



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI YAŞ TIP MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ETKİNLİĞİ

Dr. Nükhet ZAIM

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI YAŞ TIP MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ETKİNLİĞİ

Dr. Nükhet ZAIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. A. Âli YÜCEL

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Amaç.....	20
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	50
Özgeçmiş.....	51

ÖZET

Yaş a Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş ve üzeri kişilerde ciddi görme kaybının önemli nedenlerindedir. Bizim bu çalışmada amacımız yaş a bağlı yaş tip makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab etkinliğini araştırmaktır.

Yaş tip YBMD tanılı, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen 54 olgunun 59 gözü prospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi klinik muayene ve demografik özellikleri, ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi öncesi ve kontrollerdeki görme keskinliği (GK), santral fovea kalınlığındaki değişim (SFK) ve maküler volüm (MV) değerlendirildi.

Hastaların 31'i kadın, 23'ü erkekti. Ortalama yaş 72.8±1,04 idi. Gözlerin 45' i gizli tip lezyon, 14' ünde ise klasik bileşeni bulunan (minimal ve baskın klasik) lezyon mevcuttu. Ortalama takip süresi 73.92 (72-82) hafta ve ortalama ranibizumab enjeksiyonu 4,01(3-7) olarak bulundu. Gözlere daha önce hiçbir tedavi uygulanmamıştı. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama görme keskinliği 0.7±0.046 logMAR ünit iken, 18.ayda ortalama görme keskinliği 0.5±0.045 logMAR ünit saptandı. SFK tedavi başlangıcında ortalama 281 mikron iken 18.ayda ortalama 223 mikrona düştü. MV tedavi başlangıcında ortalama 8,04 mikron küp iken 18.ayda ortalama 7,1 mikron küpe düştü. Tedavi başlangıcı ve takip süresi sonunda istatistiksel olarak GK'de anlamlı iyileşme ve SFK ve MV'de anlamlı azalma bulundu (p<0.05). Takip esnasında bir hastamızda hafif üveit, bir hastamızda ise göz içi basınç yüksekliği gelişti.

Sonuç olarak çalışmamızda yaş tip YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu takip süresince hem fovea kalınlığını ve maküler volümü azaltarak anatomik yarar hem de görsel yarar sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Yaş a bağlı yaş tip makula dejenerasyonu, intravitreal ranibizumab.

SUMMARY

Intravitreal Ranibizumab Injection in Wet Type Age-Related Macular Degeneration

Age-related macular degeneration (AMD), is leading cause of severe visual impairment in patients over 50 years of age. The aim of this prospective study is, to evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in the treatment of wet type age-related macular degeneration.

Fifty-nine eyes of 54 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet-type AMD were evaluated retrospectively. All subtypes of wet type AMD were included. Baseline clinical examination and demographic characteristics, number of ranibizumab injections, followup period, change in visual acuity, central foveal thickness and macular volume were evaluated.

Thirty-one patients were female and 23 were male. Mean age was 72.8 ± 1.04 years. Forty-five of the lesions were occult and 14 were classic (minimally and predominantly classic). The mean follow up was 73.92 (72-82) week. The average number of ranibizumab injections was 4,01(3-7). Of the 59 eyes were naive to any form of treatment. Mean visual acuity was 0.7 ± 0.046 logMAR unit at the initial examination and 0.5 ± 0.045 logMAR unit at the end of the 18 months follow up. The mean central foveal thickness was 281 micron at the initial examination and 223 micron at the end of the 18 months follow up. The mean macular volume was 8,04 micron cup at the initial examination and 7,1 micron cup at the end of the 18 months follow up. There were statistically significant differences between the pretreatment and posttreatment visual acuities, central foveal thickness and macular volume ($p < 0.05$). During the followup, uveitis was occurred in one patient and glaucoma was occurred in another patient.

In our study, intravitreal ranibizumab injection caused a decrease in foveal thickness and macular volume and an increase in visual acuity thereby improved both anatomic and functional outcome.

Key words: Wet type age related macular degeneration, intravitreal ranibizumab.

GİRİŞ

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş ve üzeri kişilerde ciddi görme kaybının önemli nedenlerindedir (1). Artan insan ömrü ve çevresel faktörlerin de etkisi sonucunda YBMD insidansında giderek bir artış izlenmektedir. Hastalık genellikle bilateraldir, ancak iki göz eşit etkilenmeyebilir (1,2). Yurdumuzda bu konudaki epidemiyolojik çalışmalar ancak yeni yapılmakta olup birlikte yurtdışında yapılan çalışmalarda, YBMD prevalansının yaşa bağlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Altmış beş yaşın üzerinde prevalans %1.2-3.8 arasında değişirken, 75 yaşın üzerinde ise %19.7-36.8 arasında bulunmuştur (1). YBMD'nin kuru (nonneovasküler) ve yaş (neovasküler) olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır (1,2). Kuru tip, drusen ve jeografik atrofi, jeografik olmayan atrofi alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epitelinin (RPE) anormalliklerini içerir. Ciddi görme kaybıyla seyreden olguların çoğunu içeren yaş form, koroidal neovaskülarizasyon (KNV), RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve diskiform skar ile karakterizedir (2). Koryokapillerlerden Bruch Membranı'na uzanan ve RPE'nin altındaki boşluğu dolduran neovasküler proliferasyon seröz sıvı sızıntısına ve kanamaya neden olmaktadır (3). Yaş tip tüm olguların ancak %10-20'sinde görülmeyle birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90'ından sorumludur (4,5).

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

Yaş: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörü olup yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artmaktadır (2,6,7). Bu hastalığın elli yaşından sonra insidansı gittikçe artar ve 90 yaşındaki insanların üçte birini etkilemektedir (1). Hastalığın gerçek insidansı ise nasıl tanımlandığına bağlıdır (1). Framingham Eye Study araştırması (8) YBMD'nin etkilediği Amerikalıların %2'sinin yaşı 52- 64; %11'nin yaşı 65-

74 ve %28'inin yaşı da 75 ve üzerinde olduğunu saptamıştır. Bazı çalışmalarda da 70-74 yaşları arasında YBMD'ye bağlı değişikliklerin prevalansı %25 olarak bildirilirken 90 yaşından sonra bu oranın %100'e çıktığı bildirilmiştir (8,9).

Cinsiyet: YBMD için anlamlı bir cinsiyet eğilimi bulunamamıştır. Beaver Dam Eye Study araştırmasında (9) erken dönem YBMD'nin kadınlarda erkeklere göre 2.2 kat daha sık izlendiği gözlenirken Klein ve arkadaşlarının (10,11) çalışmasında ise eksudatif formun, kadınlarda (%6.7) erkeklere (%2.6) oranla daha sık izlendiği saptanmıştır.

Hereditör faktörler: YBMD, aynı çevresel faktörleri paylaşan toplum bireyleri arasında bile çok farklılıklar göstermesi, hastalığın etiolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceği düşüncesini doğurmuştur (12). YBMD gelişimi bazı ailelerde kesin bir predispozan faktör olduğu bildirilmiştir (13). Hastalığın ne kadarının herediteye bağlı olduğu belli değildir fakat otozomal dominant kalıtım ile değişken penetransta olduğu öne sürülmektedir (14). YBMD'li hastaların anne, baba, kardeş ve çocuklarının dörtte birinde benzer şekilde YBMD görülmektedir (15,16).

Oküler faktörler: YBMD'da tespit edilen dikkat çekici oküler faktörlerden biri de iriste pigmentasyon azlığıdır (17). Özellikle mavi gözlülerde ve beyaz ırkta hastalığın daha fazla görülmesi dikkati çeken bir bulgu olmuş ve bu bulgu pigmentasyon azlığının daha fazla ışık etkilerine maruz kalmaya neden olduğu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır (18). Bazı çalışmalarda ise hastalığın açık renk irisli hastalarda daha şiddetli seyrettiğine yönelik bulgular elde edilmiştir (19). YBMD beyaz ırkta daha fazla görülmektedir (20, 21). Buna karşılık siyahlarda ve Japonlarda görülme sıklığı daha düşüktür (21,22). Bu bulgular da hastalık gelişimi ile vücudun pigmentasyon özellikleri arasında ilişkiler kurulmasına yol açmış fakat Klein ve ark.'nın (10) 1998 yılında yayınlanan 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlar bu hipotezleri desteklememiş ve iris renginin YBMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır .

Katarakt ise bir diğer oküler faktördür. Önceleri kataraktın ışık hasarını önlemesi nedeni ile koruyucu etkisi olacağına inanılmaktaydı.

Ancak bu konuda da yapılan çalışmalarda kataraktın YBMD'de koruyucu bir etkisi olmadığı ortaya çıkmıştır (23). Fakat katarakt ameliyatı sonrasında YBMD'nin prognozu belirgin olarak kötüleşmektedir (23). Bu durumun açıklanması için ise birkaç hipotez öne sürülmektedir (23). Ya katarakt ameliyatında kullanılan ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi veya katarakt ameliyatı sonrasında görülen inflamatuvar olaylar veya kataraktın alınması ile hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruz kalması hasarın şiddetlenmesine yol açmaktadır (24).

Fakat ultraviyole filtreli intraoküler lens kullanımının bu durumu düzeltici bir etkisi saptanmamıştır (24).

Hipermetrop hastalarda ise YBMD daha agresif seyrettiği görülmüştür (25). Hipermetropinin prognozu kötüleştirilen faktörlerden olması da anlaşılması güç bulgulardan biridir ve bu durum oküler dokulardaki rijidite teorileri ile açıklanmaya çalışılmıştır (25,26).

Işık Etkisi: Güneş ışığının fototoksik etkisiyle maküla bölgesindeki oksidatif reaksiyonlar artmakta ve bu durum yaşlanma etkilerini hızlandırmaktadır. YBMD'nin açık renk gözlü hastalarda ve beyazlarda daha sık izlenmesi de bu teoriyi destekleyen bir bulgu olarak düşünülmektedir (27,28). Taylor ve arkadaşları (29-31) hem mavi, hem de görünür ışığa maruz kalanlarda YBMD'nin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Diyet: Diyetel faktörlerin YBMD gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (32). Diyet ile atheroskleroz gelişmekte ve bu durum YBMD riskini arttırmaktadır (32). Bir diğer mekanizmada diyet etkisi ile retinanın oksidan etkilere karşı dayanıklılığının azalmasıdır. Bu nedenle özellikle çinko ve birtakım vitaminlerin koruyucu etkileri üzerinde araştırmalar yapılmış ancak yapılan çalışmalarda bu teorileri çok kuvvetle destekleyen bulgular elde edilememiştir (32,33). Retinada normalde yüksek moleküllü yağ asitleri vardır, bunlar fotoreseptör membranlarında su tutulması ve retina bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (34). Bu yağ düzeninin bozulmasına yol açacak şekilde satüre yağ ve kolesterolün yüksek miktarda alımı ile erken dönem YBMD riski artmaktadır (34).

Vitamin A ve C den zengin meyve ve sebze tüketen ve serum antioksidan düzeyleri yüksek olan kişilerde, özellikle yaş tip YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak, anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir (35-39).

Kronik alkol kullanımı ile YBMD arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, bununla birlikte en azından alkol kullanımı ile druzen sayı ve büyüklüğünün belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (40).

Hipertansiyon ve Hiperlipidemi: Önceden YBMD ile hipertansiyonun kuvvetle ilişkili olduğu düşünülmekteyken sonradan yapılan çalışmalarda buna karşıt sonuçlarda elde edilmiştir (41-43). Klein ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada, yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra, hipertansiyonun YBMD gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığını, buna karşılık bir ateroskleroz belirtisi olan yüksek nabız basıncının, hem erken dönem YBMD hem de yaş tip YBMD oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (44). Rotterdam Study Group araştırmasında (45), iç karotis arterinde plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı belirtilmiştir. Bu bulgu da olayın gelişiminde hipertansiyondan çok aterosklerozun önemli rol oynadığını göstermektedir (46). Smith ve arkadaşları (47) bir çalışmasında da plazma fibrinojen seviyesi ile geç dönem YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, buna karşılık diğer kardiovasküler hastalıklarla anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Sigara: Bazı çalışmalarda sigara içiminin YBMD insidansını arttırdığı gözlenirken bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (48-50). Sigara içiminin etkisinin doza bağımlı olduğu yönünde bulgular vardır ve Beaver Dam Eye Study araştırmasında (51) yaş tip YBMD'yi arttırdığı gözlenmiştir. POLA Study araştırmasında (52) ise geç dönem YBMD riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre 3.6 kat arttığı tespit edilmiştir. Vinding ve arkadaşları (53) sigara içiminin atrofik makülopati oluşma riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Sigara içiminin serum antioksidan düzeyinin azaltması, koroidal kan akımını azaltması ya da aterosklerozu artırması yönüyle de hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (54).

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonun Patogenezi

YBMD'de patogenezi daha ayrıntılı inceleyebilmek için olayın meydana geldiği katları ayrı ayrı incelemek daha yararlı olacaktır.

Koryokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa ikincil değişiklikler mi olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. YBMD 'nda ise bu sinüsoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın vücudun herhangi bir yerinde olması normal bir bulgu olmasına rağmen bu yapının maküla bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (55). YBMD'nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanları, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiğini göstermektedir. Koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarlar da izlenebilmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisle bağımlıdır ve bu hücrelerde de belki de bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (56). YBMD'nda önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biri bu bölgesel atrofi alanlarıdır.

Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch Membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir. RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. Bu anormal hücrelerin fonksiyonları koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığıyla yakın ilişki içindedir (57). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (58). Fotoreseptör-RPE-Bruch

Membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımak ayrıca metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (59-64).

YBMD patogenezi açıklayabilmek için ileri sürülen hemodinamik modelde, sklera, Bruch membranı ve damar duvarının lipoid maddelerce infiltrasyonunun olayı tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lipoid infiltrasyonu sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı direnç izlenmektedir. Bu direnç sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma ve koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonda azalma RPE metabolizmasını etkileyerek RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch Membranı'nın lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Bruch Membranı'nda meydana gelen değişiklikleri incelersek, ilk olarak dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch Membranı'nda lipoid birikimine bağlı olarak PAS boyanmasında artma tespit edilmektedir. Bruch Membranı'nda biriken bu lipoid maddeler kişiden kişiye ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Bazı gözlerde nötral lipidler, bazı gözlerde de fosfolipidler daha fazla birikmektedir (65,66).

Yaşlanma ile birlikte Bruch Membranı'nın fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerinde ve elastik fibrillerinde hem sayıca artma hem de diziliminde bozulmalar tespit edilmektedir. YBMD'nin tipik bulgularından olan, Bruch Membranı'nın iç yüzü ve RPE bazal membranı üzerinde bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün birikinti tabakası gözlenmektedir.

Bruch Membranı'nda gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch Membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile olay

daha da karmaşık hale gelmektedir. Bu bölgede toplanan makrofajlar bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken, bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve bu bölgede neovaskülarizasyonu başlatarak hastalığı eksudatif forma dönüştürebilmektedir (67).

Fotoreseptör ve retina pigment epitelindeki değişiklikler ise, rod hücreleri ve kon hücreleri yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerinden korunmak için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranları sürekli yenilemektedirler. Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmektedir. Fotoreseptörden gelen disk ve membran parçaları RPE'nce fagosite edilip, membran içinde lizozom enzimlerince metabolize edildikten sonra koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmaktadır. Hücre başına düşen metabolik yükün artması sağlam hücrelerinde ölümüne neden olmaktadır. RPE sitoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofüksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofüksin miktarıda yaşla orantılı olarak artmaktadır (68).

Anjiogenez

Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilmektedir (69). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diyabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (70-77).

Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diyabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan

neovaskülarizasyon YBMD, tahmini oküler histoplazmosis, dejeneratif miyopi ve travmaya bağlı olabilir (78).

Anjiogenez, oluşumunda dört genel basamak vardır. İlk önce ana damar bazal membranı proteolitik parçalanma ile kapiller oluşumuna olanak verir, anjiogenik uyarıya doğru endotel göçü olur, endotel hücreleri göç eden hücrelerin önünde proliferer olur kapiller tüp içinde endotel hücreleri organizasyonla olgunlaşır. Bu yeni damarlar tam olmayan intereendotelial bileşkeler yaparak transitozu artırır. VEGF ve b-FGF (fibroblast growth faktör) anjiogenezi uyaran en önemli faktörlerdir. Her ikisi de bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanır ve bu yapılar hasarlanınca serbestleşir. Direk veya indirek olarak endotel hücrelerini uyarır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve VEGF

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D kanserde anjiogenez ve lenfanjiogenezde araştırma konusudur. VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır (79). VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir (78). VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotelial hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli mettalloproteinaz

üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır (79-83).

Temelde parakrin etki ile endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm enflamatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflamatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür (84). Yeni elde edilen veriler enflamatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir (85). Tüm izoformlar içinde VEGF165 (84)'in en potent form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur. VEGF165 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde farelerde gerek VEGF165 gen eksikliği gerekse VEGF165 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir (85).

YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). VEGF RPE hücrelerinin koryokapillarisin bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, Hipoksi durumunda bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisin VEGF'nin de endotelde lökositlerin endotele adezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmeye uğramış olan Bruch Membranı'nı erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (87).

Ortaya atılan başka bir senaryoya göre SMD hastalarında Bruch Membranı'nın artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koryokapillarisin ulaşmasına engel olarak koryokapillarisin atrofisine yol açar. Bu şekilde Bruch membranından artıkların temizlenmesi azalacaktır. Bu feed-forward mekanizma hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle edecek ve KNV oluşumuna yol açacaktır (87,88).

KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

YBMD'de Tedavi Seçenekleri

1. Argon Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Laser ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir ve ısıya çevrilir. Amaç neovaskülarizasyonu koagülasyon nekrozu oluşturarak önlemektir. Maküler Fotokoagülasyon Çalışması Grubu (MFÇG) ektrafoveal ve jukstafoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda ise çoğunluğu subfoveal olup MFÇG tedavi kriterlerine uymadığı görülmüştür. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi sonucunda subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı oluşturma söz konusudur (89).

2. Radyasyon Tedavisi

Anjiogenezisi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'deki KNV'lerin gelişmesi ve ilerlemesini engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik, eksternal ışın tedavisi ve plak brakiterapidir. Avila ve ark. (90) yaptığı bir çalışmada yaş tip YBMD'li subfoveal KNV'li olguların 4'üne 15 Gray (Gy), 17'sine 24 Gy beta radyasyon verilmiştir. Bir yılsonunda 15 Gy radyasyon verilen hastaların %50'sinde, 24 Gy radyasyon verilen hastaların ise %76'sının görme keskinlikleri artmış ya da sabit kalmıştır. Radyoterapiye bağlı herhangi bir yan etkide gözlenmemiştir. Ancak beta radyasyonun kesin etkisi için daha çok olgu sayılı ve daha uzun çalışmalara gereksinim vardır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'de anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

3. Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi tekniğinde (TTT) biomikroskopa monte edilmiş 810nm dalga boyunda çalışan diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10°C kadar üzerine çıkarılarak tedavi

uygulanmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitotoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunda lazer uygulamanın avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal abzorpsiyon olarak düşünülmektedir. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçerken sinir liflerine minimal hasar verdiği bildirilmektedir (91).

4. Cerrahi Tedavi

4.1. Makula Translokasyonu

Makula translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim yeri sağlanmaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanırken, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır. Retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360° periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte, 360° periferik endolaser uygulanmakta ve daha sonra silikon tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır (92).

Bu amaçla kullanılan diğer teknik ise "sınırlı" makula translokasyonudur. Tam maküler translokasyonda ise 360° retinotomi yapılmaktadır. Sınırlı makula translokasyonunda ise retina dekole edilerek sklera üst ya da alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır. Bundan sonra retina yeniden yatırılmakta ve fovea, skleral kısıklık nedeniyle asıl foveadan uzakta (sağlam olduğu kabul edilen) bir alana oturtulmaktadır. Sınırlı translokasyonda fovea ancak 1000-1500 mikron yer değiştirebilirken tam makula translokasyonunda bu mesafe üç misline kadar çıkabilmektedir .

Bugüne kadar birçok grup hem 360° retinotomi hem de skleral kısaltma teknikleri ile tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar bildirmiştir, ancak bunların hepsi randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalardır. Ayrıca

cerrahi prosedür sonuçlarının önceden tam olarak tahmin edilememesi yüksek oranda görülen ciddi komplikasyonlar bu tekniğin dezavantajıdır. En önemli sorunlardan biri de bu cerrahi uygulamalar sonrasında membran nükslerinin çok sık görülmesidir .

4.2. Submaküler Cerrahi

De Juan ve Machemer (93) YBMD olan hastalarda submaküler membranektomiye 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur.

1991 yılında Thomas ve Kaplan (94) submaküler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik myopi gibi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır.

Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle tedavinin ilk yılında olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nörosensöryel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasarıdır .

4.3. Pnömotik Yer Değiştirme

YBMD olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir (66,67).

5. Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavi (FDT), sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma ile neovasküler membranda selektif vazooklüzyon oluşturulması esasına dayanmaktadır (95). Uygulama esnasında verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde seyreltilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya 6mg/m² dozunda

verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması ise enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır.

Verteporfin, enjeksiyonu takiben plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, reaktif oksijen radikali açığa çıkarır. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon meydana gelir .

Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, verteporfinin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır. Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir .

FDT, YBMD'ye bağlı baskın klasik lezyonlarda birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Ancak tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve ilk yılda ortalama 3.6 kez tedavi yapılmaktadır. TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmalarında (96) klasik tip KNV'de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. TAP ve VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmaları (96,97) birlikte değerlendirildiğinde; minimal klasik ve gizli lezyonlarda ise son dönemde hastalık progresyonu varlığında, lezyon boyutu 4 disk çapının altında veya GK 0.4'ün altında olan lezyonlarda plaseboya göre olumlu sonuçları bildirilmiştir.

6. Antianjiogenik ajanlar

6.1 Anti-VEGF tedaviler

1. Selektif VEGF inhibitörü

- Pegaptanib

2. PanVEGF inhibitörü antikor

- Ranibizumab

- Bevacizumab

3. Steroidler

- Triamsinolon

Pegaptanib Sodyum

Pegaptanib sodyum (Macugen®), intravitreal enjeksiyonu 2004'de FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF olup, insan gözündeki en önemli patolojik izoform olan VEGF165'i bağlayan bir RNA aptameridir. Aptamerler kimyasal olarak sentezlenen tek zincirli nükleik asit zincirleri olup üç boyutlu kompleks yapıları sayesinde küçük bir molekülden karmaşık bir proteine kadar geniş aralıktaki hedeflere, yüksek spesifite ve afinite ile bağlanmaktadır. Pegaptanib, 28 bazlı bir oligonükleotid ve polietilen glikol kompleksinden oluşmaktadır. Yük ve üç boyutlu uyumu ile ekstraselüler VEGF165'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanarak VEGF reseptör stimülasyonunu engellemektedir (75,77). Pegaptanib ile yapılmış olan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü, 1208 neovasküler YBMD hastasının dahil edildiği Faz 2/3 çalışması VISION'ın (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) sonuçları 2004 yılında açıklanmıştır (98). Tüm anjiyografik lezyon tiplerinin dahil edildiği çalışmada 54 haftanın sonunda 1 yıl boyunca 6 haftada bir pegaptanib tedavisi alan grupta plaseboya göre ciddi görme kaybı (30 harf veya daha fazla) riskinin anlamlı olarak az olduğu (%10-%22) bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre 0.3 mg pegaptanib sodyum neovasküler YBMD tedavisinde tüm anjiyografik alt tipler için kullanım onayı almıştır. Bununla birlikte pegaptanib tedavisine rağmen görme kaybının devam ettiği bildirilmektedir.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis ®) 2006 yılında tüm neovasküler YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikör parçasıdır ve tüm VEGF-A izoformlarını inhibe etmektedir (87-89). İki bölümden oluşur: bağlanmayan insan sekansı ve fareden elde edilen antijene yüksek afinite ile bağlanan epitop 48000 daltonluk molekül ağırlığı, 148000 daltonluk monoklonal antikora göre VEGF antikörünü daha hafif ve küçük kılmakta, bu sayede intravitreal uygulamada internal limitan membranı aşip subretinal alana geçebilmekte ve tüm VEGF izoformlarını inhibe

etmektedir. Faz 1-2 klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD'de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz 3 çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır. MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışması (99), çok merkezli, 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup, minimal klasik veya gizli lezyonları olan hastalar 24 aylık 0.3mg veya 0.5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. 24 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin, sadece ciddi görme kaybını önlemekle kalmayıp, görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak kazanç sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre ranibizumab tedavisi, pegaptanib tedavisine göre görme kazancı sağlama konusunda daha üstün görünmektedir (78). Baskın klasik lezyonların tedavisinde kullanım için FDA onayı almış FDT ile aynı tip lezyonlarda ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration) çalışması (100) da çok merkezli, çift kör bir çalışma olup, 1 yıllık sonuçlarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT'ye üstün olduğu gösterilmiştir.

Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan PIER çalışmasında (101) çok merkezli, randomize, çift kör olgulara ilk 3 ay ayda bir 0,3 mg, 0,5 mg ranibizumab ya da plasebo tedavisi verilmiş ve daha sonra enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda görme keskinliğinde plasebo grubunda ortalama 16,3, 0,3 mg ile 1,6, 0,5 mg ile 0,2 harf azalma görülmüştür. Ancak görme keskinliğinde ranibizumab ile ilk 3 ayda görülen artış sürdürülememiştir.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®) VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden humanize edilmiş total uzunlukta murin monoklonal

antikorudur. Kanser tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk antianjiogenik ilaçtır. Aynı özelliklere sahip ancak VEGF-A'nın sadece bir bölümünü bağlayan ranibizumabın da öncü molekülüdür (75,76). Bevacizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hem de sistemik yan etkiler konusundaki çekinceleri ortadan kaldırabileceği konusunda araştırmacıları ümitlendirmiştir. Aynı zamanda ucuz ve diğer anti-VEGF ajanlara göre daha uzun yarı ömürlü olması en büyük avantajdır (80,81). Deneysel çalışmalar, bevacizumab molekülünün retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir (81-84). Ancak yapılan klinik çalışmaların tümünde bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye ulaştığını düşündürmektedir. Belki de hasta bir retina büyük moleküllere karşı daha geçirgen bir hale gelmektedir.

Bevacizumab ve ranibizumab Genentech firması tarafından üretilmektedir. Ancak sadece ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş olup, bevacizumabın intravitreal uygulaması ile ilgili firma destekli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bevacizumab ile ilgili elde edilen verilerin büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Geçtiğimiz günlerde 1 yıllık sonuçları yayınlanan CATT çalışmasında (102) bevacizumab ve ranibizumab karşılaştırılmıştır. Toplam 1185 olgu içeren 4 kollu çalışmada, her iki ilaçta aylık veya gerektiğinde hastalara uygulanmıştır. Bu çalışma halen devam etmekle birlikte erken yayınlanan sonuçlarında ilaçların kendi aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadığı yönündedir. Gerektiğinde ülkemizde bevacizumabın intravitreal kullanımına, Sağlık Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç kullanımı adı altında, çeşitli şartlara bağlanarak Haziran 2007'den beri izin verilmektedir.

Triamsinolon Asetonid

İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), santral retina ven tıkanıklığına sekonder kronik maküla ödemi, diffüz diyabetik maküla ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, kronik üveit ve kronik psödofofik kistoid maküla ödemi gibi intraoküler proliferatif, ödematöz ve neovasküler

hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir steroiddir. Proinflamatuvar ve anjiogenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuvar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF'e bağlı permeabilite artışını da inhibe etmektedir (56).

Yapılan çalışmalarda yaş tip YBMD'de 4mg veya 25mg İVTA enjeksiyonunun, mevcut görme keskinliğinin korunmasında ve düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (80).

6-2 Diğer antianjiogenik ajanlar

Anecortave Asetat

Anecortave asetat (Retaane®) sentetik bir kortizon derivesi olup kimyasal yapısında oluşan geriye dönüşümsüz değişiklikler sayesinde klinik olarak glukokortikoid etki göstermemekte ve kortizen olarak adlandırılmaktadır. Tek doz posterior jukstaskleral uygulama ile komşu koroid ve retinada 6 ay boyunca terapötik düzeylerin sağlandığı saptanmıştır (103). Anecortave asetat çalışma grubunun yürüttüğü çok merkezli çalışmada (103) görmesi 20/40-20/320 arasında, subfoveal KNV'si olan 128 hastaya 30 mg, 15 mg ve 3 mg'lık dozlarda posterior jukstaskleral yolla anecortave asetat uygulanmıştır. 12. ayda 15 mg'lık uygulama ile kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi grubundaki görme stabilizasyonu %79 iken kontrol grubunda %53, 6 sıradan fazla görme kaybı tedavi grubunda %3 iken kontrol grubunda %23 olarak bulunmuştur. Baskın klasik alt gruptaki tedavinin sonucunda görme stabilizasyonu %84 iken kontrol grubunda %50 olarak saptanmış ve bu gruptaki hastaların hiçbirinde 6 sıradan fazla görme kaybı gelişmemiştir. Ciddi oküler yan etkiler bu çalışmada bildirilmemiştir. Baskın klasik subfoveal KNV lezyonu olan hastalarda anecortave asetat ve FDT'nin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma halen devam etmektedir.

Squalamin

Squalamine bir anti-anjiogenik aminosteroldür. VEGF'i ve integrin ekspresyonunu inhibe ederek büyüme faktörünün endotel hücreleri üzerine etkisini durdurur. Ek olarak hücre iskeleti de bozar. Böylece endotel hücreleri inaktifleşir ve apoptozise gider. Bu etkilerini hücre içinde

kalmodulinle bir kompleks oluşturup kalmodulin aracılı fonksiyonları inhibe ederek meydana getirdiği düşünülmektedir.

Squalamin ve FDT kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (104) kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre görme keskinliği üzerine daha olumlu olduğu düşünülmektedir. Squalamine faz 1 ve faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

AdPEDF

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ilk kez 1989'da nöroprotektif ve nörotrofik bir faktör olarak tanımlanmış olup (25), daha sonra anormal kan damarlarında regresyona neden olduğu gösterilmiştir (80). Pigment epitelial büyüme faktörünün (PEDF) antianjiogenik etkilerinin saptanması SMD tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. PEDF'in skleradan difüzyonu gösterilmiş olup subtenon uygulama ile etkinlik oluşabileceği saptanmıştır.

Combretastatin A4 prodrug

Combretastatin A4 prodrug bir ön ilaç olup intravenöz uygulama sonrasında vücutta aktif forma dönüşerek immatür endotel hücreleri tarafından alınır, tubuline bağlanarak endotel hücresinin düz şeklini bozar, şekil değiştirmiş hücreler kapiller akımı tıkar.

7. Kombine Tedavi

Fotodinamik tedavinin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antianjiogenik etkileri bilinmektedir. Bu amaçla FDT ile İVTA kombinasyon tedavileri uygulanmış olup, kombinasyon tedavisinin olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir (26,84).

FDT ile ranibizumab enjeksiyonunun kombine edildiği FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) çalışmasında (69) baskın klasik lezyonlarda kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir.

FDT ile intravitreal bevacizumab tedavisi ve intravitreal steroid enjeksiyonu kombinasyonlarının da neovasküler YBMD tedavisinde tedavi sayısını azaltma konusunda başarılı olduğu gösterilmiştir(42,88).

AMAÇ

Bu çalışmadaki amacımız neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu saptanan olgularda 3 ay ardışık olarak daha sonra aktivite saptandığında uygulanan intravitreal ranibizumab etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2009-9/15 karar no ile 26.05.2009 tarihinde onaylanmış prospektif bir faz 3 çalışmasıdır. Tüm çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalınmıştır. Planlanan hasta sayısı 59, planlanan izlem süresi ise 18 aydır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısında en önemli basamak hastanın semptomları ve oftalmoskopik muayene bulgularıdır. Merkezi görme azalması, santral veya parasantral skotom ve metamorfopsi şikâyeti ile başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenesinde yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunu destekleyen subretinal sıvı, makula ödemi, retinal-subretinal veya sub-RPE kanama, retinal veya subretinal lipid eksudasyonu, plak benzeri membran veya gri, sarı-yeşil, sınırları belirgin renk değişikliği, RPE dekolmanı, subretinal fibrozis veya diskiform skar saptanan 50 yaş üstü olgularda yaş tip YBMD varlığı düşünülüp, 3 gün içinde OCT (Optic Cohorens Tomography) ve FFA (Fundus Floreseyn Anjiyografi) çekimi planlandı. OCT ve FFA tetkikleriyle de tanısı desteklenen olgular çalışma kapsamına alındı. OCT görüntülerinde, retina içi ve retina altı sıvı birikimi, retina içi ve retina altı hemorajiler ve fibrozis gibi KNV'ye ait ikincil bulgular ve bu görünümlere ilaveten santral foveal kalınlık ve makular volüm parametreleri değerlendirildi.

FFA' da ise KNV'nin anjiyografik görünümü, lokalizasyonu, sızıntı alan boyutu ve bileşenleri belirlenip, ayırıcı tanıları irdelendi. Ayırıcı tanıda özellikle anjioid striler, makroanevrizmalar, kalıtsal makula distrofileri ve santral seröz korioretinopatiye dikkat edildi. Biz FFA' da bu boyanma gelişimlerini esas alarak KNV tipini klasik, gizli ve minimal klasik olarak sınıfladık.

Bu bilgiler ışığında fundoskopi, FFA ve OCT ile yaş tip YBMD tanısı koyduğumuz olguları çalışmaya aldık. Çalışmaya katılmadan önce tüm olguların yaşları, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik öyküsü,

alerji hikâyeleri ve oküler hastalık öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Çalışmaya sadece önceden hiçbir tedavi almamış hastalar dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler, vb) varlığı,
2. Patolojik myopi, anjioid steraks veya oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV'li gözler,
3. Kontrolsüz hipertansiyon, kanama profilinde bozukluk, renal disfonksiyon, tromboembolik hastalık hikâyesi olan hastalar,
4. Daha önce KNV sebebiyle tedavi görmüş hastalar.
5. Takibi zorlaştıran medikal problemleri olan (felç, ciddi miyokard enfarktüsü, terminal dönem kanser),

Tüm olgulara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildikten ve aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra, görüşme tanığı huzurunda imzaları alındı.

Çalışmaya alınan olgulara ardışık olarak ayda bir olmak üzere 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Her enjeksiyondan önce hastaların tam oftalmolojik muayenesi yapıldı ve OCT çekildi. Enjeksiyonlardan önce oküler inflamasyon bulguları saptanan hastaların enjeksiyonları ertelendi. Enjeksiyonların yapıldığı üç aylık zaman periyodunda hastalara FFA çekilmedi. İlk enjeksiyondan önce ve son enjeksiyondan 1 ay sonra tüm hastalara FFA çekildi. Hastalar son enjeksiyondan sonra 6 haftada bir düzenli takiplere çağrıldı. Çalışmamızda bütün hastalara takip süresince herhangi bir zaman diliminde görme keskinliğinde azalma hissettiklerinde hemen başvurmaları konusunda bilgilendirdik. Takiplerinde tam oftalmolojik muayene yapıldı ve OCT çekildi. Aktivasyon düşünüldüğünde FFA çekildi.

KNV' de aktivite ve buna bağlı yeniden enjeksiyon kriterleri

1. Görme keskinliğinde 1 sıra azalma
2. Santral foveal kalınlıkta son muayenesine göre 100 mikron ve üzerinde artış saptanması
3. Daha önce olmayan subretinal hemoraji odakları
4. İntra-subretinal sıvı gelişmesi veya artışı

Aktivite saptanan olgularda ilave intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı.

Intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ameliyathane koşullarında, steril şartlarda deneyimli bir hekim tarafından yapılmıştır. Enjeksiyondan önce hastalara topikal anestetik ve %5 povidon iyodür damlatılmıştır. On dakika sonra enjeksiyonun yapılacağı bölgeye subkonjonktival 2 dzm lidokoin enjeksiyonu yapıp göz etrafı antiseptik solüsyonla temizlenmiştir. Takiben hasta örtülerek, steril bir kapak ekartörü takılmıştır. 0,5 ml ranibizumab, 27G iğne ile temporal limbusun 3 mm dışından vitreus içine enjekte edilmiştir. Enjeksiyon sonrası işlem yapılan göz kloramfenikol pomad sürülerek kapatılması ve olgulara 1 gün süreyle gözün kapalı kalacağı belirtilmiştir. Olgulara topikal levofloksasin damla takip eden 1 hafta boyunca 4x1 dozda kullanmaları önerilmiştir. Çapaklanma, görme azalması ve ağrı meydana gelmesi halinde hemen gelmek koşuluyla olgular 1. hafta sonunda ilk kontrollerine çağrılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 54 olgunun toplam 59 gözü dahil edildi. Olguların 31'i kadın, 23'ü erkek, yaş ortalaması $72,8 \pm 1,04$ (57-89) bulundu. Anjiyografi özelliklerine göre 59 gözün 10'unda saf klasik, 49 gözde ise minimal klasik veya gizli KNV saptanmıştır. Olguların hiçbiri daha önce yaşa bağlı yaş tip makula dejenerasyonu için herhangi bir tedavi almamıştı. Olguların anjiyografik özellikleri Tablo-1'de izlenmektedir.

Tablo-1: Lezyonların FFA'da boyanma şekillerine göre dağılımı.

	Saf klasik	Minimal klasik	Gizli
S	10	4	45

S: Göz sayısı

Olgularımız ortalama $73,92 \pm 0,25$ (72-82) hafta takip edildi. %81.5 'inde hipertansiyon, %6' sında diabetes mellitus tip 2, %2'sinde kronik obstrüktif kalp hastalığı ve %4' ünde kardiyak aritmi saptanmıştır.

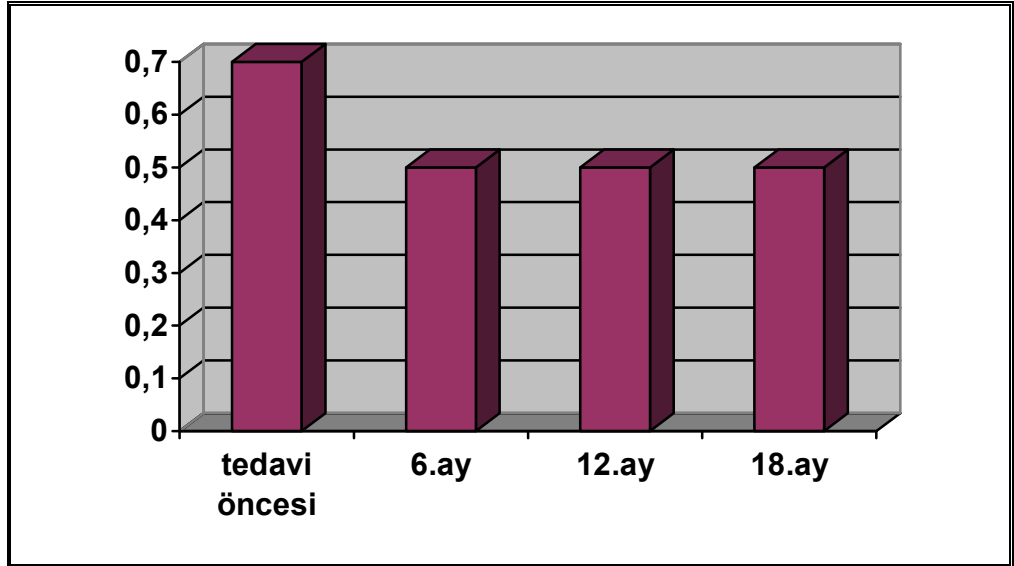
Olguların lens durumu incelenince, %28 pseudofakik iken %12'sinde nükleer skleroz, %9'unda kortikonükleer katarakt ve %5'inde nükleer katarakt saptanmıştır. Çalışmamızda hastanın lens tipi ile nüks arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak yapılan çalışmalarda pseudofakik gözlerde yaş tip YBMD'nin daha sık saptandığı gözlenirse de nüks ile lens tipini araştıran tatmin edici bir çalışma yoktur. Hastaların lens özelliklerine göre dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların lens özelliklerine göre dağılımı.

	Pseudofakik	N.S.	KNK	N.K.
S	28	12	9	5

S: Göz sayısı **N.S:** Nükleer Skleroz **KNK:** Kortikonükleer katarakt **N.K:** Nükleer Katarakt

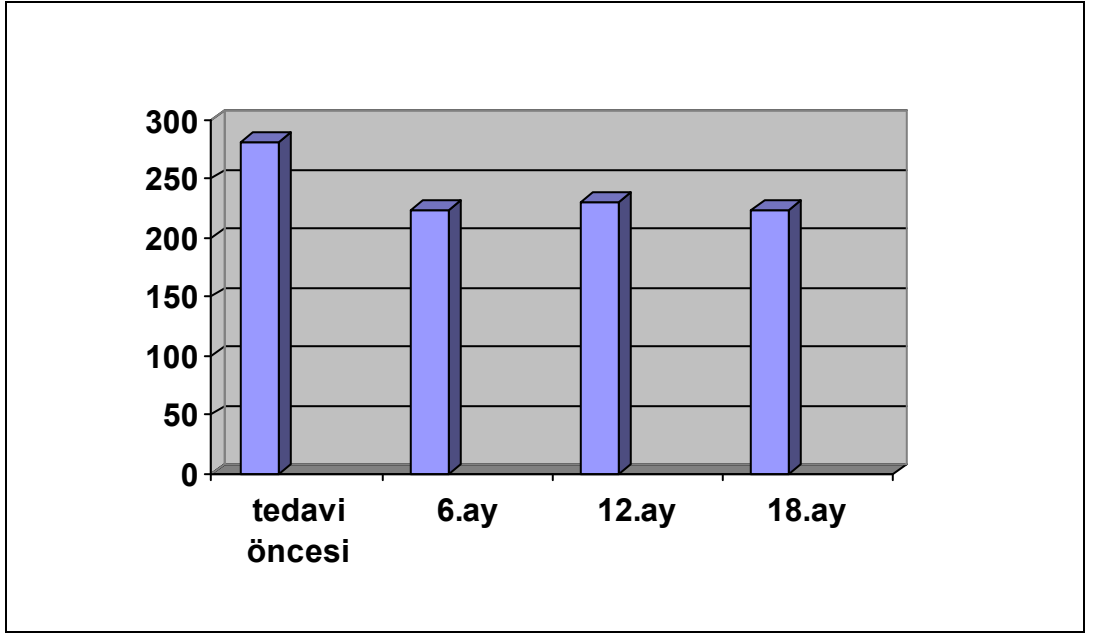
Olgulardaki tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,7 \pm 0,045$ logMAR iken, tedavi sonrası 6. ayda $0,5 \pm 0,045$ logMAR, 12. ayda $0,5 \pm 0,046$ logMAR, 18. ayda ise, $0,5 \pm 0,045$ logMAR saptanmıştır. 6., 12. ve 18. aylarda ortalama görme keskinliğinde artış tedavi öncesi görme keskinliğine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$, Wilcoxon Signed Ranks Test). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda görme keskinliğinde en iyi kazanç elde ettiğimiz zaman dilimi ilk üç ayda meydana gelmiştir.



Şekil-1: Tedavi öncesi ve sonrası logMAR görme keskinlikleri.

Tedavi öncesi ortalama santral foveal kalınlık (SFK), $281 \pm 12,56$ mikron iken, tedavi sonrası 6. ayda $224 \pm 9,03$ mikron, 12. ayda $231 \pm 8,64$ mikron, 18. ayda ise $223 \pm 7,68$ mikron saptanmıştır. Tedavi sonrası 6., 12., ve 18. aydaki SFK' daki azalma, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test). SFK' nin en belirgin azaldığı zaman dilimi 2. ve 3. ay (ilk enjeksiyondan ortalama 70.gün) arası saptadık. Bu zaman dilimi görme keskinliğinde en iyi olduğu zaman dilimine denk gelmektedir. Nüks gösteren 38 olgumuzun 5 gözünde santral foveal kalınlık değerinde belirgin bir artış saptanmazken

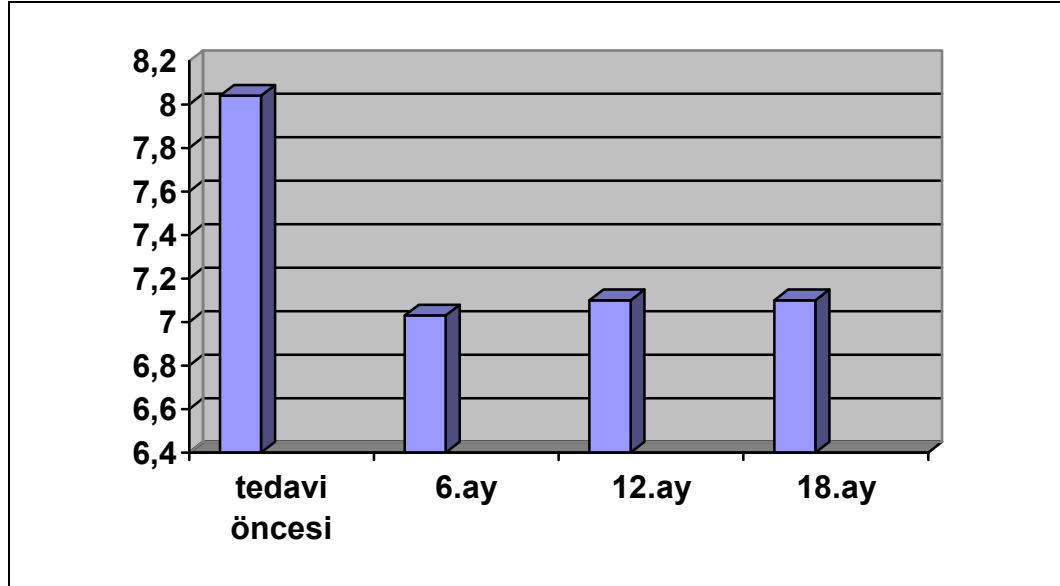
diğer 33 gözde belirgin bir artış saptanmıştır. Nüks göstermeyen 21 olgunun 4 gözünde santral foveal kalınlık değerlerinde ilk muayeneye göre anlamlı bir azalma saptamadık Bu 4 gözde FFA sonucu KNV total alanında ve sızıntıda belirgin azalma saptanırken OCT'de tatmin edici bir anatomik düzelme saptamadık.



Şekil-2: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama santral foveal kalınlık değerleri.

Tedavi öncesi ortalama maküler volüm (MV) $8,04 \pm 0,20$ mikron küp iken, 6. ayda $7,03 \pm 0,11$ mikron küp, 12. ayda $7,1 \pm 0,10$ mikron küp, 18. ayda ise $7,1 \pm 0,1$ mikron küp saptanmıştır. Tedavi sonrası 6., 12., ve 18. aylardaki MV'de ki azalma tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$, T-Test). Çalışmamızda makular volümün en belirgin azaldığı zaman dilimi SFK ile uyumlu olarak 2. ve 3. ay arası (ilk enjeksiyondan ortalama 70 gün sonra) meydana gelmiştir. Bu azalma nüks göstermeyen hastalarımızda son takiplerine kadar devam etmiştir. Nüks göstermeyen hastalarımızda, 12. ayda 6. aya kıyasla bir artış görülse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Biz bu çalışmada ilk 3 ayda en belirgin azalmayı maküler volüm parametresinde saptadık. Nüks

gösteren hastalarımızda makular volüm ile görme keskinliği arasında belirgin bir korelasyon bulunamadı. Makular volüm parametresinde anlamlı değişiklik saptanmayan ancak fundoskopi ve FFA ile nüks saptadığımız 7 gözün 5'inde görme keskinliğinde anlamlı azalma saptanırken ikisinde ise görme keskinliğinde değişiklik yoktu. Diğer nüks saptadığımız 31 gözde ise diğer parametreleri gibi makular volümde de belirgin artış saptanmıştır. Bu sonuçlara baktığımızda makular volümün tedaviye cevapta iyi bir parametre olduğu ancak tedavi etkinliği ve aktivasyon kriteri açısından tek başına yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

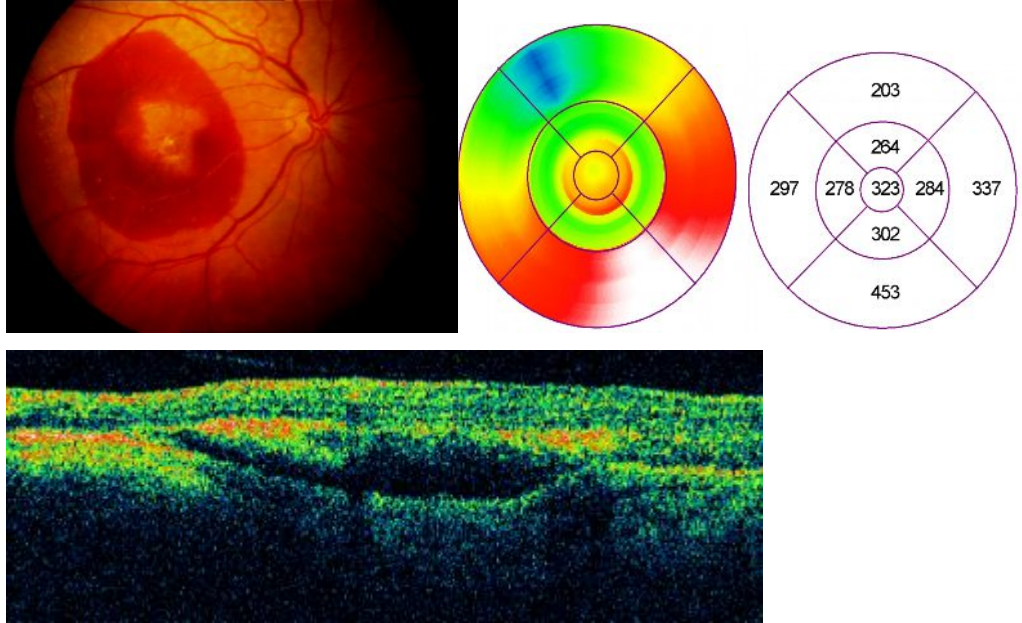


Şekil-3: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama makular volüm parametreleri.

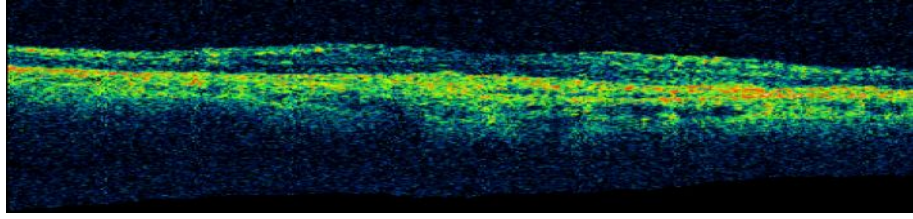
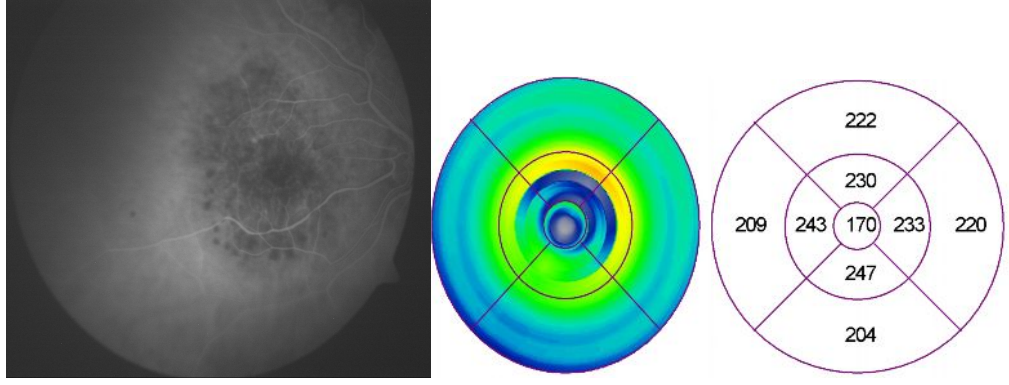
Ortalama 73 haftalık takip süresince hastalara uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı $4,01 \pm 0,14$ (3-7) idi. 59 gözün 38'i ilave enjeksiyona ihtiyaç duymuşken 21 göz 3 enjeksiyon ile sınırlı kalmıştır. Bu nüks saptadığımız 38 gözün 12'sine 5, 20'sine 4, 3'üne 6 ve 3'üne de 7 kez enjeksiyon yapılmıştır. En sık nüks saptadığımız zaman dilimi 4. ve 5. ay arasında meydana gelmiştir. Klasik ve minimal klasik knv saptanan tüm gözlerde ilave enjeksiyona ihtiyaç duyulurken, çalışmamızda gizli knv saptadığımız olgular tedaviye daha iyi yanıt vermiştir.

Enjeksiyonlardan sonra gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastaları çok iyi bilgilendirdik. Bir hastamız 2. enjeksiyonda bir gün sonra

gözde şiddetli ağrı sebebiyle fakültemize başvurdu. Bu hastanın yapılan muayenesinde göziçi basıncının 30 mm hg olduğunu saptadık. Anti-glokomatöz tedavi sonrası göziçi basınç değerleri normal değerlerine düştü ve bu hastanın daha sonraki enjeksiyonlarında böyle bir komplikasyonla karşılaşmadık. Hasta şu an medikal tedavi almaksızın kontrollerine devam etmektedir. Komplikasyon gelişen diğer hastamız ise 3. enjeksiyondan 2 gün sonra görmede azalma sebebiyle başvurdu. Yapılan muayenesinde son takibine göre görme keskinliğinde 2 sıra azalma ve arka kamarada +2 hücre tespit ettik. Fundoskopide herhangi bir retinit odağı ya da vaskülit bulguları saptamadık. Topikal steroid ve dilatasyon tedavisine hızlı yanıt veren hastada daha sonra üveit atağı gelişmedi ve ilave enjeksiyona ihtiyaç duyulmaksızın takibimizdedir

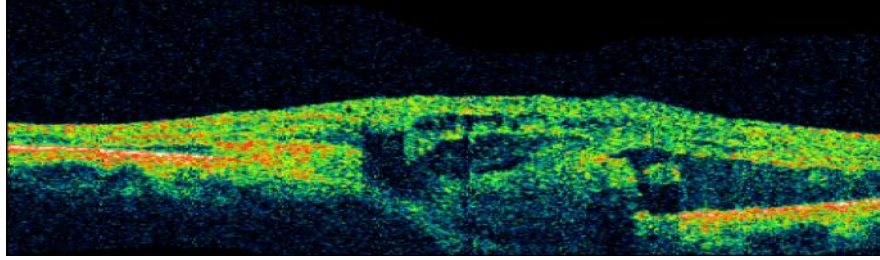
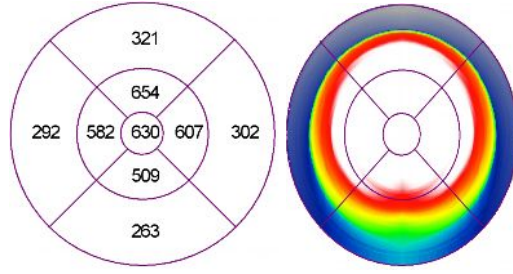


Şekil-4a: Olgunun intravitreal tedavi öncesi renkli fundus fotoğrafı ve OCT görünümü

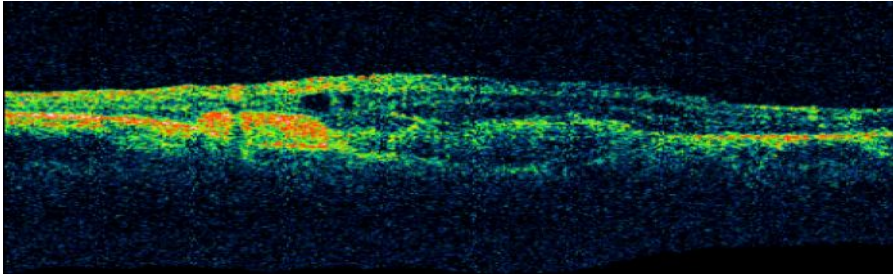
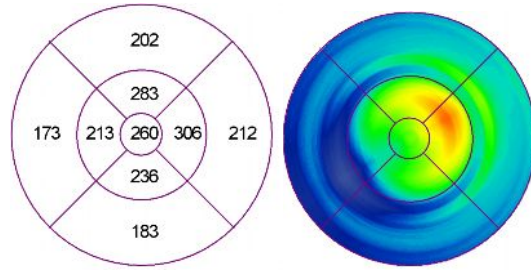
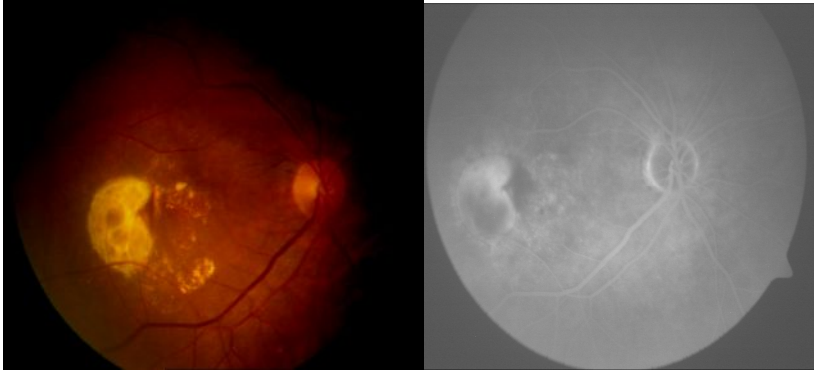


Şekil-4b: Olgunun tedavi sonrası 18. aydaki fundus fotoğrafı ve OCT görüntüsü.

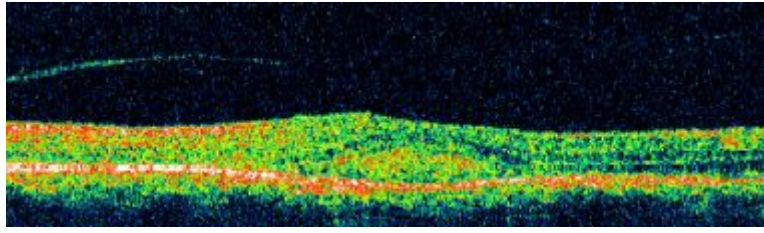
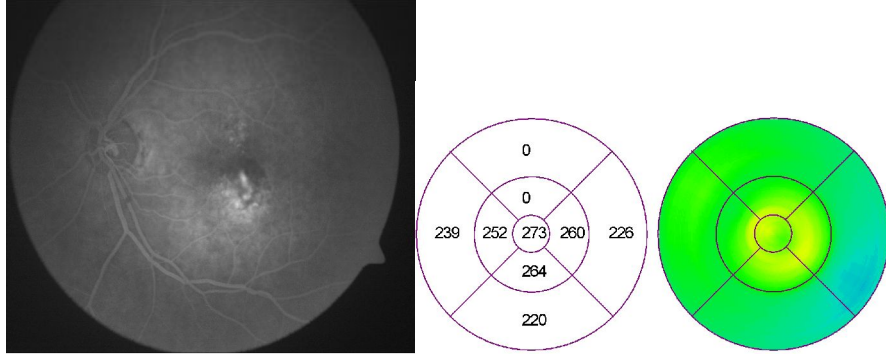
Şekil-4'de subfoveal KNV nedeniyle 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış olgunun tedavi öncesi ve 18 ay sonrasında çekilmiş fundus fotoğrafı ve OCT'si izlenmektedir. 18 ay sonunda hemorajiler tamamen çekilirken, OCT'de normal anatomik yapı izlenmektedir. İşlem öncesinde 1,0 logMAR olan görme keskinliği, 18 ay sonunda 0,5 logMAR olup, olgu şikayetlerinin belirgin biçimde azaldığını tarif etmektedir.



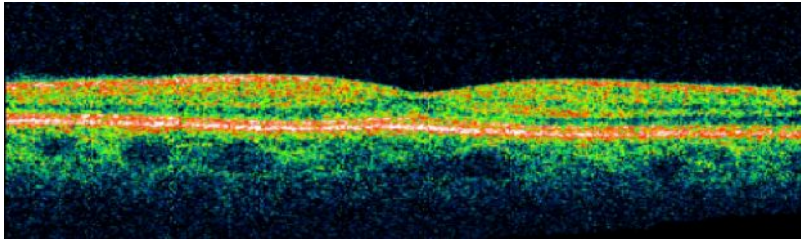
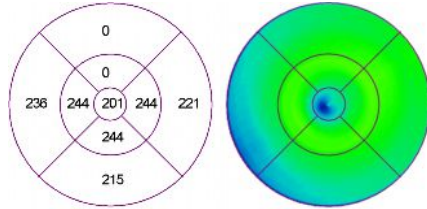
Şekil-5a: Subfoveal knv sebebiyle 3 doz ranibizumab tedavisi uygulanmış ve 6. ayında nüks saptanıp tekrar enjeksiyon yapılan hastanın tedavi öncesi renkli fundus fotoğrafı, anjiografi ve OCT görüntüsü.



Şekil-5b: Olgunun 18. aydaki fundus fotoğrafı, anjiografi ve OCT görüntüsü. Olgunun santral foveal kalınlığın 260 mikrona gerilediği ve skar oluştuğunu görüyoruz.



Şekil-6a: Subfoveal klasik knv saptanan olgunun tedavi öncesi anjiografi ve OCT görüntüsü. Santral foveal kalınlığın 273 mikron olarak saptanmıştır.



Şekil-6b: Olgunun 18. ay sonunda OCT görüntüsünde anatomik başarı sağlanırken hastanın tedavi öncesi 0,4 logMAR olan görme keskinliğinde artış sağlanamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Anjiogenezis ile birlikte vasküler permeabilite ve enflamasyon gibi patolojik durumları regüle eden VEGF'ler endotel hücrelerinin mitozuna çok yüksek oranda spesifik olan maddelerdir. YBMD' ye sekonder gelişen KNV oluşumunun doğrudan VEGF seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde bu maddeler ile KNV oluşturulabilmesi yaş tip YBMD tedavisinde anti-VEGF kullanımının temelini oluşturmaktadır (9,14).

Yaş tip YBMD'li hastaların hekim açısından tedavisinin bazen çok tatmin edici olmaması, bu hastaların ileri yaşta olması ve sürekli takibe gelip enjeksiyon yaptırmanın yarattığı zorluklar sebebiyle günümüzde en iyi tedavi rejimini yakalamak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Her şeyden önce bu hastalara yeterli vakit ayırıp, hastalık hakkında ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından detaylı bilgi verilmesi, ilave enjeksiyonlar ve takibin önemi açısından hastanın çok iyi bilgilendirilmesi hasta uyumu açısından çok önemli olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda hastalarımızda sistemik hastalık olarak en sık hipertansiyona rastladık. Hipertansiyonun bu hastalar ileri yaşta olduğu için mi eşlik ettiği, tetikleyici faktör mü olduğu açısından birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar bu konuya kesin bir cevap verememektedir.

Bizim çalışmamızda saptadığımız değerleri özetleyecek olursak; ilk üç ayda aylık enjeksiyonu takiben aylık kontrollere göre gerektiğinde enjeksiyon yapılarak ranibizumab uygulanan olgularda 18. ay takip sonunda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Maküler volüm tedavi öncesi $8,04 \pm 0,20$ mikron küp iken, 6. ayda $7,03 \pm 0,11$ mikron küp, 12. ayda $7,1 \pm 0,10$ mikron küp, 18. ayda ise $7,1 \pm 0,1$ mikron küp saptanmıştır. Tedavi sonrası 6., 12., ve 18. aylardaki MV' deki azalma tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$, T-Test). Santral foveal kalınlık tedavi öncesi, $281 \pm 12,56$ mikron iken, 6. ayda $224 \pm 9,03$ mikron, 12. ayda $231 \pm 8,64$ mikron, 18. ayda ise

223 ± 7,68 mikron saptanmıştır. Tedavi sonrası 6., 12., ve 18. aydaki SFK'da ki azalma , tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0,001, Wilcoxon Signed Ranks Test). Bazı olgularda kalınlık artışının sebat etmesinin kronik pigment epitelyum disfonksiyonu sonucu gerilemeyen maküler ödeme bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir husus OCT'de bu sınının aktivasyon kriteri gibi düşünülüp gereksiz yere ilaveten intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanabileceğidir. Ortalama 73 haftalık takip süresinde ortalama enjeksiyon sayımız 4,01 ± 0,14 (3-7) idi. Genel olarak gizli knv saptadığımız hastalar üç enjeksiyona cevap verirken klasik komponenti olan hastalar tedaviye daha dirençli bulunmuşlardır.

Haziran 2006'da FDA tarafından YBMD tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış olan ranibizumab ile yapılan çok merkezli, prospektif, randomize sham kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. YBMD'na sekonder olarak gelişen minimal klasik ve gizli KNV tedavisinde aylık enjeksiyonlarla ranibizumabın etkinliğini araştıran MARINA (The Minimally Classic/ Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD – MARINA) çalışmasında (99) olgular üç kola ayrılarak değerlendirilmiş, bir kola 0,3 mg IV ranibizumab bir kola 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılırken diğer kola sham enjeksiyonu yapılarak doğal seyirle karşılaştırılmıştır. 716 hastanın iki yıl boyunca takip edildiği bu çalışmada 15 haftadan daha az kayıp 0,3 mg ranibizumab grubunda %94,5, 0,5 mg grubunda %94,6 iken kontrol grubunda %62,2 olarak bulunmuştur. Ortalama görme artışları da 0,3 mg grubunda +6.5 harf, 0,5 mg grubunda +7,2 harf iken kontrol grubunda -10.4 harf olarak bildirilmiştir on beş harf ve üzeri görme kazanımı ise sırasıyla %24,8, %33,8 ve %5'tir (10). Çalışmamızı, MARINA çalışmasıyla kıyaslayacak olursak biz tüm olgulara 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu uyguladık. Bizimde olgularımız sözü geçen çalışmadaki gibi çoğunlukla gizli ve minimal klasik knv tipindeydi. 12 ay boyunca aktivite kriterlerini çok önemsemeden her ay sürekli enjeksiyon yapmak yerine, ilk 3 ay ardışık olarak enjeksiyon uygulayıp, ilave enjeksiyonları takiplerinde karar verdik. Bu tür yaklaşımın hastaların konforu ve takibi açısından daha başarılı olacağı kanısındayız.

MARINA çalışmasında 0,5 mg ranibizumab verilen grupta 2 yılsonunda görme keskinliğine +7,2 harf kazanç sağlanırken bizim çalışmamızda 18 ay sonunda tedavi öncesi değerlere göre ortalama 2 sıra artış saptandı. MARINA çalışmasında endoftalmi, ağır üveit, retinal yırtık ve enjeksiyona bağlı lens hasarı saptanırken bizde sadece 2 hastada medikal tedaviye cevap veren göziçi basınç artışı ve hafif üveit saptandı.

Baskın klasik KNV tedavisinde fotodinamik tedavi ile aylık ranibizumab enjeksiyonunun etkisini karşılaştıran ANCHOR çalışmasında (100) iki yılsonunda 15 harf ve altında görme kaybı FDT grubunda %65,7, 0,3 mg ranibizumab grubunda %90 ve 0,5 mg grubunda %89,9 olarak bulunmuştur. Başlangıç görmeye göre görme değişimi FDT grubunda -9,8 harf, 0,3 mg grubunda +8,1, 0,5 mg grubunda ise +10,7 harf olmuştur. 15 harf ve üzeri görme kazanım oranları ise sırasıyla %6,3, %34,3 ve %41 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ek enjeksiyon ihtiyacı klasik ve minimal klasik komponenti olan olgularda gizli knv saptanan olgulara göre daha fazlaydı. ANCHOR çalışmasını esas alarak klasik KNV komponenti saptanan olgular intravitreal ranibizumab tedavisine kombine olarak FDT tedavisi de planlanabilir. Bu tür çalışmaların daha çok yapılması bu konu hakkında daha aydınlatıcı olacağı kanısındayız.

Her iki çalışmada da en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan enjeksiyonlar sonucunda olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak gerek görme keskinliği artışı, gerekse OCT görüntülerinde santral foveal kalınlık ve makular volüm parametrelerinin en düşük olduğu dönem yaklaşık 70. güne denk gelmektedir. Bu nedenle ilk üç ayda elde edilen düzelmeye çok fazla aldanmayıp hastalar nüks açısından sık sık takip edilmelidirler kanısındayız.

Enjeksiyon sıklığının azaltılarak benzer sonuçların alınıp alınamayacağını araştıran PIER çalışmasında (101) üç aylık yükleme dozunun ardından üç ayda bir enjeksiyon yapıldığında ilk üç ayda görmede artış olmasına rağmen bir yılsonunda görme değerinin başlangıç değerlerine gerilediği gözlenmiştir. Biz çalışmamızda üç aylık yükleme dozun ardından üç ayda bir enjeksiyon yerine takiplerinde gerektiğinde

ilave enjeksiyon uyguladık. PIER çalışmasına benzer olarak klasik ve minimal klasik knv saptanan olgularda ilk üç aylık periyoda çok iyi cevap aldığımız halde takiplerinde hastaların 18 ay sonunda görme değerlerinin başlangıç değerlerine gerilediğini saptadık. Bu hastalarda 18 ay sonunda görme keskinliğinde bir kazanç sağlayamamak da, OCT'de santral foveal kalınlık ve maküler volüm parametrelerinin başlangıç değerlerine göre daha iyi bir sonuç elde ettiğimizi gözledik.

Bu çalışmalardan yola çıkılarak yapılan PrONTO çalışmasında (92) OCT' nin yaş tip YBMD'li olgularda kılavuz olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. İlk üç ayda aylık enjeksiyon yapıp hastanın ayda bir kontrol edildiği ve kontrolde görmede beş harflik bir azalma, OCT'de santral foveal kalınlıkta 100 mikron artış durumunda ve fundoskopide yeni hemoraji saptandığında ek enjeksiyon yapılmıştır. Bir yılsonunda ortalama enjeksiyon sayısı 5.5, görme artışı 9.3 harf olarak bulunmuştur. Nüks saptadığımız bazı olgularda görme keskinliğinde 2 sıra azalma ve fundoskopide yeni gelişen hemoraji saptamamıza rağmen OCT görüntülerinde son kontrollerindeki görüntülere göre çok anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak çoğunlukla OCT'de SFK ve MV parametreleri anlamlı olarak artış saptanmıştır. Bu bilgilere dayanarak hastaları değerlendirirken OCT tek başına bazı olgularda yetersiz kalmaktadır. Bu olguları bizim çalışmamızdaki gibi üç aşamalı değerlendirmenin daha sağlıklı olacağı kanısındayız. Bazı olgularda ise OCT görüntülerinde anatomik olarak tatmin edici bir düzelme olmaması, ödemin devam etmesine rağmen enjeksiyonlardan sonra hastanın metamorfopsi şikayetinin azaldığı, görme keskinliğinin arttığı ve FFA'da sızıntının azaldığını saptadık. Bu hastaları inaktif olarak değerlendirip takip kararı aldık. OCT'de bu ödemin devam etmesinin retina pigment epityel disfonksiyonuna bağlı olarak fonksiyonunu yerine getiremediğini için gerilemediğini düşünmekteyiz. Biz çalışmamızda bütün hastalarımıza 0,5 mg ranibizumab tedavisi uyguladık. Gerek MARINA gerekse ANCHOR çalışmalarında 0,5 mg ranibuzumab tedavisinin 0,3 mg dozuna göre daha etkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışma sonuçları göz önüne alındığında yaş tip YBMD saptananlar çok iyi takip edilmesi gereken olgulardır. İntravitreal ranibizumab tedavisi, görme düzeyi çok düşük noktalardan başlansa bile, görme artışı vaat eden bir tedavi uygulaması olarak gözükmemektedir. Görme seviyesi daha iyi olan olgularda ise son görme düzeyi daha iyi noktalara ulaşabilmektedir. Çalışmamızda ranibizumab tedavisinde ilk üç doz uygulamanın çok etkili olduğu saptanmıştır. Üçüncü dozdan sonra nüks saptanan hastalarda yapılan ek dozlarda görmenin stabil seyrettiği ya da daha iyi seviyelere ulaşabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamızda, ilacın etkisinin en net görüldüğü zaman dilimi ortalama 70. güne denk gelmektedir. Bu anlamda, hastalara ilk üç seans tamamlanması mutlaka sağlanmalıdır.

Kimi hastalar örneğin, başka enjeksiyon yaptırmak istemiyorum ya da bu görme bana bu kadarıyla yeter gibi gerekçeler ile enjeksiyonları belli bir noktada yeterli görebilmektedirler. Bu nedenle bu hastaları ilk tedaviye alırken başlangıçta, ileriki tedavi ve kontrol süreçleri hakkında hem kendisi hem de yakınlarını aydınlatmak, tedavi sürecinin daha kabul edilebilir koşullarda devam etmesini sağlayabilir.

Ranibizumab tedavisi uzun dönemde tatminkar sonuçlar vermektedir ve bu hastalık grubunda görme artışı vaad edebilecek tek tedavi yöntemi olarak görünmektedir.

Çalışmamızın devamı olarak daha uzun dönem veri kayıtlarımız devam etmektedir. Bu hastalıkta tedavi seçeneklerimizin kısıtlılığı, hastaların olumsuz yaşam kalitesi ve psikolojik durumu göz önüne alınarak olguların takip ve tedavilerinin devam edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abrahám-Marin ML, Cortés-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clinical Experiment Ophthalmol.* 2007;245:651-655.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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;119:1417–1436.
3. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; Dec 1;15-19.
4. Ahmadieh H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol.* 2005;26:191-193.
5. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaisle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245: 941-948.
6. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machermer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993; 231:34-40.
7. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007;27: 133-140.
8. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 1980; 335-610.
9. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five year incidence and progression of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1997;104: 7-21.
10. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology.* 1992;99: 933-43.

11. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:352-354.
12. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45: 115-134.
13. Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr*.2006;18: 415-428.
14. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39: 367-374.
15. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, Alitalo K, Kroon ME, Kijlstra A, van Hinsbergh VW, Schlingemann RO. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999;155: 421-428.
16. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;552–558.
17. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32: 375-413.
18. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol*. 2000;130: 387-407.
19. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 1442-1447.
20. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2001;108: 1893-1900.
21. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for

neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355: 1432-1444.

22. Chader GJ. PEDF: Raising both hopes and questions in controlling angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98: 2122–2124.
23. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol.* 2006;90: 337-341.
24. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143: 510-512.
25. Ciulla TA, Regillo C, Desai A. A phase II, multi-center, randomized, controlled, masked study of the effects of squalamine lactate in combination with Visudyne in patients with subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2363.
26. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res.* 2001;49: 507-521.
27. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology.* 2007;114: 1574-1579.
28. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Sci.* 1994;35: 3974-3979.
29. Taylor HR, West S, Munoz B, et al: The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 99-104.
30. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2000;20: 244-250.
31. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1988;105: 25-29.

32. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mitra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26: 988-993.
33. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol* 1994; 9: 807-843.
34. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol* 2002;21: 33-49.
35. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:313-325.
36. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:439-444.
37. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol*. 1998;140:947-959.
38. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tammewar AM, Freeman WR. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:701-706.
39. Feiner L, Barr EE, Shui YB, Holekamp NM, Brantley MA Jr. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina*. 2006;26:882-888.
40. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:391-400.
41. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Molecular and Biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;237:1-30.
42. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
43. Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg*. 1987;206:374-383.

44. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.
45. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis The Rotterdam Study. *Am. J Epidemiology*. 1995;142: 404-409.
46. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:230-237.
47. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, othercardiovascular risk factors and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol*. 1998;116: 583-587.
48. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:432-438.
49. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
50. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
51. Klein R, Klein BEK, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: The relation age-related maculopathy to smoking. *Am. J Epidemiology* 1993;137: 190-200.
52. Delcourt C, Diaz JL, Panton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related macular degeneration, The POLA study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1031-5.
53. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G: Risk factor analysis for atrophic andexudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol*. 1992; 70:66-72.
54. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klanchnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26:279-284.

55. Jonas JB, Harder B, Spandau UH, Kamppeiter BA, Libondi T, Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:774-775.
56. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:462-468.
57. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;7:259-270.
58. Mones JM, Lopez MA, Prieto JA, Rodriguez JP. Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38:226-228.
59. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486–495.
60. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of a ge-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Sci*. 1995;36:182-191.
61. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:154-162.
62. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:68-67.
63. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1179-1185.
64. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:135-146.
65. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Sci*. 1996;37:855-868.
66. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.

67. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1176-1184.
68. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-1209.
69. 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;109:1242-1257.
70. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112:1035-1047.
71. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, Zografos L, Piguet B, Donati G, Lane AM, Birngruber R, van den Berg H, Strong A, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM, Gragoudas ES. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-1173.
72. Mulcahy MF, Benson AB III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:997-1005.
73. Nambu H, Nambu R. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. *IOVS* 2003.
74. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40:352-368.
75. Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 2007;42:95-100.
76. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106:1908-1914.

77. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:336-339.
78. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trials results. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;19:361–372.
79. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, Greene WL, Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:1048-1053.
80. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, Claesson-Welsh L, Janjić N. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem*. 1998;273:20556-20567.
81. 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.
82. Marshall J. The ageing retina: physiology or pathology. *Eye* 1997;1:282-295.
83. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan J, Sullivan EK, Robertson SM, Slakter JS, Sullins G, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:3-13.
84. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005;112:301-304144.
85. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*. 1999;106:2239-2247.
86. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:1-7.

87. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1109-1114.
88. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1253-1268.
89. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114.
90. Avila MP, Farah ME, Santos A, Kapran Z, Duprat JP, Woodward BW, Nau J. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 2009;29:157-69.
91. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:135-146.
92. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: Year 2 of the Pronto study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.
93. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:25-29.
94. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111:1-7.
95. Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol*. 1997;35:365-372.
96. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1307-1314.

- 97.** Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-560.
- 98.** Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
- 99.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-1431.
- 100.** Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, Blodi BA, Shapiro H, Ianchulev T. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age related macular degeneration in the 2 year ANCHOR study. *Retina.* 2010;30(9):1390-9.
- 101.** Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER study. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(3):315-324.
- 102.** Martin DF, Maquire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age related macular degeneration. *N Engl. J Med.* 2011;364 (20):1897-908.
- 103.** D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology.* 2003;110:2372-2383.
- 104.** Garcia CA, Quiroz-Mercado H, Uwaydat S. A phase I/II trial of intravenous squalamine lactate for treatment of choroidal neovascularization in age related macular degeneration (ARMD). *Invest Ophthalmol Sci.* 2004;45: 2362

TEŞEKKÜR

Başta tezimin her aŐamasında benden yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Remzi Avcı ve tez danışman hocam Prof.Dr.Âli Yücel'e, uzmanlık eğitiminim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Hikmet Özçetin, Prof. Dr. Öner GeliŐken, Prof.Dr. Ahmet Özmen, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Baykara, Doç. Dr. Berkant Kaderli, Yard. Doç. Özgür Yalçınbayır, Yard. Doç. Meral Yıldız ve Uzm. Dr. Berna Akova Budak' a saygı ve minnetlerimi sunarım. Eğitiminim esnasında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizİN tüm hemŐire ve personeline, beni her zaman destekleyen başta eşim Gökhan Zaim, annem, babam, Melih Yargıç ve Su Kayral'a sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kars'ta doğdum. İlkokulu Kars Gazi İlkokulunda okudum. Lise eğitimimi İstanbul Özel Kültür Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve Tıpta Uzmanlık Sınavında Türkiye 20.'si olarak Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimime başladım.