



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Zeynep Buket CANSEVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Merih Banu SOYLU

ADANA-2008



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Zeynep Buket CANSEVER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Merih Banu SOYLU

ADANA-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince teorik bilgi ve pratik becerilerimi kazanmamda katkıları bulunan Göz hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tezim konusunda bilimsel katkılarını esirgemeyen sayın tez hocam Prof. Dr. Merih Soylu'ya, tez çalışmamın istatistiklerinin yapılmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Refik Burgut ve Dr. Yaşar Sertdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımda yanımda olan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Buket Cansever

Adana, 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa no :

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMA LİSTESİ.....	v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	vii
ABSTRACT-KEYWORDS.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Koroidal Neovaskülerizasyon Mekanizması.....	2
2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı.....	4
2.2.1. Prevelans.....	5
2.2.2. Risk Faktörler.....	5
2.2.3. Patogenez.....	7
2.2.4. Semptom ve Bulgular.....	8
2.2.5. Nonneovasküler (kuru) YBMD.....	8
2.2.6. Neovasküler (eksudatif) YBMD.....	11
2.2.7. Tedavi.....	14
2.3. Fotodinamik Tedavi.....	18
2.3.1. Duyarlı (fotosensitizan) İlaçlar	20
2.3.1.1. Birinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar.....	20
2.3.1.2. İkinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar	21
2.3.2. Işın Kaynağı ve Uygulaması	22
2.3.3. Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi.....	23
2.3.3.1. Fotodinamik Tedavinin Uygulanması.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve tedavi öncesi bulguları	28
Tablo 2. FDT öncesi ve sonrası GK'nin lezyon yerine göre değerlendirilmesi	30
Tablo 3. KNV yeri ve tipine göre lezyon çapının değerleri	30
Tablo 4. KNV tipine göre FDT öncesi ve sonrası GK değerleri	31
Tablo 5. Lezyon tipine göre FA'da başarı durumu	32
Tablo 6. Lezyon yerine göre FA'da başarı durumu	32
Tablo 7. Monoterapi ve kombine tedavide FDT öncesi ve sonrası GK değerleri	33
Tablo 8. FDT sonrası gelişen yan etkiler	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Sert druzenin FF (a) ve FA görünümü (b)	9
Şekil 2. Yumuşak druzenin FF (a) ve FA görünümü	10
Şekil 3. Subfoveal klasik KNV, erken faz (a) ve geç faz FA görünümü (b).....	12
Şekil 4. Subfoveal gizli KNV, erken faz (a) ve geç faz FA görünümü (b).....	12
Şekil 5. Seröz PED, erken faz (a) ve geç faz FA görünümü (b)	13
Şekil 6. RPE yırtılması, erken faz (a) ve geç faz FA görünümü (b)	14
Şekil 7. Diskiform skar, FF görünümü	14
Şekil 8. Baskın klasik KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası (b)	35
Şekil 9. Minimal klasik KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası (b)	35
Şekil 10. Gizli KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası (b)	35
Şekil 11. Baskın klasik KNV, intravitreal bevacizumab+FDT öncesi (a) ve tedavi sonrası (b).....	36
Şekil 12. Gizli KNV, kombine tedavi öncesi (a) ve kombine tedavi sonrası (b).....	36
Şekil 13. Baskın klasik KNV, kombine tedavi öncesi (a) ve kombine tedavi sonrası (b)....	36

KISALTMA LİSTESİ

Ang-1	: Angiopoetin-1
Ang-2	: Angiopoetin-2
AREDS	: Age-Related Eye Disease Study Research Group
BSA	: Body surface area
ETDRS	: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	: Fundus floressein anjiografisi
FAZ	: Foveal avasküler zon
FF	: Fundus fotoğrafı
FGF-1	: Fibroblast Growth Factor-1
FGF-2	: Fibroblast Growth Factor-2
FOCUS	: The Phase II RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety
FDT	: Fotodinamik tedavi
GK	: Görme keskinliği
GLD	: En büyük doğrusal çap
HPD	: Hematoporfirin derivative
HT	: Hipertansiyon
IbeNA	: Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization
İSYA	: İndosiyanin yeşili anjiografisi
JAT	: Japanese AMD Trial
KNV	: Koroid neovaskülarizasyonu
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

LFK	: Lazer fotokoagülasyon
MCP-1	: Monosit Chemoattractant Protein-1
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPS	: The Macular Photocoagulation Study Group
OHS	: Oküler histoplazmozis sendromu
PED	: Pigment epitel dekolmanı
PEDF	: Pigment Epithelial-Derived Factor
PTAMD	: Prophylactic Treatment of Age related Macular Degeneration
RPE	: Retina pigment epiteli
SnET2	: Tin Etil Etiopurpurin
SVO	: Serebrovasküler olay
TAP	: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TF	: Tissue factor
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TIMP	: Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinases
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TTT	: Transpupiller termoterapi
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
VISION	: Inhibition Study In Ocular Neovascularization
VIP	: Verteporfin In Photodynamic Therapy
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ÖZET

Fotodinamik Tedavi Sonuçlarımız

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili koroid neovaskülarizasyonlu seçilmiş olgularda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: ÇÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne Ekim 2004 ve Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran ve fotodinamik tedavi uygulanan 300 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Sadece yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil koroid neovaskülarizasyonu gelişen ve en az 1 yıllık takibi olan 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı. Bu olgulardan 55' ine takiplerde ya da ilk muayenede intravitreal bevacizumab ile fotodinamik tedavi kombine uygulandı.

Bulgular: Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil koroid neovaskülarizasyonu gelişmiş 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı. Hastaların 73'ü kadın 115'i erkek olup, yaş ortalaması $67,96 \pm 9,97$ ve ortalama fotodinamik tedavi sayısı $1,65 \pm 0,8$ idi.

Hastaların görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile alındı. Fotodinamik tedavi sonrası görme keskinliğinde, 101'inde (% 47) en az 3 sıra kayıp, 75'inde (% 34) en az 3 sıra artış görüldü ve 40'ında (% 19) görme stabil seyretti.

Subfoveal yerleşimli gruptaki sıra kaybı, jukstafoveal yerleşimli gruba göre daha az olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Olguların 55'ine (% 25,5) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile fotodinamik tedavi kombine olarak uygulandı. Son kontrol muayenesinde, olguların % 40'ında görme artışı sağlanırken, % 43'ünde 3 sıradan daha az görme kaybı ve % 17'sinde ise görme keskinliğinin stabil kaldığı belirlendi.

Sonuç: Verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavi, yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonda görme kaybı riskini güvenilir bir şekilde azaltabilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonu ile fotodinamik tedavinin kombine olarak uygulanmasının görme keskinliğinde artışla sonuçlandığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: fotodinamik tedavi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroid neovaskülarizasyon, VEGF, intravitreal bevacizumab

ABSTRACT

Photodynamic Therapy

Purpose: To evaluate results of treatment of choroidal neovascularization with photodynamic therapy using verteporfin in eyes age-related macular degeneration.

Methods: A retrospective case series in Department of Ophthalmology, Cukurova University evaluated patients choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Two hundred-sixteen eyes of one hundred-eighty eight patients with neovascular age-related macular degeneration were enrolled this trial. Fifty five patients recieved intravitreal bevacizumab combined with verteporfin photodynamic therapy (combined therapy).

Results: Two hundred-sixteen eyes of one hundred-eighty eight patients with neovascular age-related macular degeneration were evaluated. Seventy three were women and 115 were men. The average age was 67.96 ± 9.97 years. The average of 1.65 ± 0.8 teratments were given. The visual acuity was measured with Snellen and ETDRS charts. At the end of the year, there was no change in visual acuity in 40 (19%) patients, 3 lines less decrease in 101 (47%) patients, and 3 lines more increase in 75 (34%) patients. Visual acuity improvement was subfoveal choroidal neovascularization than better juxtafoveal choroidal neovascularization. 55 of patients (25.5%) was treatment with combined therapy. At last visit, there was no change in visual acuity in 17 % patients, 3 lines less decrease in 43 % patients and 3 lines more increase in 40 % patients.

Conclusion: Verteporfin therapy of chroidal neovascularization from age-related macular degeneration can safely reduce the risk of vision loss. Current studies, the combined therapy with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab is a safe and effective treatment for neovascular age-related macular degeneration.

Key Words: photodynamic therapy, age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, VEGF, intravitreal bevacizumab

GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ölkelerde 65 yaş üzeri popülasyonda ciddi görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir.^{1,2} Dünyada her yıl 500.000 yeni neovasküler YBMD olgusu ortaya çıkmaktadır. YBMD'li hastaların sadece % 10'unda görülen eksüdatif ya da yaş tip daha çok, ciddi görme kaybına neden olmakta ve klinikte kendini koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olarak göstermektedir.

Yaşlı nüfusu etkileyen ve görme kalitesine paralel olarak yaşam kalitesini de düşüren neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkinliği çok merkezli randomize çalışmalar ile onaylanmış, farmakolojik bir tedavi yöntemi olan “fotodinamik tedavi” uygulanmaktadır.^{3,4} Fotodinamik tedavi (FDT), ışığa duyarlı bir kimyasal maddenin intravenöz yolla vücuda verilmesini takiben hedef dokuda düşük enerjili bir ışık ile bu maddenin uyarılması ve çevre dokulara zarar vermeksizin hedef dokudaki vasküler komponentin oklüzyonunun sağlanması ile hedef dokunun tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır.^{5,6} FDT, seçilmiş olgularda koroidal neovaskülarizasyona bağı görme azalmasını durdurucu veya en azından yavaşlatıcı bir tedavi yöntemidir.⁴ Son zamanlarda neovasküler YBMD'nin güncel tedavisinde, FDT ile kombine intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonları ile ilgili çok geniş kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı, yaşa bağı makula dejenerasyonu ile ilişkili koroid neovaskülarizasyonlu seçilmiş olgularda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin sonuçlarını değerlendirmektir.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroidal Neovaskülarizasyon Mekanizması

Anjiyenez, varolan kapillerlerden yenilerinin oluşması olarak tanımlanır.⁷ Normal biyolojik fonksiyonlar dışında iskemi, enflamasyon ve tümör gelişimi gibi bazı patolojik durumlarda anjiyenez görülür. Anjiyenez, KNV’de önemli bir patolojik mekanizmayı oluşturmaktadır.⁷ KNV, subretinal boşluğa ya da retina pigment epitel (RPE) altına doğru yayılan, koroidden köken alan yeni kan damarlarını ifade etmektedir.⁸ KNV’de etyoloji ne olursa olsun, aynı yara iyileşmesindeki gibi hücresel ve hücre dışı yapılar izlenir. Tipik erken enflamatuar yanıt (dinamik evre), doku oluşumu ve bunu izleyen son safhada olaya katılan vasküler komponent dahil tüm elemanların involüsyon ya da matürasyonu KNV’de de izlenir. Bu evrede, RPE ve monositler (makrofaj) KNV alanında bol olarak izlenmektedir. Bu bulgular, KNV’nin dinamik bir süreç olduğunu ve yara iyileşmesinde olduğu gibi primer bir patolojik süreç ile karşı karşıya olunduğunu desteklemektedir.^{4,7-9}

KNV’nin oluşma paterni kişiden kişiye değişmektedir. 3 temel oluşma paterni vardır: subRPE (tip 1), subretinal (tip 2) ve kombine (subRPE ve subretinal) Tip 1’de KNV, RPE ile Bruch membranı arasında gelişir. Bruch membranındaki çatlaklar boyunca birden fazla büyüme alanından koryokapillerden köken alan yeni damarlar, RPE altında lateral olarak uzanır ve lipid birikimi olan bazal laminer depozit ile Bruch membranı arasında yerleşir. İskemi ya da diğer faktörler, bazal laminer depozitin kalınlığıyla ilişkilidir. Tip 1 büyüme paterni, iskemik RPE ve dış retinayı, besin ve oksijen yönünden desteklemektedir. Bu gelişme paterni çok az görsel şikayetlere neden olmaktadır ve anjiyografide görülebilmesi zordur. Tip 2’de KNV, retina ile RPE arasında gelişir. Bruch membranındaki bir defekt sonrası fokal enflamatuar yanıt oluşur ve subretinal boşluğa granülasyon doku proliferasyonu gerçekleşir. Bu durumda RPE/dış retina altında sızıntı olur ve göreceli görsel şikayetler başlar. Klasik anjiyografi bulguları görülmektedir. Kombine oluşma paterni, subRPE yerleşimli KNV’nin subretinal boşluğa yayılmasıyla oluşmaktadır. Sonuçta RPE ve dış retina, yeterli miktarda besin yönünden desteklenmediği için akut görsel şikayetler gelişebilir.^{4,7,8}

Doku yara iyileşme süreci ile KNV’nin gelişme basamakları karşılaştırıldığında, Bruch membranında oluşan yırtık kenarında yara iyileşmesinde olduğu gibi hücre

proliferasyonu ve yara yerine hücre göçü izlenmektedir. Cerrahi olarak çıkarılmış KNV'lerde erken dönemde hem fibrin hem de fibronektinin majör komponentler olduğu, geç dönemde ise bunların var olmadığı saptanmıştır. RPE hücreleri tarafından salınan ve KNV'de mevcut olduğu bilinen mediatörler *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), *Fibroblast Growth Factor-1* (FGF-1), *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2) ve *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) yara iyileşmesinin hem enflamasyon, hem de granülasyon fazlarında oldukça yüksek miktarlarda bulunur. Enflamatuvar cevap hem akut, hem de kronik elemanlarla oluşur. Doku onarımına benzer şekilde, KNV'de de *Vascular Endotelial Growth Factor* (VEGF)'ün rolü aşıkardır. KNV'li insanlarda VEGF düzeyinin arttığı ve *Pigment Epithelial-derived Factor* (PEDF)'ün azaldığı saptanmıştır. KNV'li hastaların vitreuslarında yüksek konsantrasyonlarda VEGF saptanmıştır. VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ cerrahi olarak çıkarılan KNV dokularında gösterilmiştir.⁹ Fotoreseptörler, RPE ve makrofajlar VEGF kaynaklarıdır. Makrofajlar, RPE'den IL-8, *Monosit Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) ve VEGF üretimini uyaran TNF-α eksprese eder. Bu başlangıç otokrin/parakrin döngü MCP-1 ile daha fazla makrofajın bu sahaya gelmesini sağlar. Aktif enflamatuvar evrede, vasküler endotel hücrelerinden ve makrofajlardan *Matrix Metalloproteinase* (MMP); RPE ve diğer hücrelerden MMP'yi inhibe edecek *Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinases* (TIMP) üretilmektedir. Eş zamanlı olarak makrofajlardan fibrinojenezis ile ilişkili olan doku faktörü (*tissue factor*=TF) ekspresyonu olmaktadır ve TF, KNV'nin gelişimi sırasında fibrin tıkaç oluşumuna yol açar. Lazerle indüklenmiş KNV modellerinde, VEGF' in yanı sıra *Angiopoetin-1* (Ang-1) ve *Angiopoetin-2* (Ang-2) ve bunların reseptörlerinin (Tie1, Tie2) ekspresyonu artmıştır. Ang-1, agonist gibi davranır; vasküler birleşmeyi ve maturasyonu sağlar, apoptozu inhibe eder ve permeabilityi azaltır. Ang-2, Ang-1'in antagonistidir ve VEGF bağımlı anjiojeneziste rol oynar. İnaktif ya da involusyonel evrede denge, antianjiojenik, antiproteolitik ve antimigratuvar aktiviteye kayar. RPE hücrelerinde TGF-β ve TIMP üretimi artarken, anjiojenetik faktörlerin üretimi azalmaktadır. Böylece kollajen yapımı başlar ve diskiform skar gelişir.^{4,10}

KNV ve anjiojenezin maküler alanda meydana gelen bir uyarı ya da hasarlanmaya cevaben bir doku tamiri komponenti olduğu akla yatkındır. Maküler alanda meydana gelen bu tamir yanıtının nedeni, retina dış segmentleri ya da RPE-Bruch membranı

kompleksinde oluşan herhangi bir metabolik dengesizlik ve/veya hipoksi olabilir. Bu hücrelerden PDGF ve TGF gibi sitokinlerin salınması makrofaj artışına neden olur. Bu alana gelen makrofajlar ve RPE tarafından FGF-2, TGF, PDGF, IL-1 ve TNF- α ekspresyonu yapılır. Bu salınım da matriks sekresyonu ve RPE tarafından VEGF salınımına yol açar. Bu arada RPE tarafından MCP sentez ve salınımı makrofaj cevabını artırır. Ek olarak yeniden diferansiye olmuş RPE hücre migrasyonu TNF- α sayesinde olur ve doku oluşum fazının başlamasına neden olur. VEGF şemsiyesinde koryokapillaris kökenli endotel hücreleri yeniden diferansiye olur ve MMP'ler sayesinde kapiller filizlenme oluşur. Bu kapiller filizler hasarlı ya da sağlam olan Bruch membranını penetre edebilir ve hipoksik bir ortam olan hasta makulaya dek kolayca ulaşır. Eş zamanlı olarak, TNF- α ve diğer büyüme faktörleri ile yönetilen RPE hücrelerinin kendileri de yeniden diferansiye olur ve proliferasyon başlar. RPE hücreleri koroidal fibroblastlar ile birlikte bir yara iyileşmesi fenotipi oluşturur ve MMP'lerin üretilmesi sayesinde yara içine göç ederler. TGF- β gibi büyüme faktörleri eşliğinde hücre dışı matriks sekresyonu ve yeniden yapılanma başlar.^{10,11} Anjiogenez normal oksijen seviyesi ya da hiperoksi sağlanana kadar devam eder. Hipoksi durumu ortadan kalkınca VEGF sentezi de sona erer. Bu olaylar sonucunda, PDGF ve anjiopoetinlerin salgılanması sayesinde perisitlerin filizlenmesi ile vasküler yeniden yapılanma ve matürasyon başlar. Ortamda matür arteriyel ve venöz dolaşım oluşmaya başlar. Sonuçta aylar sonra makula altında, yara bölgesinde skatrisyel bir membran oluşur.¹⁰

2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD, 65 yaş ve üzeri toplumda en sık legal körlük nedenidir. YBMD'li hastaların büyük bir çoğunluğunda noneksudatif veya kuru tip patoloji görülmekle birlikte, eksudatif veya yaş tip daha çok, ciddi görme kaybı olanlarda görülmektedir ve klinikte kendini koroid neovaskülarizasyonu olarak göstermektedir. Hastalıkta RPE'de metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak druzen gelişimi söz konusudur. Oftalmoskopik muayenede önce RPE atrofisi ve proliferasyonu ve druzen oluşumu, daha geç evrede ise RPE'de jeografik atrofî, retina ve RPE'nin seröz dekolmanı, kanamalar ve fibröz skar oluşumu saptanır.¹²

2.2.1. Prevelans

Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevelansı değişiklik göstermektedir. Beaver Dam¹³ çalışmasında YBMD prevelansı % 1,7 olarak belirtirken, bu oran Rotterdam¹⁴ çalışmasında % 1,2, Blue Mountain¹⁵ çalışmasında % 1,4 olarak bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda YBMD prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Jeografik atrofinin veya neovasküler YBMD'nin 55 yaş öncesinde nadir olduğu, 75 yaş ve üzeri hastalarda daha sık olduğu görülmektedir.¹⁵ Beaver Dam¹³ çalışmasında YBMD prevelansı 75 yaş üstündeki hastalarda % 7,8 olarak bildirilmiştir. Tüm çalışmalar YBMD sıklığının yaşla birlikte artmakta olduğunu bildirmektedir.¹⁷

2.2.2. Risk Faktörleri

Yaş: YBMD'de bilinen tek kesin risk faktörü yaştır ve ilerleyen yaşla birlikte YBMD riski artmaktadır.¹⁸ Kopenag Göz Kliniği tarafından yapılan çalışmada YBMD prevelansı 60-64 yaş arasında % 2,3, 65-69 yaş arasında % 5,9, 70-74 yaş arasında % 12,1, 75-80 yaş arasında % 27,3'tür. YBMD, çeşitli ırklarda değişiklik göstermektedir. Bazı toplumlarda jeografik atrofi daha sık görülürken, bazı toplumlarda neovasküler YBMD daha sık görülmektedir ve bu değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir.¹⁹

Cinsiyet: Kadınlarda, 75 yaş ve üzerinde erkeklere oranla erken YBMD'nin iki kat, geç YBMD'nin yedi kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.¹³⁻¹⁶

İrk: Yapılan klinik çalışmalarda beyaz ırkta zencilere oranla neovasküler YBMD daha sık görülmektedir.²⁰⁻²² Bu durum, zencilerdeki melanin pigmentinin, serbest radikalleri temizleme etkisi veya pigment epitelini, Bruch membranını, koroidi ve dış retinayı predispozan faktörlere karşı koruyucu etkisi ile açıklanmaktadır.²³

Sigara: Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD'nin herhangi bir formu için tartışmasız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Risk faktörleri içinde engellenebilir olanların arasındadır.^{13,14,24,25} YBMD ile sigara arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur. Sigara içimini bıraktıktan sonra risk giderek azalır. Sigaranın etki mekanizması tam anlaşılmamıştır; ancak 2 hipotez öne sürülmektedir. Sigaranın serum antioksidan seviyesinde azalmaya yol açarak oksidatif stres yaratması ve vazokonstriktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesidir.²⁶

Eğitim: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda, daha yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sebebinin strese fizyolojik cevap olabileceği düşünülmüştür.²⁶

Alkol: Alkol kullanımı ile YBMD gelişimi hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulmazken²⁷, bazılarında ilişki bulunmuştur.²⁴

Güneş ışığı: Güneş ışığına maruziyet ile YBMD gelişimi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazılarında risk faktörü olduğu savunulmuştur.²⁸ Göz Hastalıkları Vaka Kontrol Çalışma Grubu ise geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında ilişki bulmamıştır.²⁷

İris rengi: Bazı çalışmalarda, açık renk irisi olan hastalarda YBMD' nin daha sık olduğu bildirilmiştir.²⁹

Genetik: Çoğu epidemiyolojik çalışmalarda YBMD gelişiminde ailesel yatkınlığın varlığından bahsedilmiştir. İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda da YBMD' de genetik predispozisyonunun olduğu belirtilmektedir.³⁰

Ateroskleroz: Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür. Anjiyografik olarak bozulmuş koroid kan akımı erken YBMD bulgusu olarak kabul edilmektedir.³¹

Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon varlığı, dislipidemi YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir.³²

Diyet: Yağ tüketimi (özellikle hayvansal ve bitkisel olan) fazlaştığında YBMD görülme sıklığı ve YBMD'nin progresyonunu arttırdığı, buna ek olarak balık ve balık yağı alımının ise YBMD progresyon riskini azalttığı bildirilmiştir.³³ C vitamini, E vitamini ve karoten gibi antioksidan maddelerin oksidatif stresi sınırlayarak koruyucu etkisi olabileceği öne sürmektedir.^{21,34} Ancak bütün bu çevresel faktörler oldukça az oranda etkili olmaktadır.

Katarakt: YBMD ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör de kataraktır. Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların³² yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.²⁶ Katarakt cerrahisi sonrası YBMD görülmesinin arttığı da bildirilmektedir.²¹

Refraktif kusur: Hiperopik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır.²⁷ Toplum temel alınarak yapılan çalışmaların bir bölümünde bu görüş desteklenmiştir, ancak bütün çalışmalar bu tezi desteklememektedir.²⁸

Diğer risk faktörleri: Bir gözünde neovasküler YBMD gelişen bir hastanın diğer gözünde de KNV gelişme ihtimalinin artacağı bildirilmiştir.^{35,36}

2.2.3. Patogenez

Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri, bazal laminer depozitlerin (BLD; granüler elektron yoğun materyaller, pıhtılaşmış membranlar ve fibröz kollajen) ve bazal lineer depozitlerin, RPE'nin hücre plazma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir. Yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur ve lipid içeriğinde artış görülmektedir.³⁷ Lipid birikimi, kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal bir takım bozukluklara yol açar. Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryopakillaris için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryopakillaris atrofi izler.³⁸

KNV'nin gelişiminde BLD ve bazal lineer depozit birikimi sorumlu tutulmuştur. Bu birikimler Bruch membranında kalınlaşmaya ve su geçirgenliğinde azalmaya yol açar. Su geçirgenliğinde azalma, besin ve atık değişiminde bozulmaya yol açarak yumuşak druzen gelişimine zemin hazırlayabilir.³⁷ BLD'nin yumuşak druzenle birlikteliği ve yumuşak druzenin de KNV için oküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. Biriken depozit ve lipidler, membranın immünolojik açıdan aktif bir doku haline gelmesine ve makrofaj, kompleman ve immün komplekslerin eşlik ettiği düşük dereceli bir enflamasyon gelişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca RPE'den köken alan büyüme hormonunun Bruch membranına doğru geçişine neden olur.³⁸

Damarların oluşumunda VEGF salınımı önemli rol oynamaktadır. VEGF, homodimerik bir proteindir ve normal gözlerde RPE'nin koroide bakan tarafından salgılanır. Reseptörleri koryopakillarisin RPE'ne komşu kenarında bulunur. RPE'nin koroid üzerindeki trofik rolü VEGF ile ilişkilidir. Bu sebepten dolayı VEGF

sekresyonunun artışı KNV patogenezinde rol oynar. VEGF, endotel hücreleri için potent bir mitojenik ajandır ve damar geçirgenliğini arttırarak intraretinal sıvı birikimine neden olur. VEGF sekresyonunu tetikleyen faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte lokalize hipoksi, FGF, enflamatuar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlardan başka enflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olarak enflamasyon ve anjiyogenezis döngüsünün devam etmesini sağlar. Bu oluşumlar sırasında VEGF salınımının inhibisyonu vasküler supresyona neden olmaktadır.³⁸⁻⁴¹

Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir. Druzen üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNV formasyonuna neden olmaktadır. Gelişen neovaskülerizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi enflamatuar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir. YBMD'de görülen KNV'nin histopatolojisinde granülasyon dokusuna benzer veya yara iyileşmesine benzer görünüm olmaktadır. Hayvan modellerinde RPE hücrelerinden aşırı salınan VEGF'in KNV gelişimine neden olduğu gösterilmiştir.⁴²

2.2.4. Semptom ve Bulgular

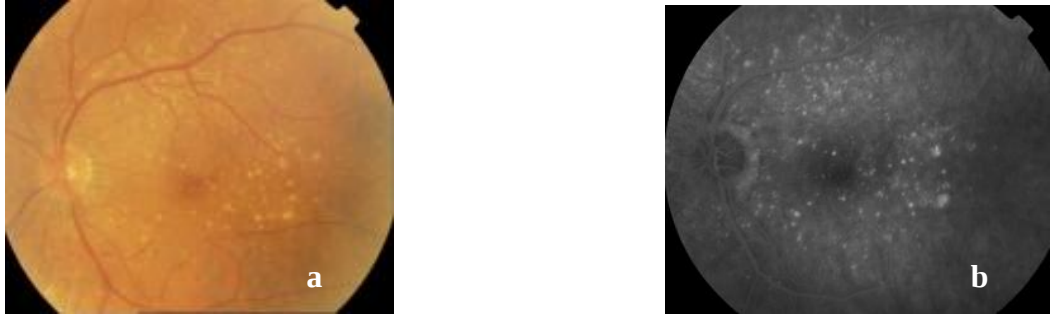
Hastaların başvuru anındaki semptomları sıklıkla görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve metamorfopsidir. Daha az görülen bulgular ise kontrast duyarlılıkta azalma, renkli görmede azalma, fovea ve artmış kamaşma duyarlılığıdır. Neovasküler YBMD'nin erken tanısında düzenli göz kontrolleri ve Amsler grid kartının kullanımı önemlidir. Çizgilerde düzensizlik ve eğrilme, çizgilerin renklerinde değişiklikler veya merkezdeki noktaya odaklayamama gibi bulgular neovasküler YBMD düşündüren bulgular olabilir. KNV'nin YBMD'ye bağlı olduğunu söyleyebilmek için patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer KNV nedenlerinin dışlanması gerekir.

1.2.5. Nonneovasküler (kuru) YBMD

Druzen ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır ve Almanca nodül anlamına gelmektedir (druse).¹² YBMD'nin erken bulgusu olarak kabul edilen druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükteki birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE bazal membranı arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Beaver Dam çalışmasında 43-86 yaş

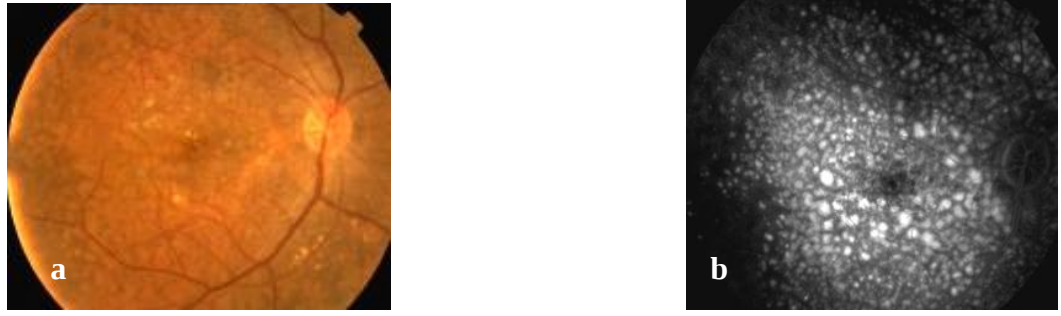
arasındaki populasyonun % 95,5'inde en az bir gözünde bir veya daha fazla druzen olduğu görülmüştür. Bütün yaş gruplarında en çok görülen druzen tipi sert druzendir. Yumuşak druzen 43-54 yaş arasında % 1,9, 75 yaş üzerinde % 24 olarak görülmüştür.¹⁷ Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmış RPE veya jeografik atrofi alanları ortaya çıkabilir.⁴³⁻⁴⁵

Sert druzen, çapı 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Sert druzen, Bruch membranının iç yüzeyinde PAS-pozitif hyalin bir materyalin fokal birikintilerden oluşmaktadır (Şekil 1a). FA'da (Fundus Floressein Anjiyografisi) sert druzene bağlı hiperfloresans erken ve parlaktır, pencere defekti olarak görülür (Şekil 1b). İSYA'da (İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi) keskin sınırlara sahip hiperfloresan noktalar şeklinde görülür.^{13,45}



Şekil 1. Sert druzenin FF görünümü (a) ve FA görünümü (b)

Yumuşak druzen, 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekildedir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir (Şekil 2a). Histopatolojik olarak diffüz bazal laminer veya bazal lineer depozitlerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil eder. FA'da gecikmiş ve hafif bir hiperfloresans gösterirler, druzenin büyüklüğü arttıkça floresansı azalır (Şekil 2b). İSYA'da tüm fazlarda hipofloresandır. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı % 13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevelansı yaşla ilişkilidir ve KNV gelişmesi açısından büyük risk taşırlar.^{13,44,46,47}



Şekil 2. Yumuşak druzenin FF görünümü (a) ve FA görünümü (b)

Druzenin gerilemesiyle ilgili bulgular, beyazlığının artması, sınırlarının keskinleşmesi, pigment birikintilerinin oluşması ve kalsifikasyonudur. Druzenin gerilemesiyle incelmış RPE veya fokal jeografik atrofi alanları ortaya çıkar. FA’da atrofik alanlar hiperfloresan, pigment ve kalsifikasyon hipofloresan olarak izlenir. İSYA’nın erken fazında hiperfloresan olarak başlayan atrofi alanlarının bazıları anjiyografi ilerledikçe tamamen hipofloresan olarak izlenirken, bazıları ise zemin koroid floresansına göre daha hiperfloresan hale geçer.⁴⁷

Retiküler psödodruzen, makulada en çok üst temporal ark boyunca görülen sarımtırak, sınırları belirsiz, yuvarlak veya oval, 125-250 mikron büyüklüğünde lezyonlardır. Gerçek bir druzen olmayan, koroid perfüzyonuna işaret eden bu klinik durumun KNV’nin gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. FA’da görülmezken, İSYA’da erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolmakta, geç fazda ise hipofloresan noktalardan oluşan bir patern ortaya çıkarmaktadır.^{48,49}

RPE atrofisi ve dejenerasyonu, nörosensoryel retinanın incilmesi ve yer yer RPE’de hipopigmentasyon ile karakterizedir. FA’da retiküler veya punktat karakterde blokaj ile birlikte RPE dejenerasyonuna bağlı diffüz hiperfloresan görülebilir.

Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. FA’da fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresan olarak izlenmektedir.⁵⁰

RPE’nin jeografik atrofisi, nonneovasküler YBMD’nin ileri formudur. Jeografik atrofide dış nörosensoryel tabaka incelmıştır, RPE ve fotoreseptör hücrelerinde azalma vardır ve koryokapiller vasküler yetmezlik oluşmaktadır. Atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer, önceden var olan druzenler kaybolur. FA’da jeografik atrofi olan bölgelerde erken dönemde arka plan koroidal floresans belirgin

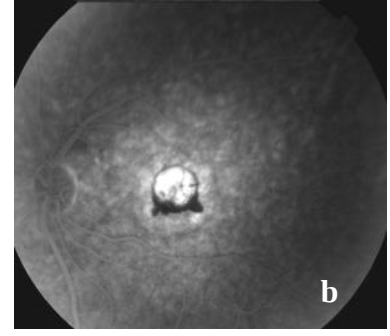
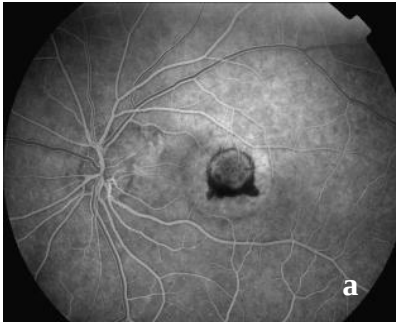
olarak izlendiğinden hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller çok yavaş dolum gösterir. FA'nın geç döneminde ise koroidal ve skleral doku boyanmasının daha görülebilir hale gelmesine bağlı olarak persistan hiperfloresans izlenir.⁵⁰

2.2.6. Neovasküler (eksudatif) YBMD

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 nörosensoriyel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNV olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen % 90'ından sorumlu tutulmaktadır. Koryokapillarısten kaynaklanan, KNV'ye ait besleyici damar Bruch membranını geçtiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar, fibrovasküler bir kompleks oluşturur ve semptomlar oluşur.⁵¹ Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji ve lipid KNV oluşumuna işaret eder.

KNV, FA'da birçok farklı şekillerde görülebilir: Klasik KNV, gizli KNV, pigment epitel dekolmanı (PED) ve diskiform skar.⁵²

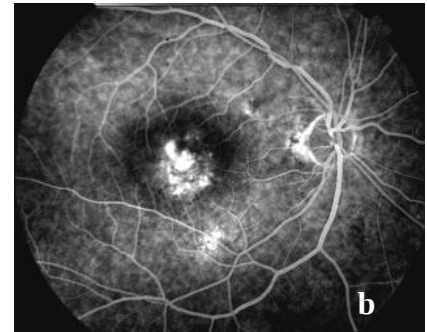
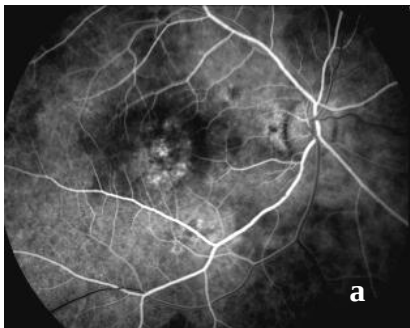
Klasik KNV, FA'da koroid dolum fazında floresans vermeye başlar, sınırları belirgindir, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı görüntülenebilir (Şekil 3a). Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan anjiogram ilerledikçe floresansın parlaklığı artar ve sınırları belirsizleşir (Şekil 3b). Bu tip KNV, foveol avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre 3'e ayrılır: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar "ekstrafoveal", fovea merkezinde olanlar "subfoveal", FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar ise "jukstafoveal" olarak adlandırılır. KNV, içerdiği klasik komponentin miktarına göre de saf klasik, predominant klasik ve minimal klasik lezyon olarak tanımlanabilir. Predominant klasik lezyonda lezyonun klasik komponenti $\geq$ % 50 oranda iken minimal klasik lezyonda komponent < % 50 oranda bulunmaktadır.⁵²



Şekil 3. Subfoveal klasik KNV ve hemorajinin erken faz FA görünümü (a) ve geç faz FA görünümü (b)

Gizli (okült) KNV, FA'daki görüntüsüne göre iki farklı formda görülür: Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans. Fibrovasküler PED, RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. FA'nın orta fazında düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsizdir.

Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans, FA'nın geç fazında RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir ve sınırları daima belirsizdir (Şekil 4a-b). İSYA'da gizli KNV, klasik KNV'nin FA'da görüldüğü gibi keskin sınırlı dantel şeklinde erken fazda izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Gizli KNV'deki damar ağı da bazen İSYA'nın erken fazında sınırları belirgin olarak izlenebilir. Bazen damar ağı görülemez ve anjiyogramın geç devresinde optik diskten küçük hiperfloresan odak (hot spot) ya da optik diskten büyük bir hiperfloresan odak (plak) tarzında görüntü elde edilir. İSYA'da damar ağı görüldüğünde gizli KNV'nin tedavi olasılığı söz konusudur.⁵³



Şekil 4. Subfoveal gizli KNV, erken faz FA görünümü (a) ve geç faz FA görünümü (b)

YBMD'deki PED, pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz, druzenoid ya da fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir.

Hemorajik PED, KNV'nin pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. Başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. FA'da koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.

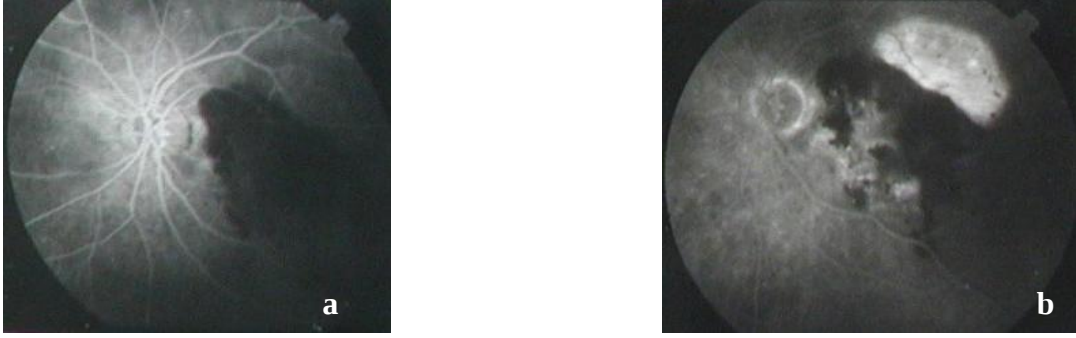
Seröz PED, RPE ve nöronal retinanın keskin kenarlı, oval veya yuvarlak şekilde, genelde bir disk veya daha büyük çapta olabilir. Erken dönemde seröz sıvı yalnız PE altında kalırsa da zamanla retina altına sızarak seröz retina dekolmanına yol açabilir. Bu dekolman daha az kabarık ve siliktir. Zamanla seröz dekolman kaybolabilir, druzene benzer sarı-beyaz birikintiler ve düz, keskin kenarlı PE atrofisi kalır. Seröz PED, erken fazdan itibaren giderek artan tek düze parlak bir hiperfloresans gösterir (Şekil 5a-b), sınırları keskin ve düzgündür, geç fazda bu sınırlarda sızıntı ya olmaz veya çok hafif olur.⁵⁴



Şekil 5. Seröz PED, erken faz FA görünümü (a) ve geç faz FA görünümü (b)

Druzenoid PED, FA'da hafif hiperfloresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez, çok sayıda druzenin birleşmesinden oluştuğu için taraklı, girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir.⁵⁴

Retina pigment epiteli yırtılması, kendiliğinden veya tedavi sonrasında gelişebilir. Seröz PED'de bu komplikasyonun % 10 oranında görüldüğü bildirilmektedir. FA'da RPE'nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür (Şekil 6a-b), bu parlak alanın bir kenarında RPE'nin yırtılarak kendi üzerine katlandığı kısım hipofloresandır.⁵⁵



Şekil 6. RPE yırtılması, erken faz FA görünümü (a) ve geç faz görünümü (b)

YBMD'deki KNV'nin doğal seyri fibrovasküler diskiform skar ile sonlanır. Lezyondaki aktif KNV komponenti veya buna eşlik eden pigment epiteli atrofisinin miktarına bağlı olarak klinik ve anjiografik görüntüler farklılık gösterir. Diskiform skarın fibrotik kısmı anjiogramın geç fazında boyanırken, lezyon içinde mevcut aktif KNV sızıntıya yol açmaktadır. Lezyonun etrafında hiçbir floreseinin sızıntısı olmadığında bu lezyona “saf diskiform skar” adı verilir (Şekil 7). Aktif KNV'li bir lezyonda oftalmoskopik olarak fibrotik doku lezyonun dörtte birinden fazla yer kapladığında ise “neovasküler skar” olarak adlandırılır.⁵⁴



Şekil 7. Diskiform skar, FF görünümü

Klasik KNV daha hızlı görme kaybına yol açar. Gizli KNV'li bazı gözler ise diskiform skar ve ağır görme kaybına ilerleyeceğine çok nadiren de olsa spontan geriler ve yerinde koryoretinal atrofi gelişebilir.

2.2.7. Tedavi

Nonneovasküler (kuru) tip, neovasküler YBMD'den daha sık görülür (% 90). Kuru tip YBMD, druzen ve retina pigment epitelinin jeografik atrofisinden oluşur. Jeografik atrofi, fovea merkezini tuttuğunda santral skotom gelişir ve bunun etkinliği

gösterilmiş bir tedavisi yoktur. Özellikle oksidatif hasarın YBMD'nin patogeneğinde rolü olduğu öne sürüldüğünden, erken evredeki YBMD olgularının ileri evreye ilerleyişini durdurmada antioksidanların rolü olabileceği düşünülmüştür. AREDS (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*) grubunun 2001 yılında çıkan raporunda günlük alınan A, E ve C vitaminleri ile çinkonun bu olgulardaki ilerleme riskini azalttığı gözlenmiştir.⁵⁶ Çeşitli çalışmalarda lazer fotokoagülasyon tedavisinin druzen sayısı ve yaygınlığını azalttığı bildirilmiştir.^{57,58} Ancak PTAMD (*Prophylactic Treatment of AMD*) çalışmasında, çok riskli gözlere (fovea merkezinden 1,5 disk çapı içerisinde beş veya beşten fazla 63 mikrondan büyük druzen bulunması) randomize diod lazer uygulamışlar ve uzun dönem sonuçlarında tedavi alan riskli gözlerde daha sık KNV geliştiğini gözlemlemişlerdir.⁵⁹

Neovasküler YBMD'nin standart tedavisi, uygun olgularda lazer fotokoagülasyon (LFK) ve verteporfin ile fotodinamik tedavidir.

Lazer Fotokoagülasyon: Lazer tedavisi ektrafoveal ve jukstafoveal KNV için endikedir. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Lazer ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. Lazer sırasında retinada yaklaşık 40-60°C ısı artışı olur ve nörosensoriyel retina hasarlanır.⁶⁰ Olguların yaklaşık yarısında 1-2 yıl içinde nüks geliştiği için takip sırasında amaç nükslerin erken tespitidir. Günümüzde genel kanı iyi sınırlı, ektrafoveal membranlarda termal LFK yararının net ve tartışmasız olduğudur. Jukstafoveal KNV'nin fotokoagülasyon ile tedavisindeki başarısızlığın nedeni persistans ya da rekürrenstir. Subfoveal KNV olgularında ise görme lazer tedavisiyle önce düşmekte (mevcut fotoreseptörlerin ölümüne yol açması nedeniyle), ancak 3 yıl sonunda görme kaybı oranı hemen hemen yarı yarıya azalmaktadır. Yapılan çalışmalar termal fotokoagülasyonun sınırları belirgin, klasik KNV'lerde faydasının çok yüksek olduğunu, klasik ve gizli komponentin birlikte olduğu olgularda başarısının orta seviyede olduğunu, gizli olgularda ise başarısız olduğunu ortaya koymuştur.⁵³ Tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörler yetersiz tedavi ve nüks oranının yüksek olmasıdır.

Günümüzde LFK tedavisi dışında çeşitli tedavi olasılıkları ve etkinlikleri araştırılmaktadır. Neoplazi, yara iyileşmesi, anjiojenez ve fibrozis gibi patolojik

süreçlerde rol oynayan sitokinler tanımlandıkça KNV tedavisinde de α -interferon, thalidomide, anti-VEGF aptamer, intravitreal steroid enjeksiyonu ve steroid implantları kullanımı gibi farklı tedavi yaklaşımları ortaya konulmaktadır. Bu antienflamatuar tedavi yaklaşımları sürecinde KNV’de radyoterapi tedavisi de tanımlanmış ve bırakılmıştır.⁶¹

Son yıllarda anjiogenetik siklus üzerinden etki gösteren ve intravitreal yoldan uygulanan çeşitli anti-VEGF etkili ajanlar peş peşe kullanıma girmiştir. Özellikle antikör yapısındaki anti-VEGF ajanlarda görmenin stabilizasyonu % 90’ın üzerinde olguda sağlanırken, % 70’ in üzerinde en az 1 sıra görme artışı olmuştur.⁶²⁻⁶⁴ Ancak bu ilaçlarla tedavide başarıyı sürdürmek için uzun süreli olarak 4-6 hafta aralarla uygulama yapılması hastaya psikolojik olumsuzluklar yanında, küçük oranlarda da olsa endoftalmi, retina dekolmanı, travmatik katarakt gibi riskler yüklenmektedir.

Triamsinolon Asetonid (Kenacort®): Neovasküler YBMD’li olgularda tek başına steroid kullanımında istenilen sonuçlar gözlenmemişse de vitreus içi triamsinolon ile verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin beraber kullanımından olumlu sonuçlar alınmıştır.^{65,66} Triamsinolon asetat, sentetik bir steroid olup antienflamatuar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Anjiostatik etkisi iki yönlü mekanizma ile oluşur. Sadece enflamasyonu azaltmakla kalmaz, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır. Ayrıca vasküler endotel hücre ekstrasellüler matriksinin yapısını da etkiler. Preklinik çalışmalar, intravitreal triamcinolone asetat (IVTA)’ın deneysel olarak indüklenen subretinal KNV’nin gelişme insidansını azalttığını göstermiş olmasına rağmen, pilot çalışmalar IVTA’nın neovasküler YBMD tedavisinde monoterapi olarak önermemişlerdir. Bazı araştırmacılar, IVTA’nın YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen enflamatuar reaksiyonu ve anjiogenezisi inhibe ederek görme kaybını azalttığını ve kombine tedavinin daha yararlı olacağını savunmuşlardır (kombine tedavi mekanizması).⁶⁵

Anekortav Asetat: Anekortav asetat (Retaane®), eksudatif YBMD’deki KNV’nin tedavisinde yararlı olabilecek anjiostatik etkiye sahip sentetik bir steroiddir. Posterior subtenon enjeksiyon şeklinde uygulanır. Glukokortikoid aktiviteye sahip değildir. Anjiostatik mekanizması, damar büyümesi sırasında endotel hücre migrasyonu için gerekli olan hücre dışı proteazların inhibisyonuna dayanır. Slakter ve arkadaşları, YBMD’ye ikincil gelişen subfoveal baskın klasik KNV olan 530 olguyu iki grupta

toplamiş ve bir gruba 15 mg anekortav asetat ve diğ er gruba ise verteporfin ile FDT uygulamışlardır. Anekortav asetat başlangıçta ve 6. ayda yapılırken FDT’de sızma olması durumunda her 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12 aylık takipte iki grup arasında görme keskinliğinin stabilizasyonu açısından fark bulunmamıştır. Posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde 6 aylık aralarla uygulanan anekortav asetatın, subfoveal klasik KNV için etkili ve güvenli bir tedavi olarak FDT’ye alternatif olabileceğini savunmuşlardır.⁶⁷

Proliferatif diabetik retinopatide iskemik retinadan kaynaklanan en önemli anjiyjenik büyüme faktörü olan VEGF’in eksudatif YBMD’deki neovaskülarizasyon açısından da anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle anti-VEGF ajanlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Pegaptanib (Macugen®), VEGF’in selektif antagonistidir. VEGF’in 165 aminoasitlik major patolojik izoformuna bağlanarak, VEGF₁₆₅’in reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF’in inhibisyonuyla, anjiyenezisi ve damar geçirgenliğini azaltarak etkinliğini gösterir. Önerilen tedavi şekli 0,3 mg pegaptanip sodyumun 6 hafta aralarla intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır.⁶⁸ Pegaptanib ile yapılan bir çalışmada ikinci yıl sonunda orta derece görme kaybının, tedavinin bırakıldığı gruba veya standart tedavi grubuna göre yarı yarıya az olduğu bildirilmektedir.⁶⁹

Ranibizumab (Lucentis®), rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilen, VEGF’nin bütün izoformlarına bağlanabilen insan anti-VEGF antikor fragmanıdır. VEGF’nin inhibisyonuyla etki gösterir. Rosenfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada güvenli ve maksimum tolere edilen tek intravitreal enjeksiyonluk dozun 500 µg (0,5 mg) olduğu bulunmuştur.⁷⁰ Yapılan çalışmalarda neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir.⁷¹ Fakat faz III çalışmaları olan MARINA ve ANCHOR halen devam etmektedir. Husain ve arkadaşları, maymunlarda deneysel KNV üzerinde yaptıkları çalışmada ranibizumab ile kombine edilen FDT’nin sadece FDT uygulananlara kıyasla anjiyografik sızıntıda daha fazla azalmaya sebep olduğunu göstermiştir. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir.⁷²

Bevacizumab (Avastin®), insan VEGF-A’nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insana uyarlanması ile fareden VEGF’ye karşı elde

edilmiş monoklonal antikordur. Metastatik kolorektal kanserlerde kullanımına onay verilen ilk antianjiyogenik ajandır. IBeNA (*Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization*) çalışmasında üç ayrı dozda (1,0, 1,5 veya 2,0 mg) vitreus içi bevacizumab uygulanan yaş tip YBMD'li olgularda birinci, altıncı ve onikinci haftalarda ortalama görme düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.⁷³ Bevacizumab'ın uzun dönem kullanımındaki güvenilirliği hala bilinmemektedir ve çalışmalar devam etmektedir.

Transpupiller termoterapi (TTT), son zamanlarda YBMD'li hastalardaki subfoveal gizli KNV' nin tedavisi için yaygınlaşmıştır. TTT, düşük retinal irradyans, geniş spot çaplı, uzun atımlı, infrared diod laser (810 nm) uygulamasıdır. Lazer gücü, lezyon büyüklüğüne, koryoretinal pigmentasyona, maküler elevasyona, ortam şartlarına, subretinal hemorajiye, RPE atrofisine ve neovasküler morfolojiye bağlıdır. Tedavi etkisinin ortaya çıkabilmesi için 60 sn süreyle uygulanması gerekir.⁷⁴

Vitreoretinal cerrahi: Vitreoretinal cerrahideki gelişmeler retina altındaki koroid neovasküler membranların cerrahi olarak çıkartılabilmesi olanağını sağlamış ve submaküler cerrahi çalışmaları başlamıştır.⁷⁵ Teorik olarak membranın çıkartılması santral görme kaybını sınırlayacak, komşu fotoreseptörlerin hasar görmesini engelleyecek ve ayrıca membran üzerindeki fonksiyon gören az sayıdaki fotoreseptöre zarar vermeyecektir. Cerrahide damar ağı ve RPE ilişkisi çok önemlidir. Subfoveal RPE'nin bütünlüğünün görsel sonuçlar açısından öneminin anlaşılması üzerine otolog pigment epitel greftleri ve pigment epiteli hücre transplantasyonu ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir.

2.3. Fotodinamik Tedavi

Neovasküler KNV'nin tedavisinde son zamanlarda popüler olan yöntem "fotodinamik tedavi" dir. Uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve bir takım kimyasal reaksiyonların oluşmasına neden olan ışığa duyarlı ilaç ve bu ilacın aktivasyonunu sağlayan ışık fotodinamik tedavinin temel iki unsurudur. Bu şekilde fotokimyasal bir reaksiyonla çevre dokulara zarar vermeksizin hedef dokudaki vasküler komponentin oklüzyonunun sağlanması ile hedef dokunun tahrip edilmesi gerçekleşmektedir.

İşığa duyarlı (fotosensiziter) maddenin vücuda verilmesi ve hedef dokuda ışıkla uyarılmasını takiben bir dizi fotokimyasal ve fotofiziksel reaksiyonlar başlamaktadır.

Hedef bölgedeki hücreler tarafından alınan ışığa duyarlı ilaç ışık enerjisine maruz bırakıldığında bir takım fiziksel enerji dağılımlarına maruz kalarak enerji seviyesini yükseltir. Işığı absorbe eden ilaç “tekil (S0)” durumdan “uyarılmış tekil (S1)” duruma geçer. Daha sonraki basamakta moleküler elektron seviyelerinde çaprazlaşmalar sonucunda ışığa duyarlı ilaç “uyarılmış tekil (S1)” durumdan “uyarılmış üçlü (T1)” durumuna geçer ve T1 ya direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak ya da enerjisini oksijene transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Sonuçta ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller fotodinamik tedavideki doku tahribatını sağlar.⁷⁶⁻⁸⁰

FDT'nin dokularda neden olduğu tahrip edici etki oldukça karmaşık olmakla beraber, temelde üç mekanizma varlığı tanımlanmıştır. Bunlar hücresel, damarsal ve immünolojik mekanizmalardır. Hücresel mekanizmanın neden olduğu doku tahribatı çoğunlukla tekil oksijenin etkisi ile ortaya çıkar. Tekil oksijenin oldukça kısa olan yarılanma zamanı sayesinde çevre dokular genellikle hücresel tahribattan etkilenmez. Hücre tahribatında apoptozis ve nekroz olmak üzere iki farklı mekanizma tanımlanmıştır. Apoptozis bir seri enzim aktivasyonları sonucunda ortaya çıkan programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozisde önce nükleer DNA ve bunu takiben hücre parçalanır. Porfimer sodyum gibi mitokondriye yerleşen ışığa duyarlı ilaçların apoptozis yolu ile, plazma membranına yerleşen ışığa duyarlı ilaçların ise nekroz yolu ile hücre ölümüne neden oldukları sanılmaktadır. Damarsal mekanizmada ise damar hasarı, kan akımı stazı ve sonuçta damar tıkanması gerçekleşmektedir. Damar hasarının ve kan akımı stazının derecesini direkt olarak ilacın aktivasyonu sırasında dolaşımdaki ışığa duyarlı ilaç miktarı belirler. Damar tıkanmasına giden yoldaki ilk basamak endotel hasarıdır. Verteporfin, serbest oksijen radikalleri ve hücre mebranı ile reaksiyona girer ve endotelde hasar oluşturur. Diğer bir teoriye göre endotel hasarı, hücre iskeletinde değişimlere, bu da endotel hücrelerinde büzüşmeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak aralarındaki boşlukların açılmasına neden olur. Bu da bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive olmuş trombositlerden histamin, tromboksan, TNF- α gibi vazoaktif ürünler salınır ve bunlar vazokonstriksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur. FDT'nin immünolojik

mekanizmalar üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. FDT uygulanan hastalarda IL-1, IL-2 ve TNF-7 α gibi çeşitli sitokinlerin arttığı gözlenmiştir.⁸¹⁻⁸³

Fototoksik etkinin şiddeti, ilacın ve ışının dozu ile direkt orantılıdır. Bu amaçla kullanılacak olan ideal ajana bağlı yan etkilerin ortaya çıkmaması için uygulanan ilacın dozu olabildiğince azaltılmalı fakat aynı etkiyi elde etmek için daha uzun süreli ışın tedavisi gerektirmemelidir. Bu nedenle yüksek etkinliği olan ancak düşük cilt toksisitesine sahip sensitizerler kullanılmalıdır.⁷⁷

2.3.1. Duyarlı (fotosensitizer) İlaçlar

FDT'nin 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 uygulanmasıdır.

1900'lü yıllarda akridine turuncusunun ışık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki oluştuğunun gözlemlenmesi FDT'nin temelini oluşturur. Daha sonraki klinik deneyler bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstermiş ve buna “fotodinamik etki” adı verilmiştir.⁸¹

2.3.1.1. Birinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar

FDT ile yapılan ilk çalışmalarda birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların ilk örneği olan hematoporfirin türevi (HPD) kullanılmıştır. Daha sonra HPD'nin kısmen saflaştırılmış bir komponenti olan porfimer sodyum (dihematoporfirin eterleri-DHE) FDT amaçlı kullanılmıştır. HDP' ye göre daha güçlü bir etkiye sahiptir ve daha az deri reaksiyonları görülebilir. Porfimer sodyum 630 nm dalga boyunda ancak sınırlı bir doku penetrasyonu sağlar. Birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların, 600 nm üzerindeki dalga boylarında ışık emiliminin zayıf olması, doku penetrasyonlarının düşük olması, plazmadan temizlenme sürelerinin uzun olması ve deride ışığa duyarlılık artışının uzaması nedeniyle oküler kullanımı sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde özofagus ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Porfimer sodyum fotodinamik tedavinin ilerlemesini sağlayan madde olup ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların geliştirilmesini de sağlamıştır.⁸¹

2.3.1.2. İkinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar

İkinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar daha düşük yarılanma ömrü olan ve bu sayede vücutta ve özellikle ciltte daha az yan etkiye neden olan, 630 nm'un üzerindeki dalga boylarında da ışığı absorbe edebilen ve aktif olmasıyla birlikte oluşacak oksijene bağlı reaksiyonların daha kuvvetli olduğu ilaçları elde etmek ve bu sayede daha güvenli ve etkili bir FDT sağlamak amacıyla üretilmeye başlanmıştır. Bu gruptaki ilaçların önemli bir kısmının yapısını tetrapirel halkası oluşturur.⁸¹

Tin Etil Etiyopurpurin (SnET2, Purletin): Lipofilik yapıya sahip olan SnET2, 664 nm dalga boyunda etkinliği olan, deneysel KNV'de kullanılmış fototoksik özeliği düşük ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. SnET2, deneysel çalışmalarda güçlü damar tıkaçıcı özelliğinin olduğu ve retina damarlarında tromboz yapabildiği gösterilmiştir. Tavşanlarda ilacın verilmesinden 15-45 dakika sonra, 5-20 J/cm² ışık dozunda FDT uygulanmasıyla koryopakilliste oklüzyon sağlandığı bildirilmiştir. Başarılı prelinik çalışmalar üzerine KNV vakalarındaki etkinliği araştırılmak üzere prospektif faz I/II klinik çalışmaları başlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kısmen düzelme sağlanmıştır, ancak ilacın uzun süreli deri retansiyonu nedeniyle tedavi sonrasında hastanın haftalarca parlak ışığa maruz kalması engellenmelidir.⁸⁴

Lutetium Teksafirin (Lutex): Lutex, sentetik, suda çözünen, çok zincirli bir yapısı olan, merkezinde metalik bir iyon (lutetium) bulunduran ve 732 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösteren bir ilaçtır. Hidrofilik yapısından dolayı kolayca intravenöz yolla verilebilir, deriden hızlı atıldığı için deri reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde 2 mg/kg ilaç dozu ve 50-100 J/cm² ışık ile 732 nm dalga boyunda KNV'de gerileme sağladığı gösterilmiştir. Ciltte kızarıklık, gözde rahatsızlık hissi, parestezi ve geçici retina hasarı rastlanan komplikasyonlardır.⁸⁵

ATX-S 10 (Na): ATX-S 10, hidrofilik yapıda ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. ATX-S 10, (Na) molekülünün cis izomeri olup 670 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon özelliğine sahiptir. Dokudan kolayca atıldığı için genellikle cilt reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde KNV'de seçici tıkanma sağladıkları gösterilmiştir.⁸⁶

Mono-L-Aspartil Klorin e6: Mono-L-Aspartil Klorin e6, klorin türevi ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. 664 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon yeteneğine sahip deneysel şartlarda KNV'de gerileme sağlayan bir ilaçtır. Yapılan

çalışmalar primer fotodinamik etkisini uyarılmış oksijen ile sağladığını ve hematoporfirin derivesine (verteporfin) göre 2,3 kat fazla uyarılmış oksijen ürettiğini göstermişlerdir. İlacın etkinlik dozunun belirlenmesi için yapılan çalışmalarda pigmentli tavşanlara ve maymunlara NPe6 verildikten 5-15 dakika sonra 664 nm dalga boyunda ışın 1-10 saniye süresince uygulandığında minimal retinal hasar ile koroidal damarların oklüzyonu için etkili enerji dozu, 2 mg/kg dozunda ilaç verilen hayvanlarda 2,3-7,5 J/cm² ve 10 mg/kg ilaç verilen hayvanlarda ise 0,46-0,75 J/cm² aralığında bulunmuştur.⁸⁷

Verteporfin: Verteporfin, fotosensitizan maddeler içinde FDA (*Food and Drug Administration*) onayı almış olan tek ilaçtır. Verteporfin (benzoporfirin derivativ monoasid, BPD-MA, Visudyne®), porfirin türevi ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. Verteporfin iki regioizomerin 1:1 oranlarında birleşiminden oluşan bir moleküldür. Moleküler formülü C₄₁H₄₂N₄O₈, molekül ağırlığı 718,81'dir. Lipofilik özellik taşıdıkları için kandaki çözünürlüğünü artırmak amacıyla lipid tabanlı olarak formüle edilmiştir.⁸⁸

Verteporfin, birkaç zirvesi olan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. Melanin, kan ve fibrotik dokulara penetre olabilen 689 nm dalga boyunda (kırmızı ışık) ışığı etkili bir şekilde absorbe eder. Bu dalga boyu özellikle retinada doku hasarı yapmayan bir dalga boyudur. Verteporfinin en kuvvetli absorpsiyon zirvesi 400 nm dalga boyu (mavi ışık) civarındadır. Ancak bu dalga boyunda oksihemoglobin de absorpsiyon zirvesine sahip olduğu için bu dalga boyu klinik amaçlı kullanılamaz. Verteporfin kullanılarak yapılan FDT için en uygun ışık kaynağı 689±3 nm dalga boyu yayabilen nontermal diod lazerdir.⁸⁹

2.3.2. Işın Kaynağı ve Uygulanması

Fotosensitizerleri aktive etmek için farklı ışın kaynakları kullanılabilir de FDT'de standart ışık kaynağı lazerlerdir.⁹⁰ FDT'de spot büyüklüğü ne kadar büyük olursa olsun ışın dağılımı her yerde düzenli olmalıdır. Farklı lazerler kullanılabilirle birlikte, küçük, taşınabilir, güvenli ve maliyetlerinin daha ucuz olması sebebiyle diod lazerler tercih edilmektedir.

Kullanılacak ışının dalga boyu genellikle 600-900 nm aralığında değişmektedir. Işının dokulara geçişi iki mekanizma ile belirlenmektedir: ışının dağılımı ve ışının absorpsiyonu. Işın 600 nm'den daha düşük dalga boyunda dağılmakta ve bu dağılma

ışının melanin, hemoglobin gibi endojen kromoforlar tarafından absorpsiyonunu arttırmaktadır. Işının 900 nm'den büyük dalga boyunda olması su absorpsiyonunu arttırmakta ve ışının penetre olacağı derinliği azaltmaktadır.

2.3.3. Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi

Verteporfin, lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. Kan dolaşımında verteporfin düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) bağlanarak bir kompleks oluşturur. LDL-verteporfin kompleksi hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hızlı çoğalan endotel hücrelerinde LDL reseptör üretiminde artış olduğu bilinmektedir ve bu sebeple neovasküler dokuda selektif etki göstererek verteporfin özellikle hızlı çoğalan endotel hücrelerinde birikir ve çevredeki sağlıklı dokuya zarar vermemesine neden olmaktadır.⁸⁹

Hayvan modelleri ilacın retinada da bulunduğunu göstermiştir. İlaç endotel hücre yüzey reseptörlerine bir kez bağlanınca hücre içine alınmaktadır. Hedef dokuya nontermal lazer uygulanması da verteporfinin uyarılmasına neden olur. Uyarılan verteporfin direkt olarak reaktif serbest radikaller oluşturarak veya indirekt olarak enerjisini O₂ molekülüne vererek fotokimyasal reaksiyonları başlatır. Her iki fotokimyasal reaksiyon dizisi aynı anda gerçekleşir ve aynı anda sitotoksiteye yol açabilir. Serbest radikal ara ürünleri hücre zarındaki lipidler ile etkileşime girerek, oksijen ürünleri ise hücre yapılarını hasara uğratarak hücre harabiyetine sebep olur.⁸⁹

Verteporfin tedavisinin etkinliği neovaskülarizasyona ait damarların oklüzyonu ile fibrovasküler dokunun hasara uğratılması şeklindedir. Eritrositler, lökositler, trombositler ve fibrin neovaskülarizasyonun lümenini tıkar. Histolojik olarak endotel hücreleri hasara uğrar, şişer ve nükleer membranları parçalanır. FDT etkinliğinin endotel hasarı ile olduğu insan gözlerinde, FDT uygulandıktan sonra eksize edilerek çıkarılan subretinal neovasküler membranlar incelendiğinde histolojik olarak gösterilmiştir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda verteporfin tedavisinden 24 saat sonra KNV'nin selektif olarak kapandığı ve retinal damarlar ile normal damarların ise açık olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozlarına uyulduğu sürece tekrarlayan tedaviler ile retinaya kümülatif bir hasarın olmadığı bildirilmiştir. Tedavinin KNV üzerine etkisi tedavi sonrası yapılan FA'daki KNV'den sızıntı olmadığının ortaya konması ile desteklenmiştir. FDT, retina fonksiyonu korunurken selektif olarak neovasküler dokunun yok edilmesini sağlamaktadır.⁹¹

Verteporfinin KNV tedavisinde tercih edilmesinin nedeni ilacın yarılanma ömrünün 5-6 saat gibi kısa olması ve vücuttan tamamen atılmasının yaklaşık olarak 24 saat içinde sonlanmasıdır ve ilacın hemen tamamı karaciğerde yıkılmaktadır. Ayrıca verteporfin ile uygulanan FDT sonrası görülen yan etkiler de kabul edilir boyuttadır. İlacın fotosensitizan etkisi nedeniyle 24 saatlik ışıktan koruyucu önlemlerinin alınması, verteporfine bağlı fotosensitivite reaksiyonların gelişmesini büyük ölçüde engellemektedir.⁸⁹

Verteporfin ile FDT, klasik olarak subfoveal yerleşimli KNV'lerin tedavisinde endikedir.^{80,92} Seçilmiş jukstafoveal lezyonlarda verteporfin ile tedavi düşünülmelidir. Ekstafoveal yerleşimli KNV'lerde ise konvansiyonel lazer fotokoagulasyon tedavisi FDT'den daha üstündür.

2.3.3.1. Fotodinamik Tedavinin Uygulanması

FDT iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamak verteporfinin intravenöz infüzyon şeklinde verilmesidir. İkinci basamak non-termal lazer ışığını uygulanmasıdır. Non-termal lazer denilmesinin sebebi ise maksimum ısı artışının yaklaşık olarak 2°C olmasıdır.

Verteporfinin Hazırlanması: Verteporfin (Visudyne®), tek kullanımlık, steril, lipid bazlı, liyofilize yeşil toz halinde 15 mg'lık flakonlar şeklindedir. Oda sıcaklığında 20-25°C arasında saklanmalıdır ve ışıktan korunmalıdır. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklenmeli ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalanmalıdır. Sulandırılmış ilaç ışıktan korunmalı ve 4 saat içinde kullanılmalıdır. Verteporfin serum fizyolojikte çöktüğünden sulandırmak için serum fizyolojik kullanılmamalıdır. Sulandırılmış verteporfin, boy ve vücut ağırlığı nomogramlarına bakılarak belirlenen vücut yüzey alanına göre verteporfin dozu 6 mg/m² olacak şekilde % 5'lik dekstroz ile tekrar sulandırılır. Toplam hacim 30 ml yapılır.

Verteporfin İnfüzyonu: Hazırlanan 30 ml'lik solusyon, infüzyon hızı 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verilir. İnfüzyona başlamadan önce intravenöz yolun açık olduğundan emin olunmalıdır. Antekübital ven gibi büyük venler tercih edilmelidir. El sırtındaki küçük venlerden kaçınılmalıdır. Verteporfinin damar dışına çıkması enjeksiyon alanında ağrı, şişlik, renk değişikliği ve enflamasyona sebep olabilir. Bu durumda infüzyon hemen durdurulmalıdır. Enjeksiyon alanına soğuk kompres veya buz uygulanmalı ve intravenöz yol değiştirilmelidir. İntravenöz yol

değiştirildikten sonra infüzyona tekrar başlanır ve lazer ikinci infüzyon başlangıcından 15 dakika sonra uygulanır. İntravenöz yol bulunamıyorsa hasta 24 saat içinde olmamak şartıyla tekrar tedaviye çağrılır.

Lazer Uygulaması: Lazer ışığının spot büyüklüğünü belirlemek için ilk önce fundus kamerayla elde edilen FA üzerinde KNV'nin en büyük doğrusal çapı (GLD) belirlenir. Kan, RPE'nin seröz ayrılması tüm lezyona dahil edilir. GLD kullanılan kamera sisteminin büyütmesi bilinmiyor ise optik disk çapı kullanılarak hesaplama yapılır. Lezyon etrafında 500 µm'lik fazladan bir tedavi sınırı bulunmasını sağlamak için GLD'ye 1000 µm eklenerek spot büyüklüğü belirlenir. Tedavi sırasında fundus, fundus kontakt lensi ile görüntülenir. Her kontakt lensin büyütme gücü farklı olduğu için spot büyüklüğü buna göre ayarlanır. 689 nm dalga boyundaki diod lazer 600 mW/cm² güçte 50 J/cm² dozda 83 sn uygulanır. Tedavi sırasında fundusta görünebilir değişiklik olmaz. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçilir. İkinci göze lazer uygulaması infüzyon başlamasından sonra 20 dakika içinde olmalıdır.⁹³

Hasta Bilgilendirmesi: Hastalara tedavi sonrası 48 saat ciltlerini ve gözlerini direkt güneş ışığından veya parlak oda ışığından özellikle halojen ışıktan korumaları önerilmelidir. Görünen ışığı az geçiren özel güneş gözlükleri kullanmaları, uzun kollu elbise ve pantolon giymeleri söylenmelidir.

Yan etkiler: Verteporfin ile FDT'nin yan etkileri genellikle hafif ve orta derecede ve geçici niteliktedir. Tekrarlayan tedavilerde ilacın toksisitesinin artması veya birikim etkisi gösterilmemiştir. Verteporfin infüzyonu sırasında bazı hastalarda sırt ağrısı ortaya çıkabilmektedir (% 2,4). İlacın infüzyonunu takiben kısa süre sonra kaybolan bu ağrının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlacın infüzyonu sırasında bazı hastalarda çok seyrek de olsa bazı alerjik reaksiyonlar (dispne, kızarıklık) gelişebileceği bildirilmiştir (% 18). Herhangi bir FDT sonrası cilt fotosensitizasyonu potansiyel bir komplikasyondur. Cilt duyarlılığının en yüksek olduğu zaman verteporfin tedavisinin hemen sonrasındır. Verteporfin ile FDT uygulanan bazı hastalarda geçici olduğu belirtilen subjektif bazı görsel yakınmaların (görmede anormallik, derinlik algılamasında azalma, ışık çakmaları gibi) olduğu bildirilmiştir. En önemli komplikasyonu olarak tedaviyi takiben ilk bir hafta içinde bazı hastalarda akut görme azalması (en az 4 sıra) gelişebileceği bildirilmiştir

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne Ekim 2004 ve Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran ve FDT uygulanan 300 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Sadece YBMD'a ikincil KNV gelişen ve en az 1 yıllık takibi olan 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı. Bu olgulardan 55'ine takiplerde ya da ilk muayenede FDT uygulamasını takiben 48 saat sonra intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı (kombine tedavi). Hastaların 73'ü kadın (% 38,8), 115'i erkek (% 61,2) olup, yaş ortalaması $67,96 \pm 9,97$ (aralık; 60-85) idi.

Çalışmaya alınan hastalardan tam bir tıbbi hikaye alındı. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve ilaç alerjisi sorgulandı. FDT öncesi görme keskinliği Snellen ve ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) eşelleri ile ölçüldü, istatistik işlemleri için görme keskinliği değerleri logMAR eşdeğerlerine çevrildi. Hastaların slit lamp biyomikroskop ile ön segment muayenesi, 78 D'lik lens ile fundus muayenesi yapıldı. Lezyon tipleri ve büyüklükleri Topcon Image Net ile görüntülendi.

Çalışma grubunu oluşturan gözlerdeki lezyonlardan 75'i (% 34) baskın klasik, 38'i (% 17) minimal klasik ve 103'ü (% 49) gizli KNV idi. Bu lezyonlardan 192'si (% 88) subfoveal ve 24'ü (% 12) jukstafoveal yerleşim göstermekteydi. Olguların 6'sında PED izlenmekteydi.

FDT ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmadan önce tedavilerin yararları ve yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirildi ve yazılı izin belgesi alındı. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklendi (verteporfin dozu 2 mg/ml) ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalandı. FDT uygulaması için, hastaların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış BSA (*Body Surface Area*) kartları ile hasta için gerekli ilaç dozu hesaplanarak (6 mg/m^2) bu miktarda verteporfin içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde % 5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er μm kalacak şekilde toplam 1000 μm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 μm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm^2 enerji ve 50 J/cm^2

doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçildi. Hastalara 48 saat doğrudan güneş ışığına ya da parlak oda ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu gözlüklerini kullanmaları önerildi.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi bölgesel alan temizliği % 10'luk betadin ile yapıldıktan sonra proparakain hidroklorür ile topikal anestezi sağlandı ve % 5'lik betadin damla uygulandı. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra, limbusun 3,5 mm gerisinden, pars planadan üst temporalden 1,25 mg bevacizumab vitreus içine enjekte edildi. Uygulama sonrasında hastalara topikal antibiyotik tedavisi başlandı (4 kez/gün).

Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında ise 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile ölçüldü ve fundus görüntüleri Topcon Image Net ile alındı. 3. ayda ve bunu takip eden süreçte her 3 ayda bir FA çekilerek lezyon durumu görüntülendi. Sızıntının ilerlemesi (KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olması) ya da aynı kalması durumunda FDT tekrarlandı.

İstatistiksel değerlendirmede, bağımsız örneklerde t testi, iki eşleştirilmiş grubu karşılaştırırken Wilcoxon işaretli sıra testi, iki bağımsız grubu karşılaştırırken Mann-whitney U testi ve Ki-Kare testi, ikiden fazla grup karşılaştırılırken Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri kullanıldı.

3. BULGULAR

YBMD'ye ikincil KNV gelişmiş 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı. Hastaların 73'ü kadın (% 38,8), 115'i erkek (% 61,2) olup, yaş ortalaması $67,96 \pm 9,97$ (aralık; 60-85) idi. Hastaların ortalama takip süresi $14,6 \pm 4,4$ (12-24 ay) idi. Ortalama FDT sayısı $1,65 \pm 0,8$ (1-5), FDT öncesi ortalama lezyon çapı $3278,47 \pm 1097,28$ μm (aralık; 800-6700 μm) idi.

Hastaların 54'ünde (% 28,7) hipertansiyon (HT) saptandı. Sigara içme öyküsü hastaların 69'unda (% 36,7) vardı (Tablo 1).

Tablo 1.Olguların demografik özellikleri ve tedavi öncesi bulguları

Yaş (yıl)	
Ortalama($\pm$ SD)	67,96 $\pm$ 9,97
Değer aralığı	60-85
Cinsiyet n (%)	
Kadın	73 (% 38,8)
Erkek	115 (% 61,2)
KNV tipi n (%)	
Baskın klasik	75 (% 34)
Minimal klasik	38 (% 17)
Gizli	103 (% 49)
KNV yeri n (%)	
Subfoveal	192 (% 88)
Jukstafoveal	24 (% 12)
Sigara kullanımı n (%)	
Var	69 (% 36,7)
Yok	119 (% 63,3)
HT n (%)	
Var	54 (% 28,7)
Yok	134 (% 71,3)

KNV: Koroid neovaskülarizasyonu

HT: Hipertansiyon

Çalışma grubundaki gözlerin FDT uygulamadan hemen önceki muayenelerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile alınmış olup, ortalama görme keskinliği $0,95 \pm 0,29$ olarak belirlendi. İzlem süreci sonundaki en iyi düzeltilmiş

görme keskinliği $1,00\pm0,33$ olarak bulundu. Sonuç olarak, FDT öncesine göre FDT sonrası son kontroldeki görme keskinliğindeki LogMAR sıra değişikliği incelendiğinde gözlerin 101'inde (% 47) en az 3 sıra kayıp, 75'inde (% 34) en az 3 sıra artış görüldü ve 40'ında (% 19) görme stabil seyretti.

Çalışmaya alınan gözler, KNV'nin yerleşimi açısından incelendiğinde 192'si subfoveal (% 88), 24'ü jukstafoveal (% 12) olarak değerlendirildi. Subfoveal ve jukstafoveal KNV'li olguların yaş grupları benzer dağılım göstermekteydi. FDT öncesi ölçülen lezyon çapı, subfoveal grupta ortalama $3295,68\pm1108$ μm iken jukstafoveal grupta ise $3320,83\pm1025$ μm olarak belirlendi. Lezyon çapı jukstafoveal grupta yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,703$; Mann-Whitney U). Subfoveal ve jukstafoveal yerleşimi olan gruplar FDT sayısı açısından karşılaştırıldığında subfoveal yerleşimli grupta uygulanan ortalama FDT sayısı $1,66\pm0,8$ saptanırken jukstafoveal yerleşimli grupta ise $1,78\pm0,8$ bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,392$; Mann-Whitney U). Subfoveal yerleşimli grupta FDT öncesi görme keskinliği $0,97\pm0,29$, jukstafoveal grupta ise $0,81\pm0,26$ olarak bulundu. Jukstafoveal yerleşimli grupta GK daha iyiydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$; Mann-Whitney U). Subfoveal yerleşimli grupta son ölçülen görme keskinliği $1,01\pm0,33$, jukstafoveal yerleşimli grupta ise $0,94\pm0,32$ olarak bulundu. Son muayenelerinde ölçülen görme keskinliği düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,441$; Mann-Whitney U). Hastaların tedavi öncesi ölçülen görme keskinliği ile son muayenelerinde ölçülen görme keskinliği arasındaki değişim yönünden iki grup incelendiğinde ise subfoveal yerleşimli grupta $0,39\pm1,8$ sıra kayıp gözlenirken, jukstafoveal yerleşimli grupta $1,25\pm2,2$ sıra kayıp gözlendi (Tablo 2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$; Mann-Whitney U).

Tablo 2: FDT öncesi ve sonrası GK'nin lezyon yerine göre değerlendirilmesi

GK logMAR (ortalama)	Subfoveal	Jukstafoveal	p
FDT öncesi logMAR±SD	0,97±0,29	0,81±0,26	<0,01
FDT sonrası logMAR±SD	1,01± 0,33	0,94± 0,32	0,441
GK (değişim) logMAR±SD	0,39±1,8	1,25±2.2	0,05

FDT: fotodinamik tedavi

GK: görme keskinliği

Hastalar lezyon tiplerine göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli olmak üzere 3 grupta incelendi. Baskın klasik 75 göz (% 34), minimal klasik 38 göz (% 17) ve gizli (okkült) 103 göz (% 49) çalışma kapsamında incelendi. Yaş grupları ve izlem süreleri açısından 3 grup arasında fark gözlenmedi. FDT öncesi ölçülen lezyon çapı, baskın klasik KNV'de 2858,67±982 µm, minimal klasik KNV'de 2811,79±884 µm ve gizli KNV'de ise 3690,97±1114 µm olarak bulundu. Gizli KNV'de lezyon çapı diğer lezyon tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01; Kruskal-Wallis Testi; Tablo 3).

Tablo 3: KNV yeri ve tipine göre lezyon çapı değerleri

	Lezyon çapı (µm) ortalama±SD	p
KNV yeri Subfoveal Jukstafoveal	3295,68±1108 3320,83±1025	0,703
KNV tipi Baskın klasik Minimal klasik Gizli	2858,67±982 2811,79±884 3690,97±1114	<0,01

KNV: Koroid neovaskülarizasyonu

Gruplar arasında uygulanan FDT sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Lezyon tipleri arasında FDT öncesi görme keskinlikleri açısından fark saptanmadı (p=0,127; Kruskal-Wallis Testi; Tablo 4). Tedavi öncesi görme keskinliği

düzeyi ile son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim miktarı baskın klasik ve minimal klasik KNV grubunda benzer, gizli KNV grubunda ise daha düşük olduğu saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$; Kruskal-Wallis Testi).

Tablo 4: KNV tipine göre FDT öncesi ve sonrası GK değerleri

GK (LogMAR)	Baskın klasik	Minimal klasik	Gizli	p
FDT öncesi	0,928±0,329	0,926±0,316	0,989±0,253	0,127
FDT sonrası	0,945±0,338	0,967±0,36	1,06±0,33	0,05

GK: görme keskinliği

FDT: fotodinamik tedavi

KNV: koroid neovaskülarizasyonu

Hastaların üç ay aralarla çekilen FA'da lezyonun sızdırma özelliklerine dikkat edildi. KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına çıkacak şekilde veya aynı büyüklükte sızdırma olduğunda tedavi başarısız kabul edildi ve FDT tekrarlandı. Sızıntı olmaması veya az sızıntı olması başarı olarak kabul edildi. Hastaların son muayenelerinde çekilen FA'da 171 (% 79,2) gözde sızıntı olmadığı, 29 (% 13,4) gözde minimal sızıntı olduğu ve 16 (% 7,4) gözde ilerleme olduğu görüldü.

FA'daki sızdırma özelliğine göre başarılı ve başarısız olmak üzere iki grup oluşturuldu. Lezyon tipleri açısından incelendiğinde baskın klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu (Tablo 5), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,326$; Kruskal-Wallis Testi).

Tablo 5: Lezyon tipine göre FA'da başarı durumu

Lezyon tipi	Başarılı	Başarısız	p
Baskın klasik	72	3	0,326
Minimal klasik	34	4	
Gizli	94	9	

Subfoveal yerleşimli 192 gözden 181'inde başarı sağlanırken (% 94,3), jukstafoveal yerleşimli 24 gözden 19'unda (% 79,2) başarı sağlanmıştır (Tablo 6). Subfoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerde başarı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede jukstafoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerden yüksek bulundu ($p=0,02$; Kruskal-Wallis Testi).

Tablo 6: Lezyon yerine göre FA'da başarı durumu

Lezyon yeri	Başarılı	Başarısız	p
Subfoveal	181	11	0,02
Jukstafoveal	19	5	

FDT öncesi lezyon çapı açısından başarılı ve başarısız grup arasında önemli bir farklılık saptanmadı ($p=0,842$; Mann-Whitney U).

Uygulanan FDT sayısı açısından iki grup arasında belirgin bir farklılık saptanmadı ($p=0,613$; Mann-Whitney U).

FA'ya göre başarılı ve başarısız grupların ilk muayenede saptanan görme keskinlikleri açısından belirgin bir fark saptanmadı ($p=0,218$; Mann-Whitney U). Başarılı olarak belirtilen grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi, başarısız gruptan yüksekti ($p=0,05$; Mann-Whitney U). İlk muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi ile FDT sonrası son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde başarılı grupta $0,03 \pm 1,1$ sıra artış görülürken, başarısız grupta

0,32±1,8 sıra kayıp meydana gelmiştir. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$; Mann-Whitney U).

Olguların 55'ine (% 25,5) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile FDT kombine olarak uygulandı. 27'si (% 49) kadın, 28'i (% 51) erkek, yaş ortalaması 69,89±10,7 idi. Olguların 48'i (% 87) subfoveal yerleşimli, 7'si (% 13) ise jukstafoveal yerleşimli idi. İntravitreal bevacizumab yapılan gözlerin 13'ü (% 24) baskın klasik, 14'ü (% 26) minimal klasik ve 28'i (% 50) gizli KNV olarak bulundu. Bu olgularda ortalama FDT sayısı ise 1,58±0,9 saptandı.

Kombine tedavi uygulamasından önceki ortalama lezyon çapı 3277,55±1139,8 µm idi. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,88±0,08 bulundu; FDT monoterapisi uygulanmış gözlerle kıyaslandığında kombine tedavi yapılan gözlerde GK yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,014$; Mann-Whitney U). Tedavi sonrası yapılan son kontroldeki görme keskinliği 0,94±0,32 olarak saptandı. FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak GK'nin daha iyi olduğu bulundu ($p=0,05$; Mann-Whitney U; tablo 7). Son kontroldeki muayenede olguların % 40'ında görme artışı sağlanırken, % 43'ünde 3 sıradan daha az görme kaybı ve % 17'sinde ise GK'nin stabil kaldığı belirlendi. Kombine tedavi uygulanan 49 (% 89) gözde FA'ya göre başarı elde edildi, ancak FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,246$; Ki-Kare Testi).

Tablo 7: Monoterapi ve kombine tedavide FDT öncesi ve sonrası GK değerleri

GK LogMAR	Monoterapi	Kombine tedavi	p
FDT öncesi	0,95±0,29	0,88±0,08	0,014
FDT sonrası	1,00±0,33	0,94±0,32	0,05

GK: görme keskinliği

FDT: fotodinamik tedavi

FDT uygulaması sırasında 10 hastada (% 5,3) infüzyon sırasında bel ağrısı gelişti. İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı hastaların hepsinde infüzyon başlamasından sonraki

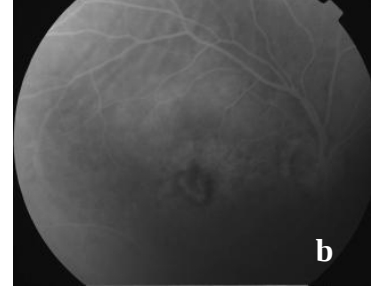
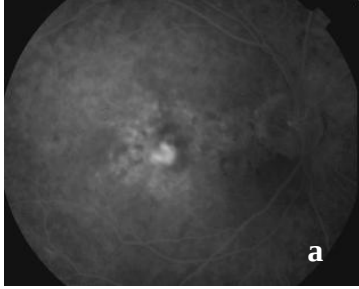
dakikalarda gelişti ve hepsinde de bel ağrısı infüzyonun bitmesiyle geçti. Verteporfine bağlı görme bozukluğu, enjeksiyon yerinde istenmeyen etkiler, alerjik reaksiyonlar ve ışığa duyarlılık reaksiyonları görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8: FDT sonrası gelişen yan etkiler

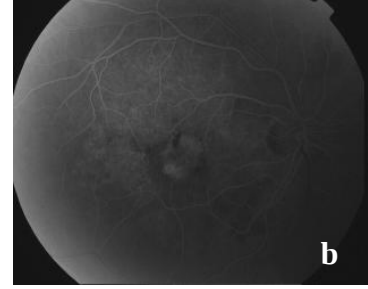
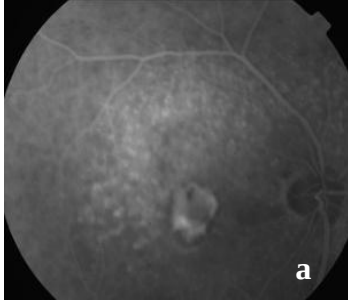
Yan etki	Hasta sayısı (n=188)
Görme bozukluğu	0
Enjeksiyon yerinde istenmeyen etki	0
İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı	10 (% 5,3)
Alerjik reaksiyonlar	0
Işığa duyarlılık reaksiyonları	0

İntravitreal bevacizumab uygulanan hastalarda herhangi bir ciddi oküler (travmatik katarakt, retina dekolmanı, endoftalmi, ciddi oküler inflamasyon gibi) ya da sistemik yan etki görülmedi.

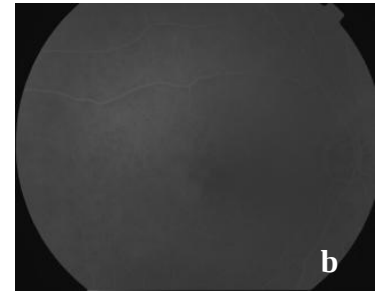
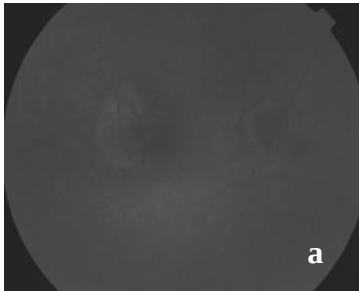
KLİNİK UYGULAMALARIMIZDAN BAZI ÖRNEKLER



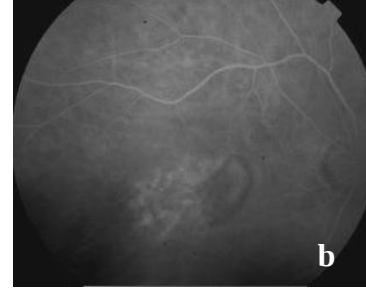
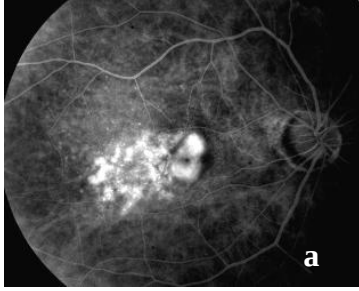
Şekil 8. Baskın klasik KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası(b)



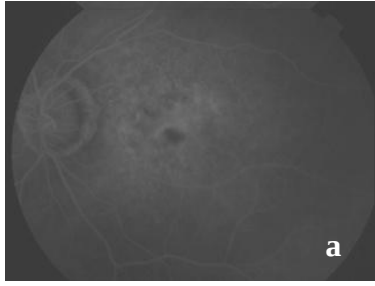
Şekil 9. Minimal klasik KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası (b)



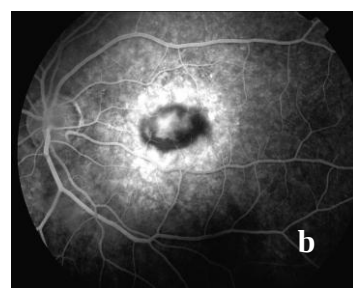
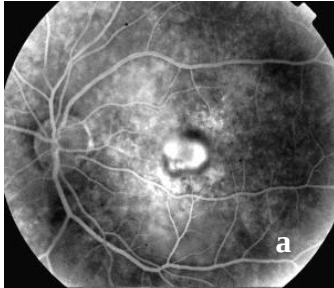
Şekil 10. Gizli KNV, FDT öncesi (a) ve FDT sonrası (b)



Şekil 11. Baskın klasik KNV, intravitreal bevacizumab+FDT öncesi (a) ve tedavi sonrası (b)



Şekil 12. Gizli KNV, kombine tedavi öncesi (a) ve kombine tedavi sonrası (b)



Şekil 13. Baskın klasik KNV, kombine tedavi öncesi (a) ve kombine tedavi sonrası (b)

4. TARTIŞMA

YBMD, Amerika ve gelişmiş ülkelerin çoğunda 50 yaşın üzerindeki hastalarda en önde gelen körlük nedenlerinden biridir. Eksudasyon görülmeyen kuru tip ve eksudasyon görülen neovasküler tip olmak üzere iki tip makula dejenerasyonu vardır. Kuru tip YBMD’de retina epitelinde atrofik ve hipertrofik değişiklikler ve retina altında druzen adı verilen sarı birikintiler görülür. Atrofi foveada olduğu takdirde hastalarda ciddi görme kaybı gelişir (ciddi görme kaybı görülen YBMD’li hastaların yaklaşık % 20’si). Ciddi görme kaybı gelişen hastaların % 80’inde neovasküler tip bulunur.⁹⁴

Kuru tip için şu anda onaylanmış bir tedavi bulunmamakla birlikte, eksudatif YBMD’de termal lazer fotokoagülasyonu (LFK) ve verteporfin ile fotodinamik tedavi uygulanmaktadır. FDT, tabii seyrine göre şiddetli görme kayıplarını % 50 oranında azaltır. Bununla birlikte FDT tedavisi alan hastalarda 2 yılda ortalama olarak 2-4 sıralık bir kayıp olmaktadır. Görme keskinliğinde artış ise nadir bir durumdur.⁹⁴

Yapılan randomize klinik çalışmalar, termal LFK tedavisinin iyi sınırlı ekstrafoveal KNV’de etkin olduğunu kanıtlamıştır. Subfoveal KNV’de uygulanan termal LFK, merkezi bir skotom oluşmasına ve KNV üzerinde retina bölgesinde harabiyet oluşmasına bağlı olarak ani görme kaybına yol açtığından, bu tür lezyonları bulunan hastalarda termal LFK uygulanmamaktadır. Bu tedavide lezyonların tekrarlama oranı % 50’den fazladır.⁹⁴

Verteporfin ile FDT’nin YBMD’ye bağlı subfoveal KNV’de etkili bir tedavi olduğu geniş kapsamlı klinik çalışmalarda gösterilmiştir ve FDA’nın KNV tedavisi için onayladığı ilk farmakolojik ajandır. Verteporfin ile FDT’ye ilişkin TAP (*Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*) ve VIP (*Verteporfin In Photodynamic Therapy*) çalışmalarında, plaseboyla karşılaştırıldığında verteporfin ile tedavi edilen ve FA ile değerlendirilen hastalarda görme keskinliğinde düzelme görülme olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁹⁴ TAP çalışmasının 12 aylık sonuçlarının alt grup analizinde baskın klasik KNV grubunda 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı oranı % 67,3, gizli KNV grubunda % 63,2, minimal klasik KNV grubunda ise % 55,9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla gizli KNV ve minimal klasik grubunun tedaviden yarar sağladığı ve verteporfin tedavisinin bu gruplarda görme kaybı riskini 12

ay boyunca azaltabildiği gösterilmiştir.⁷¹ TAP çalışmasının 24 aylık ikinci sonuçlarında da aynı veriler elde edilmiştir.⁷⁸ Çalışmamızda, 75 göz baskın klasik, 38 göz minimal klasik ve 103 göz gizli KNV olarak belirlendi. Alt grup görme keskinliği analizinde, 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı oranı baskın klasik KNV grubunda % 50,1, gizli KNV grubunda % 48,6 ve minimal klasik grubunda ise % 40,5 olarak bulundu. Bu sonuçlar, literatür ile benzerlik göstermektedir.

VIP çalışmasında klasik komponenti olmayan gizli KNV’de 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı oranı 12. ayda % 49 iken 24. ayda % 45’dir. Klasik komponenti olmayan gizli KNV’nin alt grup analizlerinde tedavinin yararlı etkilerinin küçük lezyonlu (4 MPS disk alanı veya daha az) veya başlangıçta görme keskinliği derecesi düşük (harf puanı 65’ten az veya Snellen eşdeğeri 20/50) hastalarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu grupta 24. ayda 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı oranı % 49’dur.⁹² Çalışmamızda, gizli KNV grubunun FDT sonrası görme keskinliği değişimi incelendiğinde literatürle uyumlu olarak % 48,6 oranında 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı olduğu bulundu.

TAP ve VIP çalışma gruplarının beraber sundukları ilk raporda lezyon büyüklüğünün, gizli ve minimal klasik lezyon tiplerinde verteporfin tedavisiyle sağlanan yararın boyutları açısından önemli bir belirleyici olduğu ve YBMD’li hastalarda lezyon tipine bakılmaksızın küçük neovasküler lezyonların tedavi edilmesiyle daha iyi görme keskinliği sağlandığı bildirilmiştir.^{95,96} Bununla birlikte görme keskinliği ele alındığında baskın klasik lezyonlardaki başarı en yüksek bulunmuşken, minimal klasik lezyonlarda ise en düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, lezyon türüne bakılmaksızın tedavi edilen küçük KNV’lerde daha iyi görme keskinliği sağlanmıştır. Alt grup görme keskinliği analizinde, subfoveal baskın klasik ve minimal klasik lezyonlarda daha başarılı bir sonuç almamıza karşın, FDT öncesi lezyon çapı daha büyük ölçülen gizli KNV lezyonlarında ise daha düşük bir görme elde edilmiştir.

Olivan ve arkadaşları, YBMD’ye bağlı subfoveal KNV olan ve FDT uyguladıkları 77 hastayı 15 ay takip etmişler ve % 28,6’da görme keskinliğinde artış görmüşlerdir. FDT’nin YBMD’ye bağlı subfoveal KNV tedavisinde orta etkili olduğunu bulmuşlardır.⁹⁷

Riusula ve arkadaşları, lezyon ilk saptandığında büyük ise sonuç skar boyutunun da büyük olacağını saptamışlardır.⁹⁸

JAT (*Japanese AMD Trial*) grubunun verteporfin ile FDT uyguladığı % 14'ü gizli, % 25'i baskın klasik, % 53'ü minimal klasik olan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/40 ile 20/200 arasında değişen ve en büyük doğrusal çapı 5400 µm veya daha az olan 64 hastanın 12 aylık takiplerinde % 73'ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, % 13'ünde 3 satırdan daha az görme kaybı göstermiştir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda ise olgulardan 101'inde (% 47) 3 sıradan daha az kayıp vardı. Olguların 40'ında (% 19) görme keskinliğinde değişim gözlenmezken, 75'inde (% 34) en az 3 sıra artış görüldü.

Faz III TAP çalışmasının sonuçlarına göre FDT'nin en fazla yarar gören YBMD grubu, baskın klasik, gizli komponenti olmayan ya da ≤% 50 gizli komponenti olan, subfoveal KNV'si olan hasta grubudur. Minimal klasik lezyonlarda, lezyon boyutunun küçük olmasının (≤4 MPS disk alanı) tedaviden görülecek yarar oranını arttırdığı belirtilmektedir.¹⁰⁰ Bizim olgularımızda da verteporfin ile FDT uygulamasından en fazla yarar sağlayan alt grubun subfoveal, baskın klasik KNV'si olan hasta grubu oldu. Minimal klasik KNV grubunda ise lezyon boyutu küçük olanlarda daha iyi görme elde edildi.

TAP ve VIP çalışma gruplarının verilerine göre, baskın klasik KNV'li gözlerde lezyon boyutlarına bakılmaksızın verteporfin ile FDT uygulanabilir. Klinik çalışmalarda lezyon boyutunda seçim kriteri sadece lazer ışığının maksimum çapı (5400 µm=9 MPS disk alanı) ile sınırlandırılmıştır. Günümüzde yeni geliştirilen lazerler ile daha büyük spot büyüklüğü elde edilebilmektedir. Bu şekilde lezyon boyutundan bağımsız olarak tedavi uygulanabilmektedir. Faz III VIP çalışmasında lezyonun küçük (≤ 4 MPS disk alanı) ve başlangıç görme keskinliğinin düşük olduğu (20/50 veya daha az) FDT yapılan gizli KNV hastalarında daha iyi görme sonuçları elde edildiği ortaya çıkmıştır. Gizli KNV'nin hızlı ilerlemesi (kanama varlığı, son 12 hafta içinde lezyonun lineer çapının % 10'dan fazla artış göstermesi ve son 12 hafta içinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerinin yaklaşık 1 sıra azalması) durumunda ve minimal klasik KNV'de lezyon çapı <4 MPS disk alanı olduğunda FDT önerilmektedir.⁹⁶

Arias ve arkadaşları, baskın klasik KNV'si olan 64 hastayı lezyon büyüklüğüne göre gruplandırmışlardır. Lezyon çapı 3000 µm'nin altında olanlar grup I, 3000-5000 µm arasında olanlar grup II olarak adlandırılmışlardır. Başlangıç görme keskinliği 20/40

ile 20/800 arasında olan hastaların 18 aylık takiplerinde grup I'in % 69'unda, grup II'in % 59'unda 3 sıradan daha az görme kaybı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹⁰¹

MPS (The Macular Photocoagulation Study Group) çalışma grubu tarafından, jukstafoveolar KNV'nin (çoğunlukla KNV posterior sınırı, FAZ'ın geometrik merkezinden 1-199 µm uzağında olan lezyonlar) termal LFK ile tedavisinin, YBMD, oküler histoplazmozis sendromuna (OHS) bağlı ve idiyopatik lezyonları bulunan gözlerde, ileri derecede görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir.¹⁰² Son zamanlarda FDT, subfoveal lezyonların çoğunda termal LFK'nın yerine tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir ve fovea merkezinde termal hasardan hemen sonra oluşan görme azalmasını engellemektedir. Jukstafoveal ve ekstrafoveal KNV'de halen tercih edilen standart tedavi termal LFK'dır. Literatürde, uzman görüşlerine göre bazı şartlarda (lezyonun fovea merkezine yakınlığı nedeniyle termal lazer hasarının fovea merkezine kadar yayılması, retrobulber anestezi altında dahi olsa hastalar fiksasyonu korumada güçlük çekebilirler ve doğrudan fovea hasarının olabilmesi) jukstafoveal lezyonları bulunan gözlerle FDT uygulanmasının terapötik önemi savunulmuştur.¹⁰³ Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi ölçülen görme keskinliği ile son muayenelerinde ölçülen görme keskinliği arasındaki değişim, lezyon yerine göre incelendiğinde, subfoveal yerleşimli grupta 1,8 sıra kaybı, jukstafoveal yerleşimli grupta ise 2,2 sıra kaybı olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasındaki bu fark, jukstafoveal KNV'nin subfoveal alana ilerlemiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Jukstafoveal KNV'nin FDT ile tedavisini konu alan az sayıda çalışma yayınlanmıştır. TAP çalışma grubu, muayene eden hekim tarafından subfoveal tanısı alan fakat Wilmer Fotografik Okuma Merkezindeki değerlendiriciler tarafından subfoveal tanısı onaylanmayan 28 olguyu incelemiştir; verteporfin ile FDT yapılan 17 olguda, 6 gözde 3 sıradan fazla, 2 gözde 1-3 sıra ve 9 gözde 1'den az sağlanan görme artışı olup 12. ayda yapılan takip kontrollerinde görme kaybı ya da değişimi olmamıştır. Aynı raporda sunulan plasebo gözlerden birinde 3 sıranın üzerinde ve 10'unda 1 sıranın altında görme kazancı bildirilmiş olup 12. ayda yapılan kontrollerinde görme kaybı ya da değişimi bildirilmemiştir. Blair ve arkadaşları, FDT ile tedavi edilen hastaların kayıtların retrospektif olarak yeniden incelemişler ve 21 hastanın jukstafoveal lezyon

olduğunu belirlemişlerdir. 18 gözden 4'ünde en az 3 sıralık artış, 5'inde en az 3 sıralık kayıp ve 9'unda 3 sıradan düşük değişim bildirilmiş olup 12. ay kontrollerinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir. 11 lezyonun 12. ayda subfoveal alana ilerlediği tespit edilmiştir ve görme keskinliğinde azalma gösterilmiştir. Seenu ve arkadaşları, 7 jukstafoveal baskın klasik lezyonlu göze verteporfin ile FDT uygulamışlardır. Ortalama lezyon büyüklüğü 2871 µm, başlangıç görme keskinliği 20/40-20/60 arasında ve tedavi sonrası görme keskinliği 20/30-20/80 arasında bulmuşlardır. 7 hastanın 3'ünde 1,3 sıra artış, 2'sinde stabilizasyon ve 2'sinde ise 2,25 sıra kayıp olduğunu bildirmişlerdir. Son FA'da sızdırma olmadığı ve hiçbir lezyonun subfoveal lezyona dönüşmediği gözlenmiştir.¹⁰⁴ Çalışmamızda, jukstafoveal yerleşimli KNV olan, verteporfin ile FDT yapılan 24 olguda, 10 gözde 3 sıra ve üzerinde kayıp, 6 gözde 1-3 sıra arasında kayıp, 4 gözde 1 sıra artış, 2 gözde 2 sıra artış ve 2 gözde stabilizasyon sağlandığı, en son yapılan takip kontrollerinde ise görme kaybı ya da değişimi olmamıştır.

FDT uygulamasında, elde edilen KNV'deki gerileme ve sızıntıdaki azalma çoğu zaman geçici olmaktadır.¹⁰⁵ Tekrar tedavi uygulanan olguların incelenmesi ile FDT gereksinim sıklığı hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. FDT uygulamasını takiben 3 aylık süre içinde görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir. Bu nedenle KNV'de izlenen sızıntıların çok kısa zaman aralıkları ile tedavi edilmesi doğru değildir. Sık aralıklarla uygulanan FDT seanslarının RPE'ne vereceği hasar sonucunda fotoreseptör hücre fonksiyonlarının da etkileneceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, ortalama uygulanan FDT sayısı $1,65 \pm 0,8$ (1-5) olarak saptanmıştır ve 3 aylık kontrollerle tekrar tedavi gereksinimi belirlenmiştir (FA'daki sızdırma durumuna göre).

Schnurrbusch ve ark. 273 hasta üzerinde 485 FDT yapmışlar ve % 2,2 infüzyonla ilişkili bel ağrısı, % 0,7 dispne, % 4,8 vücut ağrısı, kan basıncı yüksekliği, % 2,2 kaşıntı, % 8 akut şiddetli görme kaybı görülmüştür.¹⁰⁶ Çalışmamızda, FDT uygulaması sırasında 10 hastada (% 5,3) infüzyon sırasında bel ağrısı gelişti. İnfüzyonla ilişkili bel ağrısı dışında herhangi bir ciddi komplikasyon görülmedi.

Kombine tedaviler zor olgular ya da monoterapilerdeki başarısızlıklar için uygulanabilirlerse de günümüzde başlı başına bir tedavi protokolü olarak da önerilmektedir. Kombine tedavinin amacı, hem lezyona hem de anjiogenetik sıklusa aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttırmak ve bir monoterapideki başarıyı yakalamak için gereken tedavi sıklığı ve sayısını azaltmaktır.

Triamsinolon asetonid, ucuz olması, nispeten uzun etkili olması ve belirgin klinik toksisitesinin gösterilmemiş olmasından dolayı güncel uygulamalarda tercih edilen steroiddir. Steroidler, antienflamatuvar, VEGF düzeyini azaltarak antianjiyojenik ve damar geçirgenliğini azaltarak da antiödematöz etki göstermektedir. Triamsinolonun tek başına intravitreal uygulanması KNV'den sızıntının geçici olarak azalmasına yol açmaktadır. Bundan dolayı FDT ve intravitreal steroidlerin birlikte kullanılmasının görsel sonuçlara ve nüks oranlarına yararlı katkıda bulunacağı düşünülür.⁶⁵

Spaide ve arkadaşları, daha önceden tedavi uygulanmayan 13 göz (grup I) ve daha önceden aldığı FDT'ye rağmen görme kaybı gelişen 13 göz (grup II) olmak üzere toplam 26 göze kombine FDT ve 4 mg İVTA tedavisi uygulamışlardır. 1 yıllık sonuçlarında grup I'de görme keskinliğinde 2,4 sıralık artış tespit edilirken, grup II'de 0,44 sıra artış görülmüştür. Kombine tedavi yapılan hastaların % 39'unda GİB arttığı görülmüş ve topikal antiglokomatöz tedavi başlanmıştır.¹⁰⁷

Augustin ve ark. 184 göze FDT ve 25 mg İVTA uygulamışlardır. Ortalama 38 hafta izlem sonrasında ortalama görme keskinliğinin 1,2 sıra arttığı ve ortalama FDT sayısının 1,21 olduğu bildirilmiştir.⁶⁶

Ancak İVTA hemen tüm olgularda katarakt gelişimine neden olduğu gibi, çoğu kez topikal tedavilerle kontrol edilebilen GİB yükselmelerine yol açmaktadır.¹⁰⁵ Nadiren de olsa geç endoftalmi gelişebilir.¹⁰⁹

Pegaptanib'in intravitreal uygulanmasının lökosit adhezyonunu ve patolojik retinal neovaskülarizasyonu ve VEGF'e bağlı damarsal sızıntıyı önlediği görülmüştür.¹⁰⁷ Faz III çalışması olan VISION'ın (*VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization*) 2 yıllık sonuçları mevcuttur. Lezyon tipi ve büyüklüğüne bakılmaksızın tüm anjiyografik alt lezyon grupları çalışmaya alınmıştır. 0,3 mg pegaptanib yapılan hastaların % 70'inde görme keskinliğinde en az 3 sıralık kayıp görülmüştür.⁶⁹

Ranibizumab, VEGF'in tüm formlarına bağlanarak damar geçirgenliğini ve anjiogenezi inhibe etmektedir. FOCUS (*The Phase II RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety*) çalışmasında standart FDT'yi takiben 1 hafta sonra 0,5 mg ranibizumab verilmiş, 12. ay sonunda tek başına FDT ile kıyaslandığında görme keskinliğinde stabilizasyon kombine tedavide % 90 iken yalnız FDT yapılanlarda % 68 olarak bulunmuştur. Kombinasyon tedavisinde ortalama %

24'ünde 3 sıralık görme keskinliği artışı olurken, FDT monoterapisinde bu oran % 5 düzeyinde kalmıştır. FDT gereksinimi monoterapi ile 3,4 iken kombinasyon tedavisinde ise 2,4'e düşmüştür.¹¹¹

Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumabtan farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanseri için FDA onayı olan bir ilaçtır. Ancak aynı laboratuarda (Genentech,Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan ranibizumab ile benzer yapısı ve etkileri dolayısıyla ve çok ucuz maliyeti ile tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.^{112,113} Bevacizumab için küçük, az sayıda kontrol grubu bulunmayan, standardize olmayan klinik çalışmalar mevcuttur. İntravitreal enjeksiyon 1-3 mg doz aralığında, genellikle 1,25 mg/0,05 ml olarak 4-6 hafta aralarla periyodik olarak veya gerektiği sıklıkta kullanılır. Bir grup araştırmacı, enjeksiyonları KNV'ye eşlik eden sıvı kaybolana dek uygulayıp izlemeyi ve eğer sıvı yeniden oluşursa enjeksiyonları tekrarlamayı önerirken, diğer bazı yazarlar sıvı çekilse de ilk 3 enjeksiyonu 4-6 hafta aralarla yükleme dozu şeklinde verip gerekirse yeniden tedaviyi önermektedir. Tedavinin etkinliğini arttırmak ve enjeksiyon sıklığını azaltmak için FDT ile kombine edilebilmektedir.^{73,112-116}

Uluslararası çalışmaların sonuçları bevacizumabın etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Spaide ve ark. Büyük ve gizli KNV ve minimal klasik lezyonlarda ya da daha önce diğer tedavilerle başarılı olunamayan 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. 3 ay sonunda olguların % 38,3'ünde görme artışı, % 4,7'sinde azalma saptarken, santral foveal kalınlığında da anlamlı azalma gözlemlenmiştir.¹¹³

Bashur, FDT uygulamaları kriterleri dışında olan veya FDT ile başarı sağlanamayan 17 olguya 1'er ay ara ile 3 kez 2,5 mg bevacizumab enjekte ederek 3 ay izlemiştir. Bu çalışmada görme artışı % 88, sıvı emilimi ise % 76 olarak bildirilmiştir.¹¹⁵

Dhalla, disk alanından küçük, önceden tedavi edilmemiş baskın klasik veya gizli KNV'li 24 olguya 3'er ay ara ile FDT ve 1,25 mg bevacizumab enjekte etmiştir. Kombine tedavi 15 göze 1 kez, 8 göze 2 kez, 1 göze 3 kez yapılmış ve hastalar 7 ay izlendikten sonra görmenin % 67 gözde 2 sıra arttığı ve tüm KNV'lerin inaktif olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁶ Çalışmamızda 55 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile FDT kombine olarak uygulandı. Bu olgularda ortalama FDT sayısı ise $1,58 \pm 0,9$ saptandı. Son kontroldeki muayenede olguların % 40'ında görme artışı

sağlanırken, % 43'ünde 3 sıradan daha az görme kaybı ve % 17'sinde ise GK'nin stabil kaldığı belirlendi. Kombine tedavi uygulanan 49 (% 89) gözde FA'ya göre başarı elde edildi, ancak FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,246$; Ki-Kare Testi).

Zıad ve ark. YBMD olan 60 hastaya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapmışlar ve hastaları ayda bir OKT, 3 ayda bir FA ile takip etmişlerdir. Bu tetkiklerin sonuçlarına göre ihtiyaç oldukça enjeksiyonu tekrarlamışlardır. 12. ayda % 25,5'inde görme artışı, % 92,2'sinde ise 15 harften daha az kayıp olduğunu ve ortalama 3,4 bevacizumab enjeksiyonu yaptıklarını bildirilmişlerdir.¹¹⁷

Bevacizumab'a bağlı oküler yan etkiler, inflamasyon atakları, santral retina arter tıkanıklığı, RPE rüptürü ve akut görme kaybıdır.¹¹⁸ Sistemik yan etkiler, hipertansiyon, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay (SVO), derin ven trombozu ve ölüm olarak sıralanmaktadır. Bu yan etkilerden dolayı kontrolsüz hipertansiyon, son 5-6 ay içinde geçirilmiş SVO veya miyokard enfaktüsü olgularında kullanılmamalıdır. Çalışmamızda, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve FDT ile kombine tedavi uygulanan az sayıdaki hasta grubumuzda ciddi bir yan etki ile karşılaşmadık.

Sonuç olarak verteporfin ile yapılan FDT, YBMD'ye bağlı gelişen KNV'lerde görme kaybı riskini güvenilir bir şekilde azaltabilmektedir ve görme keskinliğinin korunmasında etkili ve yararlı bir yöntemdir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, intravitreal anti-VEGF ilaç enjeksiyonu ile FDT'nin kombine olarak uygulanmasının görme keskinliğinde artışla sonuçlandığını göstermektedir.

5. SONUÇLAR

1. FDT öncesine göre FDT sonrası son kontroldeki GK'deki LogMAR sıra değişikliği incelendiğinde gözlerin 101'inde (% 47) en az 3 sıra kayıp, 75'inde (% 34) en az 3 sıra artış görüldü ve 40'ında (% 19) görme stabil seyretti.
2. Jukstafoveal yerleşimli grupta FDT öncesi GK, sukstafoveal yerleşimli gruptakinden daha iyiydi ($p<0,01$; Mann-Whitney U). Hastaların tedavi öncesi ölçülen GK ile son muayenelerinde ölçülen GK arasındaki değişim yönünden iki grup incelendiğinde ise subfoveal yerleşimli grupta daha az sıra kaybı gözlemlendi ($p=0,05$; Mann-Whitney). Bu sonuç, jukstafoveal KNV'nin subfoveal alana ilerlemesinden kaynaklanmaktadır.
3. Gizli KNV'de lezyon çapı diğer lezyon tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$; Kruskal-Wallis Testi). Tedavi öncesi GK düzeyi ile son muayenede saptanan GK arasındaki değişim miktarı baskın klasik ve minimal klasik KNV grubunda benzer, gizli KNV grubunda ise daha düşük olduğu saptandı ($p=0,05$; Kruskal-Wallis Testi).
4. Hastaların son muayenelerinde çekilen FA'da 171 (% 79,2) gözde sızıntı olmadığı, 29 (% 13,4) gözde minimal sızıntı olduğu ve 16 (% 7,4) gözde ilerleme olduğu görüldü.
5. Subfoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerde başarı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede jukstafoveal yerleşimli KNV bulunan gözlerden yüksek bulundu.
6. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş GK, FDT monoterapisi uygulanmış gözlerle kıyaslandığında kombine tedavi yapılan gözlerde yüksek bulundu ($p=0,014$; Mann-Whitney U). FDT monoterapisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında kombine tedavi yapılan hastalarda tedavi sonrası ölçülen GK daha iyi bulundu ($p=0,05$; Mann-Whitney U).
7. FDT uygulaması sırasında 10 hastada (% 5,3) infüzyon sırasında bel ağrısı gelişti.
8. İntravital bevacizumab uygulanan hastalarda herhangi bir ciddi oküler ya da sistemik yan etki görülmedi.

KAYNAKLAR

1. **Fine SL, Berger JW, Maguire MG Ho AC.** Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2000**; 342:483-492.
2. **Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ.** Symmetry of disciform scars in bilateral age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **1991**; 75(3):133-36.
3. **El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L.** Age-related macular degeneration. *Br J Hosp Med* **2005**; 66:677-81.
4. **Şahin A.** Fotodinamik tedavi sonuçlarımız. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, **2005**.
5. **Menteş J.** Fotodinamik tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 41(2):30-37.
6. **Landy J, Brown GC.** Update on photodynamic therapy. *Current Opinion in Ophthalmol* **2003**; 14:163-168.
7. **Glenn LS, Shaker AM.** Angiogenesis, choroidal neovascularization and coagulation system. *Retina* **2005**; 25(1):51-58.
8. **Hans EG, Green R.** Perspective: Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* **2004**; 137:496-503.
9. **Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P.** Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**; 44:3186-93.
10. **Kent D, Sheridan C.** Choroidal neovascularization: a wound healing perspective. *Molecular Vision* **2003**; 9:747-55.
11. **Robinson MC.** Growth factors as wound healing agents. *Lancet Oncology* **2001**; 2:608-613.
12. **Karaçorlu M, Karaçorlu S.** Koroid neovaskülarizasyonu ve fotodinamik tedavi. 1. baskı, İstanbul:Yelken basım, **2006**; 1-13.
13. **Klein R, Klein BE, Linton KL.** Prevalence of age-related macular maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1992**; 99:933-43.
14. **Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A.** The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* **1995**; 102:205-10.
15. **Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wong JJ.** Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **1995**; 102:1450-60.
16. **Cruickshanks KJ, Homman RF, Klein R, Nondohl DM.** The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1997**; 115:242-50.
17. **Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC.** Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* **2001**; 108:697-704.

18. **Şorabatur M.** Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda koroidal neovaskularizasyonun verteporfinle fotodinamik tedavisi. Uzmanlık tezi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eskişehir, **2006**.
19. **Ergin MH, Koçak N.** Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda epidemiyoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 41(2):1-6.
20. **Friedman DS, Kotz J, Bressler NM, Rahmani BJ, Tielsch JM.** The Baltimore Eye Survey. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* **1999**; 106:1049-1055.
21. **Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT.** Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European journal of epidemiology* **2003**; 18:845-54.
22. **Mitchell P, Smith W, Wang JJ.** Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **1998**; 105:1359-63.
23. **Jampol LM, Tielsch J.** Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* **1992**; 110:1699-700.
24. **Bell S, Klein R.** Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **2006**; 141:79-87.
25. **Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL.** 28 000 cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J ophthalmol* **2005**; 89:550-53.
26. **Evans JR.** Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* **2001**; 20(2):227-253.
27. **Eye Disease Case Control Study Group.** Risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1992**; 110:1701-1708.
28. **Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE.** The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1993**; 11:514-18.
29. **Tomany SC, Klein R, Klein BE.** The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2003**; 110:1526-33.
30. **Tuo J, Bojanowski C, Chan C.** Genetics factors of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* **2004**; 23:229-49.
31. **Pauleikhoff D, Chen JC, Chiskolm IH, Bird AC.** Choroidal perfusion abnormality with age related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* **1990**; 109:211-217.
32. **Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR.** Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2004**; 137:486-95.
33. **Seddon JM, Cote J, Rosner B.** Progression of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **2003**; 121:785-92.
34. **Algvere PV, Seregard S.** Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand* **2002**; 80:136-143.

35. **Piemicci DJ, Bressler SB.** Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol* **1998**; 9:38-46.
36. **Macular Photocoagulation Study Group.** Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1997**; 115:741-47.
37. **Guymer R, Bird A.** Age changes in Bruch's membrane and related structure. *Retina Volume 2. Ryan SJ Los Angeles. Mosby.* **2001**;1051-63.
38. **Cour M, Kiilgaard J, Nissen M.** Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs aging* **2002**; 19(2):101-133.
39. **Spaide R.** Epidemiology of late age-related macular disease. In age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, eds. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins; **2006**: 23-39.
40. **Kulkarni AD, Kuppermann BD.** Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev* **2005** Dec 13; 57(14):1994-2009.
41. **Frank RN.** Growth factors in age-related macular degeneration: pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* **1997**; 29:341-353.
42. **Baffi J, Byrnes G, Chan CC, Csaky KG.** Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest ophthalmol Vis Sci* **2000**; 41:3582-9.
43. **Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chiskolm IH, Cosca SG, Davis MD.** An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* **1995**; 39:367-374.
44. **Bressler SB, Maguire NG, Bressler NM, Fine SL.** The Macular Photokoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1990**; 1442-47.
45. **Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC.** Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* **1994**; 8:269-83.
46. **Mukesh BN, Dimitrof PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, Mccarty CA, Taylor HR.** Five-year incidence of age-related maculopathy:The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* **2004**; 111:1176-82.
47. **Arnold JJ, Quaranta M.** Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* **1997**; 124:344-356.
48. **Mimoun G, Soubrone G, Coscas G.** Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* **1990**; 13:511-530.
49. **Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP.** Reticular pseudodrusen: A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* **1995**; 15:183-191.
50. **Sunnes JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins SB .** Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **1999**; 106:1768-79.

51. **Bressler SB, Bressler NB, Alexander J, Gren WR.** Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1992**; 110:827-832.
52. **Karaçorlu S, Karaçorlu M.** Makula Hastalıkları. In: *Temel Göz Hastalıkları*. 1. Baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, **2001**; 310-36.
53. **Macular Photocoagulation Study Group:** Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1996**; 114:400-412.
54. **Macular Photocoagulation Study Group:** Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study *Arch Ophthalmol* **1991**; 109:1242-57.
55. **Gass JDM.** Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* **1984**; 68:514-519.
56. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: **AREDS report no. 8.** *Arch Ophthalmol* **2001**; 119:1417-36.
57. **Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL.** Therapeutic benefits of infrared diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology* **1999**; 106:2082-90.
58. **Little HL, Showman JM, Brown BW.** A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* **1997**; 104:623-31.
59. **Friberg TR, Musch DC, Lim JJ, Freeman W, Sinclair S.** Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology* **2006**; 113:622 el.
60. **Wilson H, Scgwartz D, Bhatt H, Mccaulloch CE, Duncan JL.** Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2004**; 137:615-624.
61. **Bellmann C, Unnebrink K, Rubin GS, Miller D, Holz FG.** Visual acuity and contrast sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration; Results from the radiation therapy for age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* **2003**; 241:968-974.
62. **Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR.** MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* **2007**; 125:1460-9.
63. **Rosenfeld PJ, Heier JS.** MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2006**; 355:1419-31.

64. **Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HC, Holz FG.** Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* **2007**; 144:850-857.
65. **Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.** Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* **2003**; 110:1517-25.
66. **Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U.** Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2006**; 113:14-22.
67. **Anecortave Acetate Clinical Study Group.** Anecortave Acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2003**; 110:2372-85.
68. **Fraunfelder FW.** Pegaptanib for wet macular degeneration . *Drugs Today* **2005** Nov; 41(11):703-9.
69. **Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E, Feinsod M, Guyer DR.** Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl Med* **2004**; 351:2805-16.
70. **Rosenfield PJ, Schwartz SD.** Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2005**; 112:1048-53.
71. **Singerman CL, Brucker A.** Neovascular age-related macular degeneration. *Retina* **2005**; 25:1-22.
72. **Husain D, Kim I, Gauthier D, Lane AM, Tsiki M, Baris MK.** Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol* **2005**; 123:509-16.
73. **Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardilla JA, Melo LA Jr, Scott IV.** Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2006**; 47:4569-78.
74. **Mainster MA, Reichel E.** Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: principles and techniques. *Semin Ophthalmol* **2001** Jun; 16(2):55-9.
75. **Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Persin SR, Love MA.** Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* **1992**; 99:952-68.
76. **Landy J, Brown GC.** Update on photodynamic therapy. *Current opinion in Ophthalmol* **2003**; 14:163-168.
77. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Photodynamic therapy of subfoveal chroidal neovascolarization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* **1999**; 117:1329-45.

78. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119:198-207.
79. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients age-related macular degeneration: Additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP Report 3. *Arch Ophthalmol* **2002**; 120:1443-54.
80. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients age-related macular degeneration: Three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report 5. *Arch Ophthalmol* **2002**; 120:1307-14.
81. **Van Den Berg HE, Ballini JP.** Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editörs: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: **2004**.
82. **Finger VH.** Vascular effect of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg* **1996**; 14:323-328.
83. **Henderson BW, Dougherty TJ.** How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* **1992**; 55:145-157.
84. **Peyman GA, Moshfeghi DM, Moshfeghi A, Khosbehi B, Doiman DR.** Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Ophthalmic Surg Lasers* **1997**; 28:409-17.
85. **Arbour JD, Connolly EJ, Graham K.** Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization in a monkey model using intravenous infusion of lutetium tezaphyrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1999**; 40:401.
86. **Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nokajima J, Kanada K, Miki T.** Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S100 (Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* **2000**; 118:650-8.
87. **Sheyhedin I, Aizawa K, Araake M.** The effects of serum on cellular uptake and phototoxicity of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) in vitro. *Photochem Photobiol* **1998**; 68:110-4.
88. **Koch S, Haimovici R.** The ocular localization of photosensitizers. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editörs: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: **2004**.
89. **Product Monograph.** *Visudyne*. Third edition. Novartis AG, Basel **2003**.
90. **Schmidt-Erfurth U, Hasan T.** Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* **2000**; 45:195-214.
91. **Rosen P.** Current AMD therapy, from theory to practice. *Eurotimes* **2004**; 9(7):6-7.

92. **Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* **2001**; 131:541-560.
93. **Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H.** Photodynamic therapy with delayed light application for the treatment of bilateral subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* **2003**; 47:5955-598.
94. **Bakri SJ, Kaiser PK.** Verteporfin ocular photodynamic therapy. *Expert Opin Pharmacother* **2004**; 5(1):195-203.
95. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.** Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report no 1. *Am J Ophthalmol* **2003**; 136:407-418.
96. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin. Fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP reports no 2. **2003**; 121:1253-1268.
97. **Olivian P, Fernandez C, Novella F.** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Ophthalmol* **2004**; 79:609-15.
98. **Riusula AM, Immonen IJR.** Predictors of structural findings in old disciform lesions. *Am J Ophthalmol* **2004**; 138:245-253.
99. **JAT Study Group.** Japanese Age-related macular degeneration Trial. *Am J Ophthalmol* **2003**; 136:1049-61.
100. **Verteporfin Roundtable Participants.** Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: Update. *Retina* **2005**; 25:119-34.
101. **Arias L, Pujol O, Berniel J, Rubin M, Roca G, Costilla C.** Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **2005**, 89:312-315.
102. **Macular Photocoagulation Study Group.** Laser photocoagulation for juxtafoveal chroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* **1994**; 112:500-509.
103. **Blair MP, Apte RS, Miskala PH, Bressler JB, Goldberg MF.** Retrospective case series of juxtafoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* **2004**; 24:501-6.

104. **Seenu MH, Gaurav KS.** Treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization with photodynamic therapy using verteporfin in eyes with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **2005**; 36:258-260.
105. **Karaçorlu M, Karaçorlu S, Bürümcek E, Özdemir H.** Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulamasının klasik koroid neovaskülarizasyonlu olgular ile klasik+gizli koroid neovaskülarizasyonlu olgulardaki 6 aylık takip sonuçları. *T.Oft.Gaz* **2002**; 32:832-37.
106. **Schnurrrbusch U, Jochmann C, Einbock W, Wolf S.** Complications after photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* **2005**; 123:1347-50.
107. **Spaide R, Sorenson J, Maranan L.** Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmol* **2005**; 112:301-304.
108. **Jonas JB.** Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular disease. *Acta Ophthalmol Scand.* **2002**; 109:920-927.
109. **Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, Akkoyun I.** Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* **2004**; 138:1054-55.
110. **Eyetechn study group.** Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* **2002**; 22:143-152.
111. **Heier JS, Bayer DS, Ciulle TA, Ferrone PS.** Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* **2006**; 124:1532-42.
112. **Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, Dubovy JR, Davis JL.** Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:495-511.
113. **Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB.** Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:383-390.
114. **Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA.** Intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* **2006**; 113:363-372.
115. **Bashur ZF, Bazarbachi A, Schakal A.** Intravitreal bevacizumab for the management of neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2006**; 142:1-9.
116. **Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittera RA, Tewari A.** Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:988-993.
117. **Bashur ZF, Haddad ZA, Schakal A.** Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* **2008**; 145:249-256.

118. **Weigert G, Michels S, Sacus S, Varge A, Prager F.** Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-months results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* **2008**; 92:356-360.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep Buket Cansever

Doğum Tarihi ve Yeri : 12.09.1977-Yozgat

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Sümer Mh. Enver Aydın Apt. No:1 K:11
Seyhan/ADANA

Telefon : 0 322 2260814

Faks : -

E posta : drzeynepcansever@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Dokuz Eylül Üniversitesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları A.B.D

Dernek Üyelikleri : Türk Oftalmoloji Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar : -