

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç.Dr. Ersin Oba

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERESANSINDA SUBFOVEAL
KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYONLARIN
FOTODİNAMİK TEDAVİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burcu Dirim

İstanbul-2007

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET
2. YABANCI DİLDE ÖZET
3. TEŞEKKÜR
4. SİMGELER VE KISALTMALAR
5. GİRİŞ
6. GENEL BİLGİLER
 - Makülanın topografik anatomisi
 - Fizyoloji
 - YBMD Epidemiyolojisi
 - YBMD'nin Patofizyolojisi
 - YBMD'nin Histopatolojisi
 - YBMD'de Klinik
 - Tanı yöntemleri
 - YBMD'de Tedavi
7. YBMD'DE AZ GÖRENİN REHABİLİTASYONU
8. YBMD'DE GELECEKTEKİ TEDAVİLER
9. GEREÇ VE YÖNTEM
10. BULGULAR
11. TARTIŞMA
12. KAYNAKLAR

ÖZET

Yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresanslarında subfoveal koroid neovasküler membranların fotodinamik tedavisi.

Bu çalışma olgularımızda fotodinamik tedavi (FDT) sonuçlarını değerlendirmek ve diğer çalışmalarla karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Retrospektif bir çalışmadır. Veriler Şişli Etfal Hastanesi Göz Kliniği Retina biriminde FDT uygulanan 36 hastanın dosyalarından alınmıştır. Çalışma grubunda hastaların cinsiyetleri ve yaşları, başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİGK) ve lezyon tipleri, ortalama FDT sayıları ve birden fazla FDT uygulanan olguların sayıları, görme keskinliği (GK) farklarının ortalaması ve GK değişimi gruplarındaki olguların sayıları incelendi. Sonuçlar aralarında ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da baskın klasik ve okült lezyonların FDT'ye cevabının daha iyi olduğu tespit edildi. Tüm olguları değerlendirdiğimizde başlangıç ve sonuç GK'leri arasında istatistiksel olarak artış saptandı. Ayrıca başlangıç EİGK seviyesi düşük olan olguların tedaviden yararının diğer gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak YBMD'ye bağlı gelişen KNV'lerde Verteporfin ile FDT, görme keskinliğini koruyan etkili ve güvenli bir yöntemdir. Ayrıca FDT'nin uygulanma sıklığını azaltmak için kombine tedaviler de günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, fotodinamik tedavi, verteporfin, koroid neovaskülarizasyon, görme keskinliği.

Kurum: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Yazar: Dr. Burcu Dirim

Danışman: Doç. Dr. Ersin Oba

SUMMARY

Photodynamic Therapy for Treatment of Choroidal Neovascularizations in Exudative Age-related Macular Degeneration.

This retrospective study is designed to examine results of photodynamic therapy in our cases and compare these results with the results of previous studies. Data are collected from the files of 36 patients that are applied PDT in department of ophthalmology, Şişli Etfal Training and Researching Hospital. In the study group, gender, age, baseline best corrected visual acuity (BCVA), lesion types, mean PDT numbers, number of cases that are applied more than one PDT, mean visual acuity (VA) difference and number of cases that changed in BCVA were evaluated. These data are compared in themselves and with other studies. In conclusion, although statistically not significant, predominantly classic and occult lesions responded to PDT better than the other one. After the estimation of all the patients' data, statistically significant difference was found between baseline and last VA. Also in cases with low baseline BCVA the benefit of the treatment is more significant than the other group. As a result of this study, PDT with Verteporfin is effective and reliable treatment that prevents visual acuity in CNV secondary to age-related macular degeneration. For decreasing the number of PDT, the combined therapies are also applied frequently in nowadays.

Keywords: Age-related macular degeneration, photodynamic therapy, verteporfin, choroidal neovascularization, visual acuity.

Institution: Şişli Etfal Training and Researching Hospital.

Author: Dr. Burcu Dirim

Counselor: Doç. Dr. Ersin Oba

TEŞEKKÜR

‘Yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansında subfoveal koroidal neovaskülarizasyonların fotodinamik tedavisi’ konulu uzmanlık tezi, Şişli Etfal Hastanesi Göz Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Mayıs 2005 yılında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocam, servis şefimiz Doç. Dr. Ersin OBA’ya şükran ve saygılarımı sunuyorum. Tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip üstün bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve kliniğimizde görev yapmış olan Uzm.Dr. Ulviye YİĞİT’e ve yetişmemde büyük katkıları olan Uzm.Dr Mehmet Demir’e teşekkürlerimi arz ederim. Ayrıca istatistiklerin yapılmasında destek olan Sn. Gönül Dinç’e, değerli uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Şişli Etfal Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi’ndeki hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Dr. Burcu Dirim

SİMGELER VE KISALTMALAR

BLD: Bazal laminar depozitler

BMI: Vücut kitle indeksi

BSA: Vücut yüzey alanı

EGLÇ: En geniş lezyon çapı

EİGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Diabetik Retinopati
Erken Tedavi Çalışması)

FAZ: Foveal avasküler zon

FDT: Fotodinamik tedavi

FFA: Fundus Fluoresein Anjiyografi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GK: Görme keskinliği

İYA: İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi

KNV: Koroidal neovaskülarizasyon

KMÖ: Kistoid maküler ödem

LDL: Low Density Lipoprotein = Düşük dansiteli lipoprotein

LFK: Lazer Fotokoagülasyon

MMP: Matriks metalloproteinaz

MPS: Macular Photocoagulation Study

OCT: Optik koherens tomografisi

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PED: Pigment epitel dekolmanı

RPE: Retina pigment epiteli

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı

$<$: küçüktür

$\leq$: küçük ve eşittir

$>$: büyük

$\geq$: büyük ve eşittir

Birimler(Uluslararası standartlar):

cm^2 : santimetrekare

m^2 : metrekare

dk : dakika

sn : saniye

st : saat

ml : mililitre

μm : mikron

mm : milimetre

nm : nanometre

J : Joule

mg : miligram

mW : miliwatt

1.GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) 65 yaş üzerinde santral görme kaybının ve körlüğün en yaygın sebebidir (1,2).YBMD ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından makuler bölgede pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize klinik bir tablo olarak tanımlandı (3).YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ile karakterize kuru tip ve daha ciddi seyreden koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak da tanımlanan yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır(4).

Klinik belirtileri ve doğal seyri uzun süredir çok iyi bilinmesine rağmen YBMD'nin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve buna bağı olarak da tedavisi tam olarak ortaya konulamamıştır.Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ile YBMD insidansının hızla artacağı ve tedavisinde mevcut yöntemlerin yetersizliği ile önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

Halen YBMD'ye bağı koroid neovasküler membran (KNVM) tedavisinde rutin uygulamada kullanılan yöntemler termal laser fotokoagülasyon (LFK) ve verteporfin ile fotodinamik tedavidir (FDT). Bu tedavi yöntemlerinin bazı lezyonlarda etkinliğinin gösterilememiş olması, etkin olduğu lezyonların yeniden oluşması ve ilerlemesi nedeniyle uygulamanın tekrarının gerekmesi, araştırmacıları daha etkin tedavi sağlayabilecek yeni arayışlara yönlendirmiştir.

Bu çalışmanın amacı Şişli Etfal Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde YBMD nedeniyle FDT uygulanan hastalarda tedavi sonuçlarını değerlendirmektir. Özellikle tekrar tedaviyi gerektiren durumlar ve tedavi sürecine etki eden faktörler incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Topografik Anatomi

Makula: Arka kutupta bulunan yaklaşık 5.5 mm çapında oval bir alandır.Sınırları, major temporal arkadların seyriyle uyumluluk gösterir. Merkezi, optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alır ve fovea çapını (1.5 mm), parafovea genişliğinin 2 katını (1 mm) ve perifovea genişliğinin 2 katını (3 mm) içerir (5).

Perifovea: Parafoveayı 1.5 mm genişliğinde bir kemer olarak sarar. Bölge, pekçok gangliyon hücre tabakası 6 sıra bipolar hücresi içermesiyle karakterize edilir.

Parafovea: Fovea kenarını çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bir kemerdur. Bu bölgede retina 4-6 tabaka gangliyon hücresi ve 7-11 tabaka bipolar hücresi içerir.

Fovea: Makula merkezindeki iç retina yüzeyinde yer alan bir çöküntüdür ve kenar, taban ve eğim kısımlarından ibarettir.Tabanı foveolaya tekabül eder ve merkezine umbo denir.22°'lik eğim iç nukleer tabakada ikinci ve üçüncü nöronların laterale deplasmanına işaret eder. Oftalmoskopi ile fundus muayenesinde, retinanın artmış kalınlığından ve parafoveal bölgedeki internal limitan membranından doğan oval biçimde bir ışık yansımasıyla teşhis edilebilir.

Foveal avasküler zon (FAZ): Foveanın içinde bir sirküler kapiller sistemi olan vasküler arkadlarca sarılmıştır. Bu damarlar internal nukleer tabaka seviyesinde bulunur ve aralarında 250-600 µm'lik bir avasküler zon bırakırlar.

Foveola: Foveanın merkezi tabanını oluşturur ve 0.35 mm'lik bir çapa sahiptir. Burası gangliyon hücresi ihtiva etmez, bütün kalınlığını sadece koniler ve nukleusları teşkil eder.

Umbo: Makulanın keskin merkezini ifade eder ve retinanın en keskin görme keskinliği sağlayan alanıdır. Foveanın merkezi olarak anılır. Burada retina kalınlığı 0.13 mm'dir. Konilerin en yüksek konsantrasyonu umboda 150-200 µm çapında bir alanda görülür ve santral koniler buketi olarak anılır(6).

2.2. Fizyoloji

Retina pigment epiteli (RPE) nöral retina ve koroid arasında yer alan hegzogonal hücrelerin oluşturduğu melanin içeren tek katlı bir tabakadır. Bu hücrelerin apikal bölgelerinde yer alan villus şeklindeki prosesler fotoreseptörlerin dış segmentlerinin etrafını çevirmiş durumda bulunurlar. Komşu hegzogonal hücreler sıkı bağlantılarla (zonula occludens) birbirine bağlıdır ki bunlar su ve iyonların serbest geçişini bloke ederler. Foveada yer alan RPE hücreleri, daha uzun ve daha ince olup fundusun diğer tarafındakilere nazaran daha büyük melanozomlar ihtiva ederler. Retina pigment epiteli ve sensoryal retina arasındaki ilişki, RPE ile Bruch membranı arasındakinden daha zayıftır. Sensoryal retina ile RPE arasındaki potansiyel aralık retina altı boşluk olarak adlandırılmaktadır. RPE, retina altı boşluğun fonksiyon bütünlüğünü sağlaması yanında iki önemli vazifeyi yerine getirmektedir:

- Dış kan-retina bariyerinin bir parçasını teşkil eder.
- Su ve iyonları aktif bir şekilde retina altı boşluktan dışarıya doğru pompalar.

Bruch membranı RPE'yi koryokapillaristen ayırmaktadır. Elektron mikroskopu ile beş unsurdan oluştuğu gözlenmiştir:

- Retina pigment epitelinin bazal laminası
- İç kollajen tabaka
- Elastik liflerin kalın bandı
- Dış kollajen tabaka
- Koryokapillarisin iç tabakasının bazal laminası

RPE'ye ismini veren pigment melanindir. Yaş ilerledikçe melanin granülleri lizozomla birleşir ve yıkılır, dolayısıyla yaşlı fundusu tipik olarak daha az pigmentli görülür. Diğer major RPE pigmenti lipofuksindir, yaşla birlikte artarak RPE hücrelerinde birikir. Bu madde yaşlı gözlerde biriktiğinden ve bu gözlerde drusen formasyonu ile ilişkili RPE yırtığı, RPE atrofisi ve koroidal

neovaskülarizasyon görülebildiğinden artmış lipofuksinin RPE'yi hasara uğratabileceğini düşündürmektedir.

RPE hücrelerinde membran transportu, görsel pigment metabolizması ve atıkların sindirimi gibi fonksiyonlar için enzimler sentez edilir. RPE süperoksit dismutaz ve katalaz gibi anti-oksidatif enzimler içerir ki bunlar serbest radikal formasyonunu minimize eder. RPE retinal adezyonda önemli rol alan fotoreseptörler arası matriks üretiminde yakın dokuları kontrol eden büyüme faktörlerinin üretiminde rol alır.

RPE tarafından çok sayıda büyüme faktörü üretilir ve bunlar yalnızca RPE'nin değil koryokapillaris gibi komşu dokuların davranışlarını da düzenler. RPE tarafından üretilen faktörler trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörünü (TGF) içermektedir.

2.3.Epidemiyoloji

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının önde gelen nedenidir(7,8). Hastalık primer olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. Buna rağmen görme kaybı sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ve fibrozis ile birlikte giden, atrofi veya koroid neovaskülarizasyonu sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır.

YBMD, kabaca iki kategoride sınıflandırılabilir: non-neovasküler(kuru) ve neovasküler(yaş). Non-neovasküler olanlar, tanı konulan olguların %80'nini oluştursa da, neovasküler YBMD olguları bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %80'inden sorumludur.

Birçok çalışma YBMD sıklığını farklı populasyonlarda farklı tanımlamalar kullanarak rapor etmişlerdir. Framingham Göz Çalışması, YBMD sıklığını Amerikalılarda 52-64 yaşlarında %2, 65-74 yaşlarında %11, 75 ve üzerindeki yaşlarda %28 olarak tespit etmiştir(9). Hollanda'da ciddi atrofik veya neovasküler YBMD populasyonun %1.7'sinde saptanmıştır(10). Baltimore Göz

Çalışması, tüm YBMD sıklığını 70-79 yaşındakilerde %0.32; 80 yaş ve üzerindekiilerde ise %2.9 olarak tespit etmiştir(8).

YBMD’de RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş: Görme kaybı başlangıcı ortalama 75 yaş civarındır. 50 yaşından sonra sıklık giderek artar, dokuzuncu dekattan sonra insanların üçte birinden fazlası etkilenir.

İrk: Barbados’tan Afrika-Karaib mensubu popülasyondaki bir çalışmada, neovasküler YBMD oranı %0.5 olarak tespit edilmiştir ki bu yüzde beyazlardan daha düşüktür(11).

Cinsiyet: YBMD için anlamlı bir cinsiyet eğilimi tespit edilmemiştir. Framingham Göz Çalışması beyaz ırk kadınlarda erkeklere oranla orta-ağır YBMD sıklığının hafif fazla olduğunu göstermiştir(9). Son çalışmalarda menapoz sonrası östrojen kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir(12).

Genetik: Genetiğin hangi düzeyde YBMD patogenezi etkilediği açık değildir; değişken penetrasyonlu otozomal dominant geçiş düşünülmektedir(7).YBMD’li hastaların ebeveyn, çocuk ve kardeşlerinin yaklaşık dörtte birinde bu hastalık kendini gösterir(13). Genetik ve çevresel faktörlerin göreceli etkilerinin ileri tarihlerde daha iyi anlaşılacağı umulmaktadır(14,15). Prevalans, monozigot ikizlerde %100, dizigot ikizlerde ise %25 olarak belirtilmiştir(16). Klein ve ark. Geniş bir aileyi incelediği çalışmalarında 1q’da yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır(17).

Sosyoekonomik: Beaver Dam çalışmasına göre fark bulunamazken(2), NHANES 1’e göre eğitim seviyesi arttıkça YBMD prevalansı azalır(18).

Çevresel : En önemli faktör sigaradır. Serum antioksidan seviyesinde, koroid kan akımında azalmaya neden olur ve RPE detoksifikasyon reaksiyonlarını etkiler. Rotterdam çalışmasında 10 paket-yıldan fazla sigara kullanımı ile yaş tip YBMD arasında sıkı korelasyon bulunduğunu, kuru tip YBMD ile ilişki olmadığını belirtmiştir. 20 yıl ve daha fazla süredir sigaranın bırakılmış olması riski artırmamaktadır(19).

Sistemik Hipertansiyon: Farklı çalışmalara göre sistemik hipertansiyon YBMD riskini artırmaktadır.

Kardiyovasküler: Rotterdam Study Group çalışmasında internal karotid arterde plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir(20).

Hiperlipidemi: Serum lipid yüksekliğinin ateroskleroz ve Bruch membranı yapısını bozarak yaş tip YBMD'ye neden olduğu konusu tartışmalıdır(21).

Diyabet: Diyabette, Bruch membranının kalınlığı artar, koryokapillarisin lümeni daralır, ama epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin YBMD riskini artırmadığı belirtilmiştir(22).

Serum C-Reaktif Protein (CRP) Yüksekliği: YBMD riskini artırdığı savunulmaktadır (23).

Alkol: Oksidatif stresi artırır, çalışmalarda sonuçlar farklı çıkmıştır.

Diyet: Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksantin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir(24). Bazı çalışmalarda oral çinko alımının YBMD progresyonunu geriletmediği gösterilse de hastalıkla ilişkili serum çinko seviyelerinde azalma tespit edilememiştir. Yapılan son çalışmalarda, kandaki A vitamini miktarının artması ile RPE'deki yaşlılık pigmenti olan lipofuksinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Dokosaheksanoik asit, balık, meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir(25,26).

Lökosit sayısı: Beaver Dam çalışmasında lökosit sayısının yüksek olmasının, neovasküler YBMD riskini artırdığı bulunmuştur(27).

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Beaver Dam çalışmasında erkeklerde BMI'nın fazla olmasının YBMD sıklığını artırdığı sonucu çıkmıştır(28,29).

Fibrinojen: Smith ve ark. çalışmalarında plazma fibrinojen seviyesi ile geç dönem YBMD ile anlamlı bir ilişki saptamışlardır(30).

Oküler Faktörler: Blue Mountains çalışmasında iris rengi mavi olanlarda erken ve geç YBMD'nin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Bu melaninin retinayı serbest radikallerden koruduğu şeklinde değerlendirilmiştir(12). Yapılan son çalışmalarda, açık iris renginin ve görünür ışığa maruz kalmanın YBMD riskini artırmadığı bildirilmiştir(21,31). Eye Disease Case Control Study ve Rotterdam çalışmalarda hipermetropide hastalığın seyrinin daha kötü

olduğunu, yaygın drusen ve koroid neovaskülarizasyonun (KNV) daha sık görüldüğünü rapor etmiştir(21,32).

Beaver Dam çalışmasında katarakt cerrahisi sonrasında hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bulunmuş olsa da, Age-Related Eye Diseases Study Research (AREDS) çalışma grubunun 2003 Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) kongresinde sunduğu verilere göre, katarakt operasyonunun var olan lezyonun ağır neovasküler YBMD'ye ilerlemesinde belirgin etkisinin olmadığı, bunun yanında geografik atrofide anlamlı miktarda ilerlemeye neden olduğu belirtilmiştir(33).

Ultraviyole (UV) Işımları: Beaver Dam çalışmasında, UV'nin YBMD riskini artırdığı belirtilmiştir(2).

2.4.YBMD Patofizyolojisi

YBMD'deki patolojik değişiklikler ile yaşlanma sürecindeki bulguların ayırt edilmesi önemlidir. Mitotik aktiviteye sahip olmayan santral sinir sistemi ve retina gibi dokularda yaşlanma etkileri daha sık ortaya çıkar. Normal yaşlanma sürecinde, fundusta retina iç tabakalarındaki hücrelerin kaybı ile foveal ve foveolar reflelerin kaybı, drusen oluşumu, RPE düzensizliği, senil tigroid fundus görünümü gelişir. 80 yaşını geçen insanların yarısında fundusta bu görünüm vardır, yaşlanma süreci sonucu görme keskinliği 20/30 seviyesine düşmektedir. Karanlık adaptasyonu, kontrast duyarlılık, üç boyutlu görme ve renk algılama bozulmuştur.

Yaygınlığına ve önemine rağmen YBMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bir teori yaşlanmış RPE hücrelerinin anormal enzimatik aktivitesinin metabolik yan ürünlerin birikimine neden olduğunu varsaymaktadır. RPE hücrelerinin şişmesi, normal hücrel metabolizmalarını bozarak, ekstraselüler salgılama yapmalarına neden olur(7,34). Buna ek olarak, RPE'nin muhtemelen dış segment döngüsüyle ilişkili hücrel artıkları işleyememesi sonucu Bruch membranında lipid birikimi gelişir. Oluşan hidrofobik bariyer, sıvının retinadan koroide geçişini engelleyerek RPE dekolmanı gelişimine neden olur. Bruch membranındaki yırtıkların

koryokapillaristen gelişen neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (35).

Daha yeni olan bir teori koroid dolaşımındaki hemodinamik değişikliğin önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğunu desteklemektedir (36). Buna göre vasküler direncin artması, koroid kan dolaşımında azalmaya neden olmakta; koroid ve serebrovasküler dolaşımdaki göreceli direnç artışı da hastalığın klinik seyrini ve tipini belirlemektedir. Koroid dolaşımındaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından FAZLA ise koroid dolaşımında azalma, RPE atrofi ve drusen (kuru tip YBMD) gelişir. Koroid dolaşımındaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından AZ ise koryokapillariste basınç artışı, drusen, RPE dekolmanı, KNV (yaş tip YBMD) gelişir.

Büyüme faktörlerinin de KNV gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bunların başında gelir. VEGF, vasküler endotel tarafından göreceli koroid iskemisinin tetiklediği lokalize hipoksi, transforming büyüme faktörü-beta (TGF-beta), fibroblast büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler ve glikozilasyon son ürünlerinin uyarısı sonucunda salgılanır. VEGF, diyabetik retinopati gibi iskemik retinanın hastalıklarında vasküler geçirgenlik ve anormal anjiyogenezin mediatörüdür, aynı zamanda KNV patogenezinde rol aldığı kanıtlanmıştır(37). İn vitro olarak VEGF differansiye olmuş RPE tarafından üretilebilir ve VEGF sekresyonu RPE'nin endotele komşu olan bazal kenarından gerçekleşir(38). RPE'nin koroid üzerindeki trofik rolü VEGF ile ilişkilidir, bu sebepten dolayı VEGF sekresyonunun artışı KNV patogenezinde rol oynar.YBMD'li hastalarda cerrahi olarak eksize edilen membranlar üzerinde yapılan immunhistokimyasal çalışmalar, stroma hücrelerinde ve özellikle transdiferansiye RPE'de VEGF seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir(39). KNV'si olan hastaların vitreusunda da VEGF seviyesi yüksek bulunmuştur(40).

2.5.YBMD Histopatolojisi

YBMD koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'yi etkileyen progresif dejeneratif bir durumdur.Batı dünyasında 65 yaşın üzerindeki ağır görme kaybının en önemli nedenidir. Koroid, Bruch membranı ve RPE'de minimal fonksiyonel semptomlarla ortaya çıkan değişiklikler normal yaşlanmanın bir ifadesi olabilir, fakat YBMD'de bu yapılar da santral görme kaybı şeklinde kendini gösteren karakteristik patolojiler izlenir.

2.5.1. Makülanın Yaşa Bağlı Normal Değişiklikleri

Yaşa bağlı dış retina, RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris te meydana gelen değişiklikler şu şekildedir:

- Fotoreseptörlerin dansite ve sayısında azalma (41).
- RPE hiperpigmentasyonu (42).
- Lipofusin granülleri oluşumu, rezidüel cisimlerin RPE'de birikmesi.
- Plazma membranı ve RPE bazal membranı arasında bazal laminar depozitler (BLD).
- Koroid damarlarının retinanın beslenmesine etki edecek şekilde değişikliğe uğraması (43).

Bu anormalliklerin hiçbir i YBMD için tipik değildir, hatta genelde klinik olarak belirlenemezler.

2.5.2. Non-neovasküler Değişiklikler

YBMD'de ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler materyal birikimidir. BLD, plazma membranı ve RPE bazal membranı arasında lokalize geniş aralıklarla dizilmiş elektron mikroskopide amorf ya da fibriller yapıda uzun kollagen liflerden oluşur.Bazal lineer depozitler fosfolipid veziküllerinden ve elektrondan yoğun granüllerden oluşur. Bunlar Bruch membranının iç kollajen tabakasında yer alırlar (44-47). Bu depozitler oftalmoskopik olarak izlenemezler ancak retinanın fonksiyon bozukluğuna ve

geç fazlarda anjiografik değişikliklere neden olurlar. Bazal lineer ve laminar materyal birikimi yumuşak drusen gelişimine neden olur ki bunlar YBMD'nin oftalmoskopik olarak ilk kanıtıdır (45,48).

Bazal laminar drusen (kütiküler drusen) küçük, çok sayıda yuvarlak, nodular lipofusin depozitlerinden oluşur. Anjiogramın erken fazında yıldızlı gökyüzüne benzer yüzlerce parlak nokta görülür. Bu drusen tipi RPE dekolmanı ve coğrafik atrofi ile ilişkili olup yumuşak drusene de dönüşebilir.

Non-neovasküler YBMD'deki görme kaybı genellikle foveal bölgeyi tutan coğrafik atrofiye bağlıdır. Bu, klinik olarak bir veya daha fazla sınırları belirli alanda RPE'nin yok olması veya aşırı incelmeye bağlı olan depigmentasyon veya hipopigmentasyon bölgeleri olarak görülür. Coğrafik atrofiden ayrı olarak izlenen fokal hiper veya hipopigmentasyon tarzındaki RPE değişiklikleri de YBMD ile ilişkilidir.

Histopatolojik olarak, drusen RPE bazal membranı ile Bruch membranı iç kollajen tabakası arasında yer alan fokal eozinofilik, beyazımsı sarımsı hücre dışı birikintilerdir. Genelde arka kutuba yerleşir, periferde de görülebilirler. Drusen sayı, şekil, boyut, pigmentasyon, dağılım ve kabarıklık bakımından çok çeşitlidir. Sıklıkla tek başına vizyon kaybına neden olmaz; hafif metamorfopsi, okuma hızında azalma ve kontrast duyarlılık bozukluğu yapabilir. Coğrafik atrofi ve KNV gelişimi için önemli risk teşkil ederler.

Drusen sert ve yumuşak olarak sınıflandırılabilir. Sert drusen 63 mikrondan daha küçük, yuvarlak, sınırları belirgin, sarı-beyaz depozitlerdir. Bu drusen birçok popülasyonda görülebilir, yaşa bağlı değildir ve KNV gelişimi için riski artırmazlar. Üzerindeki fotoreseptör tabakası nispeten sağlıklıdır. FFA erken dönemde pencere defekti yaparlar. Bunun tersine yumuşak drusen sınırları belirsiz, düz veya kabarık, etrafından iyi ayırt edilemeyen, 63 µm'den büyük sarı-gri renkte yapılardır. Bunlar yaşa bağlıdır ve KNV gelişimiyle ilişkilidir.

Boyutuna göre drusen sınıflarsak:

Disk kenarındaki venin çapına göre (125µm) ölçüm yapılır.

1-Küçük: Ven çapının yarısı ile 125 µm arası (63µm-124µm)

2-Büyük: 125µm'den büyük (125µm-499µm)

500µm'dan büyük drusen ise drusenoid RPE dekolmanı olarak adlandırılır. Makular Fotokoagülasyon Çalışması (MPS) tek taraflı YBMD'si

olanların diğer gözünde 5 yılda KNV gelişme riskini büyük drusenli olmayanlarda %10, büyük drusenli olanlarda %30-46 olarak bildirmiştir (49).

Non-neovasküler YBMD’de görülen RPE değişiklikleri depigmentasyon, hipertrofi ve selüler hiperplazi (42), atenuasyon ve RPE’nin ağır atrofisidir (44,45,50). Atrofi nokta nokta olduğunda non-coğrafik atrofi olarak isimlendirilir.

Drusen ve RPE ile ilgili anormalliklerden KNV riski yüksek olanlar, multiple geniş drusen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu olan lezyonlardır.

Bu değişikliklerin azalmış besinler, artmış metabolik anormalliklere cevaben ortaya çıkan ekstraselüler debris birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir(43,46).

2.5.3. Neovasküler Değişiklikler

Neovasküler YBMD’nin temel göstergesi makula bölgesi altında koryokapillaristen gelişen KNV’dir. Potansiyel klinik sonuçları şunlardır:

- Subretinal sıvı
- Makula ödemi
- Retinal, subretinal veya sub-RPE kanama
- Retinal veya subretinal lipid eksudasyonu
- Plak benzeri membran veya gri veya sarı-yeşil, sınırları belirgin renk değişiklikleri
- RPE dekolmanı
- RPE yırtığı
- Subretinal fibrozis veya diskiform skar

Histopatolojik olarak, KNV Bruch membranındaki çatlaklardan geçerek RPE’nin altına yerleşir. Bruch membranı tipik olarak bu bölgelerde incedir ve YBMD’li gözlerde Bruch membranında lenfositler, fibroblastlar ve makrofajların normal gözlere göre arttığı tespit edilmiştir. Lökositlerin endotel hücrelerinden kollagenaz salgılamasını ve neovasküler proliferasyonu uyardığı düşünülmektedir. Yatay olarak RPE ve Bruch membranı arasında gelişen yeni damarlar, organize olarak koroidin besleyici damarları ile birleşirler. Yeni damar endotelinin bariyer fonksiyonu gelişmediğinden, retina içi tabakalara sıvı, protein ve lipid sızdırırlar ve kanama eğilimleri fazladır. Bir kere kanama olduğunda

intraretinal veya subretinal kan organize olur ve hiperplastik RPE'den fibröz doku gelişimi tetiklenir. Sonuçta fibrovasküler skar dokusu oluşur ve üzerindeki duyuşal retina tabakasının ölümlü ve ağır görme kaybı ile sonuçlanır. Vasküler içe yürüme için uyarının nereden geldiğı henüz bilinmemektedir. Bazal laminar debris, koroidal makrofajlar için indirekt anjiyojenik bir stimulus oluşturabilir. Yumuşak drusen, RPE bazal membranı ve Bruch membranı arasında fokal membranöz debris birikimi gösterir. Bu bölgede RPE dekolmanları gelişir, dekolmanlar birleşerek, seröz ya da hemorajik dekolmanlar, KNV ve diskiform skarlaşmaya ilerler.

KNV'ler ektrafoveal, subfoveal ya da jukstafoveal olabilirler. Her tip MPS'ye göre klasik ya da okült olarak sınıflanabilir. Her iki komponenti de bulunduran membranlar mikst olarak isimlendirilir. Okült membranlar RPE altında fibrovasküler komponent bulundururken, klasik membranlarda subretinal fibrovasküler komponent mevcuttur. Mikst membranlarda fibrovasküler komponent RPE'nin her iki tarafında bulunmaktadır.

Neovasküler dokudan kanama diskiform skar oluşumuna yol açar (51). Bu YBMD' nin dördüncü major bulgusu ve eksudatif formun son evresidir. Bir gözde diskiform skar varsa diğler gözde eksudatif lezyon gelişme riski %12-34'tür (44). Diskiform skarlarda etrafı makrofajlarla çevrili neovasküler kanallar, fibrosellüler doku, RPE atrofisi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu gösterilmiştir. Bunlar sıklıkla RPE altı ya da retina altı seröz dekolmanlarla ve hemorajilerle birlikte (43-45). Skarlı gözlerde RPE yırtıkları ve BLD defektleri bulunabilir ve kan damarları bunların içinden yayılabilir (45).

2.6. YBMD'de Klinik

YBMD, 50 yaşın üzerinde görülen, patogenezi tam bilinmeyen, kronik, dejeneratif bir hastalıktır. Çoğunda asemptomatik olabileceğı gibi, tek ya da çift taraflı bulanık görme, metamorfopsi, karanlık uyumunda azalma ile kendini gösterebilir. Amsler testi santral %20 alanda metamorfopsi takibinde kullanılır. Santral görme kaybı jeografik atrofi, seröz RPE dekolmanı ve/veya koroid neovaskülarizasyonu sonucudur. Yapılan çalışmalarda görme kaybının %80-90'ı

KNV'ye, %5-10'u seröz PED'e, %5'ten azı da RPE atrofisine bağlı olduğu tespit edilmiştir (52,53).

YBMD Sınıflaması

YBMD ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından tanımlandı (54). YBMD'nin modern çağı 1960'larda başladı. 1967 yılında Gass, drusen, atrofik makula dejeneresansı ve eksudatif makula dejeneresansının aynı hastalığın değişik formları olduğunu öne sürmüştür (55).

YBMD nonneovasküler(kuru veya atrofik) ve neovasküler(yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Maküler dejenerasyondan kaynaklanan görme kaybının %88'i eksudatif formda bulunur (56).

Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD drusen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise jeografik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir.

1-Nonneovasküler (Non-Eksudatif,Kuru) YBMD

YBMD'li olguların %80-90'ı ve ağır görme kayıplı olguların %10'unu oluşturur. YBMD, Bruch membranı seviyesinde debrisin bazal laminar depozitler (BLD) olarak birikmesi ile karakterizedir. Sarks tarafından yapılan bir çalışmaya göre BLD yaşlanma ile birlikte ortaya çıkmakta, ancak devamlılığı halinde YBMD kliniği oluşmaktadır. YBMD'nin en erken evresi, BLD ince bir tabaka haline geldiğinde başlar (57). Bu evre klinikopatolojik olarak maküler refleks kaybı, pigment dispersiyonu ve pigment kümelenmesidir(18). RPE tabakası dejenere olmaya devam eder ve YBMD'nin diğer iki önemli bulgusu olan drusen ve retina incilmesi klinik olarak ortaya çıkar.

Drusen, Bruch membranının kalan kısmıyla RPE bazal membranı arasında bulunan lokalize membranöz debris depozitlerdir (51). Drusen klinik olarak sert ya da kutiküler, yumuşak ya da granüler ve diffüz ya da konfluen drusen olarak ayrılabilir (51).

Nonneovasküler YBMD'nin drusen dışındaki diğer bulgusu retina pigment epiteli değişiklikleridir. Fokal hiperpigmentasyon floresein anjiyografide hipofloresansa yol açar ve histopatolojik olarak retina pigment epitelinin fokal hipertrofisi ve subretinal mesafe ile dış retinaya pigment göçü ile

karakterizedir. Gerileyen drusen veya bir seröz pigment epiteli dekolmanını takiben RPE atrofi gelişebilir. Nonjeografik ve jeografik atrofisinin her ikisinde de RPE atrofi söz konusudur. Ancak jeografik atrofide RPE'deki kayıp çok daha ağırdır ve birlikte sensoryel retina ve koryokapillaris atrofi de söz konusudur. Nonjeografik atrofisinin aksine keskin sınırlı pigmentasyon kaybı ve koroid büyük damarlarının belirginleşmesi mevcuttur. Nonjeografik ve jeografik atrofisinin anjiyografik görünüşleri farklıdır. Nonjeografik atrofi pencere defektine uyacak şekilde erken fazda lekeli bir hiperfloresans olarak belirir ve geç fazda solar. Halbuki jeografik atrofi koryokapillaris atrofisine bağlı olarak erken fazda hiperfloresans göstermez, geç fazda ise derin koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans görülür.

2-Neovasküler (Eksudatif,Yaş) YBMD

YBMD'li olguların %10'u ve ağır görme kayıplı olguların %90'ını oluşturur. Neovasküler YBMD anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensoryel retina altında ve içerisinde gelişmesi koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır.

Arka kutuptaki bulgular; subretinal sıvı, maküler ödem, retinal, subretinal veya RPE altı kanama, retinal veya subretinal lipid eksudasyonu, subretinal pigmente halka veya plak benzeri membran, subretinal gri veya sarı-yeşil yaygın renk değişikliği, RPE dekolmanı veya yırtığı, diskiform skar, subretinal fibröz dokudur.

Bir gözde KNV varsa diğerinde 5 yıl içinde gelişme riski %40'dan fazladır. Bilateral KNV'si olan hastaların 5 yıl içinde tam körlük oranı %50 iken unilateral KNV'de bu oran %12'dir(58). Diğer gözde gelişme riskini artıran faktörler ise; büyük drusen ($>120\mu$) olması, fokal hiperpigmentasyon, sistemik hipertansiyon bulunmasıdır.

Ayırıcı Tanı

YBMD hastaları, tipik olarak 60 yaş ve üzerinde, etkilenen tarafta veya diğerinde drusenli olan hastalardır. KNV tespit edildiğinde nedenini bulmak tedaviyi ve prognozu değiştireceği için gereklidir.

Nonneovasküler YBMD ayırıcı tanısında;

Kalıtsal hastalıklar

-pattern distrofi

-stargardt hastalığı

-best hastalığı

-angioid streaks

Santral seröz korioretinopati

Bilateral idiyopatik juxtafoveal telenjiyektazi

Multifokal koroidit

Akut posterior multifokal placoid pigment epitelyopati

Toksik lezyonlar

-klorokin

-fenotiazin

-kantaksantin

Koroidal neovaskülerizasyonların ayırıcı tanısında;

-YBMD

-Best hastalığı

-Angioid streaks

-Koroidal osteoma

-Fundus flavimakulatus

-Multifokal koroidit

-Oküler histoplazmozis sendromu

-Optik disk drusenli

-Optik sinir başı pitleri

-Patolojik (ilerleyici) miyopi

-Pattern distrofiler

-Fotokoagülasyon

-Sarkoidoz

-Serpiginöz veya jeografik koroidit

- Toksoplazmik retinokoroidit
- Travmatik koroid rüptürü
- Retinal anjiomatozis proliferans

2.7.Tanı Yöntemleri

50 yaşından büyük birinde jeografik atrofi, PED veya KNV olduğunda, YBMD'ye bağlı görme kaybı tespit edilebilir. Drusen, RPE hiperpigmentasyonu ve RPE depigmentasyonu gibi diğer bulguların bulunması tanıyı desteklese de tek başlarına varlıkları görme kaybıyla birliktelik göstermeyebilir. YBMD tanısını koymak için genellikle klinik muayene yeterlidir.

1.FUNDUS FLORESEİN ANJİYOĞRAFİSİ (FFA)

Floresein anjiyografi KNV şüphesi olan olgularda lezyonun özelliklerini belirlemek ve hastanın eldeki teröpotik modelitelerden yararlanma potansiyelini tespit etmek için faydalıdır. Tek başına drusen veya jeografik atrofisi olup da, yeni bir belirtisi veya neovaskülarizasyonu düşündüren bulgusu olmayan gözlerde kullanışlı bir tarama testi değildir. KNV'nin varlığını tespit etmek, boyutunu, lokalizasyonunu, bileşenlerinin içeriğini değerlendirmek tedavi endikasyonu olup olmadığına ve eğer endikasyon varsa hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için kritik öneme sahiptir (59,60).

FFA'da değerlendirilen drusen, membran ve diğer patolojiler yerleri ve floresans özelliklerine göre sınıflamaya konulur ve buna göre takip ve tedavileri planlanır.

Sert drusene bağlı hiperfloresans erken ve parlaktır. Pencere defekti şeklinde erken fazda ortaya çıkan bu hiperfloresans koroid floresansının kaybolmasıyla birlikte geç fazda kaybolur. İndosiyanin yeşili anjiografide keskin sınırlara sahip hiperfloresan noktalar şeklinde görülürler.

Yumuşak drusen FFA'da gecikmiş ve hafif bir hiperfloresans gösterir. Drusenoid RPE dekolmanı hafifçe boyanır ve geç fazda kaybolur, halbuki seröz RPE dekolmanının yoğunluğu giderek artar, geç fazda da parlak floresans

gösterir.Yumuşak drusen indosiyanin yeşili anjiografide tüm fazlarda hipofloresandır.

FFA'da foveal avasküler zonun (FAZ) merkezine olan uzaklıklarına göre lezyonlar 3'e ayrılır:

- Ekstrafoveal; FAZ merkezinden uzaklığı 200µm'den büyük veya eşit ve <2500µm.
- Jukstafoveal; FAZ merkezinden uzaklığı 1-199µm.
- Subfoveal; FAZ merkezinin altında.

Floresansın anjiyografik paternine bağlı olarak, KNV lezyonunun içeriği klasik veya gizli olarak sınıflandırılabilir:

Klasik KNV: Klasik neovasküler membranlar, KNV'nin mevcudiyetinin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik özelliktir. Floresein anjiyografide retina damarları henüz tam olarak dolmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlar, sınırları belirgindir, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı görüntülenebilir. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan anjiyogram ilerledikçe floresansın parlaklığı artar ve sınırları belirsizleşir.

Okült (gizli) KNV: Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu floresein anjiyografide 2 farklı gizli KNV floresans paterni tanımlamıştır, bunlar fibrovasküler pigment epiteli dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresanstır.

1-Fibrovasküler PED: RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. Floresein bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra granüler bir tarzda belirir, floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar, ancak hiçbir zaman klasik KNV'nin parlaklığına ulaşmaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir.Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya boya sensoryel retina altına sızar.

2-Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans: Floresein anjiyografinin geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir. Erken fazda geç fazdaki bu sızıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görülmez. Floresein boyasının verilmesinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve sensoryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur.

Floresein anjiyografi KNV'yi oluşturan komponentlerin belirlenmesi, lezyonun büyüklüğünün ve yerleşiminin saptanması için mutlaka yapılmalıdır.

TAP çalışmasında subfoveal KNV'ler floresein anjiyografik görünümlerine göre üçe ayrılmaktadır:

- a)**Ağırlıklı (baskın) klasik:** Klasik membran lezyonun %50 ve daha fazlasını oluşturur.
- b)**Minimal klasik:** Klasik membran mevcut ama lezyonun %50'sinden azını oluşturur.
- c)**Saf okült (gizli):** Lezyonda klasik komponent miktarı %0'dır (Resim 2.1).



Resim 2.1: e lezyon tipinin anjiyografik görünümü.

Pigment epitelı dekolmanı (PED): Yaşa bağlı makula dejeneresansı ile ilişkili farklı RPE dekolmanları söz konusudur, bunların prognoz ve tedavisi farklılık gösterdiğinden ayırıcı tanı çok önemlidir. Bunlar okült KNV'lerin bir alt grubu olan fibrovasküler PED, seröz PED, hemorajik PED ve drusenoid PED olarak sayılabilir. Floresein anjiyografide fibrovasküler PED'in dolması yavaş ve lekelidir. Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı ise tüm anjiyogram boyunca değişmez. Seröz PED erken fazdan itibaren giderek artan tekdüze parlak bir hiperfloresans gösterir, sınırları keskin ve düzgündür, geç fazda bu sınırlarda sızıntı ya olmaz, veya çok hafif olur. Hemorajik PED floresansı hiperplastik pigment lezyonlarında olduğu gibi bloke eder, bazen hemorajı ince olduğunda hemen altındaki veya kenarındaki KNV'ye ait hiperfloresans görülebilir. Drusenoid PED'in floresansı hafiftir ve tüm anjiyogram boyunca değişmez, çok sayıda yumuşak drusenin birleşmesinden oluştuğu için taraklı, girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir.

Retina pigment epitelı yırtılması: Kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. Seröz RPE dekolmanlarında bu komplikasyonun %10 oranında

görüldüğü bildirilmektedir. FFA'da RPE'nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür, bu parlak alanın bir kenarında RPE'nin yırtılarak kendi üzerine katlandığı kısım hipofloresandır.

Besleyici Damar: Floresein anjiyografide daha çok nüks koroid neovaskülarizasyon-larında görülür.FFA'da eski bir laser skarının içinden doğan besleyici damarın lezyonun kenarına doğru giderek burada nüks koroid yeni damarlanmasını oluşturduğu izlenebilir.

Diskiform skar: YBMD'deki KNV'lerin doğal seyri fibrovasküler diskiform skar ile sonlanır. Diskiform skarın fibrotik kısmı anjiyogramın geç fazında boyanırken lezyon içinde mevcut aktif KNV sızıntıya yol açmaktadır.

2. İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİYOĞRAFİSİ (İSYA)

Dijital görüntüleme sistemlerinin kullanıma girmesiyle, İSYA'nın YBMD'de kullanımı değerlendirilmiştir. Bu boyanın özellikleri, koroidal dolaşımı izlemeye, bu anjiyografi tipini FFA'dan daha değerli kılmaktadır (59). Dolayısıyla, İSYA gizli KNV alanlarının tespitinde yararlı olabilir. İSYA'daki görünümüne göre KNV üçe ayrılır;

- sıcak (fokal) noktalar
- plaklar (sınırları belirli veya belirsiz)
- fokal noktalar ve plakların birlikte olması (kombine lezyonlar)

İSYA'nın erken fazı boya enjeksiyonundan 1 dakika sonra oluşmakta; 5-15 dakika sonra orta faza geçilmekte, diffuz, homojen koroidal dolum gözlenmektedir. Bu fazda hiperfloresan lezyonlar arka hipofloresansın üzerinde belirmektedir. Enjeksiyondan 15 dakika sonra olan geç fazda ise retinal ve koroidal damarlar gözlenmezken koroide ait patolojiler, KNV hiperfloresan olarak görülür.

Koroidal dolaşımı göstermede İSYA'nın FFA'ya birçok üstünlüğü vardır. Kanda indosiyanin yeşilinin %98'i proteinlere bağlıyken, floreseinin %60-80'i bağlıdır. Protein-lere bağlanma arttıkça koryokapillaristeki fenestralardan sızması da azalır. Bu yüzden floresein koroidal damarları iyi göstermez. Sınırları belirsiz okült KNV geç fazda indosiyanin yeşili ile boyanır. Kızılötesi

spektrumdaki ışık fundusta floreseinden daha derinlere iner, lipid, seröz eksuda ve hemorajiden geçebilir.

Floresein anjiyografide izlenen klasik KNV'ler İSYA'da benzer bir hiperfloresans paternine sahiptir, ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir.

İSYA'da KNV'ye işaret eden bulgular sıcak nokta ve plaklardır. Sıcak noktalar bir disk alanından küçüktür ve muhtemelen sızdıran aktif prolifer damarları temsil etmektedirler. Plaklar ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif bir floresans verirler ve sızdırmayan inaktif KNV'leri temsil ettikleri düşünülmektedir. Fokal spotlar ve plaklar birlikte görüldüğünde 'kombine lezyonlar' olarak tanımlanır.

Seröz PED İSYA'da normal koroid damarlarının blokajı şeklinde izlenir. FFA'daki görüntüsü ile karşılaştırıldığında seröz PED İSYA'da hipofloresandır.

Okült KNV İSYA'da iki şekilde tanımlanır:

- 1-Seröz PED'le birlikte olmayan okült KNV, RPE altı ve KNV'den kaynaklanan retina altı hiperfloresans ve irregüler boyanma ile karakterizedir. İSYA anormal damarların erken vasküler hiperfloresansını ve geç boyanmasını gösterir.
- 2-Seröz PED'le birlikte olan okült KNV'de İSYA erken vasküler hiperfloresans ve KNV'nin geç boyanmasını gösterir. Seröz PED hipofloresandır.

3- OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİSİ (OCT)

OCT biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir.

OCT günümüzde birçok retina hastalığının teşhisinde yeri yatsınamaz bir görüntüleme tekniğidir. Göze temas etmeden çekilebilmesi, invazif olmayışı, yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi önemli avantajlarıdır.

YBMD maküla bölgesinde RPE fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan farklı yaşlarda ve farklı özelliklerde lezyonlarla kendini gösterebilen bir tablodur. Farklı özellikteki bu lezyonların tanınması, hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi edinilmesi yanında uygulanacak tedavinin de planlanmasını sağlar.

KNV'ler OCT görüntülerinde RPE-koryopakillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans bandın lokalize bir şekilde kalınlaşmasına, retina içine doğru genişlemesine neden olurlar.

2.8. YBMD'de Tedavi

- 1-Makular Fotokoagülasyon Çalışması (MPS) ve Lazer Fotokoagülasyon
- 2-Makula Translokasyonu
- 3-Submakular Cerrahi
- 4-Pnömotik Yer Değiştirme
- 5-Radyasyon Tedavisi
- 6-Transpupiller Termoterapi (TTT)
- 7-Antianjiyogenetik Tedavi
- 8-Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi
- 9-Fotodinamik Tedavi

1-MPS Çalışması (1 MPS Disk alanı=2.54 mm², 1 Disk Çapı=1.8mm)

İyi sınırlı, FAZ altına uzanan ya da uzanmayan KNV'si olan gözlerde lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmadır.

Lazer tedavisi, KNV'nin olduğu bölgedeki retinaya hasar verir, oluşturduğu skar dokusuyla lezyonun ilerlemesini engeller.

İki randomize klinik düzenek YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'yi çalışırken, biri laser tedavisi almayan olgularda görülen yeni lezyonları, bir diğeri de öncesinde foveayı koruyarak laser tedavisi alan olgularda tekrarlayan lezyonları değerlendirdi. Tüm hastalar içinde yeni, küçük (3.5 MPS disk alanı), klasik KNV içeren iyi sınırlı subfoveal lezyonları olup laser tedavisi alan gözler, tedavi almayan gözlerle karşılaştırıldığında daha iyi görme keskinliği, okuma hızı ve kontrast duyarlılık düzeylerini korudular(63). Ancak tedavi sonrası görme düzeyinde ortalama üç sıralık ani ve önemli bir düşüş oldu. Fotokoagülasyon uygulanan gözler uygulanmayan gözlerle oranla, tedaviye alındıktan 3 ve 6 ay sonra ortalama olarak daha kötü görme keskinliğine sahipti. 4 yıl sonunda

her iki grup da görme keskinliğini yitirmesine karşın, tedavi edilen gözlerin büyük çoğunluğunda görme keskinliği 20/400'den daha iyi olarak korunurken, tedavi almayan gözlerde sonuç görme keskinliği 20/400 veya daha kötüydü.

MPS ayrıca lazer fotokoagülasyonun ekstrafoveal KNV'yle ilişkili görme kaybındaki olumlu etkisini de göstermiştir. Tedaviye girişten 5 yıl sonra tedavi edilenlerin yaklaşık %46'sında, buna karşın tedavi edilmeyenlerin %64'ünde şiddetli görme kaybı olmuştur. Beş yıllık takip süresince, ekstrafoveal KNV için tedavi uygulanan gözlerin %54'ünde rekürrens olmuştur.

MPS ayrıca YBMD'yle ilişkili jukstafoveal KNV'de de lazer fotokoagülasyonun etkinliğini sergilemiştir. Beşinci yılda, jukstafoveal KNV'si olan neredeyse hiçbir gözde vizyonda bazal seviyenin üzerinde iyileşme görülmemiştir. Bununla birlikte tedavi edilenlerin %25'ine karşılık tedavi uygulanmayanların %15 başlangıçtaki görme keskinliklerini korumuşlardır.

Lazer fotokoagülasyonun; sınırlı uygunluk ölçütleri, lazer kaynaklı skotom nedeniyle ani görme kaybına yol açması ve yüksek tekrarlama oranları gibi nedenlerle kullanımı limitlidir.

2-Makula Translokasyonu

Makula translokasyonu santral nörosensöryel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal lazer ile tahrip de edilebilir.

Fotodinamik tedavi uygulamalarından sonra cerrahi yöntemler ağır subretinal hemorajilerin geliştiği olgularla sınırlı kalmaya başlamıştır. Hemorajik retina dekolmanı'nın geliştiği bu olgularda ameliyat sırasında eğer membran çok büyük değil ve RPE hasarı da fazla geniş değilse makula translokasyonuna karar verilebilir.

3-Submakular Cerrahi

1991 yılında Thomas ve Kaplan submakuler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik miyopi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır.

Submakuler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Bir diğer komplikasyon ise nörosensöryel retina, RPE ve koryokapillarisin mekanik hasarındır.

4-Pnömotik Yer Değiştirme

YBMD olgularında görülen submakuler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 15 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir (62).

5-Radyasyon Tedavisi

Anjiyogenezisi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'deki KNV'lerin 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 olan etkisi ile ilgili birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'de anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

6-Transpupiller Termoterapi(TTT)

Transpupiller termoterapide biyomikroskoba monte edilmiş 810 nm bir diod lazer ile RPE ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10° kadar üzerine çıkarılmaktadır. Subfoveal KNV'nin kapanmasını sağlarken nörosensöryel retinayı korumaya çalışır. 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 (63).

Çalışmalarda daha çok okült KNV'lerde başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen uygulama bugün hemen tamamen bırakılmıştır(63).

7-Antianjiyogenetik Tedavi

Eksudatif YBMD ile ilgili histopatolojik çalışmalarda makrofajların ve diğer antiinflamatuvar hücrelerin gösterilmesi KNV'lerin gelişmesinde inflamatuvar teoriyi desteklemekte ve antiinflamatuvar ajanlar bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

İntravitreal steroid enjeksiyonları YBMD'deki KNV'lerin tedavisinde randomize çalışmalar ile ispatlanmış olmamasına rağmen kullanılmaktadır. Triamsinolon asetonid uzun etkisi nedeniyle bu amaçla en çok kullanılandır. Glokom, katarakt, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi olası komplikasyonları söz konusudur.

Anekortav asetat eksudatif YBMD'deki KNV'lerin tedavisinde yararlı olabilecek anjiyostatik bir steroiddir. Triamsinolon ve fluosinolon asetonid gibi kortikosteroidler ile bazı ortak kimyasal elemanlara sahiptir. Ancak iki pozisyonda kimyasal olarak değiştirilmiş ve böylece glukokortikoid aktivitesi uzaklaştırılarak bir anjiyostatik ajan oluşturulmuştur. Vasküler endotel hücrelerinin bazal membranından geçer ve yeni damarlarının oluşmasını inhibe eder.

Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay ara ile subtenon uygulanan 15 mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir(64).

8-Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Tedavisi

Proliferatif diabetik retinopatide iskemik retinadan kaynaklanan en önemli anjiyoje-nik büyüme faktörü olan VEGF'in eksudatif YBMD'deki KNV açısından da anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle birçok çalışma yapılmıştır.

Eyetech Çalışma Grubu bir anti-VEGF aptameri olan pegaptanib ile prospektif randomize faz II/III çalışmalarda altı haftalık aralar ile farklı dozlarda intravitreal enjek-siyonları araştırmışlardır. Aralık 2004'de Amerika'da

onay alan pegaptanib (Macugen®) ile tedavi gören gözlerde görme kaybı ilk yılda devam etmesine rağmen kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Pegaptanib sodyum YBMD'nin tüm anjiyografik tiplerinde kullanılabilmekte ve ikinci yıl sonunda orta derecede görme kaybının tedavinin bırakıldığı gruba veya standart tedavi grubuna göre yarı yarıya az olduğu bildirilmektedir (65,66).

Başka bir anti-VEGF ajanı olan ranibizumab (Lucentis®) ile ilgili araştırmalar Genentech firması tarafından prospektif çalışmalar şeklinde yapılmıştır. Olguların %34-40'da görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması söz konusudur. Yılda genellikle 5-7 intravitreal enjeksiyon gerekmektedir.

Lucentis® onay almadan önce yaygın olarak kullanılmaya başlanan bevacizumab (Avastin®) ise tüm VEGF izoformlarını inhibe eden ve esas olarak metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

9- Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi, toksik olmayan, fotosensitif ilacın intravenöz infüzyonla verilip, hasarlı bölgede toplanması ve termal etkisi olmayan diod lazer ile aktive edilmesi sonrasında o bölgedeki damarlarda endotel hasarı ve tromboz gelişimi esasına dayanan bir tedavi şeklidir. Uzun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve birtakım kimyasal reaksiyonların oluşmasına neden olan ışığa duyarlı ilaç ve bu ilacın aktivasyonunu sağlayan ışık fotodinamik tedavinin iki unsurudur.

Fotodinamik tedavi ışığa duyarlı bir maddenin ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucunda dokuda oluşan değişikliklerin tedavi edici amaçlı kullanılmasıdır. Fotodinamik tedavinin temelde iki seçicilik özelliği vardır:

- 1-Vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin özellikle hedef bölgede toplanması.
- 2-Bu maddenin aktif hale geçirilmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanması.

Fotodinamik tedavinin temelinde hedef dokularda fotokimyasal olaylar zincirinin oluşturulması vardır. Bu fotokimyasal olaylar zincirini başlatan ve ışık

ile maruz kaldığında aktif hale geçen maddelere ışığa duyarlı ilaçlar adı verilmektedir. Işığa duyarlı ilaçlar genellikle porfirin türevleridir.

Benzoporfirin derivesi monoasit yapısında ikinci kuşak bir porfirin olan verteporfin kanda LDL ile taşınan, selektif olarak neovasküler dokudaki endotel hücre LDL reseptörleri ile bu dokularda, hücre içinde toplanan, nontoksik, lipofilik ışıkla aktive edilen bir moleküldür. İlacın yarı ömrü 5-6 saattir, 24 saatte karaciğerde metabolize edilip vücuttan atılır. En güçlü emilim spektrumu 680-695 nm arasındadır, 689 nm kırmızı ışık dalga boyunda emilim yüksektir ve kan, melanin veya fibrotik dokudan da rahatça geçer. İlacın oksijen varlığında aktive olmasıyla hücelere toksik olan tek O_2 ve serbest radikaller oluşur ve direkt sitotoksositeye neden olurlar. Neovasküler dokuda oklüzyon oluşturarak, eritrositler, lökositler, trombosit ve fibrinle damar lümenini kapatır. Histolojik kesitlere bakıldığında damar endotel hücrelerinin şiştiği, nükleer membranların parçalandığını ve komşu dokularda, fotoreseptör ve RPE’de çok az hasar olduğu gözlenmiştir. Selektif olarak neovasküler dokuya zarar verdiği için üzerindeki retinayı ve Bruch membranını koruyarak vizyonun azalmasını önlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Şu ana kadar FDA onayı almış tek ilaç Visudyne’dır. YBMD ya da başka nedenlerle ortaya çıkan subfoveal KNV’lerin tedavisinde kullanılmak üzere verteporfin (Visudyne®) ile yapılan fotodinamik tedavinin uygulama biçiminin, etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi için çok merkezli çalışmalar düzenlenmiştir.

Bu çalışma protokollerine ilk katılan hasta sayısı 1236’dır. Bu hastaların 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 syndrome) çalışmasına dahil edilmiştir. TAP çalışmasına dahil edilen 609 hastadan 476’sı planlanan çalışma süresi sonrasında da takip 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 ışığında tedavi uygulamasının geliştirilmesi amacıyla düzenlenmiştir. Buna göre VIM çalışmasında minimal klasik KNV olan YBMD hastalarındaki fotodinamik tedavi etkinliği, VALIO çalışmasında ise gizli KNV’si olan YBMD hastalarında verteporfin

infüzyonundan 30 dakika sonra yapılan lazer uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. VIM çalışması 117, VALIO çalışması 60 hastayı kapsamaktadır. Ayrıca ABD’de düzenlenen 4435 hastanın dahil edildiği VAM (Verteporfin in AMD) ve Japonya’da düzenlenen 64 hastanın dahil edildiği JAT (Japanese AMD Trial) çalışmalarının sonuçları da fotodinamik tedavinin güvenilirlik değerlendirmesine katkıda bulunmuştur (Tablo 2.1).

TAP Çalışması (Faz III)

YBMD’ye sekonder gelişen subfoveal KNV’si olan 609 gözü kapsamına alan çalışmada hastalar Verteporfin veya placebo ile tedavi için çift kör rastgele olarak seçilmişlerdir. Bu çalışmaya Avrupa ve Kuzey Amerika’da bulunan 22 merkez katılmıştır. Çalışmanın iki yıllık takipleri 1997’de tamamlanmıştır. Fotodinamik tedavi uygulanan grupta 402, plasebo uygulanan grupta 207 hasta vardır. Çalışmaya 50 yaşın üzerinde YBMD sonucu ya da nüks subfoveal KNV bulunan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca şu kriterlerin de sağlanma şartı aranmıştır:

- Lezyon içinde klasik KNV’nin bulunması
- Lezyonun foveal avasküler zon içinde bulunması
- Klasik eğer varsa gizli KNV’nin total neovasküler lezyonun en az yarısını doldurması
- Lezyonun en büyük doğrusal uzunluğunun 9 MPS disk alanından (yaklaşık 5400µm) küçük olması
- Tedavi uygulanacak gözdeki görme keskinliğinin ETDRS eşelinde 20/200 ile 20/40 arası olması

Çalışma kapsamına alınan hastalar gruplara dağıtılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistemik hipertansiyon varlığı gibi genel özelliklere ve anjiyografik veriler doğrultusunda ortaya çıkan lezyon özelliklerine dikkat edilmiştir.

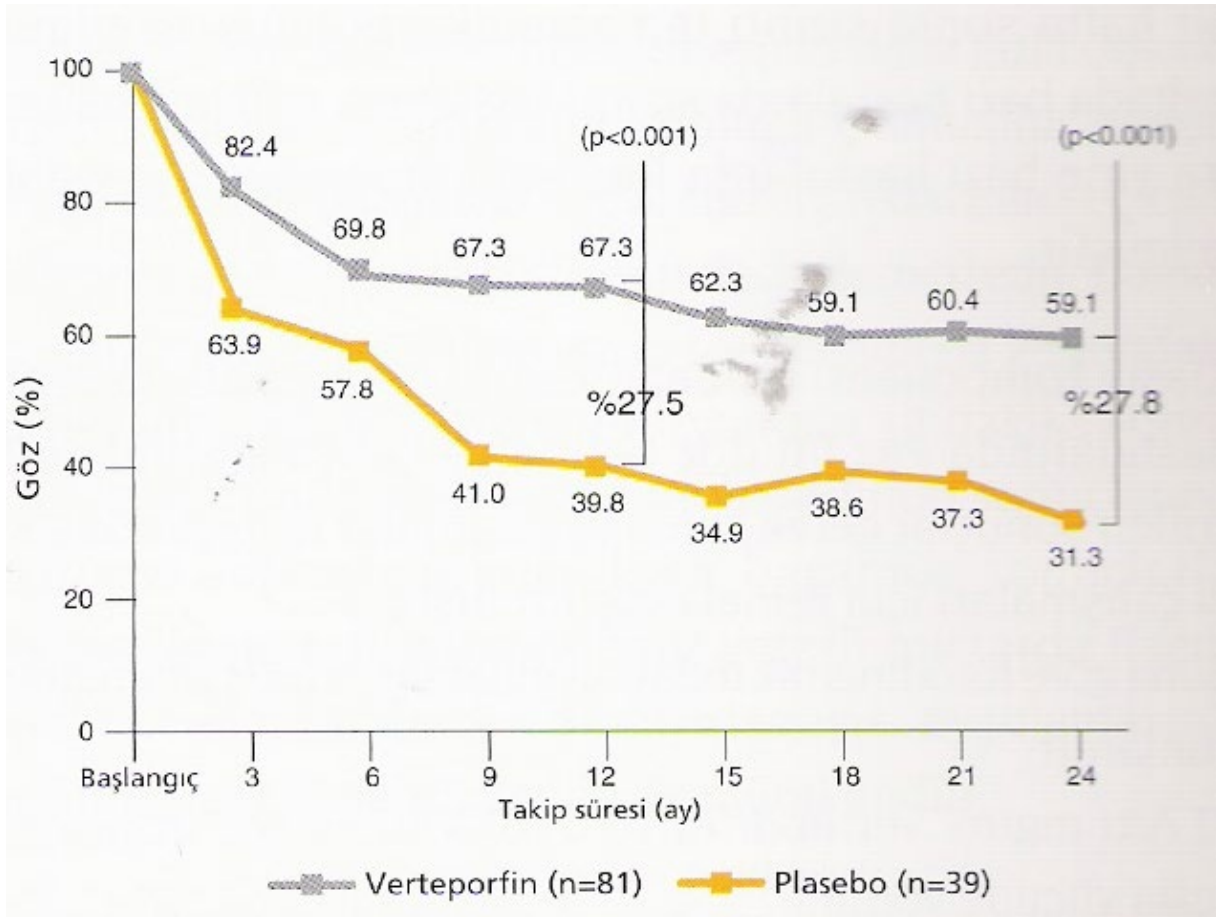
TAP çalışmasında tedavi uygulaması sonrası hastalar üçer ay aralarla takip edilmiş ve anjiyografik değerlendirmede KNV’de sızıntı tespit edilirse tekrar tedavi uygulanmıştır. Çalışma süresinde ortalama tedavi sayısı fotodinamik tedavi grubunda 5.6, plasebo grubunda 6.5’dir. Fotodinamik tedavi

grubunda birinci yıl içinde ortalama tedavi sayısı 3.4 iken, ikinci yılda bu rakamın 2.2'ye gerilediği vurgulanması gereken önemli bir bulgudur.

TAP çalışmasında görme keskinliği değişiklikleri temelde iki farklı açıda değerlendirilmiştir. Görme keskinliği korunması takip süresinde 3 sıradan az görme keskinliği azalması, ciddi görme kaybı ise yine takip süresinde 6 sıra ve üzerinde görme keskinliği kaybı oluşmasıdır. TAP çalışma grubunun 1 yıllık sonuçları fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda görme keskinliği korunmasının daha yüksek oranda sağlandığını göstermiştir. Hem onikinci ayda, hem de yirmidördüncü ayda fotodinamik tedavi uygulanan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek oranda görme keskinliği korunması sağlanmıştır. İki grup arasındaki mutlak fark %28'dir ($p<0.001$) (Resim 2). Ciddi görme azalması da benzer şekilde, plasebo grubunda hem onikinci ayda, hem de yirmidördüncü ayda %21-22 oranında daha fazla gelişmiştir ($p<0.001$) (Resim 3).

	Süresi	Hasta Sayısı	Verteporfin Dozu (mg/m ² BSA)	Işık Dozu j/cm ²	İnjesiyon-ışık Süresi (dk)	Çalışma Şekli
Doz Belirleme Çalışması Tek Tedavi Çok Tedavi YBMD olmayan	12 hafta ≤20 hafta ≤43 hafta	128 36 14	6-12 6 6-12	12.5-150 50-100 50-100	10-30 15-20 10-30	Çok merkezli, açık non-randomize
TAP	2 yıl	609	6	50	15	çok merkezli, randomize plasebo kontrollü
VIP YBMD Patolojik Miyopi	2 yıl 2 yıl	339 120	6 6	50 50	15 15	çok merkezli, randomize plasebo kontrollü
VIM	2 yıl	117	6	25,50	15	çok merkezli, randomize plasebo kontrollü
VALIO	1 yıl	60	6	50	15,30	çok merkezli, açık randomize
VOH	2 yıl	23	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize
VAM	9 ay	4	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize
JAT	2 yıl	64	6	50	15	çok merkezli, açık non-randomize

Tablo 2.1: Fotodinamik tedavinin klinik çalışmaları



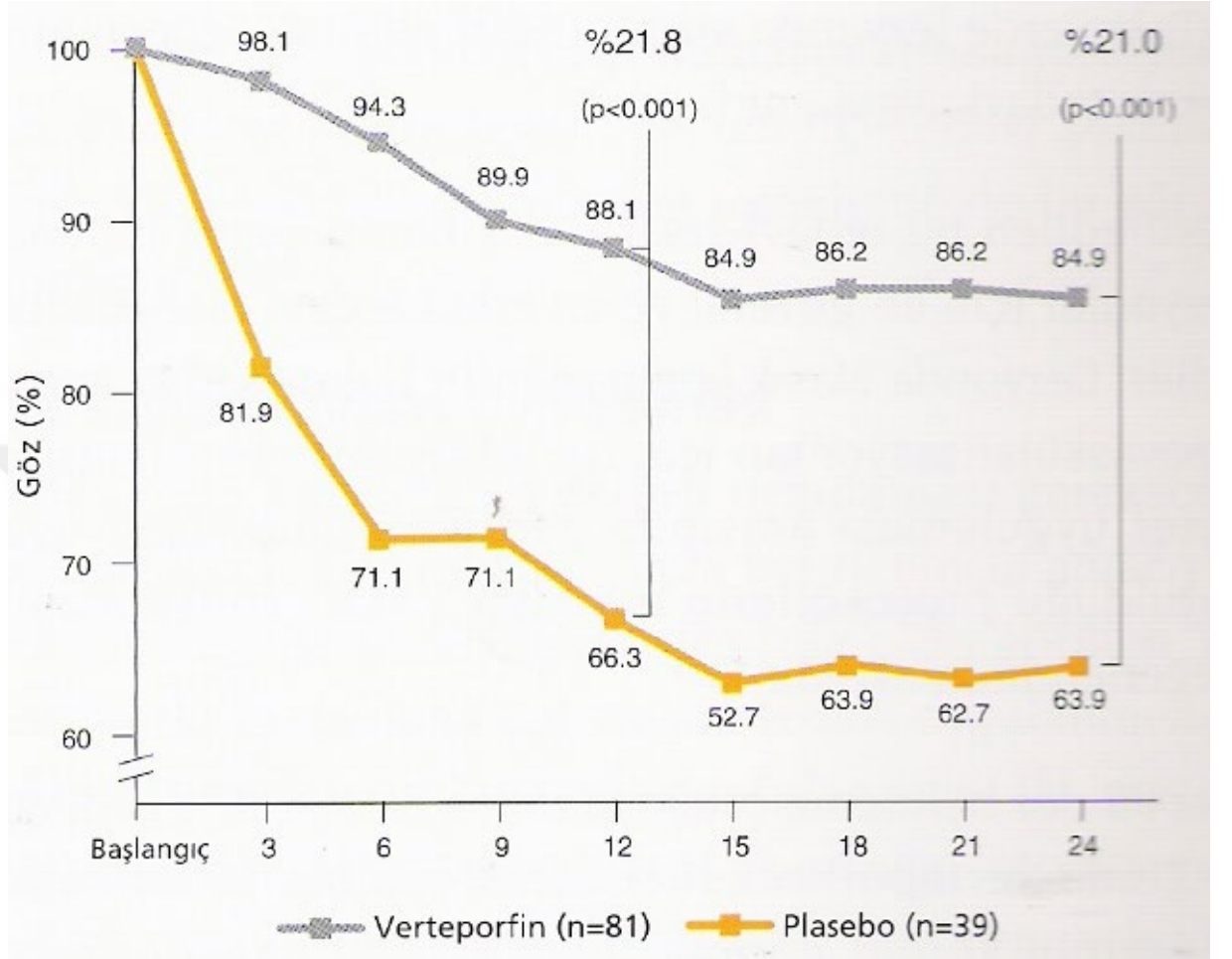
Resim 2.2: TAP çalışmasında 24 ay boyunca 3 sıradan daha az görme keskinliği kaybı gelişen gözlerin oranı.

Fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda iki yıl içinde oluşan görme azalması, plasebo uygulanan hastalarda 3 ay gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da ilk bir yıl içinde daha hızlı bir görme azalması görülürken, ikinci yıldaki görme azalması oranları gerilemiştir (Resim 3).

FFA sızıntısı değerlendirildiğinde; Visudyne ile progresyon oranı %29 iken, plasebo ile bu oran %65 olarak bulunmuştur. FFA'da sızıntı olmaması visudyne ile %45 ve plasebo ile %21 oranlarında bulunmuştur.

TAP çalışması sonuçları fotodinamik tedavinin KNV'lerdeki ilerlemeyi engellediğini göstermiştir. Bu sonucun elde edilmesinde, gerek 3 ay gibi kısa süreli değerlendirmeler, gerekse de 24 ay gibi uzun süreli değerlendirmeler etkili olmuştur. TAP çalışma grubunun 24 aylık sonuçlarında fotodinamik tedavi uygulanan grupta %45, plasebo grubunda %21 oranında sızıntının tamamen gerilediği gözlenmiştir ($p<0.001$). Lezyonda progresyon görülme oranı

fotodinamik tedavi grubunda %27 iken, plasebo grubunda %65'e ulaşmaktadır (p<0.001).



Resim 2.3: TAP çalışmasında 24 ay boyunca 6 sıradan daha az görme keskinliği kaybı gelişen gözlerin oranı.

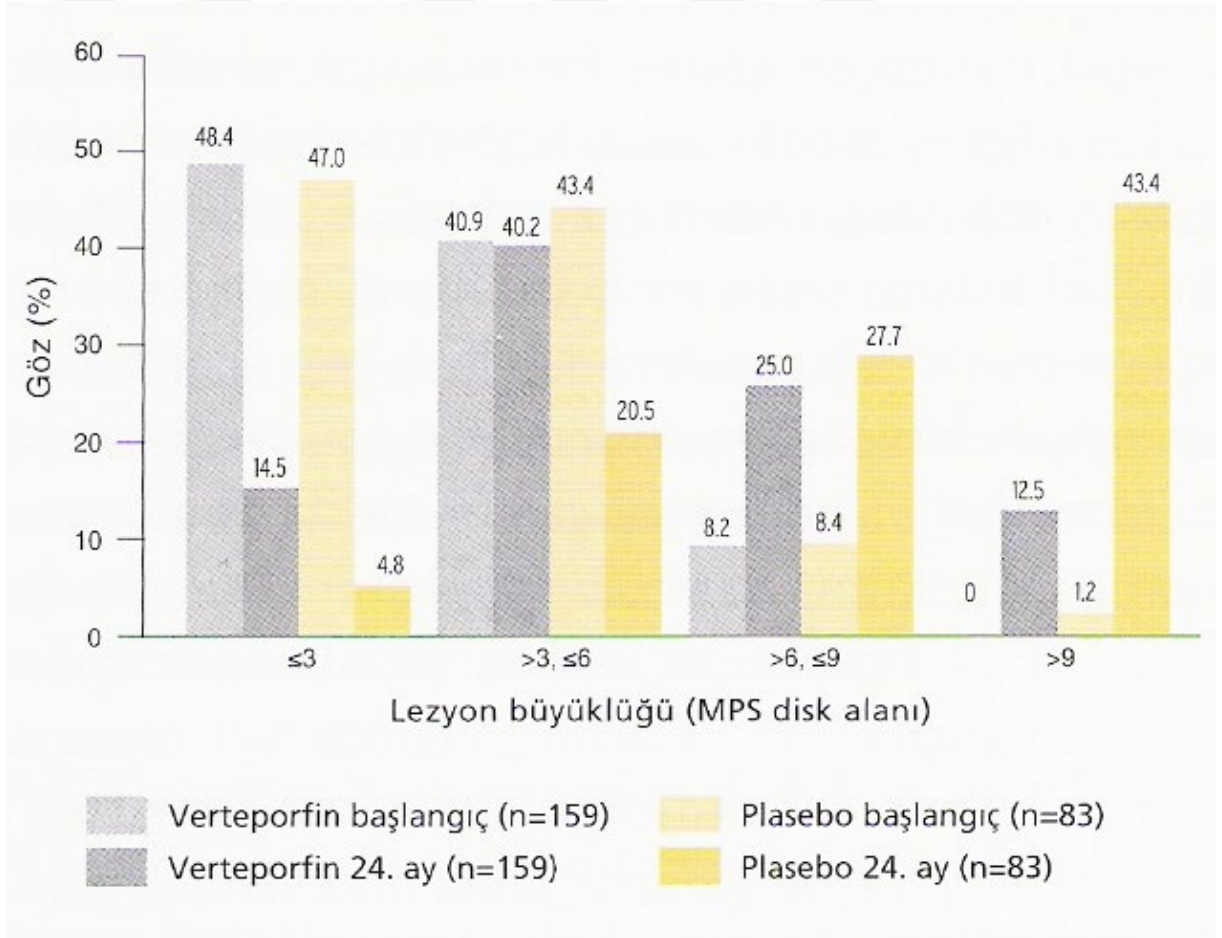
TAP çalışma grubu sonuçları lezyondaki büyümenin genellikle ilk yıl içinde olduğu, birinci yıl sonrasındaki takiplerde ise lezyon ebatlarındaki büyümenin daha geri planda kaldığını göstermiştir. Her iki grup için başlangıç lezyon büyüklükleri aynı olmasına rağmen yirmidördüncü ayda yapılan değerlendirmede 6 MPS disk alanından küçük lezyon bulunma oranı

fotodinamik tedavi grubunda %55, plasebo grubunda %25'dir ($p<0.001$) (Resim 4).

VIP Çalışması (FazIIIb)

VIP çalışması (Verteporfin İn Photodynamic Therapy) TAP çalışmasına dahil edilmeyen subfoveal KNV bulunan hastalarda verteporfin kullanılarak yapılan fotodina-mik tedavi görme kaybı riskini anlamlı şekilde azaltabilir mi sorusunu yanıtlamak üzere düzenlenmiş bir çalışmadır.

VIP çalışmasının YBMD ayağına 339 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 225'ine fotodinamik tedavi, 114'üne plasebo uygulanacak şekilde iki gruba ayrılmıştır.



Resim 2.4: TAP çalışmasında başlangıçta ve 24. aydaki lezyon büyüklüğü dağılımları

Çalışma kapsamına 50 yaşın üzerinde YBMD sonucu yeni ya da nüks subfoveal KNV olan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca şu kriterlerin de sağlanma şartı aranmıştır:

- Lezyonun foveal avasküler zon içinde bulunması
- Lezyondaki neovasküler komponentin (ister klasik, ister gizli olsun) lezyon ebatlarının en az yarısını doldurması
- Lezyon çapının 9 MPS disk alanından (yaklaşık 5400µm) küçük olması
- Hem klasik hem de okült KNV'si olan hastalardaki görme keskinliğinin ETDRS eşelinde 20/40 ve üstü olması.

Sadece okült KNV'si bulunan grubun iki yıllık takiplerinde fotodinamik tedavi uygulanan hastaların 75'inde (%45), plasebo uygulanan hastaların 29'unda (%32) görme keskinliği korunmuştur (görme keskinliğinde 3 sıranın altında azalma olmamıştır) ($p=0.032$). Ayrıca plasebo grubunda %47 hastada, fotodinamik tedavi grubunda ise %29 hastada ciddi görme kaybı (6 sıra ve üzerinde görme azalması) gelişmiştir. Fotodinamik tedavi uygulanan hastaların analizi yapıldığında lezyonun küçük (≤ 4 MPS disk alanı) ve başlangıç görme keskinliğinin düşük olduğu (20/50'nin altında) hastalarda daha iyi görme sonuçları elde edildiği ortaya çıkmıştır. Bu özelliği taşıyan hastalardan plasebo uygulananların sadece %26'sında iki yıl boyunca görme keskinliği korunurken aynı oran fotodinamik tedavi uygulanan hastalar için %51'dir ($p<0.001$).

VIP çalışmasında sadece okült KNV bulunan hastalar için anjiyografik sonuçlar fotodinamik tedavi uygulananlarda, plasebo uygulananlardan anlamlı şekilde daha iyidir. Yine iki yıllık takip sonucunda lezyonda progresyon görülme oranı plasebo grubunda daha yüksektir ($p=0.001$). Fotodinamik tedavi uygulanan hastaların %42'sinde ikinci yıl sonunda lezyonda sızıntı yokken, bu oran plasebo grubu hastaları için %29'dur ($p=0.04$).

VIO Çalışması

VIO çalışmasının amacı saf okült membranlarda fotodinamik tedavinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların profili ise aşağıdaki gibidir:

- ≥ 50 yaş, 360 hasta
- Görme keskinliği, 20/40 ile 20/200 arasında

- ≤ 6 MPS subfoveal saf okült KNV mevcut (klasik KNV bulgusu yok)

24 ay gözlem sonucunda, ≤ 4 MPS lezyonlarda ve giriş vizyonu 20/50'den az olanlarda en fazla yarar sağlandığı belirtilmiştir.

VAM Çalışması

Klinik deneyimi artırmak ve yan etkileri incelemek için Eylül 99-Nisan 2000 arasında 40-50 yaş üstünde klasik ağırlıklı membranı olan 4435 hasta incelenmiştir.

Sistemik yan etkiler: Baş ağrısı, bulantı, kusma, dispne, ishal, parestezi, karın ağrısı, yüz ödemi, ataksi, ağız kuruluğu.

Fotosensitivite reaksiyonları: Elde-önkolda güneş yanığı, elde renk değişikliği, kafaderisinde hassasiyet, boyun-ense-kulakta kızarıklık, infüzyon yerinde kızarıklık.

Oküler yan etkiler: İlk günlerde foveal inflamasyon nedeniyle oluşan geçici görme keskinliği azalması en sık görülen oküler yan etkidir. Diğerleri ise; akut ciddi görme keskinliği azalması, nadiren subretinal veya vitre içi kanama, RPE yırtığı, uzamış koroidal hipoperfüzyondur. Tedavi sonrası ilk 7 gün içinde 4 sıradan fazla görme keskinliği kaybı TAP'ta 3, VIP'te 10 hasta bildirilmiştir (%1.8).

VALIO Çalışması

VALIO çalışmasında amaç; saf okült KNV'si olan ve klasik membrana ait bulgusu olmayan hastalarda lazer uygulamasını infüzyondan 15 dk yerine 30 dk sonra başlatmanın vizüel ve anjiyografik sonuçlara etkisinin araştırılmasıdır. 30 dk'da koroidal dolaşımda daha az Verteporfin olacağından, daha selektif hasar oluşturabileceği düşünülmüş ve araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların profili aşağıdaki gibidir:

- ≥ 50 yaş, 60 hasta
- Görme keskinliği: 20/40-20/200
- Subfoveal okült membran, lezyon çapı $< 5400 \mu\text{m}$

Hasta sayısı az ve 6 aylık izlemde iki uygulama arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

VIM Çalışması

Lazer enerjisinin, standart 600 mW/cm² ve azaltılmış 300 mW/cm² olarak kullanılmasının minimal klasik membranlarda vizyon kaybı riskini azaltmada plaseboya göre etkili olup olmayacağı araştırılmış. Hasta kriterleri şunlardır:

- ≥ 50 yaş, 117 hasta
- Görme keskinliği: 20/250-20/50, lezyon boyutu 4-6 MPS ve görme keskinliği >20/250, lezyon boyutu <4 MPS olan iki grup çalışmaya dahil edilmiştir.

Oniki aylık izlem sonucu, standart veya düşük enerji ile tedavi edilen hasta gruplarının ikisinde de plaseboya daha iyi vizüel sonuçlar alınmıştır.

VER Çalışması

VER çalışmasında amaç, 12 haftadan önce yapılan tekrar tedavinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Hasta kriterleri:

- ≥ 50 yaş, 323 hasta
- Görme keskinliği 20/40-20/200
- Ağırlıklı klasik subfoveal KNV, lezyon çapı < 5400 μ m

Oniki aylık sonuçları henüz bildirilmemiştir. TAP çalışmasında hastaların %75'inin ilk 6 ayda vizyon kaybı görüldüğü ortaya çıkmıştı, bu çalışmada ise 12 haftalık yerine 6 haftalık takiplerle erken tekrar tedavinin vizyon kaybını önlemede etkili olup olmadığı araştırılmaktadır.

Japanese Age-related Macular Degeneration Trial (JAT)

Çalışmanın amacı, Japon YBMD hastalarında verteporfinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Hasta kriterleri şunlardır:

- ≥ 50 yaş
- Görme keskinliği: 20/40-20/200
- Subfoveal klasik komponent içeren KNV, lezyon çapı ≤ 5400 μ m

Subfoveal KNV tedavisinde verteporfin kullanımı ile elde edilen anjiyografik ve vizüel sonuçlar TAP çalışmasında beyaz hastalarla alınan sonuçlara benzer, hatta daha iyi olarak bulunmuştur.

3. YBMD' DE AZ GÖRENİN REHABİLİTASYONU

Kalan görmenin hastaya en verimli şekilde kullandırılması, hastanın yaşantısında karşılaştığı sorunların giderilmesi göz hekimiyle birlikte az görme rehabilitasyon uzmanı ve psikolog ile ekip şeklinde optik ve optik olmayan yardımlarla yapılır.

Periferik görme alanı daralmış hastalarda görme alanını genişletmek için yanlara ve aşağıya prizmalar yerleştirilmiş gözlükler kullanılmalıdır. Santral skotomlu hastalar gözlerini kaydırarak genellikle lezyonun üst veya sol tarafında parafoveal bir retina alanı ile fiksasyon yaparlar. Bu şekilde az gören için sağ tarafa doğru yapılan sakkadik göz hareketleri ve parafoveal alan için yeterli büyütme ile okuma sağlanabilir. Binoküler olarak +14 D'ye kadar gözlük verilebilir, +14 D üzerindeki büyütme ihtiyacında ise binoküler yardım yapılamaz. Bu hastalarda teleskopik gözlükler daha uygun okuma mesafesi sağlar.

4. YBMD'DE GELECEKTEKİ TEDAVİLER

4.1. Gen Terapisi

- YBMD için büyüme faktörü gen terapisi
- Genetik olarak değiştirilmiş iris pigment epiteli hücrelerinin transplantasyonu
- YBMD için anti-anjiyogenik gen terapisi
- Gen terapisi için adenoviral vektörler

4.2. Subretinal yapay silikon implantlar (Los Angeles programı)

Retinanın geride kalan sağlam hücrelerini kullanarak elektronik aletler yardımıyla sinirsel iletimi oluşturmak için çalışmalar yapılmaktadır. İki gönüllü hastaya ışığı ve hareketi tespit edebilecek implantlar yerleştirilmiş. Kamera yardımı ile ikisi de ışığı ve bazı hareketleri tanıyabilmiş.

4.3. Epiretinal protezler (Almanya Denetimi)

Sağlam kalan gangliyon hücrelerini epiretinal bir stimülatörle uyararak intraretinal iletimi oluşturup gangliyon hücrelerinin normal çalışma prensibine benzer görsel olayları oluşturmaya çalışmaktadırlar.

4.4. Nöroproteksiyon

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), glial hücre sırası kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF) üzerinde yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Olgu Seçimi

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina Kliniğinde Mayıs 2005-Haziran 2007 tarihleri arasında YBMD'ye sekonder gelişen subfoveal KNV'si olan, verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) uygulanan 36 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve yakınları önce bilgilendirildi ve onayları alındı. Olguların sistemik ve oküler anamnezleri, sigara kullanımı öyküleri, iris rengi, FDT öncesi klinik bulguları, ETDRS eşeli ile görme keskinlikleri logMAR olarak kaydedildi. Tüm hastaların fundus floresein anjiyografisi (FFA) özellikleri değerlendirildi. Çalışmaya 50 yaşın üzerinde ve en geniş lezyon çapı

(EGLÇ) 6000µm'den küçük subfoveal KNV olanlar dahil edildi. KNV tipleri arasında baskın klasik, minimal klasik ve saf okült membranlar mevcuttu. YBMD dışındaki subfoveal KNV'ler çalışma dışında tutuldu. Olgular, başlangıç görme keskinliklerine göre (≤ 1.3 ve > 1.3 logMAR) iki gruba ayrıldı. FDT sonrasındaki takipler 3'er aylık aralarla yapıldı, olguların en iyi görme keskinlikleri (EİGK), fundus muayeneleri yapıldı ve fundus floressein anjiyografileri değerlendirildi. Olgulardan takip süresi 6 aydan kısa olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

5.2. Fotodinamik tedavi uygulama yöntemi:

- En fazla 7 gün önce çekilmiş FFA'ya göre EGLÇ belirlenir ve buna 1000µm eklenerek lazer spot çapı hesaplanır. Tedavi spotu neovasküler yapı, hemoraji, pigment epiteli dekolmanı ve bloke floresansı içerecek şekilde uygulanmalıdır.
- 15 mg'lık flakonlarda hazır bulunan Visudyne® 7 ml distile su ile çözülür. Toplam 7.5 ml'ye ulaşan bu çözeltideki ilaç konsantrasyonu ml'de 2 mg'dır.
- Mevcut cetvellerin bir yüzünden belirli ağırlık ve boya tekabül eden vücut yüzey alanı (VYA) hesabı yapılır.
- Randomize doz belirleme çalışmalarında verteporfin dozu 6mg/m² vücut yüzey alanı olarak elde edilmiştir. VYA, 6 ile çarpılıp, sonuç ikiye bölündüğünde verilecek miktar hesaplanır. Visudyne® cetvellerinde belirli ağırlık ve boya tekabül eden Visudyne® dozu buna göre ayarlanmıştır.
- Hesaplanan Visudyne® dozu 50 ml'lik enjektöre aktarılır ve %5 Dekstroz ile 30 ml'ye tamamlanır.
- İnfüzyon seti antekübital vene anjiyoket ile bağlanır.
- Toplam 30 ml'lik solüsyon bir pompaya yerleştirilir ve toplam 10 dakikada gidecek şekilde ayarlanır (3ml/dk).
- Lazer sistemindeki zaman ayarı infüzyonun başlatılması ile aynı anda çalıştırılır. Bu sistem 15 dakikadan geri saymaya ayarlanmıştır.
- İnfüzyon bitiminden sonra kalan 5 dk'lık zamanda hasta lazer biyomikroskobuna alınır.

- Geri sayım bitince, 15 dakika sonunda 689 nm diod lazer ile 50 J/cm² enerji, 600 mW/cm² güç kullanılarak 83 saniye süresince uygulanır.
- Tedaviden sonra 48 saat boyunca direkt gün ışığı veya kuvvetli oda ışığına hastaların maruz kalması engellenmeli ve verilen gözlükleri 48 saat boyunca takmaları sağlanmalıdır. Yine bu süre içerisinde ışık ile yapılacak muayenelerden veya diğ tedavisi gibi tedavilerden kaçınmalıdır.
- Sadece çok küçük bir grupta (%1 civarında) ağır görme kaybı olabilir ve bunların bir kısmında görme kısmen geri kazanılır. Ağır görme kaybı gelişen bu hastalar görme keskinliği tedavi öncesi düzeyine dönmeden yeniden tedavi edilmemelidir.
- Hastalar yeniden tedavi gerekebileceği konusunda mutlaka uyarılmalıdır. Her üç ayda bir hastalar mutlaka muayene edilmeli ve yeniden tedavi gerekip gerekmediğinin anlaşılması için anjiyografi çekilmelidir.
- Eğer bilateral tedavi planlanmışsa öncelikle prognozun daha iyi olduğu tahmin edilen göz tedavi edilmekte ve daha sonra lazer parametreleri diğer göz için yeniden ayarlanmakta ve ikinci göz infüzyonun başlamasından itibaren 20 dakika içerisinde tedavi edilmektedir.

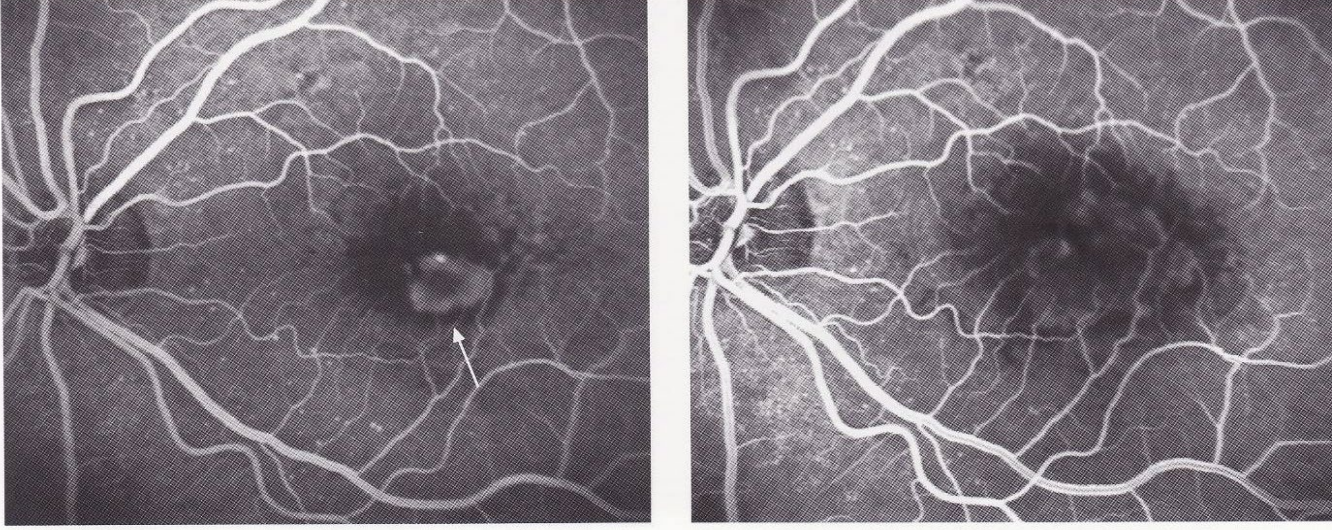
Uygulamada tedavi spotunun optik disk kenarına 200 mikrondan daha yakın olmamasına dikkat etmek gereklidir.

Randomize çalışmalarda fotodinamik tedaviden bir hafta sonra KNV'deki floresein sızıntısı kaybolmakta, ancak birinci aydan itibaren bir miktar sızıntı başlamakta ve olguların büyük kısmında üçüncü ayda tedavi tekrarını gerektiren sızıntı görülmektedir. Bundan dolayı hastaların üç aylık aralarla muayene edilmesi ve anjiyografik incelemenin yapılması önerilmektedir. Böylece floresein anjiyografide sızıntı belirlenen olgulara yeniden tedavi yapılabilir.

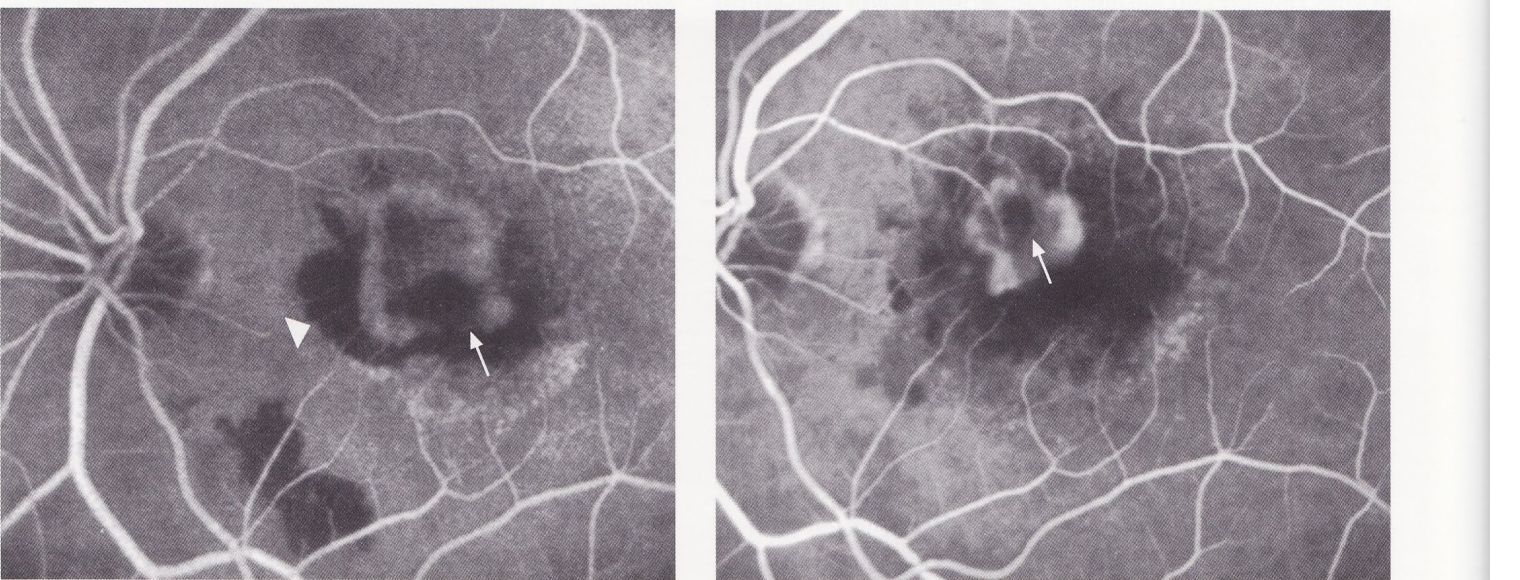
TAP çalışmasında fotodinamik tedaviden üç ay sonra çekilen floresein anjiyografilerde floresein sızıntısı dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup sızıntının artmasından oluşur ve sızıntının miktarının önemi olmaksızın lezyon boyutlarının tedaviden önceki lezyona göre büyümesini ifade eder. İkinci olarak orta derece sızıntı gelmektedir ve tedaviden önceki lezyonun yarısından büyük, ancak tamamından küçük sızıntıyı ifade eder. Minimal sızıntıda ise floresein

kaçağı tedaviden önceki lezyonun yarısından küçüktür. Son grupta ise hiç sızıntı bulunmaması söz konusudur.

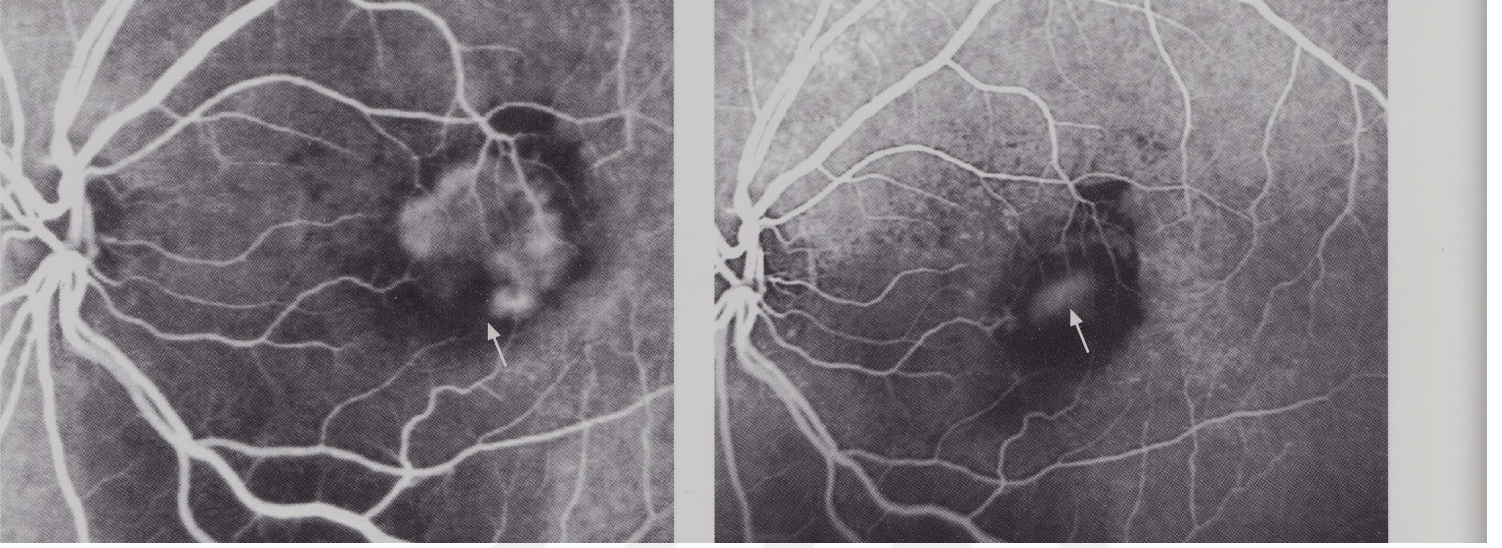
SIZINTININ ARTMASI



ORTA DERECE SIZINTI



MİNİMAL SIZINTI



SIZINTININ KAYBOLMASI



Bugün için tedavinin tekrarlanması kararının alınmasında floresein anjiyografideki sızıntı tek kriter değildir. Öncelikle hastanın yaşı, görme derecesi, lezyonun büyüklüğü, eşlik eden fibrotik komponentin miktarı ve

tedavinin tekrarlanması hastanın günlük yaşamına ne derece faydası olacağının değerlendirilmesi çok önemlidir. Yine bu aşamada uygulayıcıyı yönlendirecek önemli bir yöntem OCT 'dir. OCT'de fibrozis ve aktivasyona işaret eden intra veya subretinal sıvının değerlendirilmesi oldukça yararlı bilgiler verebilir. TAP çalışmasında 12 hafta süre ile görme keskinliği korunduğu tespit edildiği için kontroller 12 hafta aralıklarla yapılmaktadır. Spot çapı hemoraji, skar, ve PED alanı gibi lezyon bileşenlerini içerir, tedavi edilecek ikiden fazla birleşik olmayan KNV varsa tüm lezyonları içerecek en büyük EGLÇ seçilmelidir.

5.3. Fotodinamik tedavi sonrasında görülen komplikasyonlar:

Fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında görülen komplikasyonlar dört farklı başlık altında incelenebilir:

- Sistemik komplikasyonlar
- Oküler komplikasyonlar
- Sırt ağrısı
- Fotosensitivite reaksiyonları

Sistemik komplikasyonlar: Verteporfinin hızlı metabolizması ve eliminasyonu sayesinde fotodinamik tedavi ile ilgili ciddi sistemik komplikasyonlara rastlanılmaz. Tedavi sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek sistemik komplikasyonlar baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare, ağız kuruluğu, nefes darlığı, baş dönmesi ve hiperestezidir.

Oküler komplikasyonlar: Ciddi görme azalması, geçici görme azalması ve nadir görülen oküler komplikasyonlar şeklinde üçe ayrılabilir. Ciddi görme azalması, tedavi uygulamasını takip eden 7 günlük süre içinde 4 sıra ve üzerinde görme azalması olarak tarif edilir. TAP ve VIP çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %1.8 oranında rastlanmıştır.

Geçici görme azalması fotodinamik tedavi sonrası en sık görülen oküler komplikasyondur. Tedavi uygulamasını takip eden ilk birkaç günde ortaya çıkar ve birkaç günle, birkaç hafta içinde kendiliğinden geriler. TAP ve VIP çalışma

sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %17 oranında rastlanmıştır.

Nadir görülen oküler komplikasyonlar RPE rüptürü, retina altı ve vitreus içi kanamadır.

Sırt ağrısı: Genellikle infüzyon sırasında hissedilen ve yaklaşık %2 oranında rastlanılan bir komplikasyondur. Çoğunlukla YBMD olgularında ortaya çıkar ve genellikle hafif-orta şiddettedir. TAP çalışmasında sırt ağrısına %2.5 oranında rastlanmıştır.

Fotosensitivite reaksiyonları: Fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günlerde güneş ışınlarına ya da parlak iç mekan aydınlatmalarına doğrudan maruz kalınması sonucu vücut yüzeyinde biriken verteporfinin aktivasyonu ile ortaya çıkan cilde ait değişikliklerdir. Genellikle hafif ve orta şiddette olan cilt reaksiyonları bir hafta içinde kendiliğinden gerilerler. TAP ve VIP çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %2.2 oranında rastlanmıştır. İlk 48 saatte koruyucu gözlük kullanımı ve yine ilk 48 saatte doğrudan güneş ışınları veya parlak iç mekan aydınlatmalarından kaçınılması ile fotosensitivite reaksiyonlarını önlemek mümkündür.

İnfüzyon yerine ait komplikasyonlar da fotosensitivite reaksiyonları başlığı altında incelenebilir. Bu komplikasyonlar infüzyon sırasında damar dışına çıkan ilacın aktivasyonu sonucu ortaya çıkar.

5.4. İncelenen parametreler:

Çalışma grubunda fotodinamik tedavi öncesinde sistemik sorgulamada diabetes, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı, sigara kullanımı öyküleri; oküler anamnezde ise, daha önce geçirilmiş cerrahiler, lazer fotokoagülasyon veya fotodinamik tedavi öyküsü ve üveit, glokom veya dejeneratif retina hastalığı varlığı araştırıldı. İris rengi, ETDRS eşeli ile düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (EİGK), biyomikroskopi ve fundus muayeneleri, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri ve FFA bulguları değerlendirildi. Fotodinamik tedavi sonrası takiplerde 1.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay EİGK, fundus muayeneleri, FFA bulguları kaydedildi. Hastaların başlangıç

görme keskinlikleri ve fotodinamik tedaviden sonraki EİGK'leri, 3'er aylık aralarla değerlendirildi. TAP çalışmasında belirlenen verilere göre 3 sıradan az görme kaybı hafif görme kaybı, 3-6 sıra azalma orta dereceli görme kaybı, 6 ve daha fazla sıra kaybı ağır görme kaybı olarak değerlendirildi.

FFA'da membran sızıntısı değerlendirilirken, TAP çalışması sızıntı sınıflandırması kullanıldı. Başlangıç lezyonunun sınırlarını taşıyan sızıntı varlığı ve % 50'den fazla sızıntı olması tekrar tedavi ihtiyacı olarak değerlendirildi.

5.5. İstatistik yöntemler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda ise student's t, Mann Whitney u, Kruskal Wallis, Fisher exact, Ki-kare testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Çalışma grubunun fotodinamik tedavi öncesi verileri:

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Göz Kliniğinde Mayıs 2005- Haziran 2007 tarihleri arasında yaşa bağlı gelişen subfoveal KNV nedeniyle verteporfin ile FDT uygulanan 36 hastanın 42 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların 14'ü (%38.8) kadın, 22'si (%61.1) erkekti. Yaşları 42 ile 86 arasında olup, ortalama 71.47 ± 8.50 idi. Olguların 30'unda (%83.3) tek gözde; 6'sında (%16.6) bilateral KNV mevcuttu. Takip süresi en az 3, en çok 24 ay olup ortalama 8.56 ± 6.47 aydı.

Oküler özgeçmişlerinde; 40 göz fakik, 6 gözde geçirilmiş katarakt operasyonu öyküsü ve psö dofaki mevcuttu.

Olguların sistemik sorgularında 7'sinde (%19.4) diyabet, 14'ünde (%38.8) sistemik hipertansiyon, 15'inde (%41.6) sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

FFA bulgularına göre sınıflandırıldığında; 31 olguda (%73.8) baskın klasik, 7 olguda (%16.6) minimal klasik, 4 olguda (%9.52) okült KNV

mevcuttu. KNV olguların hepsinde subfoveal yerleşimli idi. Ekstrafoveal ve jukstafoveal lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Uygulanan toplam fotodinamik tedavi (FDT) sayıları; 28 göze (%66.6) 1 defa, 8 göze (%19.0) 2 defa, 4 göze (%9.52) 3 defa, 1 göze (%2.38) 4 defa, 1 göze (%2.38) 5 defa FDT şeklindedir.

İlk uygulamadaki EGLÇ 1000 µm ile 6000 µm arasında olup ortalama 3582 ± 3213 µm idi.

Hiçbir hastada uygulama sırasında infüzyon yerinde reaksiyon veya sonrasında fotosensitivite reaksiyonu gözlenmedi. Uygulama sonrası ağır görme kaybı hiçbir hastada gelişmedi.

6. 2. Başlangıç En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİGK)

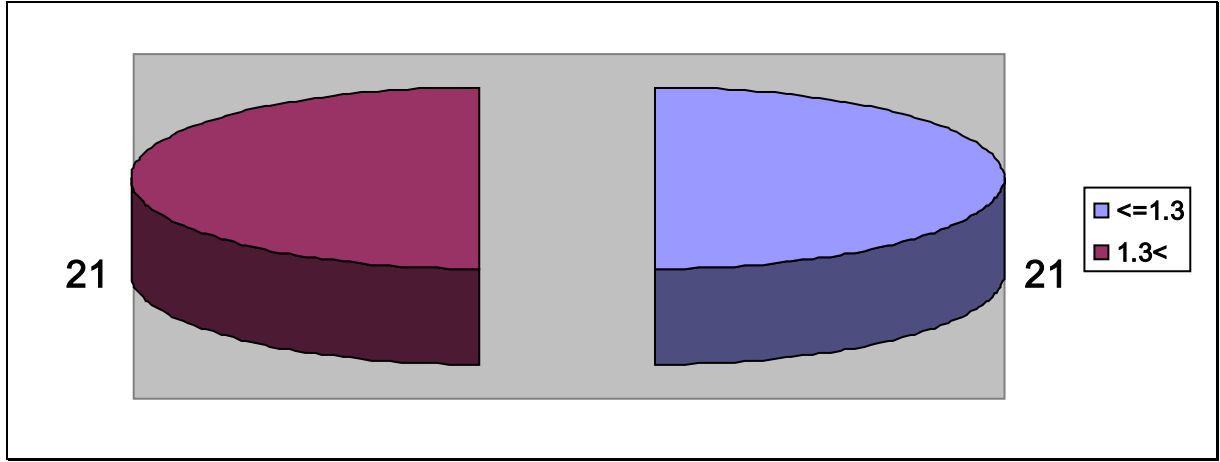
Başlangıçtaki EİGK logMAR'a göre 3.00 ile 0.1 (20/20000 ile 20/25) arasında olup ortalama EİGK 1.42 ± 0.80 idi. Olguların başlangıç EİGK'leri 1.3 üzerindeki değerler ile 1.3 ve altındaki değerler olarak 2 grup halinde karşılaştırılmış ve yorumlanmıştır.

Buna göre olguların 21'nin (%50) başlangıç EİGK ≤ 1.3 ; 21'nin (%50) başlangıç EİGK > 1.3 olacak şekilde iki gruba ayrıldı (Şekil 6.1).

Ortalama başlangıç EİGK'nin lezyon tiplerine göre dağılımı Tablo 6.1' de gösterilmiştir.

LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	1.56	3.00	0.10	0.83	31
Minimal klasik	0.98	2.00	0.40	0.49	7
Okült	1.05	2.00	0.60	0.64	4
Toplam	1.42	3.00	0.10	0.79	42

Tablo 6.1: Başlangıç ortalama EİGK'nin lezyon tiplerine göre dağılımı.



Şekil 6.1: Başlangıç EİGK seviyelerine göre yapılan gruplandırmaya dahil olan olgu sayıları.

Başlangıç EİGK seviye gruplarına göre ortalama başlangıç EİGK'leri ise Tablo 6.2'de verilmiştir.

Başlangıç EİGK	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
≤ 1.3	2.08	3.00	1.30	0.58	21
> 1.3	0.76	1.00	0.10	0.23	21
Toplam	1.42	3.00	0.10	0.79	42

Tablo 6.2: Gruplar arası başlangıç EİGK'nin ortalama değerleri.

Her iki grupta başlangıç EİGK değerlerinin lezyon tiplerine göre dağılımı Tablo 6.3 ve Tablo 6.4'de gösterilmiştir.

LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	2.08	3.00	1.30	0.61	19
Minimal klasik	2.00	2.00	2.00	-	1
Okült	2.00	2.00	2.00	-	1
Toplam	2.08	3.00	1.30	0.58	21

Tablo 6.3: EİGK ≤ 1.3 olanlarda başlangıç EİGK'nin ortalama değerleri.

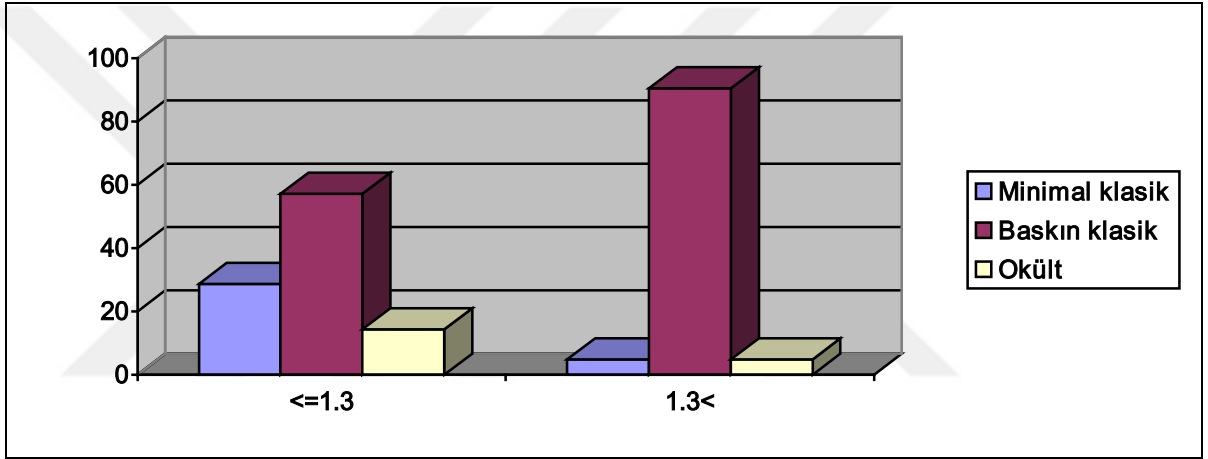
LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	0.74	1.00	0.10	0.26	12
Minimal klasik	0.81	1.00	0.40	0.24	6
Okült	0.73	0.90	0.60	0.15	3
Toplam	0.76	1.00	0.10	0.23	21

Tablo 6.4: EİGK > 1.3 olanlarda başlangıç EİGK'nin ortalama değerleri.

Tüm olgularda, ortalama başlangıç EİGK ölçümü ile lezyon tiplerinde Mann-Whitney U ve paired t testi ile yapılan ikiye karşılaştırmalarda lezyon tipleri arasında başlangıç görme keskinliği değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p>0.05$).

6.3. Lezyon tipleri

FFA bulgularına göre lezyon tiplerinin dağılımı Tablo 6.5 'de gösterilmiştir. Ayrıca olguların EİGK gruplarına göre lezyon sayıları ve dağılımı Tablo 6.6, Tablo 6.7 ve Şekil 6.2'de gösterilmiştir.



Şekil 6.2: Lezyon tiplerinin EİGK gruplarındaki dağılımı.

LEZYON	N	(%)
Baskın Klasik	31	73.8
Minimal Klasik	7	16.6
Okült	4	9.52
Toplam	42	100.0

Tablo 6.5: Lezyon tiplerinin dağılımı.

LEZYON	N	(%)
Baskın Klasik	19	90.4
Minimal Klasik	1	4.76
Okült	1	4.76
Toplam	21	100.0

Tablo 6.6: EİGK ≤ 1.3 olanlarda lezyon tipleri.

LEZYON	N	(%)
--------	---	-----

Baskın Klasik	12	57.1
Minimal Klasik	6	28.5
Okült	3	14.2
Toplam	21	100.0

Tablo 6.7: EİGK > 1.3 olanlarda lezyon tipleri.

Olguları lezyon çaplarına göre ikiye ayırdığımızda (≥ 4 MPS ve < 4 MPS) ortalama başlangıç görme keskinliği değerleri Tablo 6.8’de gösterilmiştir.

LEZYON ÇAPI	N	Başlangıç EİGK	SS
< 4 MPS	27	1.40	0.89
≥ 4 MPS	15	1.45	0.64

Tablo 6.8: Lezyon çaplarına göre başlangıç EİGK’nin ortalama değerleri.

Buna göre lezyon çapları arasında ortalama başlangıç EİGK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

6. 4. Çalışma grubunun FDT sonrasındaki verileri

Çalışma sonundaki ana sonuç ölçümleri ortalama sonuç EİGK, FDT sayısı, bir ve birden fazla sayıda FDT uygulanan olgu sayıları, ortalama GK değişimi ve GK değişimi olan olguların sayısı idi.

Çalışma grubunda sonuç EİGK 3.00 ile 0.10 arasında olup ortalama 1.25 ± 0.66 şeklindedir. Tüm olgularda lezyon tiplerine göre ortalama sonuç EİGK dağılımı Tablo 6.9’da verilmiştir.

LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	1.37	3.00	0.10	0.69	31
Minimal klasik	1.02	2.00	0.40	0.50	7
Okült	0.75	1.30	0.40	0.40	4
Toplam	1.25	3.00	0.10	0.66	42

Tablo 6.9: Tüm tedavi gruplarında ve lezyon tiplerine göre sonuç EİGK dağılımı.

Başlangıç EİGK seviye gruplarında ortalama sonuç EİGK ve bunun lezyon tiplerine göre dağılımı Tablo 6.10, Tablo 6.11 ve Tablo 6.12’de gösterilmiştir.

SONUÇ EİGK	ORT	MİN.	MAK.	SS	N
≤ 1.3	1.61	3.00	0.80	0.71	21
> 1.3	0.89	1.60	0.10	0.35	21
Toplam	1.25	3.00	0.10	0.10	42

Tablo 6.10: Her iki EİGK grubunda ortalama sonuç EİGK değerleri.

LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	1.61	3.00	0.80	0.74	19
Minimal klasik	2.00	2.00	2.00	-	1
Okült	1.30	1.30	1.30	-	1
Toplam	1.61	3.00	0.80	0.71	21

Tablo 6.11: EİGK ≤ 1.3 olanlarda ortalama sonuç EİGK’nin lezyon tiplerine göre dağılımı

LEZYON	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın klasik	0.99	1.60	0.10	0.38	12
Minimal klasik	0.86	1.30	0.40	0.29	6
Okült	0.56	0.80	0.40	0.20	3
Toplam	0.89	1.60	0.10	0.35	21

Tablo 6.12: EİGK > 1.3 olanlarda ortalama sonuç EİGK’nin lezyon tiplerine göre dağılımı

Paired t testi ile yapılan ikiyeşerli karşılaştırmalarda lezyon tipleri arasında sonuç EİGK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm gruplarda başlangıç görme keskinliği ve sonuç görme keskinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

EİGK ≤ 1.3 olan grupta başlangıç EİGK değerlerine göre sonuç EİGK değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştır ($p>0.05$). EİGK > 1.3 olan olgularda ise başlangıç EİGK değerlerine göre sonuç EİGK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0.05$).

EİGK > 1.3 olan olgularda sonuç EİGK değerleri EİGK ≤ 1.3 olan olgulara göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$).

Lezyon çaplarına göre ortalama sonuç EİGK değerleri Tablo 6.13’de gösterilmiştir. Buna göre lezyon çapları arasında sonuç EİGK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

LEZYON ÇAPI	Sonuç EİGK	SS
< 4 MPS	1.19	0.71
≥ 4MPS	1.37	0.58

Tablo 6.13: Lezyon çaplarına göre ortalama sonuç EİGK değerleri.

6. 5. Ortalama FDT sayıları

Tüm olgular değerlendirildiğinde; 28 göze (%66.6) 1 defa, 8 göze (%19.0) 2 defa, 4 göze (%9.52) 3 defa, 1 göze (%2.38) 4 defa ve 1 göze (%2.38) de 5 defa FDT uygulandı. Tüm gözlere uygulanan ortalama FDT sayısı 1.55 ± 0.94 idi. Ortalama FDT sayılarının başlangıç EİGK gruplarına, lezyon çaplarına ve tiplerine göre dağılımı Tablo 6.14, Tablo 6.15 ve Tablo 6.16’da verilmiştir.

Başlangıç EİGK	Ort. FDT Sayısı	SS
≤ 1.3	1.71	1.19
> 1.3	1.38	0.59

Tablo 6.14: EİGK gruplarına göre ortalama FDT sayıları.

Başlangıç EİGK grupları arasında uygulanan ortalama FDT sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

LEZYON TİPİ	Ort. FDT Sayısı	SS	P
Baskın Klasik	1.55	0.93	
Minimal Klasik	1.71	1.25	
Okült	1.25	0.50	0.876

Tablo 6.15: Lezyon tiplerine göre ortalama FDT sayıları.

Lezyon tipleri ve çapları arasında ortalama FDT sayıları bakımından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

LEZYON ÇAPI	ORT.	SS
< 4 MPS	1.52	0.94
≥ 4 MPS	1.60	0.99

Tablo 6.16: Lezyon çaplarına göre ortalama FDT sayıları.

6. 6. Bir ve Birden Fazla FDT Uygulanan Olgu Sayıları

Uygulanan FDT sayılarının lezyon tiplerine ve başlangıç EİGK gruplarına göre dağılımı Tablo 6.17, Tablo 6.18, Tablo 6.19’da gösterilmiştir.

LEZYON	1 DEFA	2 DEFA	3 DEFA	4 DEFA	5 DEFA	TOPLAM
Baskın Klasik	20(%47.6)	7(%16.6)	3(%7.14)	-	1(%2.38)	31
Minimal Klasik	5 (%11.9)	-	1(%2.38)	1(%2.38)	-	7
Okült	3(%7.14)	1(%2.38)	-	-	-	4
Toplam	28(%66.6)	8(%19.04)	4(%9.52)	1(%2.38)	1(%2.38)	42

Tablo 6.17: Toplam FDT sayılarının lezyon tiplerine göre dağılımı.

LEZYON	1 DEFA	2 DEFA	3 DEFA	4 DEFA	5 DEFA	TOPLAM
Baskın Klasik	12(%57.1)	6(%28.5)	1(%4.76)	-	-	19
Minimal Klasik	1(%4.76)	-	-	-	-	1
Okült	1(%4.76)	-	-	-	-	1
Toplam	14(%66.6)	6(%28.5)	1(%4.76)	0	0	21

Tablo 6.18: EİGK ≤ 1.3 olan grupta toplam FDT sayıları.

LEZYON	1 DEFA	2 DEFA	3 DEFA	4 DEFA	5 DEFA	TOPLAM
Baskın Klasik	8(%38.09)	1(%4.76)	2(%9.52)	-	1(%4.76)	12
Minimal Klasik	4(%19.04)	-	1(%4.76)	1(%4.76)	-	6
Okült	2(%9.52)	1(%4.76)	-	-	-	3
Toplam	14(%66.6)	2(%9.52)	3(%14.28)	1(%4.76)	1(%4.76)	21

Tablo 6.19: EİGK > 1.3 olan grupta toplam FDT sayıları.

Ki-kare testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda lezyon gruplarına göre tüm olgularda FDT’nin 1 kez yapıldığı grupta baskın klasik lezyonlar anlamlı derecede fazlaydı. Yine başlangıç EİGK gruplarında FDT’nin 1 kez yapıldığı grupta baskın lezyonlar anlamlı derecede fazlaydı ($p< 0.05$).

6. 7. Ortalama Görme Keskinliği (GK) Farkı

Tüm gözler değerlendirildiğinde ortalama GK değişimi 0.16 ± 0.70 sıralık görme keskinliği artışı şeklindeydi. Başlangıç gruplarına ve lezyon tiplerine göre GK farkı dağılımı Tablo 6.20, Tablo 6.21, Tablo 6.22 ve Tablo 6.23’de verilmiştir.

Başlangıç EİGK	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
≤ 1.3	0.46	-1.00	2.00	0.85	21
> 1.3	-0.13	-0.90	0.20	0.30	21
Toplam	0.16	-1.00	2.00	0.70	42

Tablo 6.20: EİGK gruplarına göre GK farkı dağılımı.

LEZYON TİPİ	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın Klasik	0.19	-1.00	2.00	0.80	31
Minimal Klasik	-4.29	-0.60	0.20	0.25	7
Okült	0.30	0.10	0.70	0.27	4
Toplam	0.16	-1.00	2.00	0.70	42

Tablo 6.21: Lezyon tiplerine göre GK farkı dağılımı.

LEZYON TİPİ	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın Klasik	0.47	-1.00	2.00	0.89	19
Minimal Klasik	0.00	0.00	0.00	-	1
Okült	0.70	0.70	0.70	-	1
Toplam	0.46	-1.00	2.00	0.85	21

Tablo 6.22: EİGK ≤ 1.3 olan grupta ortalama GK farkı değerleri.

LEZYON TİPİ	ORT.	MİN.	MAK.	SS	N
Baskın Klasik	-0.25	-0.90	0.10	0.29	12
Minimal Klasik	-0.05	-0.60	0.20	0.28	6
Okült	0.16	0.10	0.20	0.05	3
Toplam	-0.13	-0.90	0.20	0.30	21

Tablo 6.23: EİGK > 1.3 olan grupta ortalama GK farkı değerleri.

Başlangıç EİGK düzeyi iki farklı grup olarak incelendiğinde EİGK ≤ 1.3 olan grupta ortalama GK değişimi 0.46 ± 0.85 sıralık artış şeklindeydi. Başlangıç

EİGK > 1.3 olan grupta ise ortalama GK değişimi 0.13 ± 0.30 sıralık GK kaybı şeklindeydi.

Takipler sonunda Wilcoxon işaretli test ve paired t testi ile lezyon tiplerine göre ayrı ayrı yapılan karşılaştırmalarda her üç lezyon tipinde de (baskın klasik, minimal klasik, okült) başlangıç EİGK ile sonuç EİGK arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

6. 8. GK Değişim Oranları

Olgularımızın ilk gelişteki GK ile tedaviler sonucundaki son GK değerleri karşılaştırıldığında, GK değişmeyen 14 göz (%33.3), 3 sıradan az GK artışı olan 7 göz (%16.6), 3 sıra ve daha fazla GK artan 10 göz (%23.8) olduğu tespit edildi. GK azalanlara bakıldığında, 3 sıradan az hafif görme azalması 3 gözde (%7.14), 3-6 sıra orta derecede görme azalması 5 gözde (%11.9) ve 6 sıra ve daha fazla ağır görme kaybı sadece 3 gözde (%7.14) tespit edildi.

GK değişimine göre incelenen olgular lezyon tiplerine göre Tablo 6.24, başlangıç EİGK gruplarına göre ise Tablo 6.25 ve Tablo 6.26’da gösterilmiştir.

LEZYON TİPİ	AĞIR GK KAYBI	ORTA GK KAYBI	HAFİF GK KAYBI	AYNI KALAN GK	<3 SIRA ARTIŞ	≥3 SIRA ARTIŞ	TOP.
Baskın Klasik	2 (%4.76)	5 (%11.9)	3 (%7.14)	10(%23.8)	4(%9.52)	7(%16.6)	31
Minimal Klasik	1 (%2.38)	0	0	4(%9.52)	2(%4.76)	0	7
Okült	0	0	0	0	1(%2.38)	3(%7.14)	4
Toplam	3(%7.14)	5(%11.9)	3 (%7.14)	14(%33.3)	7(%16.6)	10(%23.8)	42

Tablo 6.24: Tedavi sonrası GK değişim gruplarının dağılımı.

LEZYON TİPİ	AĞIR GK KAYBI	ORTA GK KAYBI	HAFİF GK KAYBI	AYNI KALAN GK	<3 SIRA ARTIŞ	≥3 SIRA ARTIŞ	TOP.
Baskın Klasik	-	-	2(%9.52)	8(%38.0)	2(%9.52)	7(%33.3)	19
Minimal Klasik	-	-	-	1(%4.76)	-	-	1
Okült	-	-	-	-	-	1(%4.76)	1
Toplam	-	-	2(%9.52)	9(%42.8)	2(%9.52)	8(%38.0)	21

Tablo 6.25: EİGK ≤ 1.3 olan grupta GK değişim gruplarının dağılımı.

LEZYON TİPİ	AĞIR GK KAYBI	ORTA GK KAYBI	HAFİF GK KAYBI	AYNI KALAN GK	<3 SIRA ARTIŞ	≥3 SIRA ARTIŞ	TOP.
Baskın Klasik	2(%9.52)	5(%23.8)	1(%4.76)	2(%9.52)	2(%9.52)	-	12
Minimal Klasik	1(%4.76)	0	-	3(%14.2)	2(%9.52)	-	6
Okült	0	0	-	-	1(%4.76)	2(%9.52)	3
Toplam	3(%14.2)	5(%23.8)	1(%4.76)	5(%23.8)	5(%23.8)	2(%9.52)	21

Tablo 6.26: EİGK > 1.3 olan grupta GK değişim gruplarının dağılımı.

Lezyon tiplerine göre yapılan değerlendirmede okült lezyonlarda görme kaybı izlenmezken minimal klasik lezyonlarda 1 gözde ağır görme kaybı; baskın klasik lezyonlarda da 2 gözde ağır görme kaybı, 5 gözde orta derecede kayıp, 3 gözde ise hafif derecede kayıp gözlemlendi.

Başlangıç EİGK seviyesine göre yapılan değerlendirmelerde başlangıç EİGK ≤ 1.3 olan olgularda ağır ve orta derecede görme kaybı izlenmezken 2 gözde hafif derecede görme kaybı izlendi. 9 gözde GK değişmezken 10 gözde GK artışı oldu. Başlangıç EİGK > 1.3 olan olgularda 3 gözde ağır görme kaybı, 5 gözde orta derecede kayıp, 1 gözde de hafif derecede kayıp gözlemlendi. 5 gözde GK değişmezken 7 gözde GK artışı oldu.

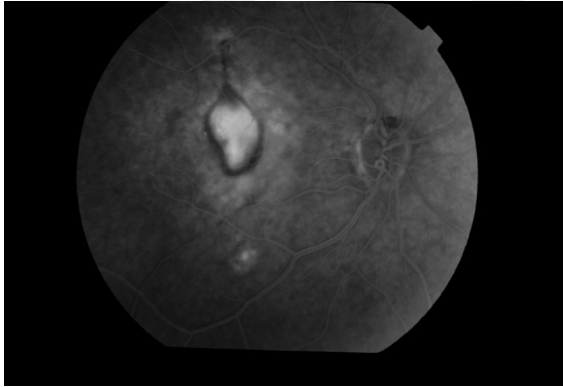
Başlangıç EİGK > 1.3 olan olguların GK farkı değerleri başlangıç EİGK ≤ 1.3 olan olgulara göre anlamlı derecede fazladır ($p \leq 0.001$). Yine başlangıç EİGK düzeylerine göre yapılan değerlendirmelerde görme kaybı gelişen olguların başlangıç EİGK > 1.3 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yalnız burda hatırlanması gereken bir

husus başlangıç $EIGK \leq 1.3$ olan grupta orta ve ağır derecede GK kaybı olmayacağıdır.

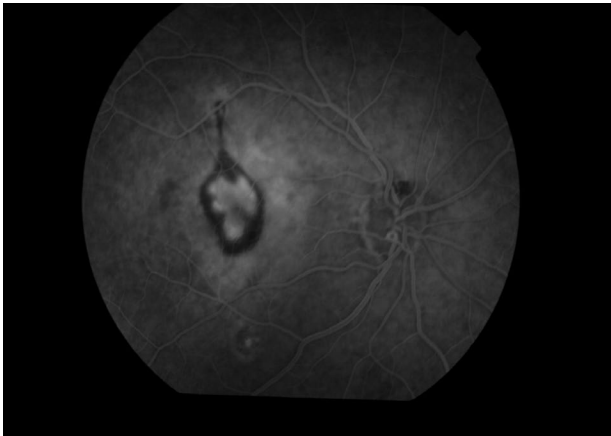
6.9. FFA Bulgularındaki Değişim

FDT öncesi ilk başvurudaki EGLÇ $1000 \mu m$ ile $6000 \mu m$ arasında olup ortalama $3582 \pm 3213 \mu m$ idi. FDT uygulamasından sonra 3 aylık aralıklarla FFA çekilerek membranın durumu TAP FFA sınıflamasına göre değerlendirildi. Sızıntısı olmayan veya minimal sızıntısı olanlar ve GK değişimi olmayanlar takibe alındı. Orta derecede sızıntısı olan veya progresyonu olanlara yeniden FDT yapıldı.

Buna göre 22 gözde (%52.3) diskiform skar, 8 gözde (%19.0) orta derecede sızıntı, 10 gözde (%23.8) minimal sızıntı, 2 gözde de (%4.76) progresyon mevcuttu (Resim 6.1, Resim 6.2).



Resim 6.1: FDT öncesi baskın klasik lezyonun anjiyografik görünümü.



Resim 6.2: FDT sonrası anjiyografik görünüm (minimal sızıntı).

7. TARTIŞMA

Günümüzde geç yaşlara kadar yaşam kalitesi ve iş gücünün devam etmesi istenmektedir, ancak bu yaşlarda YBMD'nin görme kalitesini düşüren en önemli sebep olduğu bildirilmektedir (52) YBMD'nin tedavisi görme ve yaşam kalitesinin korunması açısından çok önemlidir.

Neovasküler (yaş) tip YBMD'li olgularda gelişen KNV hastalığa bağlı görme kaybının ana nedenidir. Bu membranlar foveal avasküler zonun altına doğru ilerledikçe geri dönüşümü olmayan görme kaybına neden olmaktadır (52).

Tüm olgularımızda FDT, FFA kriterleri esas alınarak yapılmıştır. Sınırları iyi belirlenen ve fovea altına uzanmayan KNV'lerin tedavi seçenekleri arasında lazer fotokoagülasyon (LFK) geçerliliğini hala koruyan bir yöntemdir. Makuler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu'nun (MPS) 1980 yılından günümüze kadar bildirdiği geniş, randomize çalışmaların sonuçları ile etkinliği gösterilmiştir (67,68). Bu çalışmada lazer öncesi belirlenmesi gereken en önemli parametreler GK, FFA ile lezyonun yerleşimi, büyüklüğü ve komponentleridir. Sınırları belirgin, ektrafoveal ve jukstafoveal KNV'lerde LFK yararlıdır (69). Subfoveal KNV'lerde LFK uygulaması retina ve RPE'de geri dönüşümsüz hasara yol açarak merkezi görme kaybına neden olabilmektedir (70,71). Bu nedenle günümüzde yerini FDT, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları veya kombine tedaviler gibi alternatif tedavi seçeneklerine bırakmıştır.

Verteporfin ile FDT neovasküler YBMD tedavisinde önemli bir gelişmedir. FDT toksik olmayan ışığa duyarlı bir maddenin ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucunda dokuda oluşan değişikliklerin tedavi edici amaçlı kullanılmasıdır. İlk aşamada ışığa duyarlı maddenin vücuda intravenöz yolla verilir, 2. aşamada ise fotokimyasal etki elde etmek için 689 nm dalga boyundaki ışık diod lazer ile aktive edilerek hedef dokuda istenilen etki sağlanır (71). FDT, KNV üzerinde 15 dakika ile 1 hafta arasında güçlü antianjiyojenik bir etki sağlamaktadır (72). FDT sonrası 1. haftada neovasküler

kompleksin perfüzyonunda belirgin azalma gözlenmektedir; ancak kısa süre içinde reperfüzyon oluşması veya başka yerden neovasküler dokunun ortaya çıkması tekrar tedavi gereksinimine sebep olmaktadır (72).

Klinik çalışmalardan çıkan sonuçlar FDT'nin görme kaybını azaltmada etkili ve güvenli olduğunu, membran üzerindeki nörosensöryel retinaya kalıcı hasar vermediğini göstermiştir (73-78).

Çalışmamızda YBMD'ye sekonder KNV'lerde hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerini değerlendirdik. Tedavi endikasyonu konulurken dikkate alınacak kriterleri gözden geçirdik. Başlangıç EİGK ≤ 1.3 ve EİGK > 1.3 olan gruplarda ortalama GK değişimini, bu gruplara dahil olan olgu sayılarını, uygulanan ortalama FDT sayılarını ve lezyon tiplerini inceledik. Sonuçlarımızı daha önce yapılmış referans niteliğindeki çalışmalarla karşılaştırdık.

YBMD için önemli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bunların en kapsamlılarından 1990-1993 arasında Hollanda'da yapılan Rotterdam, 1988-1990 arasında ABD'de yapılan Beaver Dam ve 1992-1993 arasında Avustralya'da yapılan Blue Mountain çalışmalarında neovasküler YBMD sıklığının yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Yine Beaver Dam çalışmasında hastalığın kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görüldüğü ortaya çıkmıştır (2). Çalışmamızda epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde YBMD'nin erkeklerde daha fazla sıklıkta olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu özellikle kadın hastaların sosyoekonomik nedenlerle müracaatının ve takiplere devamının erkek hastalara kıyasla daha zor olması ile ilişkili olabilir. YBMD'de ırk özellikleri de değerlendirilmiştir, ancak çalışmamızda ülkemizde beyaz ırk dışında olgu olmadığı için hastalar arasında bu değerlendirme yapılamamıştır. Rotterdam çalışmasında oküler faktörler ve sigara içme alışkanlığı da incelenmiş, 10 paket yıldan fazla sigara kullanımı ile eksudatif YBMD arasında sıkı ilişki bulunmuştur (19).

Blue Mountain çalışmasında iris rengi mavi olanlarda YBMD'nin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Yapılan son çalışmalarda ise açık iris renginin ve görünür ışığa maruz kalmanın YBMD riskini artırmadığı bildirilmiştir (21,31,32).

Olsen ve ark. yaptıkları çalışmada neovasküler YBMD'de FFA bulgularına göre lezyon tiplerinin sıklığını bildirmişlerdir (79). Buna göre KNV'lerin

%78.5'i subfoveal yerleşimliydi ve tiplere göre sınıflandırıldığında %20'si baskın klasik, %73'ü okült ve %7'si minimal klasikti. Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde 42 gözün 31'i (%73.8) baskın klasik, 7'si (%16.6) minimal klasik, 4'ü (%9.52) okült tipteydi. Başlangıç EİGK > 1.3 olan grupta ise baskın klasik lezyonlar %57.1, minimal klasik lezyonlar %28.5 ve okült lezyonlar %14.2 şeklinde idi. Başlangıç EİGK ≤ 1.3 olan grupta da baskın klasik lezyonlar %90.4, minimal klasik lezyonlar %4.76, okült lezyonlar %4.76 şeklinde idi.

FDT ile ilgili şimdiye kadar yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen özellikle referans değerlendirmelerin yayınlandığı TAP ve VIP çalışmalarıyla (73-78) sonuçlarımızı karşılaştırdık. Bu temel iki çalışmanın yanında sonuçlarımızı VIO, VALIO, VIM çalışmalarıyla da karşılaştırdık.

TAP çalışmasında YBMD nedeniyle oluşan subfoveal KNV olan hastalarda verteporfin kullanılarak yapılan FDT görme kaybı riskini anlamlı şekilde azaltabilir mi sorusuna cevap aranmış olup, çalışmanın iki yıllık takipleri 1997'de tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalar randomize bir şekilde FDT uygulanan ve plasebo uygulanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. FDT uygulanan grupta 402, plasebo uygulanan grupta 207 hasta vardır. Çalışmaya 50 yaşın üzerinde YBMD sonucu yeni ya da nüks subfoveal KNV bulunan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca şu kriterlerin de sağlanma şartı aranmıştır:

- ◆ Lezyon içinde klasik KNV'nin bulunması
- ◆ Lezyonun foveal avasküler zon içinde bulunması
- ◆ KNV alanının lezyon alanının %50'sine eşit ya da büyük olması
- ◆ Lezyon büyüklüğünün 5400 µm (9 MPS) ya da daha küçük olması
- ◆ GK'nin 20/200 ile 20/40 arasında olması

TAP çalışmasında tedavi sonrası hastalar üçer ay aralarla takip edilmiş ve anjiyografik değerlendirmede KNV'de sızıntı tespit edilirse tekrar tedavi uygulanmıştır. Toplam takip süresi 24 ay olan bu çalışmada gerekli görülen hastalarda son tedaviler 21. ayda yapılmış ve bu hastaların tedavi yanıtları 3 ay beklenilerek çalışma sonlandırılmıştır. Çalışma süresinde ortalama tedavi sayısı FDT grubunda 5.6, plasebo grubunda 6.5'dir. FDT grubunda birinci yıl içinde ortalama tedavi sayısı 3.4 iken, ikinci yılda bu rakamın 2.2'ye gerilediği vurgulanması gereken önemli bir bulgudur.

TAP çalışmasında GK değişiklikleri temelde iki farklı açıda değerlendirilmiştir. GK korunması takip süresinde 3 sıradan az GK azalması, ağır görme kaybı ise yine takip süresinde 6 sıra ve üzerinde GK kaybı oluşmasıdır. TAP çalışma grubunun 1 yıllık sonuçları FDT uygulanan hastalarda GK korunmasının daha yüksek oranda sağlandığını göstermiştir.

TAP çalışmasının 12 aylık sonuçlarına bakıldığında FDT grubunda hastaların %16'sında GK artarken plasebo grubunda bu oran % 7 idi. Ağır görme kaybı verteporfin grubunda %15 iken plasebo grubunda %24 idi ve kontrast sensitivite kaybı plasebo grubunda daha belirgindi. Ayrıca verteporfin baskın klasik lezyonlarda minimal klasiğe göre daha iyi sonuç verdi. Baskın klasik lezyonlarda orta derecede GK kaybı verteporfin grubunda %33, plasebo grubunda %61 idi ($p < 0.001$). Minimal klasik lezyonlarda verteporfin grubunda orta derecede GK kaybı %44, plasebo grubunda %45 idi ($p=0.92$). Bu sonuç baskın klasik lezyonlarla karşılaştırıldığında minimal klasik lezyonların daha büyük boyutta olmasına bağlanabilir şeklinde yorumlanmıştı.

TAP çalışmasının 24 aylık sonuçlarına bakıldığında verteporfin grubunun %32'sinde GK artışı ya da azalışı 1 sıranın altında olmuştu. Aynı oran plasebo grubunda %18 idi. Üç sıranın üzerinde görme artışı FDT grubunda sadece %9 iken aynı oran plasebo grubunda %4'dü. Orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %47, plasebo grubunda %62 idi ($p < 0.001$). Takip sonunda baskın klasik lezyonu olan hastaların sonuçları minimal klasik lezyonu olanlardan daha iyiydi. Baskın klasik lezyonlarda orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %41, plasebo grubunda %69'du. Bu oranlar minimal klasik lezyonlarda %53 ve %56 idi ($p=0.58$). Zamansal olarak gruptaki görme azalması değerlendirildiğinde, FDT grubunda görme azalmasının plasebo grubuna göre daha yavaş ve daha küçük olduğu ortaya çıkmıştır.

TAP çalışmasında hem 12. hem de 24. ayda FDT uygulanan grupta plasebo grubuna göre daha yüksek oranda GK korunması sağlanmıştır. İki grup arasındaki mutlak fark %28'dir ($p < 0.001$). Ağır görme kaybı da benzer şekilde plasebo grubunda hem 12. ayda, hem de 24. ayda %21-22 oranında daha fazla gelişmiştir ($p < 0.001$).

TAP çalışması sonuçları FDT'nin KNV'lerdeki ilerlemeyi engellediğini göstermiştir. Bu sonucun elde edilmesinde, gerek 3 ay gibi kısa süreli

değerlendirmeler, gerekse de 24 ay gibi uzun süreli değerlendirmeler etkili olmuştur. TAP çalışma grubunun 24 aylık sonuçlarında FDT uygulanan grupta %45, plasebo grubunda %21 oranında sızıntının tamamen gerilediği gözlenmiştir ($p<0.001$). Lezyonda progresyon görülme oranı FDT grubunda %27 iken, plasebo grubunda %65'e ulaşmaktadır ($p<0.001$). Her iki grup için başlangıç lezyon büyüklükleri aynı olmasına rağmen 24. ayda yapılan değerlendirmede 6 MPS disk alanından küçük lezyon bulunma oranı FDT grubunda %55, plasebo grubunda %25'dir.

Çalışmamızda başlangıç EİGK >1.3 olan grupta baskın klasik membran bulunan 12 gözden 4'ünde (%33.3) GK korunmuş veya artmıştır; 1 gözde (%8.33) hafif görme kaybı, 5 gözde (%41.6) orta derecede GK kaybı, 2 gözde (%16.6) ağır GK kaybı olmuştur. Bu sonuçlar TAP çalışmasıyla kıyaslandığında TAP çalışmasında baskın klasik lezyonlarda ağır görme kaybı gelişmezken çalışmamızda baskın klasik lezyonlarda %16.6 oranında ağır GK kaybı gelişti. Orta derecede GK kaybı TAP çalışmasında 12 ay sonunda %33 iken çalışmamızda %41.6 idi. Çalışmamızda baskın klasik lezyonlarda görme kaybının TAP çalışmasına göre daha fazla olması; lezyon boyutlarına göre yeterli sayıda FDT yapılamamış olmasına bağlandı. Minimal klasik lezyonlarda TAP çalışmasında orta derecede GK kaybı %44 iken bizim çalışmamızda orta derecede GK kaybı saptanmadı, sadece 1 gözde (%16.6) ağır GK kaybı oluştu. Bu grupta toplam 5 gözde (%83.3) GK korunmuş veya artmıştır. Okült gözlerin hepsinde GK artmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda, tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde başlangıç EİGK > 1.3 olan grupta son GK'nde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Başlangıç EİGK ≤ 1.3 olan grupta ise baskın klasik lezyonu olan 19 gözden hiçbirinde orta ve ağır derecede GK kaybı gözlenmedi. 2 gözde (%10.5) hafif derecede GK kaybı gelişti; buna karşın 17 gözde (%89.4) GK korundu veya arttı. Minimal klasik ve okült lezyonlarda da olguların hepsinde GK korunmuş veya artmıştır. Tüm lezyonlarda bu grupta başlangıç GK'ne göre sonuç GK değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$).

Çalışmamızda takip süreleri boyunca uygulanan ortalama FDT sayısı baskın klasik lezyonlarda 1.55 iken TAP çalışmasında 12 aylık takip sonunda 3.4'tü. TAP çalışmasında 12 aylık süre içinde bir olguya en fazla 4 kez FDT uygulanmışken bu sayı bizde 5 idi. Çalışmamızda TAP çalışmasına kıyasla bir

kez FDT uygulanan olguların sayısı daha yüksek, birden fazla FDT uygulanan olguların sayısı ise daha düşüktür. Ayrıca lezyon tipleri arasında uygulanan ortalama FDT sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

VIP çalışması (Verteporfin In Photodynamic Therapy) TAP çalışmasına dahil edilmeyen ve subfoveal KNV bulunan hastalarda, verteporfin kullanılarak yapılan FDT görme kaybı riskini anlamlı şekilde azaltabilir mi sorusunu yanıtlamak üzere düzenlenmiş bir çalışmadır. Çalışmaya Avrupa ve Kuzey Amerika'dan 28 merkez katılmıştır. Bu çalışmada izlenen metod TAP çalışmasına benzerlik gösterir. Hastalar FDT ve plasebo uygulananlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve tedavi sonucunda görsel (GK ve kontrast duyarlılık) ve anatomik (anjyografik değerlendirme) değişiklikler izlenmiştir. VIP çalışmasına TAP çalışmasından farklı olarak hem YBMD, hem de patolojik miyopi hastaları dahil edilmiştir.

VIP çalışmasının YBMD ayağına 339 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 225'ine FDT, 114'üne plasebo uygulanacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. VIP çalışmasına dahil edilen hastaların seçilmesi ve takibi TAP çalışmasında kullanılan diyagrama göre yapılmıştır. Çalışmanın asıl amacı verteporfin tedavisinin orta derecede GK kaybı riskini azaltıp azaltmadığını belirlemektir.

VIP çalışmasında yıllık tedavi uygulaması sayısı TAP çalışmasında elde edilen sonuçlara benzemektedir. Okült KNV YBMD hastalarında iki yıl boyunca FDT grubunda 4.9, plasebo grubunda 5.9 tedavi uygulaması yapılmıştır. Oniki ayın sonunda verteporfin ile tedavi sonucu, hastalığın doğal seyrinden daha iyi değildi; orta derecede GK kaybı verteporfin grubunda %51, plasebo grubunda %55'di ($p=0.52$). İkinci yılın sonunda verteporfin ile tedavi edilen grupta orta derecede GK kaybı %55, plasebo grubunda %68'di. Okült KNV bulunan grubun iki yıllık takiplerinde FDT uygulanan hastaların 75'inde (%45), plasebo uygulanan hastaların 29'unda (%32) GK korunmuştur (GK'inde 3 sıranın altında azalma olmuştur) ($p=0.032$). FDT uygulanan hastaların analizi yapıldığında lezyonun küçük (4 MPS disk alanına eşit ya da küçük) ve başlangıç EİGK'nin düşük olduğu (20/50'nin altında) hastalarda daha iyi görme sonuçları elde edildiği ortaya çıkmıştır. Bu özelliği taşıyan hastalardan plasebo uygulananların sadece %26'sında iki yıl boyunca GK korunurken aynı oran FDT uygulanan hastalar için %51'dir ($p<0.001$).

Çalışmamızda da başlangıç $EIGK \leq 1.3$ olan grupta daha iyi görme sonuçları elde edilmiştir ($p < 0.05$). Ancak lezyon çaplarına bakıldığında ≥ 4 MPS ve < 4 MPS olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

VIP çalışmasında okült KNV bulunan hastaların iki yıllık takiplerinde plasebo grubunda %47 hastada, FDT grubunda ise %29 hastada ağır görme kaybı gelişmiştir. Ayrıca okült KNV bulunan hastalar için anjiyografik sonuçlar FDT uygulananlarda, plasebo uygulananlardan anlamlı şekilde daha iyidir. İki yıllık takip sonucunda lezyonda progresyon görülme oranı plasebo grubunda daha yüksektir ($p = 0.001$).

Okült lezyonlarla ilgili yapılan çalışmalardan VALIO çalışmasında okült KNV'si olan hastalarda lazer uygulamasını infüzyondan 15 dakika yerine 30 dakika sonra başlatmanın görsel ve anjiyografik sonuçlara etkisi araştırılmıştır. 30. dakikada koroid dolaşımında daha az verteporfin olacağından, daha selektif hasar oluşturabileceği düşünülmüş ve araştırılmıştır. Çalışmaya 60 YBMD hastası alınmıştır. 50 yaşın üzerinde GK 20/40-20/200 arasında olan hastalarda subfoveal okült membranların boyutu 9 MPS'den küçüktü. Hastalar, ilaç infüzyonu ile ışık uygulaması arasındaki sürenin 15 ve 30 dakika olduğu iki farklı gruba edilerek ayrılmıştır. Çalışmanın 6 aylık sonuçları iki farklı tedavi uygulamasının da benzer görsel ve anjiyografik sonuçlar verdiğini göstermiştir (80). Günümüzde okült KNV bulunan YBMD hastalarında da klasik tedavi yönteminin uygulanması tavsiye edilmektedir (80).

VIO çalışmasında ise amaç okült KNV'lerde verteporfin ile FDT'nin etkinliğinin araştırılmasıdır. 50 yaşın üzerinde GK 20/40-20/200 olan 360 hastada subfoveal okült KNV'lerin boyutu 6 MPS'den küçüktü. 24 ay gözlem sonucunda, 4 MPS'den küçük lezyonlarda ve başlangıç GK 20/50'den az olan olgularda en fazla yarar sağlandığı belirtilmiştir. Bizim okült KNV'si olan 4 olgumuzun hiçbirisinde görme kaybı gelişmedi. 1 gözde (%25.0) GK'nde 3 sıradan az artış; 3 gözde (%75.0) ise 3 sıradan fazla GK artışı tespit edildi. GK sonuçlarımızın VIP çalışmasından daha iyi olduğu görülmüştür. Olgularımızı lezyon tiplerine göre değerlendirdiğimizde aralarındaki GK değişimi farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da okült lezyonlarımız tedaviye daha iyi cevap vermiş gibi görünmektedir (okült lezyonlarda 0.30 sıra GK artışı, baskın klasik lezyonlarda 0.19 sıra GK artışı). GK değişimi

gruplarına dahil olan olgular karşılaştırıldığında da GK artanların yüzdesinin okült lezyonlarda fazla olduğu, hafif, orta ve ağır derecede GK kaybı olan olguların yüzdesinin baskın klasik lezyonlarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Okült lezyonlarda GK kaybı olan olgu bulunmaması da dikkate değer bir sonuçtur. Tüm bu bulgular çalışmamızda okült lezyonların FDT'ye daha iyi cevap verdiğini göstermiştir.

TAP çalışmasında minimal klasik lezyonların FDT'ye iyi cevap vermediği sonucu çıkmış; daha sonra bu grup VIM çalışmasında tekrar değerlendirilmiştir. Randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma olan VIM (Verteporfin In Minimally classic CNV) çalışmasında minimal klasik KNV bulunan YBMD hastaları değerlendirilmiştir. Toplam 117 hastanın takip edildiği bu çalışmada ışık dozu 50 J/cm^2 ve 100 J/cm^2 olmak üzere iki farklı tedavi protokolü uygulanmıştır. Buna göre 50 ve 100 J/m^2 ışık dozunun uygulandığı iki farklı FDT uygulaması geliştirilmiş ve ikiye bir oranında randomize edilen FDT ve plasebo grubundan elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. VIM çalışmasının birinci yıl sonuçları, ışık şiddetinin hem 50 J/cm^2 , hem de 100 J/cm^2 olarak uygulandığı FDT gruplarında plasebo grubuna göre daha iyi görme sonuçları alındığını göstermiştir. Çalışma sonucunda özellikle 4 MPS'den küçük, minimal klasik ve $\text{GK} < 20/50$ olan olgularda hem 50 J/cm^2 hem de 100 J/cm^2 ışık ile yapılan FDT'lerde GK kaybı oranı plasebo grubundan çok daha azdı (81,74). Takip sırasında klasik komponentin yüzdesinin artması FDT kararı verilmesi için önemlidir. Bizim minimal klasik KNV'si olan 7 olgumuzda, 1 gözde ağır GK kaybı gözlenmiş, 4 gözde GK değişmemiş, 2 gözde ise GK artmıştır. Ortalama 1 sıra GK azalması tespit edilmiştir 7 göz olduğu için bu karşılaştırmada parametrik olmayan bir test - Wilcoxon işaretli sıra testi- kullanılmış olup GK'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.005$).

TAP ve VIP raporlarında FDT'nin görsel sonuçlarını, KNV'nin içerdiği membran özelliklerinden çok başlangıçtaki lezyon boyutlarının etkilediği bildirilmiştir (82). Klasik KNV'lerde 4 MPS'den küçük lezyonlarda; okült ve minimal klasik lezyonlarda ise 4 MPS'den büyük olan lezyonlarda sonuçların daha kötü olduğu bulunmuştur (82). Çalışmamızda ise lezyon çapları $< 4 \text{ MPS}$ ve $\geq 4 \text{ MPS}$ olan gruplar arasında son GK değerleri ve uygulanan ortalama

FDT sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Anjiyografik bulgular, sonuçlarla ilgili bağımsız ve objektif değerlendirme sağlarlar. TAP çalışması ile verteporfin tedavisi yapılan klasik lezyonlardan sızıntı ilerlemesinin azaldığı, bu etkinin 3. ayda başlayıp 24. ayda da devam ettiği tespit edilmiştir. Verteporfin grubunda plasebo grubuna göre KNV'den sızıntı olmayanların oranının daha fazla olduğu ve sızıntı ilerlemesinin verteporfin ile tedavi edilenlerde %29, plasebo grubunda %65 olduğu bildirilmiştir ($p<0.001$) (74). Biz olgularımızda FFA sızıntısını istatistiksel olarak değerlendirmedik. Bunun yerine FDT cevabı, ortalama FDT sayısı ve bir ve birden fazla uygulanan FDT sayısını olgulara göre değerlendirdik. Sızıntı varlığı uygulanan FDT sayısına etki eden en önemli faktördü.

TAP çalışmasındaki olgulara 12 ayda ortalama 3.4 ve 2. yılda 2.2 tedavi olmak üzere 24 ayda ortalama 5.6 FDT uygulanmıştır (52). İlk 3 aylık intervalde tekrar tedavi gereksinimi TAP çalışmasına göre %90.8 iken VIP çalışmasında %68.9 bulunmuştur. 6 aylık dönemde tekrar tedavi gereksinimi iki grupta da daha azdır. Bizim olgularımızda ortalama FDT sayıları ve toplam FDT uygulanan olgu sayıları değerlendirilmiş ve sonuçlar TAP ve VIP çalışmalarından oldukça farklı bulunmuştur. Takip boyunca başlangıç $EİGK>1.3$ olan grupta yapılan FDT sayıları değerlendirildiğinde tüm gözlerde 14 göze (%66.6) bir kez, 2 göze (%9.52) iki kez, 3 göze (%14.28) üç kez, 1 göze (%4.76) dört kez ve 1 göze de (%4.76) beş kez FDT uygulandı. Başlangıç $EİGK\leq 1.3$ olan grupta yapılan FDT sayıları değerlendirildiğinde 14 göze (%66.6) bir kez, 6 göze (%28.5) iki kez, 1 göze (%4.76) üç kez FDT uygulandı. Tüm gözlere uygulanan ortalama FDT sayısı 1.55 ± 0.94 idi.

Başlangıç lezyonunun sınırlarını taştan sızıntı varlığı ve % 50'den fazla sızıntı olması tekrar FDT ihtiyacı olarak değerlendirildi. FFA'da sızıntı olmaması veya çok az sızıntı olması ve GK stabilizasyonu olması takip kriterleri idi. GK'nin korunması ile birlikte ince, düz fibröz skar oluşması tedavinin istenilen sonucuydu.

Çalışmamızda başlangıç $EİGK\leq 1.3$ ve $EİGK> 1.3$ olan gruplarda lezyon tiplerini de dikkate alarak değerlendirmeler yaptık. Başlangıç $EİGK\leq 1.3$ olan grupta baskın klasik ve okült lezyonlarda GK'nde sırasıyla 0.47 ve 0.70 sıra

artış saptandı; minimal klasik lezyonlarda ise GK değişmedi. Sonuç olarak bu grupta GK'nde toplam 0.46 sıralık artış saptandı. Başlangıç EİGK> 1.3 olan grupta ise baskın klasik ve minimal klasik lezyonlarda GK'nde sırasıyla 0.25 ve 0.05 sıra azalma saptandı; okült lezyonlarda ise GK'nde 0.16 sıra artış meydana geldi. Bu grupta GK değişimi total olarak 0.13 sıralık azalma şeklinde idi. Bu sonuçlar oldukça tatminkar gibi görünmektedir. Kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da okült lezyonlar tedaviye daha iyi cevap vermiştir. Baskın klasik lezyonlarda da $EİGK \leq 1.3$ grubunda diğer gruba göre daha iyi sonuç alınmıştır. Bu sonuç özellikle baskın klasik ve okült lezyonlarda GK ileri derecede azalmış da olsa FDT'den fayda görülebileceği şeklinde değerlendirilebilir.

FDT uygulamasındaki komplikasyonlar, infüzyon sırasında baş ağrısı, damar dışına kaçma ve infüzyon yerinde reaksiyon, fotosensitivite, uygulama sonrası 1 hafta içinde ani ağır görme azalması, kapiller nonperfüzyon ve görsel halusinasyonlar şeklindedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, dispne, ishal, parestezi, karın ağrısı, yüz ödemi, ataksi, ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir. İlk günlerde foveal inflamasyon nedeniyle oluşan geçici GK azalması en sık görülen oküler yan etkidir. Visudyne® ile %17, plasebo ile %7.2 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi sonrası ilk 7 gün içinde 4 sıradan fazla GK kaybı TAP çalışmasında 3, VIP çalışmasında ise 10 (%1.8) hastada bildirilmiştir. Çalışmamıza bu değerlendirmeleri dahil etmedik.

KNV'si olan gözlerde yapılan histopatolojik incelemelerde inflamatuvar hücreler ve neovaskülarizasyon tespit edilmiştir. Cerrahi olarak çıkarılan subfoveal membran kesitlerinde inflamatuvar hücre sayısı ile orantılı miktarda anjiyogenezin ana mediatörü olan VEGF bulunmaktadır (83). İntravitreal anti-VEGF uygulaması antianjiyojenik ve antipermeabilite özellikleri ile YBMD'nin FDT ile kombine tedavisinde kullanılmaktadır.

İntravitreal steroid enjeksiyonları YBMD'deki KNV'ların tedavisinde randomize çalışmalar ile ispatlanmış olmamasına rağmen kullanılmaktadır. Triamsinolon asetonid uzun etkisi nedeniyle bu amaçla en çok kullanılandır; oküler inflamasyon kontrolünde sıklıkla peribulber veya subtenon yolla uygulanmaktadır. Spaide ve ark. yaptıkları çalışmada intravitreal steroid kullanımı ile tekrar tedavi ihtiyacının azaltılabileceğini belirtmiştir (84). Ancak

biz çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hiçbirisine intravitreal triamsinolon uygulamadık.

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar:

1- Verteporfin ile FDT'nin, GK giderek azalan neovasküler YBMD'li hastalarda görmenin korunmasında etkili bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür.

2- Bu hastalara FDT'ye alternatif olarak intravitreal anti-VEGF uygulaması da güncellik kazanmıştır. Ancak FDT'nin etkili bir tedavi yöntemi olması ve anti-VEGF uygulamasının invaziv bir girişim gerektirmesi FDT'nin halen geçerliliğini korumasını sağlamıştır. YBMD tedavisinde FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiyojenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle anti-VEGF ilaçlar ile birlikte kombine olarak uygulanması günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir.

3- Çalışmamızda erken tanı konulan olgularda FDT'nin daha etkili olduğu görülmüştür.

4- Başlangıç EİGK seviyeleri ile FDT sayıları arasında korelasyon saptanmamıştır.

5- Olgularımızda en iyi cevap her iki grupta da okült lezyonlarda alınmış olup üç lezyon tipinde de FDT'nin etkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak eksudatif YBMD tedavisinde FDT'yi tek başına veya kombine tedavilerle birlikte uygulanmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

- 1- Miller JW, Schmidt U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a Phase I and II study. Arch Ophthalmol 1999;117:1177-87.
- 2- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: Beaver Dam Eye Study Ophthalmology 1997;104:7-21.
- 3- Haab, O: Erkrankungen der Macula Lutea. Centralbhat Augenheilkd 1985;9: 384-391.
- 4- Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age Related Macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-1642.
- 5- Hogan MI, Alvarado A, Weddel JE. Histology of the Human Eye. Philadelphia, WB Saunders 1971;140:508-519.
- 6- Rochon-Duvigneaud A. Recherches sur la fovea de la retine humaine et particulièrement sur le bouquet des cones centraux. Arch Anat Microsc. 1907; 9: 315-342.
- 7- Gass JD. Stereoscopic atlas of macular disease: diagnosis and treatment 1997;4:70-72.
- 8- Rahmani B, Tielsch JM, Katz J. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey Ophthalmology 1996;103:1721-1726.
- 9- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunier LR. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults. Surv Ophthalmol 1980;24:335-610.
- 10- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study Ophthalmology 1995;102:205-210.
- 11- Schachat AP, Hyman L, Leske MC. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113:728-735.

- 12- Hyman L. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol 1992;110:701-708.
- 13- Francois J. L'heredite des degenerescences maculaires seniles. Ophthalmologica 1997;175:67-72.
- 14- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. Arch Ophthalmol 1994;112:932- 937.
- 15- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. Am J Ophthalmol 1997;123:199-206.
- 16- Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy. Blue Mountains Eye Study. Aust N Z J Ophthalmol 1998;26:203-206.
- 17- Klein ML, Schultz DW, Edwards A. Age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1998;116:1082-1088.
- 18- Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. Arch Ophthalmol 1982;100:571-573.
- 19- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, Jong PT. Arch Ophthalmol 1996;114:1193-1196.
- 20- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. Am J Epidemiology 1995;110: 1701-1708.
- 21- Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case Control Study Group. Arch Ophthalmol 1992;110:1701-1708.
- 22- Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. Aust N Z J Ophthalmol 1999;27:197-199.
- 23- Seddon JM, Gensler C, Milton RC. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. JAMA 2004;11:704-710.
- 24- Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. Nutr J 2003;2:20.
- 25- Cho E, Hung S, Willett WC. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr 2001;73:209-218.

- 26- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:191-199.
- 27- Klein R, Klein BE, Tomany SC. Association of emphysema, gout and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003;121:674-678.
- 28- Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 1259-1265.
- 29- Klein BE, Klein R, Lee KE. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:251-262.
- 30- Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy. Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-587.
- 31- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875-879.
- 32- Ikram MK, Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy. The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2003;44:3778-3782.
- 33- Martin DF. The Effect of Cataract Surgery on the Development of Advanced age-related macular degeneration. The Age-Related Eye Disease Study. *AAO* 2003;206.
- 34- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291-306.
- 35- Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC. Aging changes in Bruch's Membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990;97:171- 178.
- 36- Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-663.
- 37- Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* 1997; 29:354-362.

- 38- Blaauwgeers HGT, Holtcamp GM, Rutten H. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retina pigment epithelium and localisation of vascular growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Ophthalmol* 1999;155: 421-428.
- 39- Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR.
Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular growth factor in surgically excised age-related macular degeneration related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;80: 363-366.
- 40- Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in vitreous of patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366.
- 41- The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 4. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 2002;141-144.
- 42- Quiroz-Mercado H. Retina. Diagnostico y Tratamiento 1996;40:98-99.
- 43- Allezzandrini A. Enfermedad Macular Tratable. Etiopatogenia. Diagnostico y Tratamiento 2001; 191:34-36.
- 44- Schneiders, Greven C, Green R. Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 1998;18:242-250.
- 45- Green R. Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999;5:27.
- 46- Zarbin MA. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Earl Ophthalmol* 1998;8:199-206.
- 47- The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 12. Retina and Vitreous 2002;34:78-79.
- 48- Curcio C, Leigh Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:329-339.
- 49- Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.

- 50- Bressler SB, Bressler NM, Gragoudas ES. Age-related macular degeneration: drusen and geographic atrophy. *Principles and Practice in Ophthalmology* 1999;23:56-57.
- 51- Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
- 52- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
- 53- Hyman L. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Principles and Practice* 1992;11:1-35.
- 54- Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-340.
- 55- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium, senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:617-644.
- 56- Berkow JW. Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Amer J Ophthalmol* 1984;97:143-147.
- 57- Gitter KA, Schatz H, Yannuzzi LA. Laser Photocoagulation of Retina Disease. Classification of Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-related Macular Degeneration. Pacific Medical Press 1988;8:65-67.
- 58- Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-747.
- 59- Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
- 60- Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989;96:1526-1534.
- 61- Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-1231.

- 62- 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. *Arch Ophthalmol* 1999;106:1900-1907.
- 63- 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.
- 64- D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: Anecortave Acetate Clinical Study Group. *Ophthalmology* 2003;110: 2372-2383.
- 65- Antivascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Eyetech Study Group. *Ophthalmology* 2003;110: 976-986.
- 66- Gragoudas E, Cunningham E, Feinsod M, Guyer D. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
- 67- Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental studies. *Surv Ophthalmol* 1998; 43:134-146.
- 68- Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in Age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001;85:483-495.
- 69- Laser photocoagulation of subfoveal choroidal neovascular lesions age-related macular degeneration: Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109: 1220-1231.
- 70- Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1307-1314.
- 71- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. *Arch*

- Ophthalmol 1999;117: 1329-1345.
- 72- Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43: 830-841.
- 73- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Arch Ophthalmol 1999;117: 329-345.
- 74- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Arch Ophthalmol 2001;119: 198-207.
- 75- Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Arch Ophthalmol 2002;120: 307-314.
- 76- Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560.
- 77- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Ophthalmology 2001;108:841-853.
- 78- Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Ophthalmology 2001;110: 667-673.
- 79- Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein Angiographic Lesion Type Frequency in Neovascular Age-related Macular Degeneration. Ophthalmol 2004;111:250-255.
- 80- Kaiser PK. Photodynamic therapy update: update on verteporfin ocular photodynamic therapy clinical trials. AAO 2003;116:24-26.
- 81- Rosenfeld PJ. Visual outcomes in patients with minimally classic choroidal neovascularization (CNV): rationale for the Visudyne in Minimally Classic CNV Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:512.

- 82- 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. Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy and Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Groups. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-418.
- 83- Kvanta A, Algvere PV, 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.
- 84- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-1525.

