



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
OLGULARININ TEDAVİSİNDE TEK BAŞINA FOTODİNAMİK
TEDAVİ İLE İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF AJAN
KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Münevver ŞENKAL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Atila ARGİN**

Mersin–2009



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
OLGULARININ TEDAVİSİNDE TEK BAŞINA FOTODİNAMİK
TEDAVİ İLE İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF AJAN
KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Münevver ŞENKAL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Atila ARGİN**

Mersin–2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgisi, görgüsü, cerrahisi, hastalara yaklaşımı ve işine olan aşkı ile örnek aldığım, tez hastalarımın 3 yıllık uzun süreli takibi boyunca yardımlarını esirgemeyen ilk tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr.Özay Öz' e ve tezimin yazım aşamasında beni sahiplenip destek çıkan, yol gösteren, ikinci tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr.M. Atila ARGİN' a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca oftalmoloji eğitimim boyunca iyi bir göz hekimi olma yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren tüm hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma özellikle de tezimde kullanılan ilacın araştırma safhasında bana yardımcı olan Dr.Erdem DİNÇ arkadaşıma, çalışma sonuçlarının uygun istatistiki değerlere yansıtılmasında yardımcı olan sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin zorlu süreci boyunca tüm imkanları ile bana destek olan, elimden tutan, her zaman yanımda olan, çocuklarıma, onlara adeta bir anne baba olan sevgili anneciğim ve babacığım, aileme ve birtaneme eşime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ ve AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	12
Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	12
Epidemiyoloji ve insidans	12
Risk Faktörleri	12
Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	15
Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	15
Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	16
Yaş Tip YBMD da fundusta görülebilen değişiklikler	17
Neovasküler YBMD nun Patogenezi	18
Anjiogenez ve VEGF	19
VEGF	21
Koroidal Neovaskülarizasyon ve VEGF	24
Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Tedavi	25
Argon Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi	25
Fotodinamik Tedavi	26
Radyasyon Tedavisi	28
Transpupiller Termoterapi	29
Cerrahi Tedavi	29
Maküla Translokasyonu	29
Submaküler Cerrahi	30
Pnömotik Yer Değiştirme	31
Antianjiogenetik Tedavi	31
Triamsinolon Asetonid	31
Anekortav Asetat	32
Diğer Ajanlar	32
Anti-VEGF Ajanlar	32
Pegaptanib Sodyum (Macugen)	33
Ranibizumab (Lucentis)	33

Bevasizumab (Avastin/Altuzan)	34
Kombine Tedaviler	37
GEREÇ ve YÖNTEMLER	40
Fotodinamik Tedavi	40
İntravitreal Enjeksiyon	41
İstatistik Analizi	41
BULGULAR	42
TARTIŞMA	47
SONUÇ ve ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	73
ŞEKİLLER DİZİNİ	74
TABLolar DİZİNİ	75

ÖZET

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzerinde santral görme kaybının ve körlüğün en yaygın sebebidir. Verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonu YBMD' na sekonder gelişen koroidal neovaskülarizasyonlara (KNV) uygulanan güncel tedavi yaklaşımlarıdır. FDT ile kombine edilen intravitreal anti-VEGF ajan olan bevasizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğinin (GK) daha iyi korunduğu ve FDT ye ihtiyaç sıklığının azaldığı görülmüştür.

Bu çalışmada neovasküler YBMD hastalarında tek başına FDT ye kıyasla FDT ile İVB kombinasyonu uygulamasının sonuçlarının belirlenmesi ve etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya lezyon tipine bakılmaksızın, YBMD'a sekonder gelişen KNV'li gözler dahil edildi. 1. gruba sadece FDT uygulanmış olgular, 2. gruba FDT ile birlikte İVB uygulanmış olgular dahil edildi. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt, EİDGK ve FFA aktivite bulguları ile değerlendirildi. Çalışmaya 156 hastanın 156 gözü dahil edildi. 1. grupta 56 hastanın 56 gözü, 2. grupta 100 hastanın 100 gözü incelendi. Gruplar cinsiyet ($p=0.951$), yaş ortalaması ($p=0.059$) ve ortalama takip süresi ($p=0.167$) açısından benzer bulundu. Her iki grupta uygulanan FDT sayısı ortalama 2 ile benzer bulundu ($p=0.729$). Hasta başına İVB tedavi sayısı ortalama 3.9 ± 1.78 idi. 3 doz İVB uygulananlar %22 ile çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Tedavi sonrası gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; FDT grubunda GK açısından tedavi öncesi ve sonrasında fark bulunmazken ($p=0.581$), FDT+İVB grubunda anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Her iki grup GK açısından karşılaştırıldığında ise tedavi öncesinde GK de gruplar arasında fark yok iken tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.001$).

Görme keskinliği Snellen görme eşeline göre değerlendirildiğinde FDT grubunda gözlerin %60.7'sinde GK de artış veya stabilizasyon izlenirken FDT+İVB grubunda ise %85'inde GK de artış veya stabilizasyon izlendi.

Olguların hiçbirinde İVB enjeksiyonuna bağlı oküler veya sistemik yan etki izlenmedi.

Her ne kadar literatürde bevacizumab ile yapılmış yeterli sayıda prospektif çalışma olmasa da, retrospektif çalışmaların ve bizim çalışmamızın

sonucuna göre neovasküler YBMD tedavisinde FDT+İVB kombinasyon tedavisi; tüm lezyon tiplerinde etkili ve güvenilir bir tedavi olup, en düşük maliyetli tedavi yöntemi gibi gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Neovaküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, Anti-VEGF, İntravitreal bevasizumab, Fotodinamik tedavi, Koroidal neovaskülerizasyon

ABSTRACT

Photodynamic Therapy Versus Combined Photodynamic Therapy and Intravitreal Bevacizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness and central vision loss in patients aged 50 years and older. Photodynamic therapy with verteporfin (PDT) and intravitreal use of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy are current treatment approaches for choroidal neovascularization (CNV) secondary to AMD. It seems to be that combining intravitreal bevacizumab (IVB) administration with PDT provides better visual acuity and help to reduce the rate of PDT applications.

In this study it was aimed to determine the results of PDT monotherapy compared to IVB treatment with PDT in patients with neovascular AMD, and evaluate the efficacy of both of therapies.

In this retrospective planned study, patients with CNV secondary to AMD has been included regardless of the lesion type. Treated patients distinguished to two groups, group 1 PDT monotherapy, and group 2 PDT with IVB combination therapy, respectively. The patients response to the treatments has been evaluated with best corrected visual acuity (BCVA) and FFA activity findings. 156 eyes of 156 patients were included in the study. 56 eyes in the first group and 100 eyes in the second group were examined. The groups were found similar in terms of age ($p=0.059$), gender ($p=0.951$) and follow up time ($p=0.167$). The mean number of IVB treatment among all patients was 3.9 ± 1.78 and eyes which recieved 3 injections were forming the majority about with 22%.

When the groups evaluated in each other; while no statistically significant difference found in visual acuity between before and after PDT monotherapy treatments ($p=0.581$), it was found statistically significant difference in the PDT+IVB combination group ($p<0.001$). And when all of the two groups visual acuity (VA) compared between each other, there were no difference in groups VA before treatments. But after treatments VA was found statistically significant different ($p=0.001$).

When groups evaluated with Snellen VA; 85% of patients with PDT+IVB combination group had stabilization or improvement in VA, this was 60.7% in PDT monotherapy group.

There were no ocular or systemic side-effects after any intravitreal bevacizumab injection.

Even though prospective randomized studies for IVB in the literature are missing, retrospective studies and our study showed that in all lesion types, PDT+IVB combination therapy is a safe and effective treatment and seems to be low-cost treatment for the CNV secondary to AMD.

Key Words: Neovascular AMD, Anti-VEGF, Intravitreal bevacizumab, Photodynamic therapy, Choroidal Neovascularization.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ölkelerde 50 yaş üzerinde geri dönüşsüz santral görme kaybının ve körlüğün en yaygın sebebidir^{1,2,3,4}. YBMD, neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya neovasküler, eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler olmayan YBMD, druzen olarak adlandırılan retinada amorf aselüler depozitler veya retina pigment epitelinde (RPE) atrofi, hipo-hiperpigmentasyon gibi anomaliler ile karakterize iken, neovasküler YBMD koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanan retina altında yeni damar oluşumlarından meydana gelmektedir. Neovasküler YBMD tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur^{3,5,6,7}.

KNV'nin fundus flöresein anjiografideki (FFA) özellikleri prognoz ve tedavi seçenekleri açısından son derece önemlidir. FFA, KNV nin paternini (klasik, gizli), sınırlarını (iyi sınırlı veya sınırları belirsiz) ve yerleşimini (foveal avasküler zona uzaklığı) belirlemede oldukça yararlıdır. FFA bulguları açısından lezyonlar klasik, baskın klasik, minimal klasik veya gizli olarak sınıflandırılırken, yerleşim açısından ise ektrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal olarak ayrılmaktadır⁸.

KNV için 1990 larda geçerli tek tedavi yöntemi olan lazer fotokoagölasyon (LFK) un ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanmış olup⁹, lazer fotokoagölasyon var olan lezyonun yerleşimine ve boyutuna göre değişmekle birlikte YBMD hastalarının yaklaşık % 15 'inde etkili bir yöntemdir¹⁰. Ancak, termal bir lazer olduğundan ciddi santral görme kaybı ile sonuçlanabilecek geri dönüşsüz fotoreseptör hasarı da oluşturabilmektedir.

Subfoveal lezyonlarda retinaya hasarı minimal olan tedavilerden biri de verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) dir¹¹. Verteporfin ile FDT, YBMD'a bağı baskın klasik subfoveal KNV'de görme kaybı riskini azaltmada etkin bir tedavi olup, 5 yıllık takiplerde verteporfinle fotodinamik tedaviyi tekrarlamayı engelleyici herhangi bir güvenlik kaygısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve birden fazla tedavi gerekebilmektedir¹². Klasik tip KNV'de FDT'nin progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir¹³. Subfoveal lezyonlarda etkinliği bilinmekle beraber, jukstafoveal ve ektrafoveal lezyonlarda da görme keskinliğinde kararlılık sağladığı gösterilmiştir¹⁴.

Son yıllarda ise KNV ların tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışılmış ve KNV patogenezinde neovaskülarizasyonla birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) nü bloke etme fikri ortaya atılmıştır^{1,15}. LFK ve FDT, mevcut neovaskülarizasyonu tahrip etmeyi amaçlamakta olup patofizyolojiye yönelik değildir. FDT neovaskülarizasyonun endotel hücrelerinin iskeletini selektif olarak hasarlayarak damar oklüzyonuna ve varolan KNV un eradike edilmesine neden olur. Bu tedavinin birkaç kez tekrarlanması ile reaksiyon olarak tedavi bölgesinde ortaya çıkan çeşitli inflamatuvar mediatörler ve VEGF salınımında olan artış KNV un nüksüne neden olabilmektedir.

KNV un patogenezinde anahtar rol oynayan ve verteporfin ile FDT ye reaksiyon olarak görülen aşırı VEGF salınımının etkileri anti-VEGF ajanlar ile bloke edilir. Anti-VEGF tedavi hızlıca sıvı sızmasını önleyerek retinal ödemi azaltır ve kısa zamanda görmeyi iyileştirir. Araştırmacılar tarafından geliştirilen VEGF aktivitesini bloke eden ajanlardan klinik kullanımda olanlar Pegaptanib sodyum (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals), Bevacizumab (Avastin/Altuzan®, Genentech) ve Ranibizumab (Lucentis®, Genentech) intravitreal yolla uygulanmaktadır. Pegaptanib sodyum (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals) selektif bir VEGF (VEGF₁₆₅) inhibitörüdür, tüm neovasküler YBMD tiplerinde kullanımı onaylanmış olup, bununla birlikte tedavi alan hastalarda görme kaybı devam edebilmektedir^{16,17}. Bevacizumab (Avastin/Altuzan®, Genentech) ve ranibizumab (Lucentis®, Genentech) ise nonspesifik (VEGF-A nın tüm izoformlarına bağlanabilen) VEGF inhibitörleridir¹⁸. Bevacizumab, rekombinant hümanize edilmiş total uzunlukta monoklonal Ig G1 antikorudur, ranibizumab ise bevacizumabın Fab kısmıdır. Ranibizumab, bevacizumabın yaklaşık olarak üçte biri büyüklüğünde (48'e 149 kilodalton) ve daha kısa intravitreal yarı ömürlüdür (3.2 güne 5.6 gün)^{19,20,21}. Ranibizumabın teorik olarak retinaya daha iyi penetre olduğu düşünülse de bevasizumab daha fazla oranda VEGF bağlayabilmektedir.

2004 yılında metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanımı için Amerikan besin ve ilaç idaresi (FDA) onayı alan bevasizumab (ülkemizde Altuzan adı ile ruhsatlandırılmış) dan sonra YBMD'nun tüm alt tiplerinde uygulanmak için geliştirilen ranibizumab 2006 da onay almıştır. Bu süreçte

birçok araştırmacı bevasizumabı KNV tedavisinde kullanmaya başlamış, oldukça etkili, güvenilir ve etkinliği ranibizumaba benzer olarak bildirmişlerdir. Bevasizumab bugün halen ranibizumaba kıyasla daha ucuz ve daha uzun etki süreli olması nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Lokal ya da sistemik toksik etkilerinin gözlenmemesi de olumlu bir özelliğidir²²⁻⁴².

Anti-VEGF ajan ve verteporfin ile FDT nin kombinasyonu uzun süreli bir sinerjistik etki oluşturarak yeni ve varolan KNV un her ikisinin de yok edilmesinde ve tekrar tedavi gereksinim sayısında azalmaya neden olan güçlü bir tedavi seçeneği olmuştur. Tek başına FDT ye göre kombinasyon tedavileri ile görme keskinliğinde daha fazla artış, lezyon boyutlarında küçülme ve lezyonda uzun süreli stabilizasyon sağlandığı bildirilmiştir^{39,42,43}.

Sonuç olarak bu çalışmada YBMD a bağlı koroidal neovaskülarizasyonlu hastalarda tek başına FDT ile intravitreal bevacizumab ile kombine edilmiş FDT tedavisinin etkinliğinin araştırılması ve karşılaştırma sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Epidemiyoloji ve insidans

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü hastalarda görme bozukluğunun ve körlüğün başta gelen nedenlerindendir^{1,25,26,27,37,44}. Tüm dünyada katarakt ve glokomdan sonra körlüğün üçüncü başta gelen nedeni olup, yasal körlüklerin % 8.7 sini oluşturmaktadır. Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır⁴⁵.

Tablo 1 : Yaşa ve cinse göre YBMD prevalansı.

KADIN			ERKEK	
YAŞ	ERKEN	GEÇ YBMD	ERKEN YBMD	GEÇ YBMD
43-54	6.6	0.1	10.5	0
55-64	12.2	0.5	15.6	0.8
65-74	18.3	1.5	17.5	1.1
74 +	29.7	7.8	29.6	5.6

YBMD nun klinik spektrumu drusen, retina pigment epiteli (RPE) hiperplazisi, coğrafik atrofi ve KNV nu içermektedir. Bu değişiklikler retinada makülayı etkiler ve ardından santral görme kaybına neden olur⁴⁵. YBMD iki şekilde sınıflandırılabilir: neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) form. Bir diğer ayırım ise görme hasarının miktarına bağlı olarak erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD druzen ve retina pigment epiteli (RPE) anomalilerini geç YBMD ise jeografik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülerizasyonu ve diskiform skarları içermektedir⁶. Neovasküler YBMD veya coğrafik atrofisinin 55 yaş öncesinde nadir görüldüğü, 75 yaş ve üzerinde artan sıklıkta izlendiği bildirilmiştir⁴⁵. YBMD nun %10'luk kısmını neovasküler form oluşturmalarına rağmen geri dönüşsüz görme kayıplarının %90 sebebi olarak bildirilmiştir^{6,7,10,26,27,35,45,47}.

Risk Faktörleri

YBMD için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü mevcuttur.

Sosyodemografik Risk Faktörleri:

a) Cinsiyet ve Yaş: YBMD ile ilgili çalışmalarda cinsiyet faktörü açısından genelde fark olmadığı görülmüş fakat yaşla birlikte bazı çalışmalarda, erkeklerle karşılaştırıldığında 75 yaş ve üzeri bayanlarda erken YBMD insidansının iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir^{45,48}. Tüm çalışmalar, artan yaşla birlikte YBMD'nin tüm formlarının prevalansı, insidansı ve progresyonunun hızla arttığını bildirmektedir⁴⁵.

b) Irk-Etnik Köken: YBMD'nin yol açtığı bilateral körlük insidansının beyazlarda, siyahlara göre daha yüksek olduğu, siyahlarda YBMD bulgularının beyazlara göre çok daha düşük insidanda gözlemlendiği bildirilmiştir^{45,49,50}. Geç dönem YBMD riski, İspanyollarda, İspanyol olmayanlara göre daha düşük iken, Latinlerde ise erken dönem YBMD insidansının yüksek olduğu görülmüştür⁴⁶. Bu bulgular potansiyel bir genetik faktörün olabileceğini de desteklemektedir. Sonuç olarak YBMD gelişiminde ırksal ve etnik faktörler önemli bir yere sahiptir.

c) Sosyoekonomik Durum: Daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde, daha az sıklıkla neovasküler YBMD görüldüğü gösterilmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır⁵¹. Bir çalışmada ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir⁴⁵.

Oküler Risk Faktörleri:

a) Kırmızı Kusuru: Erken dönem YBMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğuna dair bazı görüşler mevcuttur^{52,53}.

b) İris Rengi: Gözde yüksek seviyelerde melanin bulunması, melaninin antioksidan etkilerinin olması nedeniyle; retinada ışık etkisiyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu olabilir. Halen literatürde, iris rengi ile YBMD arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur^{54,55}.

c) Lens Opasitesi: Nükleer sklerozun artmış oranlarda erken dönem YBMD ile birlikteliği gösterilse de, ne kortikal ne de arka subkapsüler katarakt ile YBMD arasında ilişki bulunamamıştır⁵⁶. Katarakt cerrahisi ile YBMD için riskin arttığı ve erken dönem YBMD'nin geç döneme progresyon gösterebileceği bildirilmiştir⁴⁵.

d) Optik Diskte Çukur / Disk (c/d) Oranı: Bazı çalışmalarda yüksek c/d oranına sahip gözlerde neovasküler YBMD gelişme riskinin düşük olduğu bildirilmiştir⁴⁵.

Diğer:

a) Sigara: Sigara kullanımı ile YBMD gelişme riski arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki mevcut olup, bu ilişki doz bağımlıdır. Halen sigara kullanıcılarının kullanmayanlara oranla nonneovasküler YBMD için 2.83, neovasküler YBMD için 2.35 oranında artmış risk altında oldukları bildirilmiştir^{18,45}.

b) Beslenme faktörleri: Vitamin C- askorbik asit, vitamin E- alfa-tokoferol ve karotenoidleri (alfa karoten, beta karoten, lutein, zeoksantin) ve bazı mineralleri (çinko,bakır,selenyum,manganez) içeren antioksidanların fizyolojik özellikleri nedeniyle retinaya oksidatif hasarı önleyerek YBMD na dönüşümüne engel olabilecekleri birçok çalışmada bildirilmiştir^{57,58}.

c) Alkol Kullanımı: Alkol kullanımına bağlı YBMD için artmış bir risk gösterilememiştir.

d) Güneş Işığı Maruziyeti: Kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte geç dönem YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur^{45,59,60}.

e) Diyabet ve hiperglisemi: YBMD ile ilişkili bulunmamıştır.

f) Kardiyovasküler Faktörler: Karotis arter bifurkasyonunda aterom plağı varlığının geç dönem YBMD riskini 4.5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise riski 2 kat arttırdığı, alt ekstremitte arteriyel hastalıklarının da riski 2.5 kat arttırdığı gösterilmiştir⁶¹. Kardiyovasküler hastalık öyküsü YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek diastolik kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu belirtilmiştir⁶².

g) Hormonal Faktörler: Östrojenin YBMD için muhtemel koruyucu etkisi olduğu yönünde söylemler mevcuttur⁶³.

h) İlaçlar: Beta blokörler başta olmak üzere antihipertansif ilaçların ve antidepresanların erken YBMD riskini azalttığı söylenmektedir^{64,65}.

ı) Genetik Faktörler: YBMD'nin etyolojik temelinde genetik ve ailesel faktörler rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kompleman faktör H geni polimorfizmi ile YBMD arasında ilişki bulunmuştur. Sigara kullanımı ve bu gen varyasyonunun etkileşimi ile YBMD riskinin oldukça arttığı bildirilmiştir¹⁸. YBMD riski aile öyküsü varlığında 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski ise 3.1 kat artmaktadır⁶⁶.

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

YBMD, 50 yaşının üzerindeki kişilerde makülada aşağıdaki anomalilerden birisi ile karakterize dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

- 63 mikron ve daha büyük yumuşak druzen
- RPE nin hiper / hipopigmentasyonu
- RPE ve nörosensoryel retina dekolmanı (RD)
- Retina hemorajileri
- RPE nin coğrafik atrofi
- Periretinal fibröz skar

Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Erken dönem YBMD nun karakteristik bulgusu olan druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman maküla dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleme göstererek aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmış RPE veya coğrafik atrofi alanları ortaya çıkabilir^{6,67}.

Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere iki tipi vardır. Sert druzen, fundoskopik olarak çapı 63µm'dan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir^{68,69}. Küçük sert druzen KNV için önemli bir risk oluşturmamaktadır⁶. Yumuşak druzen 63µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olup, genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. 1000µm üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Bruch membranının yaygın kalınlaşması ile üzerindeki RPE de hipopigmentasyon veya atrofi olduğunda veya içerisinde fokal dekolmanlar geliştiğinde klinik olarak görünür hale gelirler.

Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasındadır. İnsidansı ve prevalansı yaşla ilişkilidir, KNV gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir^{67,69}. Neovasküler olmayan YBMD'nin druzen dışındaki diğer bulguları ise RPE değişiklikleri olup, bunlar fokal hiperpigmentasyon, jeografik ve jeografik olmayan atrofilerdir⁶.

Uluslararası Epidemiyolojik Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Çalışma Grubu, erken dönem YBMD için aşağıdaki tanımlamayı yapmıştır:

> 50 yaş üzeri kişilerde aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması;

- a.** Yumuşak drusen (eğer tek başına ise; sınırları belirsiz olan, belirli olana göre ve >125µ üzerinde olan drusen daha fazla olmak üzere)
- b.** Sert drusen çevreleyen pigment hariç drusene eşlik eden hiperpigmentasyon
- c.** Drusene eşlik eden depigmentasyon ya da hipopigmentasyon

Görme keskinliği kriterler arasında yer almamaktadır^{70,71,72}. Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175µ çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır⁷³. YBMD nun %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmekte, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir⁷⁴. Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda %2, 4 yılda %11 olarak bulunmuştur⁷⁵.

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD hastalarının % 10'unda yaş tip YBMD mevcuttur. Yaş tip YBMD, koroid neovaskülarizasyonunu, retina pigment epitelinin seröz ve hemorajik dekolmanını ve yırtığını, lipid sızıntıları ve fibrovasküler diskiform skar oluşumunu ve vitreus hemorajisini içermektedir. Ciddi görme kaybı olan hastaların büyük çoğunluğu (% 90 ı) yaş tip YBMD grubundan olmaktadır.

Yaş tip YBMD, klinikte genellikle bulanık görme ve distorsiyon semptomları ile birlikte görülmektedir⁷⁶. Görmede azalma, mikropsi, metamorfopsi, skotom gelişebilmektedir. Ayrıca genellikle anormal karanlık adaptasyonu, düşük ışıpta azalmış görme keskinliği ve azalmış kontrast

sensitivitesi nedeniyle okuma hızında azalma görülebilmektedir. Bu semptomlar çoğu kez, subretinal veya intraretinal sıvı, kan veya fotoreseptör ya da retina pigment epiteli hasarından kaynaklanmaktadır⁷⁷. Görme keskinliğinde azalma, hastaların yüz tanıma, saate bakma gibi sık yapmaları gereken günlük aktivitelerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır.

Yaş tip YBMD’de fundusta görülebilen değişiklikler:

Retina pigment epiteli dekolmanı (PED): Retina pigment epiteli dekolmanı keskin sınırlı, kubbe şeklinde elevasyondur. Sadece seröz karakterde ise transillüminasyon verebilir. Genellikle eşlik eden retina pigment epiteli atrofisi mevcuttur. Pigment epitel dekolmanı, altta yatan bir koroid neovaskülarizasyonun habercisi olabilir⁷⁸. Hemorajik, seröz, drusenoid veya fibrovasküler pigment epitel dekolmanı görülebilir.

Retina pigment epitel yırtığı: Kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. Seröz PED larında bu komplikasyonun % 10 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Yırtık, RPE’nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluşuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. FFA’da, RPE’nin olmadığı alan erken dönemden itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür. Bu parlak alanın kenarında RPE’nin kıvrılarak kendi üzerine katlandığı alan hipofloresandır.

Vitreus hemorajisi: Koroid neovaskülarizasyonundan kaynaklanan kanın, vitreusa geçmesi ciddi görme kaybına yol açar.

Ağır subretinal hemoraji: Nadir bir tablodur. Çok nadir olarak total hemorajik dekolman ve sekonder açı kapanması glokomuna bile yol açabilir.

Koroid neovaskülarizasyonu: Yaş tip YBMD’nin en tipik ve önemli lezyonudur. KNV terimi YBMD’ye sekonder tüm maküler neovaskülarizasyon formlarını tarif etmek için kullanılmaktadır. Ancak neovasküler lezyonlar, özellikle uygulanacak tedavide belirleyici olduğu için FFA ve indosiyanin yeşil anjiyografi (ICGA) yardımı ile çeşitli tiplere ayrılmaktadır^{8,79}. FFA ile koroid neovaskülarizasyonunun paterni (klasik/gizli), sınırları (belirgin/belirsiz) ve foveal merkeze uzaklığı (subfoveal, jukstafoveal, ekstrafoveal) değerlendirilebilir⁴⁵. En sık kullanılan sınıflama ise lezyonların FFA ye göre klasik, baskın klasik, minimal klasik ve gizli olarak ayrıldığı sınıflandırmadır. KNV larının foveal avasküler zon (FAZ) ile olan uzaklığına göre sınıflandırması ise; FAZ merkezine

200µm den uzak olan ekstrafoveal KNV, FAZ merkezini tutan subfoveal KNV, FAZ merkezine 200µm den yakın olan ancak merkezi tutmayan jukstafoveal KNV olmak üzere üç tiptir^{7,8}.

Klasik Membran: FFA de, koroid dolum fazında floresans vermeye başlar, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni bir damar ağı görüntülenebilir. Yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğu için floresans parlaklığı giderek artar ve sınırları belirsizleşir. Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik tip lezyonun yüzdesine göre eğer klasik bileşen %0 ile %50 arasında ise minimal klasik, eğer en az %50 oranında ise baskın klasik olarak adlandırılır.

Gizli Membran: Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu (MPS) FFA de iki farklı hiperfloresan paterni tanımlamıştır.

a- Fibrovasküler PED: Hiperfloresan granüler boyanma olan, RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. Floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar. Klasik membranın parlaklığına hiçbir zaman ulaşamaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir.

b- Kaynağı belli olmayan geç sızıntı: Geç fazda, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli hiperfloresans şeklindedir. FFA'nin 2-5. dakikasında belirginleşir. Sensoriyal retina altında göllenme olur.

Diskiform skar: KNV ların doğal seyri genellikle fibrovasküler diskiform skar ile sonlanır. Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji ya da lipid bulunabilir. Genellikle lezyonun ortasında skar, periferinde aktif koroid neovaskülerizasyonu gözlenir. FFA de diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur. Hiçbir floresein sızıntısı yoksa "saf diskiform skar" olarak, aktif koroid neovaskülerizasyonu ile birlikte lezyonun dörtte birinden az kısmını kaplayan skar dokusu varsa "neovasküler skar" olarak adlandırılır. Besleyici damar daha çok nüks KNV unda gözlenir. Tedavi görmemiş gözlerde ICGA yardımı ile saptanır. FFA'da eski bir laser skarının içinden doğan besleyici damarın lezyonun kenarına doğru giderek burada nüks koroid neovaskülerizasyonuna neden olduğu izlenebilir⁸⁰.

Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Patogenezi

Neovasküler YBMD de KNV oluşumu yeni damarların gelişmesi Bruch membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranında

yaşla ilişkili yırtılmalar ve inflamatuvar olaylara bağlanmaktadır. Neovaskülarizasyonla birlikte vasküler permeabilitede artış ile retina ve altında sıvı birikimi ile vizüel fonksiyonlarda bozukluk oluşur⁵. VEGF de dahil olmak üzere birçok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir. Anjiogenetik ve antianjiogenetik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır. KNV'ye ait besleyici damar Bruch membranını geçtiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Neovasküler lezyonların tamiri bağ dokusu ve RPE proliferasyonu ile olmakta ve sonuçta fibrotik ve kısmen vaskülarize bir skar dokusu ile üzerindeki nörosensoryel retinanın dejenerasyonu gelişmektedir^{48,81,82}.

Koroid neovaskülarizasyonun patolojik gelişim mekanizması aşağıda tanımlanmıştır^{83,84}.

1- Hipoksi, sitokinler veya glikozilasyon son ürünlerine cevap olarak yumuşak drusene komşu RPE ve fotoreseptör hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanması, salgılanan sitokinlerin etkisi ile aktive olan makrofajların lezyona tutunması

2- RPE, koroid endotel hücreleri ya da makrofajlardan salgılanan matriks metalloproteinazları gibi proteolitik enzimlerin etkisi ile Bruch membranında kırılma olması

3- VEGF ile aktive olan koroid endotel hücrelerinin kırılan Bruch membranı bölgesinden subretinal aralığa geçmesi, makrofajların bu bölgede birikimi

4- Yeni damar oluşumu. Kırılgan olan yeni damarlardan subretinal hemoraji. RPE hücrelerinin farklılaşması ve lezyonun stromasına göçü

5- Anjiogenik faktörlere yanıt olarak hücreler lezyonun organize olması ve hemoraji

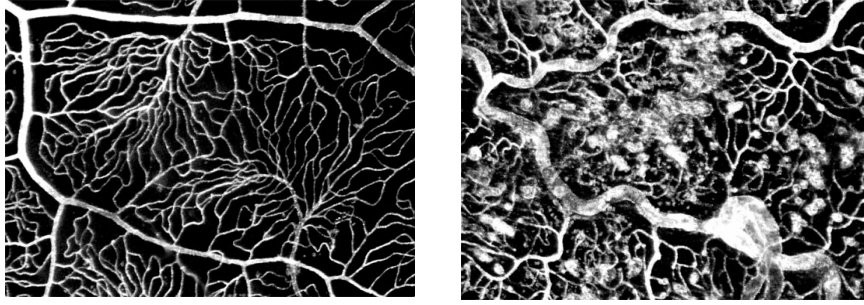
6- Apoptozise bağlı olarak selülaritenin azalması ve skatrisyel membran oluşumu

Anjiogeneze ve VEGF

Anjiogeneze, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogeneze, gebelik, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, kan basıncı düzenlenmesi, yara iyileşmesi, inflamasyon ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda rol oynarken, patolojik anjiogeneze kanser,

ateroskleroz, psöriazis, hemanjiomlar, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir⁸⁵.

Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, proliferatif diabetik retinopati, diabetik maküler ödem, retina arter ve ven tıkanıklıkları, Von Hippel Lindau sendromu, intraoküler melanomlar, retinoblastomlar ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (Şekil 1).



Şekil 1. normal ve patolojik vasküler sistem şematik olarak gösterilmiştir.

Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon ise YBMD, dejeneratif myopi, anjioid streaks, oküler histoplazmosis ve travmaya bağlı olabilir⁸⁶.

Anjiogenez basite indirgendiğinde 4 temel basamağa ihtiyacı vardır:

- 1- hematopoetik kök hücrelerden üretilen endotelial prekürsör hücreler ile vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu,
- 2- tomurcuklanan damarlar için ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi,
- 3- endotelial hücrelerin proliferasyonu ve yeni vasküler ağ içine göçü,
- 4- perisitler gibi diğer hücre tipleri ile kapiller tüp oluşumu ve yeni damarların matürasyonu.

Bu süreç büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks ve hücrelerel komponentlerin kompleks etkileşimleri ile kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenik ve antianjiogenik elemanlar arasındaki denge ile belirlenmektedir¹. (Tablo 2)

Tablo 2: Anjiogenezde rol alan faktörler.

<u>Anjiogenez aktivatörleri</u>	<u>Anjiogenez inhibitörleri</u>
➤ VEGF ➤ Fibroblast büyüme faktörü-2 ➤ İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ➤ Anjiopoetinler ➤ Anjiotensin-2 ➤ Nitrik oksit ➤ Ekstraselüler proteinazlar ➤ Matriks metalloproteinazlar ➤ Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü ➤ İntegrinler ➤ TGF-β ➤ PDGF ➤ IL-8 ➤ PgE₁, PgE₂	➤ Anjiostatin ➤ Endostatin ➤ Trombospondin-1 ➤ Pigment epitel kaynaklı faktör ➤ Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri ➤ IFN-α, β ➤ IL-1, IL-12 ➤ Retinoik asit ➤ TNF-α ➤ b-FGF

VEGF

VEGF anjiogeneziste rol oynayan en önemli faktörlerden birisidir. 1983 te domuz hücrelerinden üretilen solubl faktöre vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) denmiş ve 1989 da sığır hipofiz folliküler hücrelerinden salınan endotel hücrelerine özgü bir mitojen ajan (VEGF) pürifiye edilmiş ve daha sonra yapılan genetik çalışmalarda VPF ve VEGF ün aynı molekül olduğu tespit edilmiştir¹. VEGF ailesinin içinde VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C VEGF-D ve VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PIGF) yer almaktadır. VEGF-A anjiogenezde ana rol oynayan izoformdur. Koroner arter gelişimindeki rolü dışında VEGF-B hakkında çok fazla şey bilinmemektedir. VEGF-C ve VEGF-D, lenfatik sistemin gelişiminde esansiyeldirler ve aynı zamanda angiogenezi ve artmış vasküler permeabilityi indükleyebilmektedirler. PIGF plasentada saptanmıştır, normal embriyonik ya da erişkin dokularda yüksek düzeylerde salınmamaktadır. PIGF nün patolojik angienez formlarında VEGF-A aktivitesini tamamladığı ve potansiyalize edebildiği gösterilmiştir⁸⁷.

VEGF-A 36-46 kd ağırlığında bir homodimerik glikoproteindir (Şekil 2) ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. VEGF-A mRNA'sı ayrıca, sağlıklı erişkin insanlarda angiogenez göstermeyen çeşitli dokularda da örneğin beyinde koroid pleksus epitelinde, böbrekte glomeruler epitelde, gastrointestinal mukozada ve saç foliküllerinde eksprese edilmektedir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır. VEGF-A'nın endotel hücrelerine çok yakın konumda bulunan epitel hücreleri tarafından üretilmesi oldukça dikkat çekicidir. VEGF-A'nın endotel hücre bütünlüğünü anti-apoptotik sinyalleme yoluyla sürdürdüğü öne sürülmektedir⁸⁷.

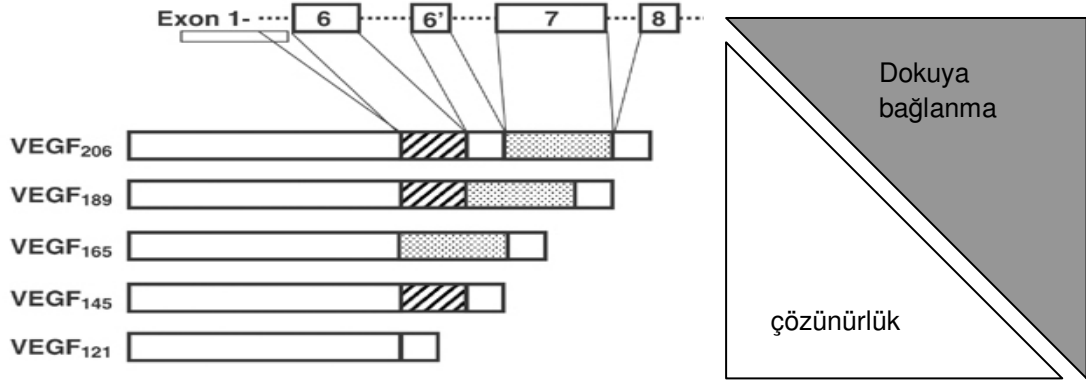


Şekil 2. Homodimerik glikoprotein VEGF.

VEGF-A'nın in vitro koşullarda retinal pigment epiteli (RPE) hücreleri tarafından basal tarafa doğru salgılandığı gösterilmiştir. Ayrıca, in vivo koşullarda RPE hücrelerine bakan taraftaki koriokapillaris endoteli üzerinde her 3 VEGF reseptörünün (VEGFR) birden eksprese edildiği gösterilmiştir⁸⁷.

VEGF geni 8 ekzon içermekte ve 7 intron ile bölünmektedir. Alternatif bölünmeler ile VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir. VEGF165'in murindeki karşılığı VEGF164'dür. Tüm izoformlar içinde en potent olanı VEGF165'tir. Kan-retina bariyerinin kırılmasında ve patolojik neovaskülarizasyonda da major rol alan izoformdur⁴¹. İzoformların heparine olan afiniteleri farklılık göstermekte olup heparine olan artmış afinite hücre yüzeyi ve bazal membranlardaki heparan sülfatla etkileşme yeteneği anlamına gelir. VEGF121 heparin afinitesi en düşük olan dolayısıyla daha çok intraselüler yerleşim gösteren ve salındığında uzak mesafelere yayılabilen formdur. Heparin

afinitesi en yüksek olan VEGF₂₀₆ ve yine yüksek heparin afiniteli VEGF₁₈₉ hücre yüzeyi ve bazal membranlarda depolanan formlardır. VEGF₁₆₅ (45 kd) izoformunun da heparin afinitesi düşüktür ve anjiogenezin güçlü bir aktivatörüdür. (Şekil 3)



Şekil 3. VEGF-A'nın 4 major izoformu.

VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF ekstrasellüler olarak salınır ve genellikle 2 ana reseptöre bağlanır; VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (Flk-1 veya KDR). Her iki reseptörde hücre içi sinyal iletim kaskatlarını aktive eden tirozin kinaz reseptörleridir. VEGFR-2'nin VEGF ile aktivasyonu VEGFR-1'e göre daha önemli gibi durmaktadır. Çünkü hayvan deney çalışmalarında VEGFR-2'ye selektif bağlanmanın neovaskülarizasyona ve vasküler geçirgenlik artışına yol açtığı görülmüştür¹.

VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotel hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli matriks mettaloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır.

Endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm enflamatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflamatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür. Yeni elde edilen veriler enflamatuar hücrelerin neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığını göstermektedir.

Koroidal Neovaskularizasyon ve VEGF

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. YBMD da ve hayvan deneylerinde artmış VEGF salınımı ile patolojik neovaskularizasyonun geliştiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır^{88,89}. On yıldan çok daha fazla bir süre önce YBMD'lu gözlerde otopsi materyalinde ve eksize edilen KNV membranlarındaki transdiferansiye olmuş RPE hücrelerinde, stromal hücrelerde (fibroblastlar, inflamatuvar hücreler) ve endotel hücrelerinde VEGF artışı gösterilmiştir⁹⁰⁻⁹³. Hayvan deneylerinde lazer ile indüklenen KNV larda da VEGF artışı saptanmıştır^{94,95}. Adenovirus aracılığıyla elde edilen rekombinant VEGF₁₆₅ in subretinal enjeksiyonu ile KNV olduğu gözlenmiştir^{91,96,97}. YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁹⁸.

VEGF iki ucu keskin bıçak gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Asıl soru VEGF salınımının hangi seviyede patolojik hale geldiğidir. Artmış VEGF salınımını açıklayan major bir patolojik mekanizma henüz daha açıkça tanımlanamamış, farklı teoriler öne sürülmüştür. VEGF fizyolojik olarak RPE hücrelerinin koryokapillaris bakan bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, RPE ve koriokapillaris arasında parakrin sinyal iletiminde ve koriokapillarisin pencere yapısının devamında rol alır⁹⁹. Bruch membranının geçirgenliğinin ve koroidal kan akımının azalması ile gelişen hipoksinin VEGF salınım artışında bir neden olabileceği öne sürülmüştür^{100,101}. Hipoksi durumunda bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı, VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerinden zengin koryokapillarisde VEGF ün lökositlerin endotele adhezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan Bruch membranını erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir⁴¹. İnflamatuvar olarak aktif KNV da VEGF immünoaktivitesi RPE de makrofajlara oranla çok daha fazla bulunmuştur⁹³. Ek olarak YBMD lu hastaların kanı inflamasyon indikatörleri açısından incelendiğinde C-reaktif protein (CRP) ve beyaz hücre sayımında oldukça artış izlenmiştir^{66,102}.

Değişmiş kan lipid biyokimyasında YBMD riskini arttırdığına dair kanıtlar vardır. YBMD lu gözlerde kolesterol ve Apo-E nin sub-RPE depozitlere, druzene neden olduğu bilinmektedir. Bruch membranında

lipofilik materyalle meydana gelen kalınlaşma sonucunda oksijenin koroidden RPE epiteline ve retinaya difüze olmasının azaldığı ve VEGF salınımının arttığıda öne sürülmüştür⁸⁹. Diğer bir teoriye göre de YBMD hastalarında Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobik özelliği VEGF'nin koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine yol açar. Bu durumda oluşan debrisin Bruch membranından temizlenmesi azalırken, bu mekanizma hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle ederek KNV oluşumuna yol açar^{103,104}.

Koroidal damarlardan köken alan yeni oluşmuş damarlar ve bu damarlara eşlik eden kan ve sıvı Bruch membranını parçalayıp geçerek subretinal pigment epiteli boşluğuna ve/veya subretinal boşluğa girerek retina yüzeyinde düzensiz elevasyonlara sebep olur. Hastalar, metamorfoz olarak adlandırılan deforme olmuş nesne görüntülerinden şikayet ederler.

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Tedavi

YBMD batı ülkelerinde 50 yaş üzerindeki kişilerde santral körlüğün başta gelen nedenidir. Neovasküler form tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur. Nonneovasküler YBMD hastalarının tedavisi ile ilgili olarak AREDS (Age Related Eye Disease Study) grubunun 2001 yılında çıkan raporunda günlük alınan A,C ve E vitaminleri ile çinkonun bu olgulardaki ilerleme riskini azalttığı bildirilmiştir. Neovasküler YBMD açısından standart tedavi yöntemleri olarak uygun olgularda LFK ve verteporfin ile FDT sayılabilir. Ancak KNV etyopatogenezinde VEGF'nün öneminin ortaya konması ile, YBMD da VEGF'ne yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi doğal bir hedef haline gelmiştir. Ayrıca FDT nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür.

Argon Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

LFK unun temel mekanizması neovaskülarizasyonu termal ablasyon ile koagülasyon nekrozu oluşturarak harap etmektir. 1980 ve 1990 lı yıllarda Maküler fotokoagülasyon çalışması (MPS) Grubu termal LFK unun etkinliğini birçok çalışma ile araştırmıştır¹⁰⁵. MPS grubu ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV larda termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tedavi kriterlerine uymamaktadır

ve çoğunluğu subfovealdır. Subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile nüks oranının oldukça yüksek (persiste eden KNV veya tedaviden sonraki 5 yıl içinde nüks KNV oranının %50 nin üzerinde) olduğu bildirilmiştir.

Fotodinamik Tedavi

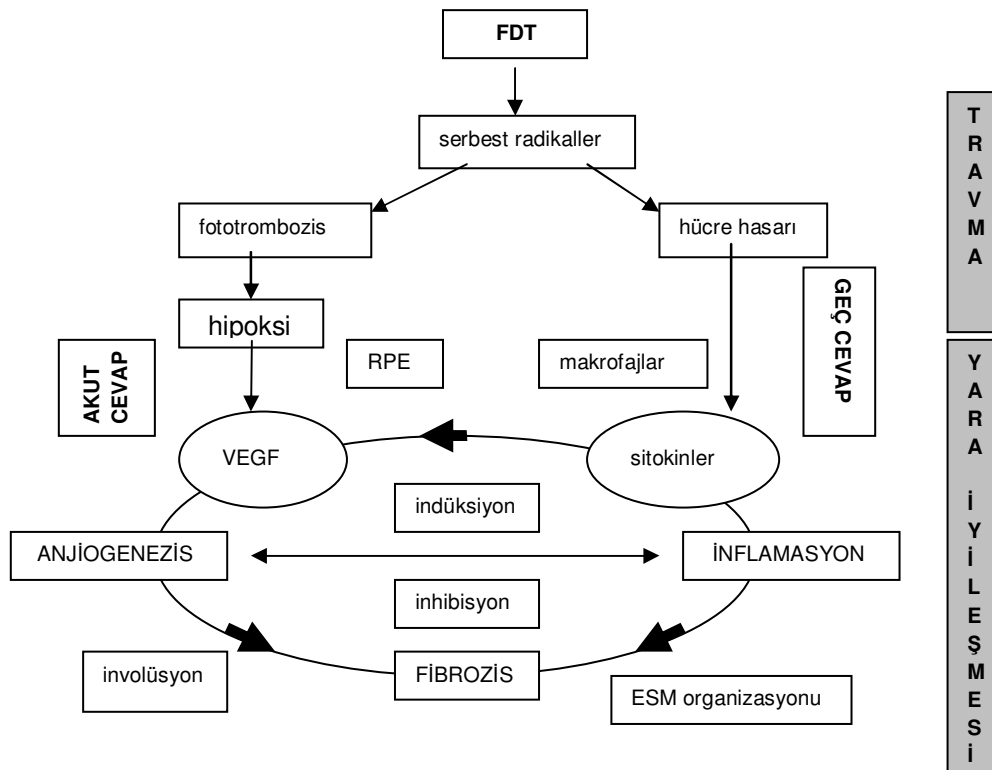
Fotodinamik tedavi YBMD ve diğer nedenlere bağlı KNV larında etkinliği çok merkezli randomize çalışmalar ile onaylanmış farmakolojik bir tedavi yöntemidir. FDT, ışığa maruz kaldığında aktif hale geçerek fotokimyasal reaksiyonların başlamasına neden olan ışığa duyarlı bir ilacın vücuda verilmesini takiben bu ilacın hedef bölgede uygun dalga boyu ve şiddetteki ışık ile uyarılmasını içeren bir tedavidir. FDT de fotosensitizan ajan olarak kullanılan verteporfin sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışık ile uyarılması ile neovasküler membranda selektif vazooklüzyon oluşturmaktadır¹⁰⁷. Uygulama esnasında verteporfin %5 dekstrozu solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya 6mg/m^2 dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması ise enjeksiyon bitiminden 5 dakika sonra 83 sn süre ile yapılmaktadır.

Verteporfin, enjeksiyonu takiben plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, kısa ömürlü tekli 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 prokoagülan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon meydana gelir^{106,107} (Şekil 4).

Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, verteporfin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır.

Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir^{108,109}. Herhangi bir ilaç etkileşimi gösterilmemiştir. Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir¹¹⁰. Pediatrik yaş grubunda kullanımına dair kesin bilgiler yoktur.

FDT nin uygulama biçiminin, etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi için yapılan çalışmalara 1236 hasta katılmıştır. Bu hastalardan 142'si Faz I/II doz belirleme çalışmalarına, 609'u TAP (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) çalışmasına, 459'u VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmasına ve 26'sı VOH (Verteporfin in the Ocular Histoplasmosis) çalışmasına dahil edilmiştir. VIM (Verteporfin In Minimally classic CNV) ve VALIO (Verteporfin Therapy with Altered Light In Occult CNV) çalışmaları ise ilk başlatılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda tedavi uygulamasının geliştirilmesi amacı ile yapılmıştır.



Şekil 4. FDT etki mekanizması.

1999 yılında başlatılan TAP (Treatment of AMD with photodynamic therapy - TAP Study Group) çalışmasında, klasik komponent içerikli, çapı 5400 µm ye kadar ve görme keskinliği seviyesi 20/40-20/200 oranında olan subfoveal KNV lar verteporfin ile tedavi edilmiştir. İki yıl sonunda, FDT nin orta derecede görme kaybı olarak nitelendirilen 3 sıradan (15 harten) fazla olan görme kaybı riskini %62 hastada azalttığı bu oranın plasebo grubunda %47 de kaldığı bildirilmiştir. 15 harften az görme kaybı olan gözlere alt grup analizi yapıldığında en büyük yararı %59 gibi bir oranla baskın klasik lezyonların gördüğü, bu oranın plasebo grubunda %31 de kaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte minimal klasik lezyonlarda görme keskinliği üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, fakat olgularda minimal lezyondan baskın klasik lezyona dönüşüm oranında azalma izlenmiştir¹⁰⁹. Belirgin görme kaybı olarak tanımlanan 30 harften daha fazla olan görme kaybı, FDT grubunda %15 iken plaseboda bu oran % 36 olarak bildirilmiştir. İki yılsonunda 15 harf veya daha fazla görme kazancı ise sadece hastaların %9 unda izlenmiştir. TAP çalışması daha sonra beş yıl süreye uzatılmış (TAP Extension) ve TAP Rapor No:8 olarak sonuçları yayınlanmıştır. İlk çalışmadaki hastaların %80 i bu çalışmaya katılırken ancak %60 ı beş yıllık süre takip edilebilmiştir. TAP uzatma çalışması, ilk çalışmada baskın klasik KNV tanısı ile verteporfin tedavisine alınan 154 hastadan 124 ünü (%78) içermektedir. İkinci çalışmaya alınan hastaların arasında daha genç, görme keskinlikleri daha iyi ve KNV dan sızıntı veya ilerleme göstermeyenler çoğunlukla tercih edilmiştir. Beş yıl sonunda sonuçlar 24'cü ay ile karşılaştırıldığında görme keskinliğinde küçük bir değişiklik olduğu görülmüştür. Görme keskinliğinin 5 yıl boyunca korunması ortalama sadece 7.6 FDT ile (5 yılda mümkün olan maksimum tedavi sayısı 20 iken) sağlanmıştır. Önceki raporlara benzer şekilde uzun süreli verteporfin tedavisi alanlarda görme keskinliğindeki kaybın hemen hemen tamamına yakınının ilk 6 ay içinde olduğu bildirilmiştir. FDT başlanan hastaların görme keskinliğinin ilk 1 yılda stabilize olduğu ve bunun takip eden 5 yıl boyunca korunduğu bildirilmiştir. TAP uzatma çalışması, plasebo grubunda veya tedavi grubuna dâhil edilmeyen hastalarda görme keskinliklerinde kayıpla sonuçlanmıştır^{41,111}.

Radyasyon Tedavisi

Anjiogenezi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD daki KNV ların gelişmesi ve ilerlemesini

engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik, eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ne yazık ki radyasyon tedavisinde, KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD nda anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV larda istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir⁶.

Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapide (TTT) biomikroskopa monte edilmiş 810nm bir diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10°C kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitotoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal absorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir.

Doz bağımlı komplikasyon oranı yüksek olan TTT nin yapılan çalışmalarda daha çok gizli KNV da başarılı sonuçları bildirilmesine rağmen bugün hemen hemen terkedilmiş bir tedavi yöntemidir^{112,113,114}.

Cerrahi Tedavi

Maküla Translokasyonu

Maküla translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360° periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte, 360° periferik endolaser uygulanmakta ve daha sonra silikon tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır¹¹⁵. Bu amaçla kullanılan diğer teknik ise sınırlı

maküla translokasyonudur. Tam maküler translokasyonda 360° retinotomi yapılmaktadır. Sınırlı maküla translokasyonunda ise retina dekolle edilerek sklera üst ya da alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır. Bundan sonra retina yeniden yatırılmakta ve fovea, skleral kısıklık nedeniyle asıl foveadan uzakta (sağlam olduğu kabul edilen) bir alana oturtulmaktadır. Sınırlı translokasyonda fovea ancak 1000-1500 mikron yer değiştirebilirken tam maküla translokasyonunda bu mesafe üç misline kadar çıkabilmektedir^{115,116}.

Bugüne kadar birçok grup hem 360° retinotomi hem de skleral kısaltma teknikleri ile tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar bildirmiştir, ancak bunların hepsi randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalardır. Ayrıca cerrahi prosedür sonuçlarının önceden tam olarak tahmin edilememesi ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle tekniğin mükemmel olduğu söylenemez. En önemli sorunlardan biri de bu cerrahiler sonrasında membran nükslerinin çok sık görülmesidir. FDT uygulamalarından sonra cerrahi yöntemler ağır subretinal hemorajilerin geliştiği olgularla sınırlı kalmaya başlamıştır.

Submaküler Cerrahi

De Juan ve Machemer, YBMD olan hastalarda submaküler membranektomiye 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur. 1991 yılında Thomas ve Kaplan submaküler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV ların (oküler histoplazmozis, patolojik myopi gibi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır^{117,118}.

1993 yılında çok merkezli prospektif bir çalışma (Submacular Surgery Trials, SST) başlatılmıştır. Termal laser ile karşılaştırıldığında submaküler cerrahinin YBMD na sekonder subfoveal nüks KNV larda herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı gösterilmiş ve çalışma durdurulmuştur¹¹⁹.

Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle ilk yılda olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nörosensöryel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasaridir^{6,119}.

Pnömotik Yer Değiştirme

YBMD olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 15 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir¹²⁰.

Antianjiogenetik Tedavi

LFK, FDT veTTT, KNV tedavisinde altta yatan anjiogenik uyarıya yönelik tedaviler değildir. Bu tedavi yöntemleri sadece var olan patolojik damarları hasarlayarak etkili olmakta, yeni damar oluşumunu önleyememektedirler. Bu nedenle nüks sık olarak izlenir ve tekrar tedavi sayısı yüksektir. Antianjiogenik tedavi direk olarak oküler neovaskülerizasyonu inhibe eder. Başarılı bir antianjiogenik tedavi sadece hastalığın ilerlemesini kontrol altına almayıp aynı zamanda anormal damarlardan sızıntıyı önler, KNV lezyonlarını küçültür ve hastalığın nüksünü önler⁴³.

Triamsinolon Asetonid

YBMD patogeneğinde makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi KNV nun gelişiminde inflamatuvar teoriyi dolayısıyla antiinflamatuvar tedaviyi anlamlı kılmıştır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri olan triamsinolon asetonidin, YBMD ikincil KNV larında intravitreal enjeksiyonları (IVTA) randomize çalışmalar ile ispatlanmış olmamasına rağmen uygulanmaktadır. 4-6 ay kadar uzun süreli etkisi nedeni ile tercih edilmektedir. Proinflamatuvar ve anjiogenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuvar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF'e bağlı permeabilite artışını da inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda neovasküler tip YBMD da 4mg veya 25mg İVTA enjeksiyonunun, mevcut görme keskinliğinin korunmasında ve düzeltilmesinde etkili olduğu ancak bu etkinin en fazla 3 ay sürdüğü gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin oküler toksisiteleri nedeni ile de tekrarlayan enjeksiyon sayısı sınırlı kalmaktadır. Glokom, katarakt, retina dekolmanı, endoftalmi gibi olası komplikasyonları söz konusudur⁴³.

Anekortav Asetat (Reteane®)

Anekortav asetat, YBMD da kullanılabilecek glukokortikoid etkisi olmayan oküler güvenlik profili oldukça iyi olan bir anjiostatik steroiddir. Anekortav asetat vasküler büyümeyi endotel hücre migrasyonu için gerekli olan proteazları inhibe ederek önlemektedir^{10,43}. Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay ara ile posterior jukstaskleral uygulanan 15mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir¹²¹. Baskın klasik lezyonlarda anekortav asetat ile FDT nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki tedavinin başarısı benzer bulunmuştur^{6,121,122}.

Diğer Ajanlar

Neovasküler YBMD nda VEGF nün etkilerini bloke etmek için çeşitli tedaviler geliştirilmektedir. Teorik olarak VEGF nün inhibisyonu gende, mRNA, protein veya reseptör seviyesinde sağlanabilir⁸⁸.

Tedavi için araştırma safhasında olan protein kinaz C inhibitörleri (Ruboksistaurin mesilat), multipl tirozin kinaz reseptör inhibitörleri (Vatalanib, Sutent, Compound A), matriks metalloproteinaz inhibitörleri ve skualamin gibi bazı ilaçlar prelinik çalışmalarda cesaret verici sonuçlar göstermiştir^{43,123}. Skualamin ve Rapamisin VEGF üretimini azaltmaktadırlar. Pegaptanib, Ranibizumab ve Bevacizumab intravitreal olarak kullanılan VEGF nü bağlayarak etki gösteren ajanlardır.

VEGF reseptörlerini inhibe eden ajanlarda denenmektedir. VEGFR-2 nin VEGF ne affinitesi VEGFR-1 den düşük olmasına rağmen, VEGFR-2 nin resptör tirozin kinaz aktivitesinin anjiogenik proseste daha fazla rol aldığı düşünülmektedir. VEGF-Trap VEGFR-1 ve VEGFR-2 ye bağlanarak inhibe eder, YBMD için yapılan Faz I/II klinik çalışmalarda VEGF-A nın tüm izoformlarını ve PlGF ü etkin bir biçimde bloke ettiği bildirilmiştir¹²³. SU5416 VEGFR-2 inhibitörü olarak deneme aşamasındadır⁸⁸.

KNV da VEGF nün inhibisyonu için spesifik genlerin ekspresyonunu durdurmakta güçlü bir stratejide RNA interferansıdır. Bevasiranib (Cand5) VEGF ne karşı, Sirna-027 de VEGFR-1 e karşı geliştirilmekte olan ilaçlardır⁸⁸.

Anti-VEGF Ajanlar

KNV tedavisinde çeşitli anti-VEGF ajanlar geliştirilmiştir. Bunlar;

1- Selektif VEGF inhibitörü: Pegaptanib

2- Pan-VEGF inhibitörü antikor: Ranibizumab, Bevacizumab

Pegaptanib Sodyum (Macugen®)

Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals), neovasküler YBMD da intravitreal enjeksiyonu 2004'de FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF olup, insan gözündeki en önemli patolojik izoform olan VEGF₁₆₅'e spesifik bağlanarak bloke eden 28 bazlı bir RNA aptameridir. Aptamerler üç boyutlu kompleks yapıları sayesinde küçük bir molekülden karmaşık bir proteine kadar geniş aralıktaki hedeflere, yüksek spesifite ve afinite ile bağlanmaktadır⁴³.

Pegaptanib ile yapılmış olan çift kör, çok merkezli, 1208 neovasküler YBMD hastasının dahil edildiği Faz 3 çalışması VISION'ın (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) sonuçları 2004 yılında açıklanmıştır. Tüm anjiografik lezyon tiplerinin dahil edildiği çalışmada 54 haftanın sonunda 1 yıl boyunca 6 haftada bir pegaptanib tedavisi alan grupta plaseboya göre ciddi görme kaybı (30 harf veya daha fazla) riskinin anlamlı olarak az olduğu (%10-%22) bildirilmiştir. 1mg ve 3 mg lık dozlarda ek bir yarar gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre 0.3mg pegaptanib sodyum neovasküler YBMD tedavisinde tüm anjiografik alt tipler (klasik, minimal klasik ve gizli lezyonlar) için kullanım onayı almıştır. Bununla birlikte pegaptanib tedavisine rağmen görme kaybının devam ettiği bildirilmektedir. Pegaptanib' in güvenli bir ilaç olduğu; göz ağrısı, keratit gibi sık görülen yan etkilerin enjeksiyon prosedürüne bağlı olduğu ve endoftalmi, retina dekolmanı gibi ciddi yan etkilerin de çok nadir izlendiği (yaklaşık %0.1) bildirilmiştir⁴³.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab, tüm neovasküler YBMD lezyonları için 2006 yılında FDA onayı almış moleküler ağırlığı 48 kDa olan bir humanize rekombinant monoklonal antikor parçasıdır. Tek bir izoforma bağlanan pegaptanibten farklı olarak tüm VEGF-A izoformlarını inhibe etmektedir⁴³. Faz I-II klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve etkin olduğunun gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük çift-kör, randomize, çok merkezli faz III çalışması (MARINA ve ANCHOR) yapılmıştır.

MARINA (Minimally Classic / Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında, minimal klasik veya gizli lezyonları olan 716 hasta

24 aylık 0.3mg veya 0.5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu veya plasebo tedavisi olmak üzere randomize edilmiştir. Ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisi ile, 24 ay sonunda %95 hastada ciddi görme kaybının önlendiği; başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak %25-35 hastada görme keskinliğinde 15 harften fazla artış sağlandığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre ranibizumab tedavisi, pegaptanib tedavisine göre görme kazancı sağlama konusunda daha üstün görünmektedir¹²⁴.

ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration) çalışması da çok merkezli, çift kör bir çalışma olup, baskın klasik subfoveal lezyonların tedavisinde FDT ile ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan 1 yıllık bir çalışmadır. 12 ay sonunda ranibizumab tedavisi ile başlangıç görme keskinliğinin %96 hastada korunduğu, FDT ile bu oranının %64 te kaldığı, ve yine %40 hastada ranibizumab tedavisi ile 15 harften fazla görme keskinliğinde artış olduğu, FDT de bu oranının %6 da kaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT' ye üstün olduğu gösterilmiştir. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu yan etki açısından sistemik güvenilirliği mükemmel bulunmakla birlikte, sadece 0.5 mg dozda %4.3 hastada sistemik tromboembolik olay görülmüştür. Ayrıca intraoküler enflamasyon sıklığı dikkat çekicidir, 0.5mg dozda daha belirgin olmak üzere, her iki dozda da iridosiklit, vitritis ve üveit gibi yan etkiler %10-15 oranında ortaya çıkmaktadır¹²⁵. FDA tarafından önerilen kullanım dozu ayda bir 0.5 mg intravitreal enjeksiyon şeklindedir.

Bevasizumab (Avastin / Altuzan®)

Bevasizumab 149 kDa molekül ağırlığında rekombinant humanize edilmiş total uzunlukta monoklonal antikordur. Aynı özelliklere sahip ranibizumabın da öncü molekülüdür. Etki olarak ranibizumaba benzer şekilde VEGF-A' nın tüm izoformlarını inhibe eder, farkı ise affinitesinin daha düşük olması, molekülün daha büyük (glikolizedir ve Fc fragmanına sahiptir, Fab kısmında da 6 aminosit değişiktir) ve yarılanma ömrünün de daha uzun olmasıdır^{43,126}. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmak üzere 2004 yılında FDA onayı almış ilk antianjiogenik ilaçtır. Tümör dokusunda

oksijenizasyon ve besin yoksunluğuna yol açarak ve anormal damarlanma üzerinde geçici bir düzelme sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Benzer şekilde VEGF ne bağlanması nedeni ile neovasküler YBMD ve diğer neovaskülarizasyon ve ödeme giden oküler hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmüştür. Sistemik uygulamaları sırasında en sık hipertansiyon olmak üzere tromboembolik olaylar, hemoraji, proteinüri, yara iyileşmesi komplikasyonları ve gastrointestinal perforasyon gibi ciddi yan etkileri gözlenmiştir⁴³.

Bevasizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. 2004 yılında başlatılan SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışmasında; 18 neovasküler YBMD lu hastaya 2 hafta ara ile 2 veya 3 intravenöz bevasizumab infüzyonu uygulanmış ve 12 hafta sonunda bevacizumabın sistemik kullanımı ile hem görme keskinliği, hem de anjiyografi ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularına göre etkili olduğu bildirilmiştir. Belirgin bir oküler yan etki görülmemiş, tek görülen yan etki antihipertansif ile kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon olarak bildirilmiştir.

Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hem de sistemik yan etkiler konusundaki çekinceleri ortadan kaldıracabileceği konusunda araştırmacıları ümitlendirmiş ve neovasküler YBMD nda bevasizumabın intravitreal kullanımı endikasyon dışı olarak 2005 li yıllarda başlamıştır. İlk kez 2005 yılında sistemik uygulamanın 400'de 1'i olan 1-1.5 mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, önceki FDT ve 2 doz pegaptanib enjeksiyonuna rağmen progresyon gösteren, yoğun subretinal sıvı eşliğinde baskın klasik tipte KNV u olan neovasküler YBMD lu bir olguda 1mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme sağlandığı ve bunun 4 hafta boyunca korunduğu bildirilmiştir¹.

O tarihten bu yana neovasküler YBMD tedavisinde intravitreal bevasizumab kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Benzer şekildeki olgu bildirimlerini, daha geniş çaplı çalışmalar takip etmiştir. Bevasizumab için etkinliğini ve güvenirliliğini gösteren Faz I çalışmalar mevcut değildir. 2 tane Faz II ve az sayıda Faz III çalışma mevcut olup, çoğu takipsiz, nonrandomize ve kontrol grubundan yoksun çalışmalardır. Bu nedenle çoğunluğu retrospektif olan bu klinik çalışmalar, intravitreal bevacizumab enjeksiyon tedavisinin hem önceki tedavilere rağmen progresyon gösteren, hem de yeni tanı almış KNV'lerde etkili

olduğunu göstermektedir^{25,26,126-138}. Yan etkileri hakkındaki raporlar çok kısıtlı olduğu için Uluslararası İntravitreal Bevasizumab Güvenlik Çalışması (International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey) dünya çapında 12 ülke 70 merkezdeki doktorlardan internet yolu ile veri toplanmıştır. 5228 hastaya yapılan 7113 intravitreal enjeksiyonda prosedüre bağlı yan etkiler korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi ve retina dekolmanı olarak bildirilmiştir. Oküler yan etkiler ise inflamasyon veya üveit, katarakt gelişimi, ani görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemorajiler ve RPE yırtıklarını içermektedir. Sistemik yan etkilerde kan basıncında hafif artış, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler hastaların sadece %0.21 inde görülmüş ve kısa dönemde intravitreal bevasizumab güvenli olarak kabul edilmiştir⁹. İntravitreal bevasizumab tedavisinin diğer tedavilere göre birçok avantajı vardır. Diğer tedavilere cevap vermeyen KNV larda görme keskinliğini arttırması, etkin bir tedavi olması^{88,139} güvenli olması^{140,141}, aynı zamanda ucuz ve diğer anti-VEGF ajanlara göre daha uzun yarı ömürlü olması en büyük avantajıdır¹.

Mordenti ve ark. ranibizumabın tüm retina tabakalarından geçtiğini, bevacizumab molekülünün ise retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak yapılan klinik çalışmaların tümünde bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye ulaştığını düşündürmektedir.

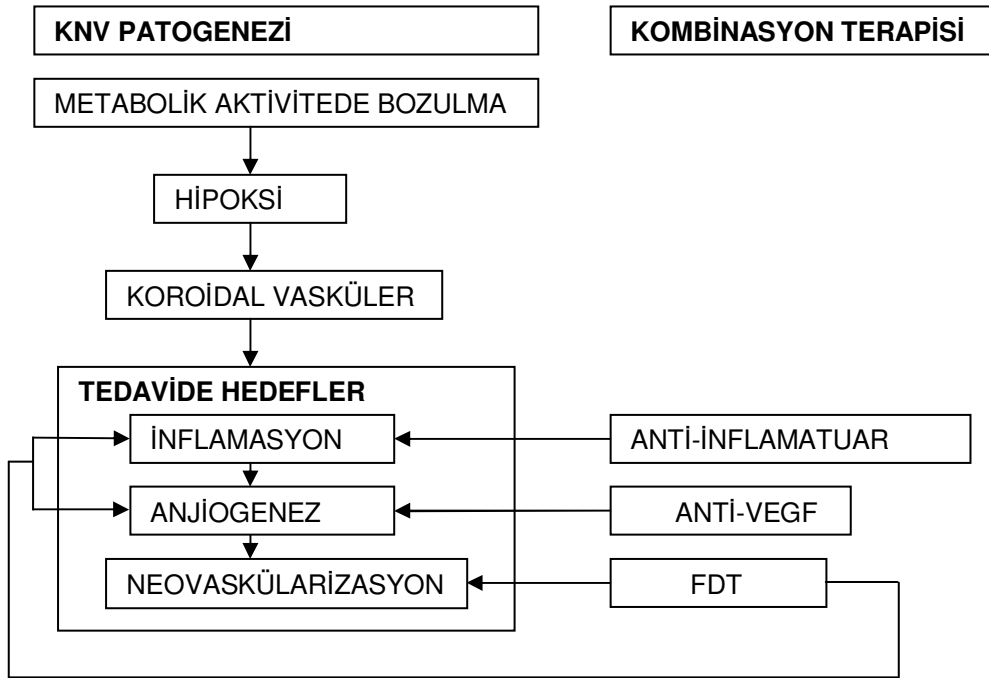
İmmünohistokimyasal tetkiklerle intravitreal 500 µg bevasizumab tavşan retinasına verildiğinde tam kat geçtiği görülmüştür¹⁴². Bununla birlikte karşılaştırılabilir konsantrasyonlarda ranibizumab ve bevasizumab kullanıldığında, daha küçük molekül yapısına sahip ranibizumabın bevasizumaba oranla retinaya penetrasyonunda belirgin bir fark gözlenmemiştir¹⁴³. Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda 2.5 mg lık dozda retinada herhangi bir toksik etki görülmemiş, ancak 5 mg doz uygulandığında toksik etkiler izlenmiştir¹⁴⁴.

Intravitreal enjeksiyonlarla tedavi edilen hastalarda yapılan elektrofizyolojik incelemeler, fotoreseptörlerde geridönüşüm ile birlikte multifokal-ERG cevaplarında iyileşme olduğunu göstermiştir. Daha da önemlisi flaş-ERG cevaplarında kısa dönemde nörosensoryel toksisite yönünde bulgular saptanmamıştır¹⁴².

Bevacizumab ve ranibizumab Genentech firması tarafından üretilmektedir. Ancak sadece ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş olup, bevacizumabın intravitreal uygulaması ile ilgili firma destekli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bevacizumab ile ilgili elde edilen verilerin büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Ranibizumabın KNV tedavisinde sağladığı başarılar bevasizumabın klinik kullanımı için cesaretlendirici olmuştur. Faz II / III çalışmalarda bildirilen neovasküler YBMD nun bevasizumab tedavisi ile gerçekleşen görme keskinliğindeki artış oranını ranibizumab tedavisi ile ilgili Faz I çalışma sonuçlarıyla karşılaştırmak mümkündür. Halen Ulusal Göz Entitüsü (National Eye Institute) tarafından finanse edilen neovasküler YBMD tedavisinde intravitreal bevacizumab ile intravitreal ranibizumabın karşılaştırıldığı bir çalışma devam etmektedir¹⁴⁵. Ülkemizde bevacizumabın intravitreal kullanımına, Sağlık Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç kullanımı adı altında, çeşitli şartlara bağlanarak Haziran 2007'den beri izin verilmektedir.

Kombine Tedaviler

Verteporfin ile FDT nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür. (Şekil 4)



Şekil 5. KNV un kombine tedavisi

FDT yeni damarların endotel hücrelerinin iskeletini selektif olarak hasarlayarak damar oklüzyonuna ve varolan KNV un eradike edilmesine neden olur. Bu tedaviye reaksiyon olarak inflamasyonda ve VEGF salınımında olan artış KNV ın nüksüne neden olabilir. KNV un patogeneğinde ve verteporfin ile FDT ye reaksiyon olarak görülen aşırı VEGF salınımının etkileri anti-VEGF ajanlar ile bloke edilir.

Kortikosteroidlerin VEGF salınımını, vasküler permeabiliteyi ve inflamatuvar yolları inhibe etkileri bilinmektedir. Bu amaçla FDT ile intravitreal triamsinolon asetonid kombinasyon tedavileri uygulanmış olup, bulgular steroid kombinasyonunun güvenli olduğunu, FDT ye bağlı sızıntıyı azalttığını, retinal ödemi çözdüğünü ve KNV nun atrofisini sağladığını göstermiştir. Kombine tedavinin görme sonuçları ve nüks oranları üzerine olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir^{41,146,147}. Oküler steroidlerin yan etkileri katarakt gelişimi ve topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan göziçi basıncı yükselmesidir⁴¹. Bu kombinasyon tedavisi umut verici sonuçlar göstermesine rağmen optimal doz, zamanlama ve enjeksiyon sıklığı konusunda henüz net bilgiler yoktur⁴³.

Intravitreal anti-VEGF tedavisi neovasküler YBMD nda sıvı ekstravazyonunu hızla elimine eden ve retinal ödemi çözerek görmenin hızla iyileşmesini sağlayan etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Aylık enjeksiyon ve hastaların sıkı takip gereksinimi bu tedavinin zor yönleridir. KNV na direkt etki ederek kalıcı etki gösteren FDT, KNV da atrofiye neden olurken tekrarlayan tedaviler VEGF ve inflamatuvar medyatörlerin salınımını arttırmaktadır. FDT nin anti-VEGF ajanlar ile kombinasyonu sinerjistik uzun süreli bir etki yaratırken tekrar tedavi gereksinim sıklığını da azaltmaktadır⁴¹.

FDT ile ranibizumab enjeksiyonunun kombine edildiği FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) çalışmasında baskın klasik lezyonlarda kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir¹⁴⁸. 12 ay sonunda kombine tedavi alanların %90 ında 15 harften daha az görme kaybı izlenirken bu oran FDT de %68 de kalmıştır¹⁴⁹. Aynı zamanda kombinasyon grubunda 3 sıranın üzerinde görme artışı izlenirken FDT monoterapi grubunda bu artış sadece %5 oranında izlenmiştir. Tekrar FDT gereksinim sayısı arasında da anlamlı fark bulunmuş olup, kombinasyon grubunda 2.3 iken monoterapi grubunda 3.4 bulunmuştur⁴¹.

FDT ile intravitreal bevacizumab^{150,151} ve intravitreal steroid enjeksiyonu¹⁵² kombinasyonlarının da neovasküler YBMD tedavisinde tedavi sayısını azaltma konusunda başarılı olduğu bildirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın başlangıcında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 28.03.2008 tarih ve 03/44 no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmada Şubat 2005- Şubat 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları retina polikliniğinde KNV tanısı almış ve tedavi edilmiş hastaların dosyası incelemeye alındı.

Hastaların tümüne tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapıldı, her hastadan renkli fundus fotoğrafı alındı. FFA ile lezyonun lokalizasyonu ve tiplendirilmesi sağlanarak, tüm bu işlemler tedavi sonrası 1. , 2. ve 3. aylarda ayda bir ve daha sonraki takiplerde 2 ayda bir tekrarlanarak tedaviye cevap değerlendirildi.

Bu çalışmaya lezyon tipine bakılmaksızın, YBMD'a sekonder gelişen subfoveal ve jukstafoveal yerleşimli KNV'li gözler dahil edildi. Daha önce farklı bir tedavi uygulanmış olan veya başka merkezlerde aynı tedaviyi düzensiz almış olan, KNV skarı gelişmiş olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler vb) varlığında hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm hastalara FDT ve intravitreal enjeksiyonla ilgili detaylı bilgi verildikten sonra, kendilerinden imza alınmış aydınlatılmış onam formu mevcuttur.

Çalışma kapsamına alınan hastalar 2 gruba ayrıldı. Tek başına fotodinamik tedavi uygulanmış olgular ilk gruba dahil edilirken, fotodinamik tedavi ile kombine intravitreal bevasizumab enjeksiyonu uygulanmış olan olgularda ikinci grubu oluşturdu.

Fotodinamik Tedavi

FDT uygulanan hastalarda ilk olarak Verteporfin %5 dekstrozu solüsyonu içinde dilüe edildi ve solüsyonun tamamı 30ml'ye tamamlandı. Hastalara, 6mg/m^2 dozunda verteporfin içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edildi. 689nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışını uygulanması infüzyonunun başlangıcından itibaren 15 dakika sonra 83 saniye boyunca yapıldı. Hastalara tedavi sonrası 48 saat süre ile güneş ve floresan ışıktan korunmaları ve özel güneş gözlükleri kullanmaları önerildi.

İntravitreal Enjeksiyon

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılırken öncelikle göze topikal anestetik ve %5 povidon-iyot damlatıldı. Takiben steril bir blefarosta (göz kapağı spekulumu) takıldı. 0.08mL ilaç 1mL'lik steril polipropilen tüberkülin enjektörüne çekildi. 1.25mg/0.05ml bevacizumab, 27G iğne ile alt temporal bölge pars planadan vitreus içine enjekte edildi. Hastalara uygulama sonrası topikal lomefloksasin damla enjeksiyon günü saat başı, takip eden 1 hafta 4x1 dozda kullanmaları önerildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 2. gün kontrol muayenesine çağrıldı. Takiben endoftalmi semptomları hakkında bilgilendirildikten sonra herhangi bir belirti durumunda hemen gelmek koşuluyla 1. ay sonunda kontrol muayenelerine çağrıldı.

FDT ile birlikte İVB enjeksiyonu uygulanan hastalarda, İVB enjeksiyonu, FDT'den sonraki 5 gün içinde yapıldı.

İstatistik Analizi:

Olgu verilerinde istatistik analizi için SPSS for Windows 11.5 ve Statistica paket programı kullanılmıştır. Gruplar cinsiyet, FDT ve FDT + İVB dağılımı bakımından ki-kare analizi ile test edilmiştir. Yaş ve takip süresi bakımından gruplar arası fark t-test ile değerlendirilmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası GK bakımından iki grup arasındaki farklılık ise Mann-Whitney Testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (min – max) değer ve yüzde % lerle özetlenerek tablolar ile gösterimi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda kliniğimizde neovasküler YBMD tanısı ve tedavisi alan 156 hastanın dosyası incelendi. Hastaların 58'i kadın, 98'i erkek idi. Birinci gruba sadece FDT uygulananlar, ikinci gruba ise FDT + İVB tedavisi uygulananlar dahil edildi. Birinci grupta 56 hastanın 56 gözü, ikinci grupta 100 hastanın 100 gözü incelendi. Gruplar cinsiyet dağılımı bakımından ki-kare testi ile değerlendirildiğinde benzer bulundu ($p=0.951$). Birinci grupta 21 kadın, 35 erkek var iken, ikinci grubun 37'si kadın 63'ü erkek idi.

Hastaların yaş ortalaması 72.31 ± 8.481 (48–93) idi. T-test ile gruplar yaş bakımından da benzer idi. ($p=0.059$) Yaş ortalaması gruplar içinde tek tek değerlendirildiğinde birinci grupta 74.92 ± 8.096 (58-93), ikinci grupta 71.35 ± 8.580 (48-92) idi.

Hastaların lezyon tiplerine bakıldığında KNV ların 144 (%92.3) ünün subfoveal klasik ve baskın klasik, 12'sinin (%7.7) ise gizli komponente sahip olduğu görüldü.

Tablo 3: FFA'de lezyon tiplerinin dağılımı.

FFA'DE LEZYON TİPLERİ	FDT GRUBU	FDT+İVB GRUBU	TOPLAM
Subfoveal Baskın Klasik ve Klasik	52 (%92.9)	92 (%92)	144
Gizli	4 (%7.1)	8 (%8)	12
TOPLAM	56	100	156

Tedavi öncesi GK, FDT grubunda $1,196 \pm 0,1005$ logMAR, FDT+İVB grubunda $1,215 \pm 0,803$ logMAR olarak ölçüldü. Tedavi sonrası görme keskinliği (GK), FDT grubunda $1,279 \pm 0,0944$ logMAR, FDT+İVB grubunda $0,938 \pm 0,0604$ logMAR olarak ölçüldü. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; FDT grubunda GK açısından tedavi öncesi ve sonrasında fark bulunmazken ($p=0.581$), FDT+İVB grubunda anlamlı fark saptandı. ($p<0.001$). Her iki grup GK açısından karşılaştırıldığında ise tedavi öncesinde GK de gruplar arasında fark yok iken tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.001$, Mann-Whitney test).

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası gruplarda görme keskinlikleri ortalaması.

	FDT	FDT + İVB	P DEĞERİ
TEDAVİ ÖNCESİ GÖRME KESKİNLİĞİ	1.0 (0 – 3.1)	1.15 (1-3.1)	0.500
TEDAVİ SONRASI GÖRME KESKİNLİĞİ	1.3 (0.3 – 3.1)	1.0 (0 – 2.1)*	< 0.001

* : Tedavi öncesi görme keskinliğinden farkı anlamlı (P < 0.001)

Görme keskinlikleri aynı zamanda Snellen görme eşeline göre de değerlendirildi. Buna göre FDT grubunda gözlerin %32.2'sinde görme keskinliğinde artış, %28.57'sinde stabilizasyon ve %39.3'ünde GK de azalma izlendi. FDT+İVB grubunda ise gözlerin %62'sinde görme keskinliğinde artış, %23'ünde stabilizasyon izlenirken, azalma saptanan gözlerin sayısı sadece %15 idi.

Hastaların ortalama takip süresi FDT grubunda 16.61 ± 9.79 ay (6-45 ay), FDT+İVB grubunda ise ortalama takip süresi 14.58 ± 6.36 ay (6-38 ay) olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında takip süreleri açısından fark gözlenmedi. (p=0.167)

Her iki grupta uygulanan FDT sayısına bakıldığında, FDT monoterapi grubunda FDT sayısı ortalama 2.12 ± 1.22 idi, FDT+İVB kombinasyon grubunda ise ortalama 2.20 ± 1.26 idi. Uygulama sıklığı açısından bakıldığında ise 2 kez FDT uygulanan hastalar tek başına FDT grubunda %26 ve FDT+İVB kombinasyon grubunda %37 ile çoğunluğu oluşturmaktaydı. FDT sayılarının gruplardaki dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 5: Grupların genel özellikleri.

	FDT (n = 56)	FDT + İVB (n = 100)	P DEĞERİ
<u>CİNSİYET</u>			
E	n=35 (% 62.5)	n = 63 (% 63)	0.951
K	n= 21 (% 32.5)	n = 37 (% 37)	
YAŞ	74.02 ± 8.096	71.35 ± 8.580	0.059
TAKİP SÜRESİ	16.61 ± 9.79	14.58 ± 6.36	0.167
FDT SAYISI	2.12 ± 1.22	2.20 ± 1.26	0.729

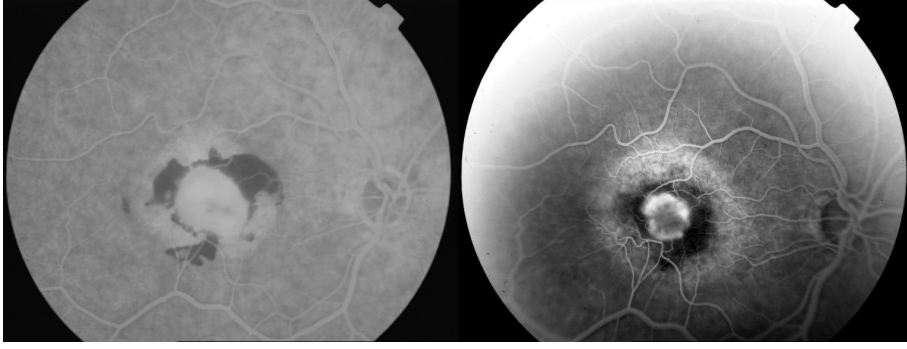
Hasta başına İVB tedavi sayısı ortalama 3.9 ± 1.78 idi. 3 doz İVB uygulananlar %22 ile çoğunluğu oluşturmaktaydı. Tek doz FDT+İVB kombinasyonunun etkinliği olduğu hasta popülasyonu ise sadece %11 olarak saptandı. İVB uygulama sayılarının hastalara göre dağılımı % olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 6: İVB uygulama sayıları.

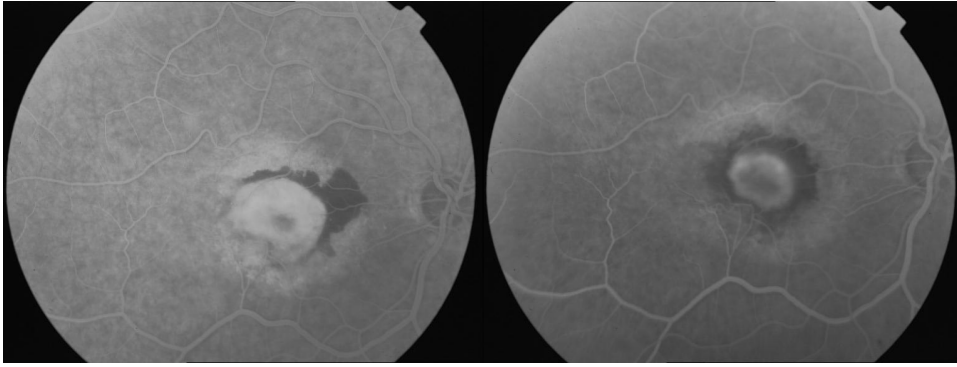
İVB SAYILARI (KAÇ KEZ UYGULANDIĞI)	1	2	3	4	5	6	7	8
HASTA SAYISI (%)	18	19	22	18	11	5	4	3

Olguların hiçbirinde İVB enjeksiyonuna bağlı, üveitik reaksiyon, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı veya glokom gibi komplikasyonlar gelişmedi. Yine olguların hiçbirinde sistemik yan etki olarak yeni ortaya çıkan veya artan hipertansiyon, serebrovasküler olay veya myokard enfarktüsü izlenmedi.

Resim 1(a ve b)'de monoterapi grubundan 3 kez FDT uygulanmış bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası FFA'si izlenmektedir. 10 ay sonrasında lezyonun boyutlarının küçüldüğü fibrozise gittiği ve FFA bulgularının düzeldiği, sızıntı olmadığı izlenmektedir. İşlem öncesinde 2 mps olan GK'i, 12 ay sonunda Snellen eşeline göre 0.1'e yükselmiştir. Fakat (Resim 1 c ve d) bundan 6 ay sonra GK'i 0.05 e düşmüş ve FFA da nüks görülerek yeniden FDT uygulanmıştır.

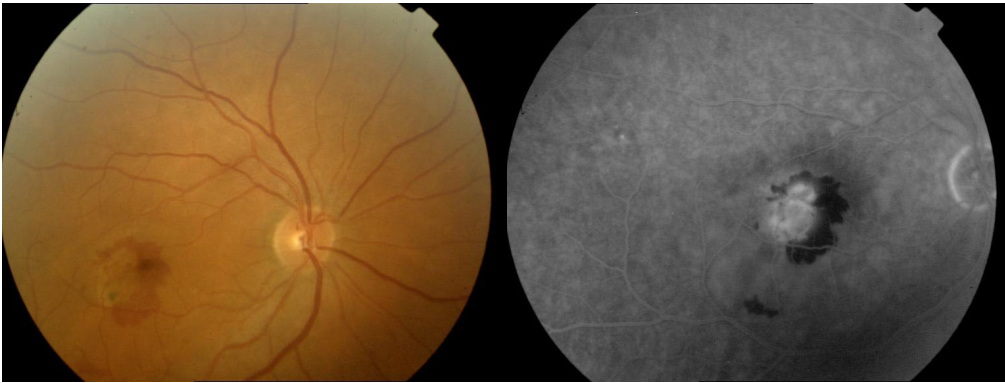


Resim 1 a ve b. Olgunun FDT öncesi ve sonrası FFA görüntüleri



Resim 1 c ve d. Nüks ve tekrar FDT sonrası FFA görüntüleri

Resim2 (a-b)'de ise subfoveal KNV nedeniyle tek doz İVB+FDT kombinasyon tedavisi uygulanmış 2. gruptan bir olgunun tedavi öncesi ve sonrasında çekilmiş RFF'ı ve FFA'si izlenmektedir. 12 ay sonunda eksudaların ve hemorajilerin tamamen çekildiği, lezyonun oldukça küçülüp fibrozise gittiği ve FFA bulgularının düzeldiği, sızıntı olmadığı izlenmektedir. İşlem öncesinde 30cmps olan EİDGK, 12 ay sonunda Snellen eşeline göre 0.9'a yükselmiştir.



Resim 2 a: Bir olgunun kombine tedavi öncesi RFF'ı ve FFA görüntüsü



Resim 2 b: Olgunun tek doz FDT+İVB enjeksiyonu sonrası RFF'ı ve FFA görüntüsü

TARTIŞMA

YBMD halen dünyada görme fonksiyonunu tehdit eden körlük nedenlerinin en önemlilerinden birisi olup, yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için heyecanla çaba sarfedilen bir hastalıktır. Tedavi yöntemlerinden lazer fotokoagülasyon ve submaküler cerrahi gibi destrüktif metodlar artık yerini daha yeni tedavi yöntemlerine bırakmıştır⁴¹.

FDT, anti-VEGF ajanların keşfinden ve yaygın olarak kullanılmaya başlamasından önce YBMD na ikincil gelişen subfoveal ve jukstafoveal KNV ların tedavisinde görme kaybını yavaşlatmak veya durdurabilmek için geliştirilen ilk monoterapi yöntemidir. Bugün halen FDT, neovasküler YBMD nda özellikle baskın klasik ve 4MPS disk çapından küçük gizli KNV larda standart bir tedavi yöntemi olarak geçerliliğini korumaktadır. Bu tedavinin avantajı oküler ve sistemik açıdan güvenilir olması ve uzun süreli görme stabilizasyonu sağlamasıdır. Hastalığın doğal seyrine bakıldığında FDT nin görme kaybını %50 oranında azalttığı görülmüştür. Genel anlamda ise en önemli prognostik faktör lezyonun boyutu olup daha küçük lezyonlarda çok daha iyi sonuçlar alınmaktadır¹⁵¹. Bir diğer prognostik faktör ise uygulanan FDT sayısıdır. Uygulanan FDT sayısı ne kadar az ise görme sonucu da o kadar iyi olmaktadır. Tedavi sayısı arttıkça koriokapillariste ve altta yatan RPE de geridönüşümsüz hasar olduğu görmenin giderek düştüğü bildirilmiştir¹⁵². Çok nadiren gizli KNV larda FDT sonrası ciddi görme kaybına neden olan RPE de seröz dekolman ve mekanik yırtıklar gelişebildiği bildirilmiştir^{153,154}.

1999 yılında başlatılan *TAP* çalışmasında; iki yıl sonunda, FDT nin orta derecede görme kaybı olarak nitelendirilen 3 sıradan fazla olan görme kaybı riskini %62 hastada azalttığı bu oranın plasebo grubunda %47 de kaldığı bildirilmiştir. Belirgin görme kaybı olarak tanımlanan 6 sıradan daha fazla olan görme kaybı, FDT grubunda %15 iken plaseboda bu oran % 36 olarak bildirilmiştir. İki yıl sonunda 3 sıra veya daha fazla görme kazancı ise sadece hastaların %9 unda izlenmiştir. *TAP* Extension ve *TAP* Rapor No: 8 sonuçlarına göz atıldığında ise beş yıl sonunda sonuçlar 24cü ay ile karşılaştırıldığında görme keskinliğinde küçük bir değişiklik olduğu görülmüştür. Görme keskinliğinin 5 yıl boyunca korunması ortalama sadece 7.6 FDT ile (5 yılda mümkün olan maksimum tedavi sayısı 20 iken) sağlanmıştır. Önceki raporlara benzer şekilde uzun süreli verteporfin tedavisi alanlarda görme keskinliğindeki

kaybın hemen hemen tamamına yakınının ilk 6 ay içinde olduğu bildirilmiştir. FDT başlanan hastaların görme keskinliğinin ilk 1 yılda stabilize olduğu ve bunun takip eden 5 yıl boyunca korunduğu bildirilmiştir.

Fakat yapılan randomize çalışmalarda örneğin VIM de FDT nin minimal klasik ve gizli klasik KNV larda plaseboya göre daha iyi olmasına rağmen yeterli oranda faydalı olamadığı görülmüştür. Çoğu klinisyen bu endikasyonlarda artık FDT yi tercih etmemekte, tedavide yerine anti-VEGF ajanları tercih etmektedir¹⁸.

Bizim çalışmamızda da FDT monoterapisi alan hastaların ortalama 27 aylık takibinde %64.28 (36 göz) inde görme keskinliği aynı kalmış veya artış izlenmiştir. Olguların %26.78 (15 göz)'inde 3 sıradan daha fazla kayıp mevcuttu. Bu gözlerin 12 sinde (%80) 6 sıradan fazla kayıp gözlendi. Altı sıradan fazla kayıp gösteren hastaların çok fazla sayıda olmasının nedeni, bu gruptaki hastaların geç dönemde müracaat etmeleri ve erken dönemde takipten çıkmaları idi. Geç dönemde müracaat eden hastaların lezyon boyutları oldukça büyük olup, başlangıç görme keskinliği düzeyleri düşük olduğu için tedaviye dirençli olan bu hastalar tedaviye devam etmemişlerdir.

Gerek TAP çalışmasına gerekse de TAP ektension çalışmalarına bakıldığında takip sürelerinin sırasıyla 2 ve 5 yıl olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ise FDT grubunda takip süresi ortalama 16.61 ay idi. Bununla birlikte TAP çalışmalarına bakıldığında görme keskinliğindeki kaybının hemen hemen tamamına yakınının ilk 6 ay içinde geliştiği ve FDT başlanan hastaların görme keskinliğinin ilk 1 yılda stabilize olduğu dikkati çekmektedir. Bizim takip süremizde bu açıdan yeterli olmuştur. Gerçekten de FDT grubumuzda görülen görme keskinliğindeki kayıp ilk 6 ay içinde gözlenmiştir.

FDT ile ranibizumab enjeksiyonunun kombine edildiği FOCUS çalışmasında baskın klasik lezyonlarda kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir¹⁴⁸. Ranibizumab araştırma ve lisans safhasında iken diğer anti-VEGF ilaçların YBMD nda kullanımı gündeme gelmiştir. Kolorektal kanserlerin tedavisinde etkisi gösterilmiş bevasizumabın VEGF ne bağlanma paterni ve molekül yapısı ranibizumaba benzer olduğu için ranibizumab gibi neovasküler YBMD ve diğer oküler neovasküler hastalıklarda etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür ve daha düşük maliyetli olması nedeni ile ilgi odağı haline gelmiştir. İlk olarak Michels ve arkadaşları tarafından başlatılan bir 15 hastalık Faz I çalışmada, (SANA) sistemik intravenöz

bevacizumab tedavisi uygulanmış ve 12 hafta sonunda tedavi uygulanan gözlerin hiçbirinde görme kaybı olmadığı gösterilmiştir^{41,155}. Ancak kan basıncında antihipertansif medikasyonla kontrol altına alınabilen bir artışa neden olması ve olası yan etkileri nedeniyle intravitreal yolla kullanımı gündeme gelmiştir. 2005 yılında pegaptanib tedavisine yanıtızsız bir olguda 1.0mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun bir hafta içinde OKT bulgularında ve görme keskinliğinde düzelme sağladığı bildirilmiştir³¹. Benzer sonuçlar intravitreal 1.25 mg bevasizumab uygulanan 266 olguluk bir seride de retrospektif olarak incelenmiş ve 3 ay sonunda görme keskinliğinde artış ve %38 olguda santral foveal retina kalınlığında azalma bildirilmiştir¹³⁷. Yine başka bir çalışmada intravitreal bevasizumab ile tedavi edilen 117 neovasküler YBMD lu gözde yaklaşık olguların yarısında görmede 2 veya daha fazla sıra artışı izlenmiş olup, %94 olguda görmenin korunduğu veya artış izlendiği bildirilmiştir¹⁵⁶.

Başka bir çalışmada ise bevasizumabın intravitreal tek doz uygulanmasından sonra etkinliğini sürdürme süresine bakılmış, OKT bulgularına dayanılarak bulguların tekrarlama aralığının 78 ± 27 gün olduğu tespit edilmiş ve re-enjeksiyonların 4 hafta ve sonrasında yapıldığında sürekliliğin sağlanabileceği bildirilmiştir¹⁵⁷.

Bevasizumabın intraoküler neovaskülerizasyonlarda endikasyon dışı kullanımı ile retrospektif, non-komperatif olgu serilerinde yararlı etkileri gözlenmiş olmasına rağmen halen dozu, uygulama aralığı, dayanma süresi ve sistemik güvenilirliği konusu tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Fakat genel olarak kolay elde edilebilmesi ve daha düşük maliyetli olması nedeni ile endikasyon dışı kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır⁴¹. Tüm bu çalışmalar sonrasında bevacizumab, neovasküler YBMD başta olmak üzere patolojik myopiye bağlı KNV, proliferatif diabetik retinopati, neovasküler glokom, diabetik maküla ödemi, retina ven tıkanıklıkları, prematürite retinopatisi ve üveitlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır^{22,24,25,26,31,126-138,158-169}.

Yapılan çalışmaların ortak vardıkları nokta, intravitreal bevacizumab tedavisinin hem görme keskinliğinde artış, hem de subretinal sıvı ve/veya maküla ödeminde gerilemeye neden olarak, santral fovea kalınlığında azalma sağladığı yönündedir.

İVB ile ilgili doz aralığı ve en uygun tedavi sayısının standardize edilememesi, uygulanan ilacın dozu konusunda çeşitlilik yaratmaktadır. Neovasküler YBMD tedavisinde sıklıkla kullanılan doz 1.25 mg'dır ve genelde yapılan çalışmalarda her 4-6 haftada bir olmak üzere, progresyon bulgularının varlığı ve araştırmacının klinik deneyimlerine göre enjeksiyonların tekrarlandığı bildirilmiştir. Literatürde bildirilmiş çalışmaların sadece ikisinde sabit doz aralığı uygulanmıştır^{127,167}. Bu çalışmalardan birinde 1,25 mg değerinde ise 2,5 mg İVB sabit doz aralığı, 3 ay boyunca aylık enjeksiyon olacak şekilde uygulanmıştır. 2,5mg uygulanan rejimde tedavi sonunda istenmeyen bir etkiyle karşılaşılmadığı bildirilmiştir¹²⁷.

Bizim çalışmamızda İVB dozu 1.25mg (0.05 ml) olacak şekilde ayarlanmıştır. Enjeksiyon aralıklarını ilk 3 ay sabit, ayda bir olacak şekilde daha sonra KNV un klinik seyrinde ki aktivite bulgularına göre belirlenerek yapılmıştır. Nitekim bizim çalışmamızda tüm hastalar için değerlendirildiğinde ortalama 15 aylık takip süresi boyunca hasta başına uygulanan enjeksiyon sayısı ortalama 3.9 olarak saptandı. Daha önce belirtildiği gibi 3 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde sabit doz aralığında uygulanmasından çok takiplerde aktivite bulgularındaki değişiklikler göz önüne alınarak uygulanmasının daha uygun bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

KNV patogenezi üzerine yeni çalışmalar ile birçok faktörün patogeneizde rol oynadığı belirlenmiş ve bu nedenle tedavide tek bir yaklaşımın yeterli olmayacağı fikri benimsenmiştir. İdeal tedavinin, mevcut KNV'yi ortadan kaldırdığı gibi, enflamasyonu azaltıp, VEGF salınımını da azaltarak yeni KNV oluşumunu da engelleyen bir tedavi olması gerektiği düşünülmektedir. Başka bir deyişle KNV'nin hem vasküler hem de ekstravasküler bileşenini hedef alan bir tedavi en uygun tedavi olacaktır. Ancak tek başına uygulanan tedavilerin, bu süreci ve güvenilirliği sağlayabilmesi zor gibi görünmektedir. Ayrıca monoterapilerle yapılan çalışmalarda özellikle birden fazla sayıda uzun süreli tedavi gereksinimi ve yüksek maliyetine rağmen yeterli sonuç alınamaması, bu sürecin hasta uyumunu zorlaştırması kombinasyon tedavisi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Anti-VEGF tedavinin eklenmesi ile KNV patogenez sürecinde ortaya çıkan ve FDT'nin indüklediği VEGF'in etkilerinin engellenmesi planlanmıştır. Mandeep ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FDT ile kombine 1.25mg İVB

enjeksiyon tedavisinin 7 aylık takip süresi sonunda, kombinasyonunun uygulandığı hastaların %83'ünde görmenin korunduğu, %67'sinde görmede ortalama 2 sıra iyileşme olduğu ve sadece %63'ünde tek bir kombine tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir³³. Bradley ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada ise, 1 yıl süre ile takip edilen 1.25mg İVB ve FDT uygulanan hastalar incelenmiş ve %83 hastada görme keskinliğinde stabilizasyon sağlandığı, bunlardan %74'ünde görmenin korunduğu ve %40'ında ise görmede ortalama 1.2 sıra artış izlendiği, sadece %48'inde tek doz kombine tedavinin yeterli olduğu ve hiç komplikasyon görülmediği bildirilmiştir⁴⁰.

Bizim çalışmamızda ise 3 yıl süre ile takip edilen hastalar retrospektif olarak incelendi ve tek başına FDT ile FDT+İVB kombinasyon tedavisinin etkinliği karşılaştırıldı. FDT monoterapi grubunda %60.77 hastada görme keskinliğinde stabilizasyon sağlanırken, bu oran FDT+İVB kombinasyon grubunda %85 olarak saptandı. FDT grubunda %28.57 hastada görmenin korunduğu ve %32.2 hastada görmede artış izlendiği saptandı. Bu oranların FDT+İVB grubunda daha da arttığı ve %23 hastada görme korunurken %62 hastada görmede artış olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda tek doz kombine tedaviden fayda gören hasta yüzdesi %11 ile literatürdeki çalışmalara oranla daha düşük bulundu. İki grubumuz arasında tedavi sonrasında görme keskinlikleri açısından fark oldukça anlamlı bulundu. ($p<0.001$) Kombinasyon tedavisi grubu FDT monoterapi grubu ile karşılaştırıldığında, uygulanan FDT sayısı açısından fark bulunmadı. ($p=0.729$) Bunun nedeni FDT+İVB grubundaki bir kısım hastamızın, uzun süreli takip edilen ve İVB ile kombinasyon tedavisinden önce birkaç defa FDT almış ve yarar görmemiş hastalardan ibaret olmasıdır. Daha önceki FDT sayıları çıkarıldığında ise FDT+İVB grubunda hasta başına düşen FDT sayısı ortalama 1.83 ± 0.79 olarak saptanmıştır.

KNV nedeniyle daha önce tedavi almış ve almamış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, İVB enjeksiyonu ile 4 aylık takip süresi sonunda her iki grup arasında görme keskinliği ve OKT bulguları açısından fark olmadığı izlenmiştir. Daha önce tedavi almış gruba yapılan enjeksiyon sayısı hasta başına 3.6 iken ilk kez tedavi uygulanan grupta 2.6 olarak hesaplanmış, bununla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı belirtilmemiştir¹³².

Bevasizumabın yan etkileri hakkındaki raporlar çok kısıtlı olduğu için Uluslararası İntravitreal Bevasizumab Güvenlik Çalışması dünya çapında 12 ülke 70 merkezdeki doktorlardan internet yolu ile veri toplanmıştır. 5228 hastaya yapılan 7113 intravitreal enjeksiyonda prosedüre bağlı yan etkiler korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi ve retina dekolmanı olarak bildirilmiştir. Oküler yan etkiler ise inflamasyon veya üveit, katarakt gelişimi, ani görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemorajiler ve RPE yırtıklarını içermektedir. Sistemik yan etkilerde kan basıncında hafif artış, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler hastaların sadece %0.21 inde görülmüş ve kısa dönemde intravitreal bevasizumab güvenli olarak kabul edilmiştir⁴³. Bu yan etkilerin hiç biri benzer popülasyondaki hastalarda beklenen oranın üzerine çıkmamıştır ve bu ankette %0,06 oranında RPE yırtığı olduğu bildirilmiştir. Yapılan ilk retrospektif çalışmalarda her ne kadar belirgin oküler ve sistemik yan etkisinin olmadığı bildirilse de son zamanlarda literatürde İVB sonrası RPE yırtığı gelişen olgular giderek artan sayıda bildirilmektedir^{170,171,172,173}.

Bizim çalışmamızda da İVB enjeksiyonu uygulanan hastaların yapılan kontrollerinde çok azında subkonjonktival hemoraji hariç korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit gibi oküler yan etkilerin veya hipertansiyon, SVO gibi sistemik yan etkilerin hiçbiri gözlenmedi.

SONUÇ ve ÖNERİLER

YBMD nda hasta tanıyı aldığı andan itibaren hem hasta hem de hekimler için tedavi açısından oldukça zor bir süreç başlamaktadır. İki taraf içinde sabır isteyen, sıkı takip gerektiren bir durumdur. Yüksek maliyetli olması bu durumu daha da zorlaştırmakta, imkânsızlıklar bazen biz hekimleri bazen de hastaları umutsuzluğa sürüklemektedir. Fakat yılmadan hastalığın tedavisinde ısrarınızı kaybetmediğiniz sürece oldukça yüzgüldürücü sonuçlar alınmaktadır. Hasta hastalığı hakkında bilgilendirildiğinde ve eğitildiğinde hastanın bu tedavi sürecine uyumu kolaylaşmaktadır. Hastalığın aktif süreci sona erse de, tedavide başarılı olursa da aylar hatta yıllar sonra hasta karşımıza nüks veya yeni bir odak ile çıkabilmektedir. Bu nedenle YBMD hastalarımızı sahiplenmeli ve düzenli aralıklarla kontrollerini bir yaşam tarzı olarak benimsetmeliyiz.

Sonuç olarak neovasküler YBMD tedavisinde FDT+İVB kombinasyon tedavisi tüm lezyon tiplerinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Her ne kadar, dünya çapında henüz göz içi kullanımının ruhsatlandırılmamış olmasından kaynaklanan sorunları nedeniyle prospektif, randomize çalışmaların azınlıkta olması İVB ile uzun takip süreli çalışmaların yapılmasını zorlaştırırsa da, FDT+İVB kombinasyon tedavisi şu anda neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkin, güvenilir ve en düşük maliyetli seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47(1):117-37.
2. No authors listed. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-45. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2000;118(4):488.
3. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):483-95.
4. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
5. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
6. Karaçorlu M, Karaçorlu S.A, Özdemir H. Koroid Neovaskülerizasyonları ve Fotodinamik Tedavi. *İstanbul Yelken*, 2006:3-13.
7. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984, 102:1640-1642.
8. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268.
9. Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, Peter S, Stur M. Ocular photodynamic therapy - standard applications and new indications (part 2). Review of the literature and personal experience. *Ophthalmologica* 2007; 221(5): 282-91.

10. Karen JM, Steven RA. Vertoporphin for Age Related Macular Degeneration The Annals of Pharmacotherapy 2001;35:1593-159.
11. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A., ve ark. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol Scand 2007;85(5): 486-94.
12. Tatar O, Adam A, Shinoda K., ve ark. Influence of verteporphin photodynamic therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. Retina 2007;27(6):713-23.
13. No Authors Listed. Photodynamic Therapy with Vertoporphin for Age related Macular Degeneration, American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2000;107(12):2314-2317.
14. TAP and VIP Study groups. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularisation With Verteporphin. Arch Ophthalmol 2003; 121:1253-1268.
15. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2005; 40:352-368.
16. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-2816.
17. VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two year results of the two prospective multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006;113:1001-1006.
18. Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. Br Med Bull 2008;85:127-49.
19. Algvere PV, Kvanta A, Seregard S. Shall we use Avastin or Lucentis for ocular neovascularization? Acta Ophthalmol 2008;86(4):352-5.
20. Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc. 2006.
21. Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc. 2006.

22. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(2):215-20.
23. Ladewig MS, Karl SE, Hamelmann V, Helb HM, Scholl HP, Holz FG, Eter N. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):17-25.
24. Abrahám-Marín ML, Cortés-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(5):651-5.
25. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelissen F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):941-8.
26. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1):68-73.
27. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(6):1179-85.
28. Melamud A, Stinnett S, Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections. *Am J Ophthalmol* 2008;146(1):91-5.
29. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ; for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):81-7.
30. Augustin AJ, Offermann I. Combination therapy for choroidal neovascularisation. *Drugs Aging* 2007;24(12):979-90.

31. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36: 331-335.
32. Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3): 356-60.
33. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(9): 988-93.
34. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2): 249-256.
35. Algvere PV, Steén B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2008;86:482- 489.
36. Kvanta A. Neovascular age-related macular degeneration: too many theories, too little knowledge? *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):468-9.
37. Smith BT, Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA. Intravitreal injection of bevacizumab combined with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2008;28(5):675-81.
38. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007;27(2):133-40.
39. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with

- age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(9):1273-80.
40. Heiduschka P, Julien S, Hofmeister S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U. Bevacizumab (avastin) does not harm retinal function after intravitreal injection as shown by electroretinography in adult mice. *Retina* 2008;28(1):46-55.
 41. Schmidt-Erfurth UM, Pruenste C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(4):437-51.
 42. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):862-74.
 43. Lu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J* 2007;13(6):460-70.
 44. Incorvaia C, Campa C, Parmeggiani F, Menzione M, D'Angelo S, Della Corte M, Rinaldi M, Romano M, Dell'omo R, Costagliola C. 12-month retrospective study and review of photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2008;28(2):289-97.
 45. Ryan SJ. *Retina*. St. Louis, Missouri, USA, Mosby, 2001.
 46. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):486-95.
 47. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
 48. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
 49. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325: 1412-1417.

50. Schachat AP, Hyman L, Leske C., ve ark. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 728-735.
51. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S. ve et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos. *Ophthalmology* 2004;111: 1288-1297.
52. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-227.
53. 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.
54. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44: 3778-3782.
55. Frank RN, Puklin JE, Stock C, et al. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98: 109-115.
56. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107: 875-879.
57. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206.
58. Sperduto Ferris FL 3rd RD, , Kurinij N. Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1990;108(10):1403-5.
59. Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:514-518.
60. Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK, ve ark. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 246-250.
61. 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.
62. 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.
63. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99: 1527- 1534.
 64. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R., ve ark. Sunlight and 10-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthamol* 2004;122: 750-757.
 65. Van Leeuwen R., Vingerling JR., Hofman A., ve ark. Cholesterol lowering drugs and risk of age-related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Br Med J* 2003;326: 255-256.
 66. Seddon JM, Gensler G, Milton RC., ve ark. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291: 704-710.
 67. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
 68. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
 69. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
 70. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC., ve ark. Reticular pseudodrusen: a risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15: 183-191.
 71. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, ve ark. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111(7): 1280-7.
 72. Wang Q, Chappell RJ, Klein R, ve ark. Patterns of age-related maculopathy in the macular area, the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37: 2234-2242.
 73. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, ve ark. Bilateral involvement by age-related maculopathy lesions in a population; the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 743-747.
 74. 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.
75. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986;102: 621-625.
 76. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 564-572.
 77. Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, ve ark. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104: 513-514.
 78. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, ve ark. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 827-832.
 79. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, Schwartz SG, Hirschfeld JM, Orlock DA. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996;103:2054-2060.
 80. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in agerelated macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257.
 81. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ, Patz A. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:157-163.
 82. Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol* 1973;57:951-965.
 83. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Histopathological and ultrastuctural features of surgically-excised subfoveal choroidal neovascularisation and associated tissue. SST report no.6. *Arch Ophthalmol* 2005;122(12): 1856-67.
 84. Starita C, Hussain A., Patmore A., ve ark. Localization of the site of major

- resistence to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38: 762-767.
85. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol* 1994;9:807-843.
 86. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-3979.
 87. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, Alitalo K, Kroon ME, Kijlstra A, van Hinsbergh VW, Schlingemann RO. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155(2):421-8.
 88. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
 89. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):372-90.
 90. Amin, R., Pulkin, J.E., Frank, R.N., Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1994;35, 3178–3188.
 91. Kvanta, A., Algvere, P.V., Berglin, L., Seregard, S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1996;37, 1929–1934.
 92. Lopez, P.F., Sipky, B.D., Lambert, H.M., Thach, A.B., Hinton, D.R., Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immuno-reactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1996;37, 855–868.
 93. Grossniklaus, H.E., Ling, J.X., Wallace, T.M., Dithmar, S., Lawson, D.H., Cohen, C., Elner, V.M., Elner, S.G., Sternberg Jr., P., Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol. Vis.* 2002;8:119–126.

94. Ambati, J., Balamurali, K., Ambati, K., Yoo, S.H., Lanchulev, S., Adamis, A.P. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv. Ophthalmol* 2003;48, 257–293.
95. Bora, P.S., Sohn, J.H., Cruz, J.M.C., Purushottam, J., Nishihori, H., Wang, Y., Kaliappan, S., Kaplan, H.J., Bora, N.S., Role of complement and complement attack complex in laser-induced choroidal neovascularization. *J. Immunol* 2005;174, 491–497.
96. Baffi J, Byrnes G, Chan CC, Csaky KG. Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3582-9.
97. Wang F, Rendahl KG, Manning WC, Quiroz D, Coyne M, Miller SS. AAV-mediated expression of vascular endothelial growth factor induces choroidal neovascularization in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(2):781-90.
98. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366.
99. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998;140:947-959.
100. Friedman, E., A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol* 1997;124, 677–682.
101. Friedman, E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol* 2000;130, 658–663.
102. Shankar A, Mitchell P, Rochtchina E, Tan J, Wang JJ. Association between circulating white blood cell count and long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 2007;15;165(4):375-82.
103. Holz FG, Sheridah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112:402-406.
104. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG,

- de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-2864.
105. Mittra RA, Singerman LJ. Recent advances in the management of age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2002;79(4):218-24.
 106. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
 107. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-1961.
 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: two-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
 109. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including Lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.
 110. CIBA Vision. Visudyne™. Product monograph. 1st ed. Bülach: CIBA Vision AG. 2000.
 111. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no. 8. Kaiser PK; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(9):1132-42.
 112. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-1914.

113. Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 2007;42:95-100.
114. Ozdek S, Hondur A, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up: TTT for myopic CNV. *Int Ophthalmol* 2005;26:127-133.
115. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313-325.
116. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-146.
117. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1988;105:25-29.
118. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991;111:1-7.
119. 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; 130:387-407.
120. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elner SG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-1906.
121. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group: Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110: 2372-2383.

122. Zarbin M, Szirth B. Current treatment of age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2007;84(7): 559-72.
123. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(6):502-8.
124. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
125. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
126. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
127. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
128. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:510-512.
129. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27:439-444.
130. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tammewar AM, Freeman WR. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27:701-706.
131. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-

- month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:230-237.
132. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:432-438.
 133. Jonas JB, Harder B, Spandau UH, Kamppeiter BA, Libondi T, Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:774-775.
 134. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, Sauder G, Spandau UH. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:563-565.
 135. Mones JM, Lopez MA, Prieto JA, Rodriguez JP. Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:226-228.
 136. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
 137. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.
 138. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:994-998.
 139. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4569-78.

140. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-9.
141. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26(3):270-4.
142. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26(3):262-9.
143. Thomas EL. Time to recurrence of AMD-related CNV leakage after a single initial intravitreal injection bevacizumab (Avastin) implications of a treatment. Abstract: ASRS/EVRS Cannes Retina Festival 2006, September 8-13, 2006. Cannes, France.
144. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26(3):257-61.
145. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115(10):1837-46.
146. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:337-341.
147. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-1525.
148. 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;124:1532-1542.

149. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy and anti-angiogenic drugs: potential for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):477-87.
150. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179-1185.
151. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, Ma C, Menchini U, Miller J, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Strong HA, Stur M, Su XY, Virgili G; Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
152. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GO. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):835-44.
153. Pieramici DJ, Bressler SB, Koester JM, Bressler NM. Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from the Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Trial: VIP Report No. 4. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):660-4.
154. Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L, Lim JJ, Miller JW, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Sickenberg M, Slakter JS, Soubrane G, Strong HA, Stur M; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):683-96.
155. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related

- macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-1047.
156. Williams DF, Bennett SR, Cantrill HL, Johnson JB, Mittra RA, Ramsay RC et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of neovascular AMD. Abstract: ASRS/EVRS Cannes Retina Festival 2006, September 8-13, 2006. Cannes, France.
 157. Banker AS, Flores-Aguzilar M, Arevalo JF. Intravitreal bevacizumab as isolated first line therapy in patients with new untreated choroidal neovascular membranes. Abstract: ASRS/EVRS Cannes Retina Festival 2006, , September 8-13, 2006, Cannes, France.
 158. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-354.
 159. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-1730.
 160. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1574-1579.
 161. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26:999-1005.
 162. Hernández-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, Fromow-Guerra J, Amaya-Espinosa A, Solís-Vivanco A, Reyna-Castelán E, Abraham-Marín M, Martínez-Castellanos MA, Aiello LP. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2007;27:707-712.
 163. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054-1056.
 164. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal

- bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-284.
165. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.
 166. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-425.
 167. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-278.
 168. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-237.
 169. Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, Yates PA, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:157-160.
 170. Hannan SR, Madhusudhana KC, Lotery AJ, Newsom RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:977-978.
 171. Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, Meyer CH. Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab injections. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:689-690.
 172. Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal revascularization secondary to age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1207–1208.
 173. Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY, Corcostegui IA, Blumenkranz MS, Deramo VA, Elner SG, Fastenberg DA, Johnson MW, Lopez M, Mateo C, Moshfeghi DM, Navarro R, Rosenblatt BJ, Sanislo SR, Saxe SJ, Zacks DN. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of

bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2007;27:535-540.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

YBMD	:	Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
RPE	:	Retina Pigment Epiteli
KNV	:	Koroidal Neovaskülerizasyon
FFA	:	Fundus Floresein Anjiografi
LFK	:	Lazer Fotokoagülasyon
FDT	:	Fotodinamik Tedavi
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
FDA	:	Amerikan besin ve ilaç idaresi
PED	:	Pigment epitel Dekolmanı
ICGA	:	İndosiyanin Yeşili Anjiografi
FAZ	:	Foveal Avasküler Zon
MPS	:	Maküler Fotokoagülasyon Çalışması
VPF	:	Vasküler Geçirgenlik Faktörü
PIGF	:	Plasental Büyüme Faktörü
VEGFR	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü
TTT	:	Transpupiller Termoterapi
İVTA	:	İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonu
OKT	:	Optik Kohorens Tomografi
İVB	:	İntravitreal Bevasizumab
GK	:	Görme Keskinliği
RFF	:	Renkli fundus Fotoğrafı

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller

Şekil 1	(Patolojik ve normal vasküler sistem)	20
Şekil 2	(Homodimerik glikoprotein VEGF)	22
Şekil 3	(VEGF-A nın 4 major izoformu)	23
Şekil 4	(FDT nin etki mekanizması)	27
Şekil 5	(KNV un kombine tedavisi)	37

Resimler

Resim 1 a-b	(Bir olgunun FDT öncesi ve sonrası FFA görüntüleri)	45
Resim 1 c-d	(Nüks ve tekrar FDT sonrası FFA görüntüleri)	45
Resim 2 a	(Bir olgunun kombine tedavi öncesi RFF'ı ve FFA görüntüleri)	46
Resim 2 b	(Olgunun kombine tedavi sonrası RFF'ı ve FFA görüntüleri)	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	(Yaşı ve cinse göre YBMD prevelansı)	12
Tablo 2	(Anjiogenezde rol alan faktörler)	21
Tablo 3	(FFA'de lezyon tiplerinin dağılımı)	42
Tablo 4	(Tedavi öncesi ve sonrası gruplarda görme keskinlikleri ort)	43
Tablo 5	(Grupların genel özellikleri)	44
Tablo 6	(İVB uygulama sayıları)	44