilizasyon sağlanmıştır (131).

Bizim çalışmamızda FDT+intravitreal pegaptanib uyguladığımız 11 gözün 8'inde (%72) görme düzeyi stabil kalmıştır. Tedavi sonrası görme düzeyinde ortalama 6,8 harf azalma saptanmakla beraber, bu değer anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda kombine grupta izlem süresi kısadır. FDT+intravitreal pegaptanib kombinasyonunun etkinliğini anlamak için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmadaki üç tedavi grubunun sonuçlarını karşılaştırırken, izlem sürelerinin, her gruptaki göz sayısının ve gruplardaki lezyon tiplerinin dağılımının eşit olmadığını göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Çalışmamızda FDT grubunda ortalama görme düzeyinde başlangıca göre anlamlı düşme saptanmasına rağmen, izlem süresince görme düzeyindeki ortalama değişim üç grup arasında farklı bulunmamıştır. Üç grup arasında başlangıç ve son MFK farkları da birbirine benzer bulunmuştur. Ancak 12. haftada, görmesi stabil olan gözlerin oranının 3. grupta diğer ik gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Grup 3'de 12. haftada değerlendirilen 8 gözden altısında görme stabil kalmıştır. Gruptaki hasta sayısı az olduğundan üç grubun karşılaştırması yanıltıcı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması ve gruplar arasında eşit olmaması, grupların lezyon tipi bakımından randomize edilmemiş olmasıdır. Ayrıca çalışmaya alınan tüm gözler FFA ile değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, her üç tedavinin de yaş tip YBMD'ye bağlı olarak gelişen KNV'de görme keskinliğini korumada karşılaştırılabilir, etkili ve emin yöntemler olduğu görülmüştür. Ancak kombinasyon tedavisinin etkinliğini saptamak için daha geniş ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

1. FDT grubundaki gözlerde tedavi sonrası ortalama görme düzeyinde azalma saptandı. Tedavi sonrası gözlerin %22.7'sinde görme düzeyinde en az 15 harf azalma, %4'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış, bir gözde (%2.2) görme düzeyinde en az 30 harf artış, bir gözde (%2.2) görme düzeyinde en az 30 harf azalma saptandı. On dokuz gözde (%43) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). On bir (%25) gözde görme düzeyi korundu (1-14 harf arası artış).

2. FDT grubunda tedavi öncesi ve sonrası OKT'de ölçülen merkezi fovea kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı.

3. Pegaptanib grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası gözlerin %9'unda görme düzeyinde en az 15 harf artış, % 6.2'sinde görme düzeyinde en az 15 harf azalma, bir gözde (%3) görme düzeyinde en az 30 harf artış saptandı. On iki gözde (%36) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). On altı gözde (%48) görme düzeyi korundu (1-14 harf arası artış).

4. İkinci grupta tedavi öncesi ve sonrası OKT'de ölçülen merkezi fovea kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı.

5. Kombine tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası gözlerin %9'unda görme düzeyinde en az 15 harf artış, %27.4'ünde en az 15 harf azalma, iki gözde (%18) görme düzeyinde en az 30 harf azalma saptandı. Dört gözde (%38) görme düzeyi stabil kaldı (1-14 harf arası kayıp). İki gözde (%19) görme düzeyi korundu (1-14 harf arası kayıp).

6. Kombine tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası OKT'de ölçülen merkezi fovea kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı.

7. Tedavi öncesi ve sonrası görme düzeyi farkı üç grup arasında anlamlı bulunmadı.

8. Tedavi sonrası altıncı haftada pegaptanib grubu ve kombine tedavi grubu arasında başlangıca göre görme düzeyinde en az 15 harf azalma ve artma bakımından fark görülmedi.

9. Tedavi sonrası 12. haftada Grup 3’de görme düzeyinde başlangıca göre en az 15 harf azalma olan gözlerin diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Tedavi sonrası 12. haftada üç grup arasında başlangıca göre görme düzeyinde en az 15 harf artma bakımından fark görülmedi.

10. Tedavi sonrası 24. haftada ve son vizitte FDT grubu ve pegaptanib grubu arasında başlangıca göre görme düzeyinde en az 15 harf azalma ve artma bakımından fark görülmedi.

11. Tedavi öncesi ve sonrası OKT’de ölçülen merkezi fovea kalınlıklarının farkı üç grup arasında anlamlı bulunmadı.

12. FDT grubunda bir hastada tedavi sonrası sırt ağrısı oldu. Her üç grupta başka ilaç yan etkisi ile karşılaşılmadı.

KAYNAKLAR

1. 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 Jan;104(1):7-21
2. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol*. 1977 Jul;106(1):17-32
3. Ronald Klein, Barbara E. K. Klein and Scot E. Moss Relation of Smoking to the Incidence of Age-related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study *American Journal of Epidemiology*. Vol. 147, No. 2: 103-110
4. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008 Aug;18(8):647-56
5. Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, Ferris FL 3rd, Chew EY. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Sep;49(9):3864-9.
6. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology*. 2003 Oct;110(10):1960-7
7. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:598-614
8. Das A, McGuire PG. Retinal and Choroidal Angiogenesis: Pathophysiology and Strategies for Inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2003; 22:721-48
9. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):387-407

10. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug;128(2):135-46
11. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9):1220-31
12. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Aug;109(8):1109-14
13. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993 Sep;111(9):1200-9
14. Tatar O, Adam A, Shinoda K, Yoeruek E, Szurman P, Bopp S, Eckardt C, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Influence of verteporfin photodynamic therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2007 Jul-Aug;27(6):713-23
15. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, Lukas J, Olsen K, Potter M, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Strong HA, Wenkstern A; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sep;121(9):1253-68
16. Ferrara N, Mass RD ve ark. Targeting VEGF A to Treat Cancer and Age Related Macular Degeneration. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58:491-504
17. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews.* 2004; 25 (4): 581-611
18. Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to Choroidal Angiogenesis: A Need for Balanced Expressions. *Clinical Biochemistry.* 2006; 39 267-76

19. Bhutto I, McLeod S ve ark. PEDF and VEGF in Aged Human Choroid and Eyes with Age Related Macular Degeneration. *Experimental Eye Research*. 2006; 82, 99-110
20. VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16
21. Leibowitz HM, Krueger DE ve ark. The Framingham Eye Study Monograph: An Ophthalmological and Epidemiological Study of Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration and Visual Acuity in a General Population of 2631 Adults, 1973-75. *Surv Ophthalmol*. 1980; 24:335-610
22. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette Smoking ,Fish Consumption, Omega 3 Fatty Acid Intake and Associations with Age Related Macular Degeneration: The US Twin Study of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jul, 124(7): 995-1001
23. Bressler SB, Muñoz B, Solomon SD, West SK; Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol*. 2008 Feb;126(2):241-5
24. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:109-15
25. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL., ve ark. Senile macular degeneration: a case- control study. *Am J Epidemiol*.1983; 118: 213-227.
26. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 2167-2171.
27. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;53(4):359-67
28. Age Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial of High- Dose Supplementation with Vitamins C and E

- and Beta Carotene and Zinc for Age Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No 8. Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-1436
29. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007 Sep;125(9):1225-32.
 30. Tan JS Wang JJ ve ark. Dietary Antioxidants and The Long Term Incidence of Age Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2008 Feb; 115(2):334-41
 31. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE ve ark. The Relationship of Dietary Lipid Intake and Age Related Macular Degeneration in a Case Control Study: AREDS Report No 20. Arch Ophthalmol. 2007 May;125(5) 671-9
 32. Klein R, Klein BEK, Jensen SC., ve ark. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1354-1359.
 33. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML., ve ark. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. Am J Epidemiol. 1995; 142: 404-409.
 34. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? Ophthalmol Epidemiol. 1999; 6: 125-143.
 35. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992; 99: 1527-1534.
 36. Snow KK, Cote J, Yang W., ve ark. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. Am J Ophthalmol. 2002; 134: 842-848.
 37. Harman D. Ageing: A theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956;11:298-300
 38. Verzar F. Ageing of connective tissue. Gerontologia. 1957;1; 363-78

39. Robert L. Mechanisms of aging of the extracellular matrix: Role of the elastin-laminin receptor. *Gerontology*. 1998;44:307-17
40. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:195-200
41. Sundelin SP, Wihlmark U ve ark. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res*. 1998;17:851-57
42. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retina pigment epithelium: A review. *Eye*. 1995;9(pt 6):763-771
43. Ramrattan RS, van der Schaft TL ve ark. Morphometric analysis of the Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:2857-64
44. Ruiz A, Brett P ve ark. TIMP 3 is expressed in retina pigment epithelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226:467-74
45. Leu ST, Batni S ve ark. Drusen are cold stops for proteolysis: Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2002;74: 141-154
46. Sarks SH. Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60:324-41
47. Bailey TA, Alexander RA ve ark. Measurement of TIMP expression Bruch's membrane thickness in human macula. *Exp Eye Res*. 2001;73:851-58
48. Starita C, Hussain AA ve ark. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:762-67
49. Starita C, Hussain AA ve ark. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: Implications of macular disease. *Exp Eye Res*. 1996; 62:565-72
50. Moore DJ, Hussain AA ve ark. Age related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1290-97
51. Luty G, Grunwald J ve ark. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:35-38
52. Liles MR, Newsome DA ve ark. Antioxidant enzymes in the human RPE. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1285-88

53. Friedrichson T, Kalbach H ve ark. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res.* 1995; 14:693-701
54. Beatty S, Koh H- H ve ark. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration *Surv Ophthalmol.* 2000;45:115-34
55. de La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3497-99
56. Davies S, Mulroy L ve ark. The phototoxicity of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:s129
57. Green WR, Enger C. Age related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E Zimmermann Lecture. *Ophthalmology.* 1993;100:1519-35
58. Bressler NM, Silva JC ve ark. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. *Retina.* 1994;14:130-142
59. Green WR, Key S. Senile macular degeneration: A histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977;75:180-254
60. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of Geographic Atrophy of Retinal Pigment Epithelium. *Eye.* 1988;2:552-77
61. Patel M, Chan C. Immunopathological aspects of age related macular degeneration. *Semin Immunopathol.* 2008 April; 30(2):97-110
62. Nussenblatt RB, Ferris III F. Age related macular degeneration and the immune response: Implications for therapy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:618-26
63. Patel N Adewoyin T, Chong NV. Age related macular degeneration: A perspective on genetic studies. *Eye.* 2008;22;768-776
64. Nozaki M Raisler BJ ve ark. Drusen complement components C3a and 5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:2328-33
65. Bora PS, Sohn JH ve ark. Role of complement and complement membrane attack complex in laser induced choroidal neovascularization. *J Immunol.* 2005;174:491-97
66. Ferrara N, Carver Moore K ve ark. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 380:349-42

67. Leung DW, Cachianes G ve Ark. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1309-12
68. Alon T, Hemo I ve ark. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*.1995;1:1024-8
69. Senger DR, Galli SJ ve ark. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes ascites fluid. *Science*. 1983;219:983-5
70. Asahara T, Takahashi T ve ark. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bonemarrow derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999;19:3064-72
71. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME ve ark. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res*. 1998;55:39-42
72. Hiratsuka S, Nakamura K ve ark. MMP9 induction of vascular endothelial growth factor receptor 1 is involved in lung specific metastasis. *Cancer Cell*.1 2002;2:289-300
73. Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:352-68
74. Tolentino MJ, Miller JW ve ark. VEGF is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:964-70
75. Tolentino MJ, McLeod DS ve ark. Pathologic features of the VEGF-induced retinopathy in a nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:373-85
76. Kliffen M, Sharma HS ve ark. Increased expression of angiogenic growth factors in age related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:154-62
77. Aiello LP, Northrup JM ve ark. Hypoxic regulation of VEGF in retinal cells. *Arch Ophthalmol*.1995;113:1538-44
78. Park JE, Keller GA ve ark. The VEGF isoforms: Differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell*. 1993;4:1317-26

79. Lopez Pf, Sippy BD ve ark. Transdifferentiated RPE cells are immunoreactive for VEGF in surgically excised AMD-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:855-68
80. Grossnikolaus HE, Ling JX ve ark. Macrophage and RPE expression of angiogenic cytokines in choroid neovascularization. *Mol Vis.* 2002;8:119-26
81. Ruckman L, Green JS ve ark. 2fluoropyrimidine-RNA based aptemers to the 165 amino acid form of VEGF. Inhibition of receptor binding and VEGF induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7 encoded domain. *J Biol Chem.* 1998;273:20556-67
82. Sivalingam A, Kenney J ve ark. Basic FGF levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:869-72
83. Hellstrom A, Perruzzi C ve ark. Low IGF 1 suppresses VEGF survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5804-08
84. Tombran-Tink J, Shivaram SM ve ark. Expression,secretion and the age related downregulation of PEDF, a serpin with neurotropic activity. *J Neurosci.* 1995;15:4992-5003
85. Dawson DW, Volpert OW ve ark. PEDF: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999;285:245-8
86. Stellmach V, Crawford SE ve ark. Prevention of ischemia induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent PEDF. *Proc Natl Acad Sci USA.*2001;98:2593-7
87. Mori K, Ando A ve ark. Inhibition of choroidal neovascularization by intravenous injection of adenoviral vectors expressing secretable endostatin. *Am J Pathol.* 2001;159:313-320
88. Mori K, Gelbach P ve ark. AAV- mediated gene transfer of PEDF inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002b;43:1994-2000
89. Antonelli-Orlidge A, Saunders K ve ark. An activated form of TGFb is produced by co-cultures of endothelial cells and pericytes. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1989;86:4544-48

90. Hirschi KK, Rohovsky SA ve ark. PDGF, TGFb and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to smooth muscle fate. *J Cell Biol.* 1998;141:805-814
91. Coffey AJ, Brownstein S The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol.* 1986 Aug 15;102(2):164-71.
92. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol.* 1999 Jul-Aug;44(1):1-29.
93. Wang Q, Chappell RJ, Klein R, Eisner A, Klein BE, Jensen SC, Moss SE Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Oct;37(11):2234-42.
94. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):317-326. Epub 2007 Nov 28
95. Klein R, Davis MD, Magli YL., ve ark. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1128-1134.
96. Bressler SB, Maguire MG ve ark . Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1990 Oct;108(10):1442-7
97. Sunness JS, Applegate CA., Haselwood D., ve ark. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 1996; 103: 1458-1466.
98. Sunness JS, Rubin GS., Applegate CA., ve ark. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1677-1691.
99. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye.* 1988; 2: 552-577.
100. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102: 621-625.
101. Spaide RF. Age related macular degeneration. *Ophthalmology içinde.* Editörler: Yanoff M, Duker JS. St Louis, MO. Mosby Inc. 2004, 925-934

102. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1991 Sep;109(9):1242-57
103. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Ophthalmology. 1996 Aug; 103(8):1260-70
104. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Ophthalmology. 1998 Jan;105(1):11-23.
105. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. Retina. 1997;17(5):378-84
106. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1994 Apr;112(4):500-9.
107. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1994 Apr;112(4) : 489-99
108. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in Age-related Macular Degeneration with verteporfin.TAP report I. Arch Ophthalmol. 1999; 117: 1329-1345.
109. Dugel PU. Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases. Int Ophthalmol Clin. 2006 Fall;46(4):131-40.
110. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2006; 113: 1508-21
111. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib Sodium for Neovascular Age Related Macular Degeneration. Two

- Year Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2006;113:992-1001
112. VEGF TRAP R1R2 Suppresses Choroidal Neovascularization and VEGF-Induced Breakdown of the Blood-Retinal Barrier. Saishin Y ve ark. *J Cell Physiol*. 195:241-48, 2003
 113. Lin R ve Rosenfeld PJ. Antiangiogenic Therapy in Neovascular AMD. *Int Ophthalmol Clin*. 2007 Winter;47(1):117-37
 114. Anecortave Acetate for the Treatment of Exudative Age Related Macular Degeneration: A Review of Clinical Outcomes. Russell S ve ark. *Surv Ophthalmol*. 52:S79-90, 2007
 115. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001 Feb;119(2):198-207
 116. 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 May;131(5):541-60
 117. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, Immonen I, Lim JI, Menchini U, Naor J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soucek P, Strong HA, Wenkstern A, Su XY, Yang YC; Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2005 Apr;123(4):448-57
 118. Salinas-Alamán A, García-Layana A, Maldonado MJ, Sainz-Gómez C, Álvarez-Vidal A. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul;140(1):23-8
 119. Sahni J, Stanga P, Wong D, Harding S. Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to

- age related macular degeneration: a cross sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2005 Mar;89(3):316-20
120. Pece A, Intorini U, Bottoni F, Brancato R. Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina*. 2001;21(6):661-5
121. Goldstein M, Heilweil G, Barak A, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial tear following photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to AMD. *Eye*. 2005 Dec;19(12):1315-24
122. Quiram PA, Hassan TS, Williams GA. Treatment of naïve lesions in neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib. *Retina*. 2007 Sep;27(7):851-6
123. Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005 Oct-Nov;25(7):815-27.
124. Ehlers JP, Fintak DR, Gupta OP, Regillo CD, Fineman MS, Ho AC. Pegaptanib for choroidal neovascularization in treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 Sep-Oct; 38(5): 371-7.
125. Chang LK, Flaxel CJ, Lauer AK, Sarraf D. RPE tears after pegaptanib treatment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Sep;27(7):857-63
126. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113(6):992-1001.e6.
127. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy and anti-angiogenic drugs: potential for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):477-87. Review.
128. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, Tom D, Haffner G. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006 Dec;142(6):1072-4.
129. Calvo-González C, Reche-Frutos J, Donate-López J, García-Feijó J, Leila M, Fernández-Pérez C, Garcia-Sánchez J. Combined Pegaptanib sodium (Macugen)

and photodynamic therapy in predominantly classic juxtafoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):74-5.

130. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mitra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Nov-Dec;26(9):988-93
131. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY; FOCUS Study Group Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study *Arch Ophthalmol*. 2006 Nov;124(11):1532-42.