

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
SUBFOVEAL/JUKSTAFOVEAL KOROID  
NEOVASKÜLARİZASYONUNUN OPTİKAL KOHERENS  
TOMOGRAFİ REHBERLİĞİNDE FOTODİNAMİK TEDAVİSİ**

**Dr. Serkan KAHRAMAN**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Emin ÖZMERT**

**ANKARA  
2007**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Subfoveal / Jukstafoveal Koroid Neovaskülarizasyonunun optikal Kohorens Tomografi Rehberliğinde Fotodinamik Tedavisi başlıklı , Dr.Serkan Kahraman'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/10 /2007

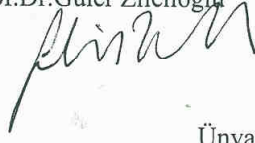
Ünvanı, Adı, Soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Güler Zilelioğlu



Ünvanı, adı, soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Emin Özmert



Ünvanı, adı, soyadı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Figen Batioğlu



## ÖNSÖZ

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD), 60 yaş üzerindeki kişilerde görme azalmasının başlıca nedenidir. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun neovasküler formu, tüm olguların %10'unu oluşturmasına rağmen, ileri derecede görme azalmasının büyük kısmından sorumludur. Fotodinamik tedavi (FDT) öncesi, ne yazık ki bu koroid neovasküler membranlarının özellikle subfoveal yerleşenlerine müdahale olanağı oldukça kısıtlı idi.

2000 yılında FDA onayının alınması ile beraber verteporfin ile yapılan FDT, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşan biçimde uygulanmaya başladı ve görme keskinliğinin mevcut düzeyinin korunmasında önemli katkılar sağladı.

Optikal Koherens Tomografi (OKT) rehberli FDT'nin etkinliğini araştırmak ve klasik protokolle mukayese etmek için yaptığım bu tez, FDT sonrası takip ve tekrar tedavi kararı verilmesi konusunda, OKT'nin öneminin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. OKT rehberliğinde yapılan FDT, tekrar tedavi sıklığını azaltacağı için, tedavinin maliyetini ve komplikasyon sıklığını da düşürecektir. Elde edilen sonuçların; ileride tedavi seçiminde ve yeni tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli rolü olacağını düşünmekteyim.

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Emin Özmert ile Sayın Prof.Dr.Figen Batioğlu'na yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

**Dr. Serkan KAHRAMAN**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanım .....	3
2.2. Anatomi ve Patogenez .....	3
2.2.1. Koriokapillaris .....	4
2.2.2. Bruch Membranı .....	4
2.2.3. Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli.....	5
2.2.4. Anjiogenez .....	6
2.3. Koroid Neovasküler Membranları .....	6
2.4. Semptomlar .....	7
2.5. Klinik Bulgular ve Tanı.....	7
2.5.1. Biomikroskopik Muayene .....	7
2.5.2. Floresein Anjiografi .....	8
2.5.2.1. Aşıkâr (Klasik) KNV .....	9
2.5.2.2. Gizli (Okkült) KNV .....	10
2.5.3. Flöresein Anjiografide Lezyon Yapısına Göre KNV Çeşitleri.....	11
2.5.4. İndosiyanın Yeşili Anjiografi .....	12
2.5.4.1. Klasik KNV .....	12
2.5.4.2. Gizli KNV .....	13
2.5.4.3. Polipoidal Koroidal Neovaskülarizasyon (Polipoidal Koroidal Vaskülopati) .....	14
2.5.4.4. Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP).....	15



2.5.5. Optik Koherens Tomografi .....	16
2.5.5.1. OKT'de KNV ve Eşlik Eden Bulguların Görünümü .....	17
2.6. Koroid Neovaskülarizasyonlarında Doğal Seyir .....	20
2.7. Koroid Neovaskülarizasyonunda Tedavi Seçenekleri .....	21
2.7.1. Laser Fotokoagülasyon Tedavisi .....	21
2.7.2. Radyasyon Tedavisi .....	21
2.7.3. Transpupiller Termoterapi .....	22
2.7.4. Cerrahi tedavi .....	22
2.7.5. Fotodinamik Tedavi .....	22
2.7.5.1. Etki Mekanizması .....	23
2.7.5.2. Fotodinamik Tedavinin Komplikasyonları .....	25
2.7.5.3. Fotodinamik Tedavinin Kontrendikasyonları .....	26
2.7.6. Tıbbi Tedavi .....	26
2.7.6.1. Antioksidanlar, Vitaminler ve Mineraller .....	26
2.7.6.2. İmmunmoderatörler .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>
3.1. Uygulama Tekniği .....	29
3.1.1. İlacın Hazırlanması .....	30
3.1.2. İlacın Sistemik Dolaşıma Verilmesi .....	31
3.1.3. Laser Spot Çapının Hesaplanması .....	32
3.1.4. Laserin Uygulaması .....	32
3.2. Hasta Seçme Kriterleri .....	33
3.3. Hastalarda Takip Yada Tekrar Tedavi Kararının Verilmesi .....	34
3.3.1. FA'de Sızıntının Değerlendirilmesi .....	34
3.3.2. FDT Sonrası OKT bulgularının Değerlendirilmesi .....	34
3.3.3. Takip Kararı .....	35
3.3.4. Tekrar Tedavi Kararı .....	36
3.3.5. FDT Sonrası OKT Değişikliklerinin Evrelemesine İlişkin Kliniğimiz Olgulardan Örnekler .....	36
3.4. İstatistiksel Analizler .....	39

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>58</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>59</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>62</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>65</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>YBMD</b>	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
<b>FDT</b>	: Fotodinamik Tedavi
<b>KNV</b>	: Koroid Neovaskülarizasyonu
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>PED</b>	: Pigment Epitel Dekolmanı
<b>FA</b>	: Flöresein Anjiografi
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>ISYA</b>	: İndosiyanin Yeşili Anjiografi
<b>MPS</b>	: Macular Photocoagulation Study Group
<b>DA</b>	: Disk Alanı
<b>FAZ</b>	: Foveal Avasküler Zon
<b>TTT</b>	: Transpupiller Termoterapi
<b>TAP</b>	: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group
<b>VİP</b>	: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group
<b>VİM</b>	: Verteporfin In Minimally Classic CNV
<b>RAP</b>	: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
<b>İRİN</b>	: İntraretinal Neovaskülarizasyon
<b>VYA</b>	: Vücut Yüzey Alanı
<b>AREDS</b>	: Age-Related Eye Disease Study Research Group
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 2.1.</b> Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovasküler membranının fundus görüntüsü .....	8
<b>Şekil 2.2a.</b> Klasik KNV'nun renkli fundus fotoğrafı, .....	9
<b>Şekil 2.2b</b> Klasik KNV' nun FA görünümü .....	9
<b>Şekil 2.3.</b> Fibrovasküler PED' ninin erken ve geç faz FA görünümü. ....	10
<b>Şekil 2.4.</b> Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntıya ait erken ve geç faz FA görünümü . ....	11
<b>Şekil 2.5.</b> Lezyon yapısına göre KNV çeşitleri .....	12
<b>Şekil 2.6.</b> Gizli KNV' nin erken ve geç dönem FA ve ISYA görünümleri .....	13
<b>Şekil 2.7.</b> Maküler tip Polipoidal Koroidal Neovaskülarizasyona ait FA ve ISYA görünümü .....	14
<b>Şekil 2.8.</b> Evre 1 Retinal Anjiomatöz Proliferasyona ait FA ve ISYA görünümü .....	15
<b>Şekil 2.9.</b> Subfoveal KNV'nun OKT' deki görünümü .....	17
<b>Şekil 2.10.</b> Fibrovasküler PED' in OKT görünümü .....	18
<b>Şekil 2.11.</b> Aktif KNV' na bağlı subretinal ve intraretinal sıvının OKT'deki görünümü .....	19
<b>Şekil 2.12.</b> OKT' de KNV' nun diskiform skar aşamasına ait görünüm .....	20
<b>Şekil 2.13.</b> FDT' nin etki mekanizması .....	24
<b>Şekil 2.13a.</b> Sarı küre: LDL, Yeşil küre: Verteporfin, .....	24
<b>Şekil 2.13b.</b> LDL-Verteporfin Bileşiği,.....	24
<b>Şekil 2.13c.</b> Bu bileşiğin selektif olarak neovasküler dokuda tutulumu,.....	24
<b>Şekil 2.13d.</b> İlacın, 689 nm dalga boyunda laser ile aktivasyonu, .....	24

<b>Şekil 2.13e.</b>	Neovasküler dokunun tıkanması .....	24
<b>Şekil 3.1.</b>	FDT' de ilaç hazırlanmasında kullanılan Vücut Yüzey Alanı ve Dozaj Cetveli .....	30
<b>Şekil 3.2.</b>	Visudyne Flakonu .....	30
<b>Şekil 3.3.</b>	Visudyne İnfüzyon Seti, ilacın hazırlanması ve infüzyonu .....	31
<b>Şekil 3.4.</b>	FDT' de laser spot çapının belirlenmesi .....	32
<b>Şekil 3.5.</b>	FDT' de kullanılan laser biomikroskopu, anjiyografi görüntüsünün bulunduğu monitör ve laser parametreleri .....	33
<b>Şekil 3.6.</b>	Evre I: Retina içi/altı sıvının arttığı akut inflamatuvar dönem .....	36
<b>Şekil 3.7.</b>	Evre II: Koroid hipoperfüzyonu ile birlikte retina içi/altı sıvının emiliminin gerçekleştiği evre .....	36
<b>Şekil 3.8.</b>	Evre IIIa: OKT' de retinal sıvı fibrozisten daha fazla ve FA'de sızıntı artışı .....	37
<b>Şekil 3.9.</b>	Evre IIIb: OKT ve FA'de fibrotik değişimler daha ön planda .....	37
<b>Şekil 3.10.</b>	Evre IV: RPE disfonksiyonuna bağlı kistoid makula ödemi ile birlikte subretinal fibrozisin artışı .....	38
<b>Şekil 3.11.</b>	Evre V: Retinal atrofi ile birlikte subretinal fibrozis .....	38
<b>Şekil 4.1.</b>	FA' deki KNV' ların başlangıç lezyon karakterlerinin dağılımı .....	40
<b>Şekil 4.2.</b>	Fotodinamik Tedavi sayısının aylara göre dağılımı .....	48

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 3.1.</b> Fotodinamik tedavi algoritmi.....	39
<b>Tablo 4.1.</b> KNV' ların lokalizasyonlarına göre dağılımı .....	41
<b>Tablo 4.2.</b> Tedavi gruplarının demografik özellikleri ve ortalama başlangıç görme keskinliği, ortalama başlangıç lezyon büyüklüğü.....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Başlangıç ve takip görme keskinliklerinin lezyon karakterlerine göre dağılımı .....	43
<b>Tablo 4.4.</b> Birinci yıl sonunda görme keskinliğindeki değişimlerin dağılımı.....	44
<b>Tablo 4.5.</b> Tedavi başarısının demografik özellikler, başlangıç GK, lezyon boyutu ve lokalizasyonu ile ilişkisi .....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Lezyon boyutuna göre tedavi başarısının gruplara göre dağılımı .....	46
<b>Tablo 4.7.</b> Tedavi öncesi ve takiplerde OKT ile ölçülen makula kalınlığının lezyon gruplarına göre dağılımı .....	47
<b>Tablo 4.8.</b> Tekrar tedavi gerektirmeyen grubun ortalama makula kalınlığı ile tekrar tedavi edilenlerin aynı zaman dilimindeki ortalama makula kalınlıkları .....	47
<b>Tablo 4.9.</b> Fotodinamik Tedavi sayısı ve yıllık tedavi ortalamasının lezyon tiplerine göre dağılımı .....	48
<b>Tablo 4.10.</b> Fotodinamik Tedavi sırasında ve sonrasında görülen yan etki ve komplikasyonlar .....	49
<b>Tablo 4.11.</b> Çalışmamızdaki ve TAP ile VIP çalışmasındaki yan etki ve komplikasyonların karşılaştırılması .....	49

# 1. GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlarından beri ortalama insan ömrünün uzaması ile birlikte yaşa bağlı dejeneratif hastalıklar ön plana geçmeye başlamıştır. Bu hastalıklardan biri olan YBMD, gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde 65 yaş ve üzerinde körlüğün önde gelen nedenlerindedir (1).

İlk kez 1885 yılında Otto Haab tarafından tanımlanan YBMD; drusen, pigment epitel atrofisi, primer koroidal sklerozis, subretinal neovaskülarizasyon ve diskiform skarlarla karakterizedir (2).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu; Retina Pigment Epiteli, Bruch Membranı ve koriokapillaris tutan, sıklıkla bilateral, ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır (3,4). Prevalansı yaş ile orantılı olarak artmakta olup; 50-65 yaş grubunda %2, 65-74 yaşları arasında %11, 75 ve üzeri yaş grubunda ise %28'e yükselmektedir (5,6). Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, atrofik (kuru) tip ve eksudatif (yaş, neovasküler) tip olmak üzere başlıca iki çeşittir. Olguların ancak %10' unu oluşturmasına rağmen, YBMD' ndan kaynaklanan körlüklerin büyük kısmını eksudatif tip oluşturur.

Görme azalması kuru tipte RPE atrofisi ve santral areolar atrofi; yaş tipte ise koroid neovaskülarizasyonu ve komplikasyonları (RPE yırtığı, kanama, seröz makula dekolmanı, sert eksuda birikintileri, skar) sonucu oluşur (2).

Günümüzde YBMD' nun etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli yöntemler denenmesine rağmen hala etkin bir tedavisi bulunamamıştır (7). Fakat Verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavinin, YBMD' na ikincil olarak gelişen subfoveal KNV' u bulunan seçilmiş hastalarda, orta ve ciddi düzeyde görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir (8).

Makula altındaki koroidal neovasküler membranların yerleşimi, büyüklüğü ve flöresein anjiyografideki özellikleri prognoz ve tedavi alternatifleri açısından son derece önemlidir (9).

Bu çalışmanın amacı:

- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu oluşan subfoveal koroid neovasküler membranların, standart tedavi protokolü kullanarak, verteporfin ile fotodinamik tedavisi,
- Tekrar tedavi kararına, rutin 3 ayda bir yerine OKT bulgularına göre karar vermek
- Bu şekilde tedavi ve takip edilen olguların bir yıllık tedavi sonuçlarının, TAP ve VIP tedavi sonuçları ile karşılaştırılması, böylece:
  - \* Membranı kapatmak için gerekli olan tedavi sayısının,
  - \* Görme sonuçlarının,
  - \* Komplikasyon oranlarının irdelenmesi
- Sonuç olarak tekrar tedavi sayısının azaltılmasıyla, hem maliyet hem de komplikasyon oranının azaltılabilmesidir.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım**

Koroid neovaskülarizasyonu, Bruch Membranındaki bir defekt sonucu koroid ile RPE veya RPE ile duyu retina arasında gelişen yeni damar oluşumudur. Muayenede; retinanın derin katlarında yerleşmiş, üzerindeki duyu retinada kalınlaşma ve dekolman olan, gri-yeşilimsi kabarıklık olarak izlenir.

Günümüzde YBMD sınıflaması basite indirgenmeye çalışılmış, kuru ve yaş tip olarak iki ana grupta toplanmıştır. Kuru tip; drusen ve coğrafik atrofi, fokal hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon alanları, coğrafik olmayan atrofi alanları gibi RPE değişikliklerini kapsamaktadır ve yaş forma dönüşebilme özelliği vardır. Yaş tipin temel özelliği koroidal neovasküler membran gelişimi olup, retina altında yeni kan damarlarının büyümesi sonucu sıvı, kan ve lipid sızıntısıyla ortaya çıkan patolojik bir olaydır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastaların çoğunluğu atrofik formula yavaş bir gelişme gösterirken, olguların %10'unda gelişen KNV hızlı bir görme kaybına yol açmakta ve makula dejeneresansına bağlı körlüklerin %90'ından sorumlu olmaktadır (10,11).

### **2.2.Anatomi ve Patogenez**

Yaşlama ile birlikte sklera, koriokapillaris, Bruch Membranı, retina ve RPE'inde oluşan hasarlar anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Patogenezi tam olarak bilinmemekte beraber şu alt başlıklar altında incelenebilir.

- \* Koroidal hemodinamik değişiklikler
- \* Bruch Membranındaki hidrodinamik değişiklikler
- \* Retina Pigment Epitelinin hücresele çoğalma kapasitesini kaybetmesi
- \* Anjiogenezi etkileyen faktörler

### **2.2.1.Koriokapillaris**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patogenezini açıklayabilmek için öne sürülen hemodinamik model hipotezinde koriokapillaris değişiklikleri önemli rol oynar. Bu hipotezde; yaşlanmayla birlikte sklera, Bruch Membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonu, olayı başlatan tetik mekanizma olarak görölmektedir. Lipoid infiltrasyon sonucu, koroidal damarlardaki kan akımına karşı artmış bir direnç oluşur. Buna bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında düşme ve koriokapillarisin intravasküler basıncında azalma gelişir. Koroid perfüzyonunun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek RPE' nin dejenerasyonuna yol açar. Azalmış koriokapillaris basıncı ise, RPE' den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte; Bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırarak, drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Işık etkisi, antioksidan yetmezliği, hipertansiyon etkisi ile koroidal damarlarında oluşan hyalinizasyon, intimal kalınlaşma ve oklüzyonlar da olayın hızlanmasında rol oynayabilir (12,13).

### **2.2.2.Bruch Membranı**

Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri, RPE' i üzerine döküldükten sonra fagosite edilir. Daha sonra lizozomal enzimler aracılığı ile metabolize edilerek Bruch Membranına doğru atılır ve koriokapillaris

aracılığı ile temizlenir. Bu kademelerden birinde meydana gelen aksaklık, hücre artıklarının giderek artan miktarda membran üzerinde birikimine neden olmaktadır (14).

Bruch Membranında oluşan yapısal değişiklikler ve birikintiler, membranın immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmaktadır. Bu bölgeye makrofajların göçü ile birikintiler bir yandan temizlenmeye çalışılırken, bir yandan da salgıladıkları enzimler civar doku hasarını artırmaktadır. Patolojik olaylar, bölgeye yeni damar yapılarının göç etmesini stimüle etmekte, hastalığı daha ağır bir form olan eksudatif şekle dönüştürmektedir (15).

### **2.2.3.Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli**

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları, RPE tarafından fagosite edilip metabolize edildikten sonra koriokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Fakat RPE' inde mitoz olmaz ve yaşlanma ile birlikte hücrelerin sayısında azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak kalan hücreler üzerindeki metabolik yük artmakta ve zamanla artık materyaller tam olarak metabolize edilemediğinden hücre sitoplazmasında birikmektedir (16).

Retina Pigment Epitelinde biriken bu fagozomal partiküller lipofüksin granülleri olarak adlandırılmakta ve miktarı yaşla artmaktadır (17). Hücrelerde lipofüksin miktarının artması, hücre sitoplazmasını daraltarak metabolizmayı bozmakta ve hatta hücrenin ölümüne yol açmaktadır (18). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezler de bu bulgulara dayanmaktadır.

#### **2.2.4.Anjiogenez**

Büyüme faktörleri ile ilgili çalışmalar olayın mekanizması hakkında bilgilerimizin artmasına önemli katkıda bulunmuştur. Koroid neovaskülarizasyonlarının, anjiogenezisi uyaran ve inhibe eden faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (19).

Yaşlanma ile birlikte retinanın dış katlarında ve koriokapillariste, hipertansiyon ve arterioskleroz nedeni ile yoğun bir iskemi oluşmakta ve bu da anjiogenezisi uyaran büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır. Özellikle Vasküler Endotelyal Growth Faktörün (VEGF) etkisi ile uyarılan yeni damar yapıları, iskemik bölgeye doğru ya zaten hastalık nedeni ile var olan Bruch Membran hasarını kullanarak veya ilerleyen endotelin litik etkisinden faydalanarak Bruch Membranını geçer ve subretinal bölgeye yayılır. Daha sonra bu vasküler yapıların etrafında Transforming Growth Faktör B, Platelet Derived Growth Faktör etkisi ile fibrogial bir çatı oluşmaktadır (20).

#### **2.3.Koroid Neovasküler Membranları**

Koroid neovaskülarizasyonu; koroid kaynaklı anormal kan damarlarının, Bruch Membranını geçerek nörosensoryel retina altına ve içerisine uzanmasıdır. Bu anormal yeni damar yapıları, ya hemoraji veya eksudasyon gibi ikincil etkileri ile yada skar dokusu oluşumu ile görme azalmasına yol açmaktadır.

Koroid neovaskülarizasyonunun hücresel çatısının RPE, endotel hücreleri, myofibroblastlar, eritrositler, glial hücreler, fotoreseptör hücreleri ve makrofajlardan oluştuğu; ekstraselüler matriksde ise kollajen ve fibrinin ana yapı taşları olduğu tespit edilmiştir (21).

Koroid neovaskularizasyonlarının incelenmesi esnasında, ilk dikkati çeken bulgu Bruch Membranında izlenen çatlaklar olmuştur. Önceleri pek fazla önem verilmeyen bu bulgunun, daha sonra yapılan çalışmalarda olayın etyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör olduğu görülmüştür (22).

## **2.4.Semptomlar**

Hastalar sıklıkla bulanık görme ve metamorfopsiden (çarpık görme), yakınırılar. Ayrıca santral skotom, mikropsi, görme azlığı, kontrast duyarlılık değişiklikleri de önemli semptomlardır. Görme yakınmaları; makuladaki subretinal veya intraretinal sıvı, kanama ve neovasküler dokudan kaynaklanır (23).

Bulanık ve çarpık görme submakuler sıvının en sık ve en erken bulguları olup, daha çok yakın görme testleri ile ortaya çıkarılabilir. Bu nedenle hasta takibinde Amsler Grid testi önerilmiştir (24).

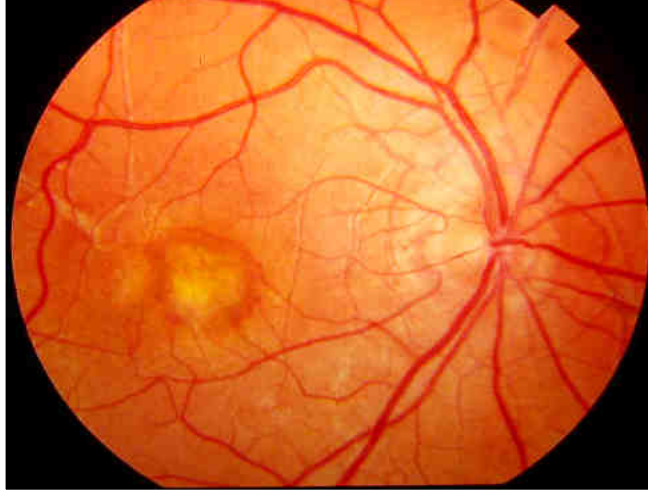
## **2.5.Klinik Bulgular ve Tanı**

Koroid neovaskularizasyonunun tanısı; biomikroskopik muayene, FA, OKT ve gerekli olgularda İSYA çekilerek konulur.

### **2.5.1.Biomikroskopik Muayene**

Koroid neovaskularizasyonu; makulada plak benzeri membran veya gri, sarı-yeşilimsi sınırları belirgin ve yüzeyden kabarık renk değişikliği şeklinde görülür (Şekil 2.1). Koroid neovaskularizasyonu ile beraber, retina içi veya retina altı lipid eksudasyonu, RPE dekolman ve yırtıkları, duyu retinanın kistik değişiklikleri, intraretinal ve/veya subretinal

kanama olabilir. Bazen kanama KNV'nunun varlığını gizleyecek kadar yoğun olabilir (25).



**Şekil 2.1.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna İkincil Gelişen Koroid Neovasküler Membranının Fundus Görüntüsü

Devam eden eksudasyon, kanama, RPE hücre hiperplazisinin yanısıra fibroblast ve inflamatuvar hücre invazyonu ile makulada fibrovasküler diskiform skar gelişebilir. Bu patoloji hastalığın son aşamasıdır (25).

### **2.5.2.Flöresein Anjiografi**

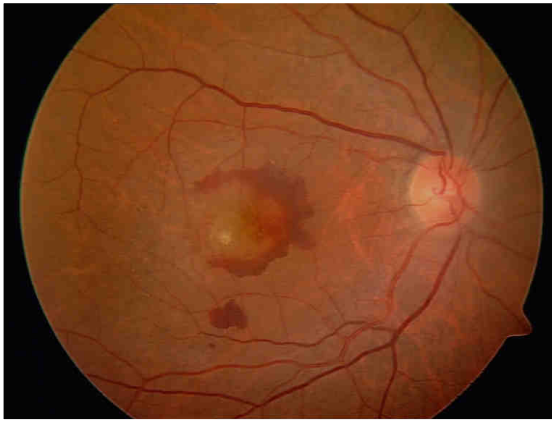
Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda görülebilen anjiografik değişiklikler esas olarak 2 gruba ayrılabilir: Flöresansın artışı (hiperflöresans); Pigment epiteli pencere defekti, sızıntı, göllenme veya boyanmaya bağlı olabilir. Flöresansın azalması (hipoflöresans); intraretinal, subretinal veya subpigment epitelyal hemoraji, pigment proliferasyonu veya lipid sızıntısı ile ortaya çıkabilir (26).

Koroid neovaskülarizasyonundan şüphe edildiğinde ilk başvurulacak tanı aracı FA'dir. Flöresein Anjiografi ile lezyonun foveaya göre yerleşimi, lezyon özelliği ve derinliği, lezyonun toplam büyüklüğü, KNV' nunun toplam büyüklüğü, klasik komponentin büyüklüğü tespit edilebilir.

Koroid neovaskülarizasyonu, FA'de farklı şekillerde izlenebilir:

### 2.5.2.1.Aşıkar (Klasik) KNV

Aşıkar KNV; Bruch Membranındaki bir çatlaktan subretinal alana geçen koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiogramın erken fazında sınırları son derece belirgin, komşu dokulardan ayırt edilebilen parlak hiperflöresans verir. Çoğunlukla dantela veya tekerlek şeklinde görüntülenir. Yeni damarların sıkı endotel bağlantıları bulunmadığı için, anjiogram ilerledikçe boya damar dışına çıkar ve flöresansın parlaklığı giderek artarken, sınırları belirsizleşir. Bu durum sızıntı veya boya kaçağı olarak adlandırılır ve aktif yeni damarların en önemli bulgusudur (Şekil 2.2 a,b) (2,27).



**Şekil 2.2a.** Klasik KNV'nun Renkli Fundus Fotoğrafı



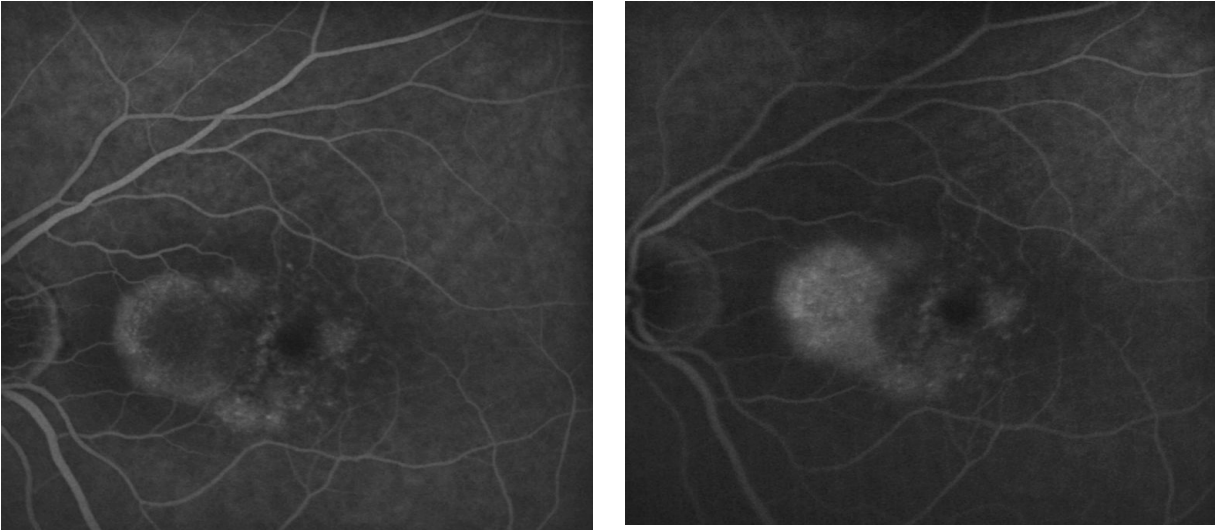
**Şekil 2.2b.** Klasik KNV' nun FA Görünümü: Dantela şeklinde hiperflöresans ve kanamaya ait hipoflöresan alanlar

### 2.5.2.2.Gizli (Okkült) KNV

Makuler Fotokoagülasyon çalışma grubu FA'de iki farklı gizli KNV paterni tanımlamıştır. Bunlar, fibrovasküler PED ve kaynağı belirsiz geç sızıntıdır (28):

#### 2.5.2.2.a.Fibrovasküler PED

Biomikroskopide, Retina Pigment Epitelinin düzensiz kabarıklığı şeklinde görülür. Flöresein, enjeksiyondan 1-2 dakika sonra granüler tarzda belirir; flöresans giderek artar ancak klasik KNV'nun parlaklığına ulaşamaz: PED alanının sınırları belirgin olup, anjiografinin ileri safhalarında bu sınır değişmez. PED' de homojen hiperflöresans mevcut olup, KNV bölgesinde düzensizlik veya çentiklenme görülür. Geç safhalarda KNV' ye ait sızıntı oluşur. (28) (Şekil 2.3).

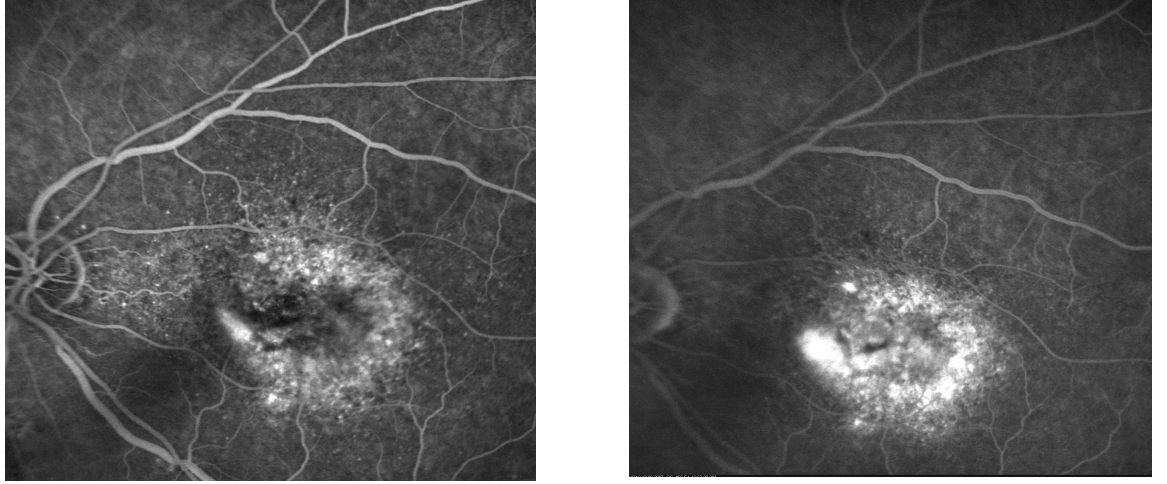


**Şekil 2.3.** Fibrovasküler PED' ninin Erken ve Geç Faz FA Görünümü



### 2.5.2.2.b.Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntı

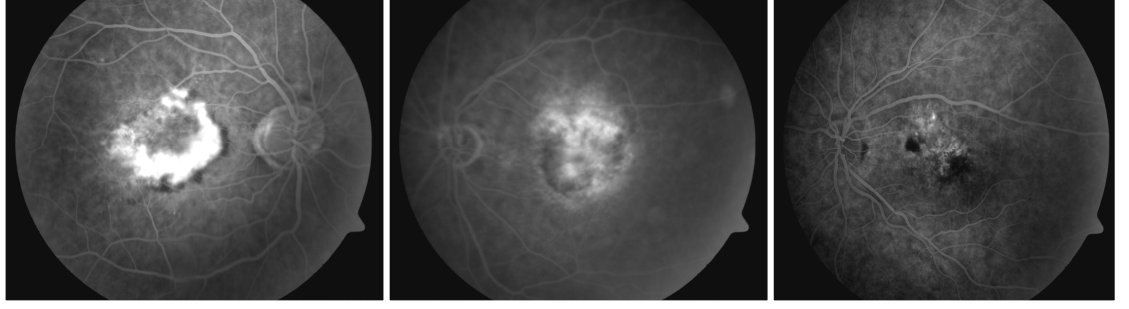
Lekelenme Őeklindeki hiperflöresans, boyanın verilmesinden ancak 2-5 dakika sonra görölmeye başlar. Erken fazda bu sızıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görölmez. Geç fazda boya üzerinde yer alan subretinal alanda göllenme olur (28) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntıya ait Erken ve Geç Faz FA Görünümü

### 2.5.3. Flöresein Anjiografide Lezyon Yapısına Göre KNV Çeşitleri

Maküler lezyonun %50'sine eŐit yada daha büyük klasik KNV komponenti bulunduruyorsa klasik ağırlıklı membran, lezyon alanının %50'sinden daha küçük klasik komponent içeriyorsa minimal klasik membran, hiç klasik özellik içermiyorsa gizli membran adını alır (8) (Şekil 2.5).



Baskın Klasik

Minimal Klasik

Gizli

**Şekil 2.5.** Lezyon Yapısına Göre KNV Çeşitleri

#### **2.5.4.İndosiyanın Yeşili Anjiografi**

Flöresein Anjiografide flöresans; melanin pigmenti, kan ve eksuda tarafından bloke edilir. Flöresein koriokapillerden sızarak retina altında yaygın hiperflöresans oluşturur. Flöresein flöresansının ISYA'ye göre daha fazla olması nedeniyle, aşikar KNV'ları flöresein anjiografide daha iyi görülür. Retina altı patolojileri ve koroid, flöresein anjiografi esnasında izlenmez (29).

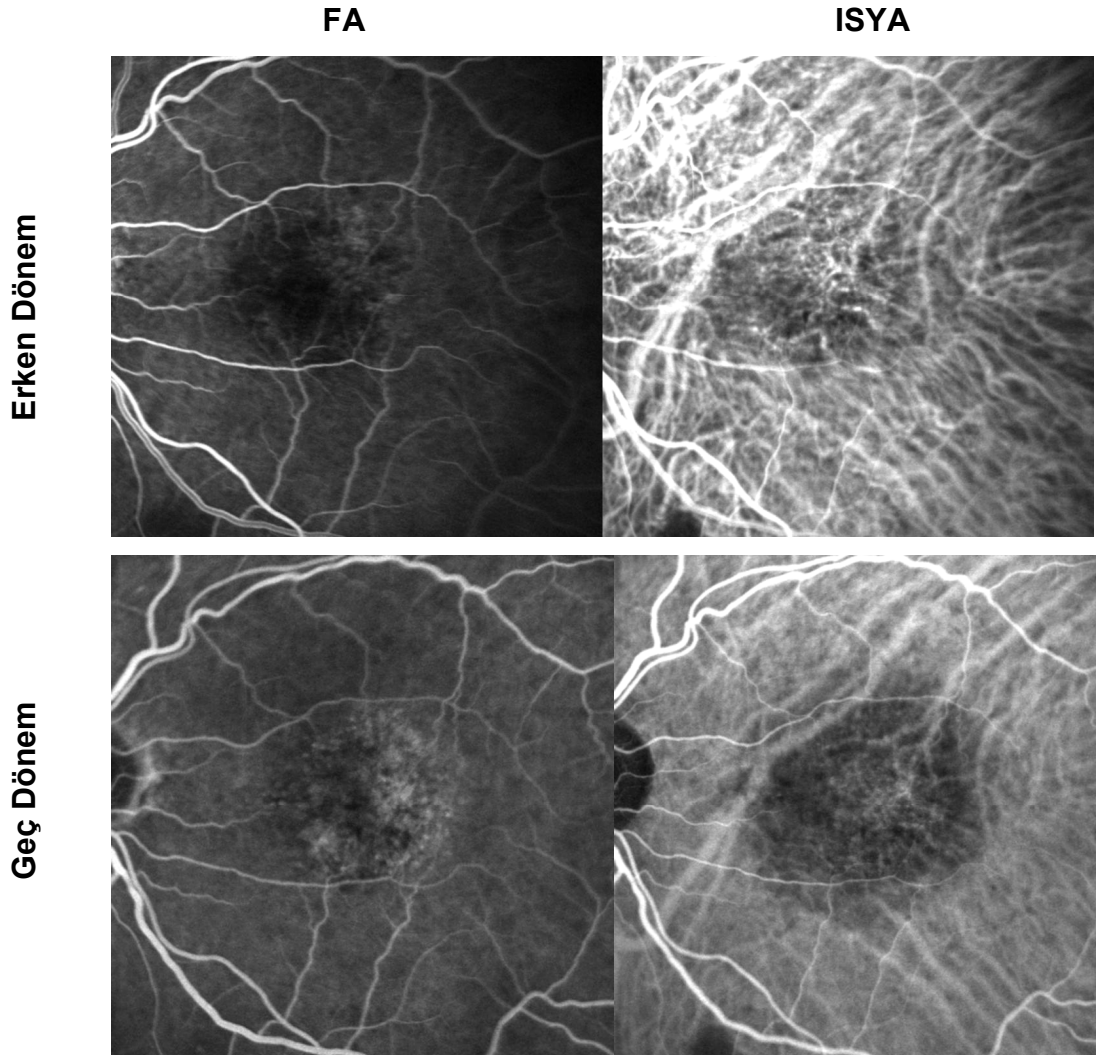
İndosiyanın boyası %98 oranında proteine bağlanarak koriokapillerden çok yavaş olarak sızar, yüksek oranda serum proteinine bağlanabilmesi nedeniyle de flöreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalabilir. Bu özellikleri ISYA'yi; fundusun derin katlarının, koroid damarlarının incelenmesinde ve özellikle de gizli KNV'larının saptanmasında daha etkili kılar (29).

##### **2.5.4.1.Klasik KNV**

Erken fazda FA'deki gibi iyi sınırlı bir damar ağı şeklinde görülür, ancak daha az hiperflöresandır (30).

#### 2.5.4.2.Gizli KNV

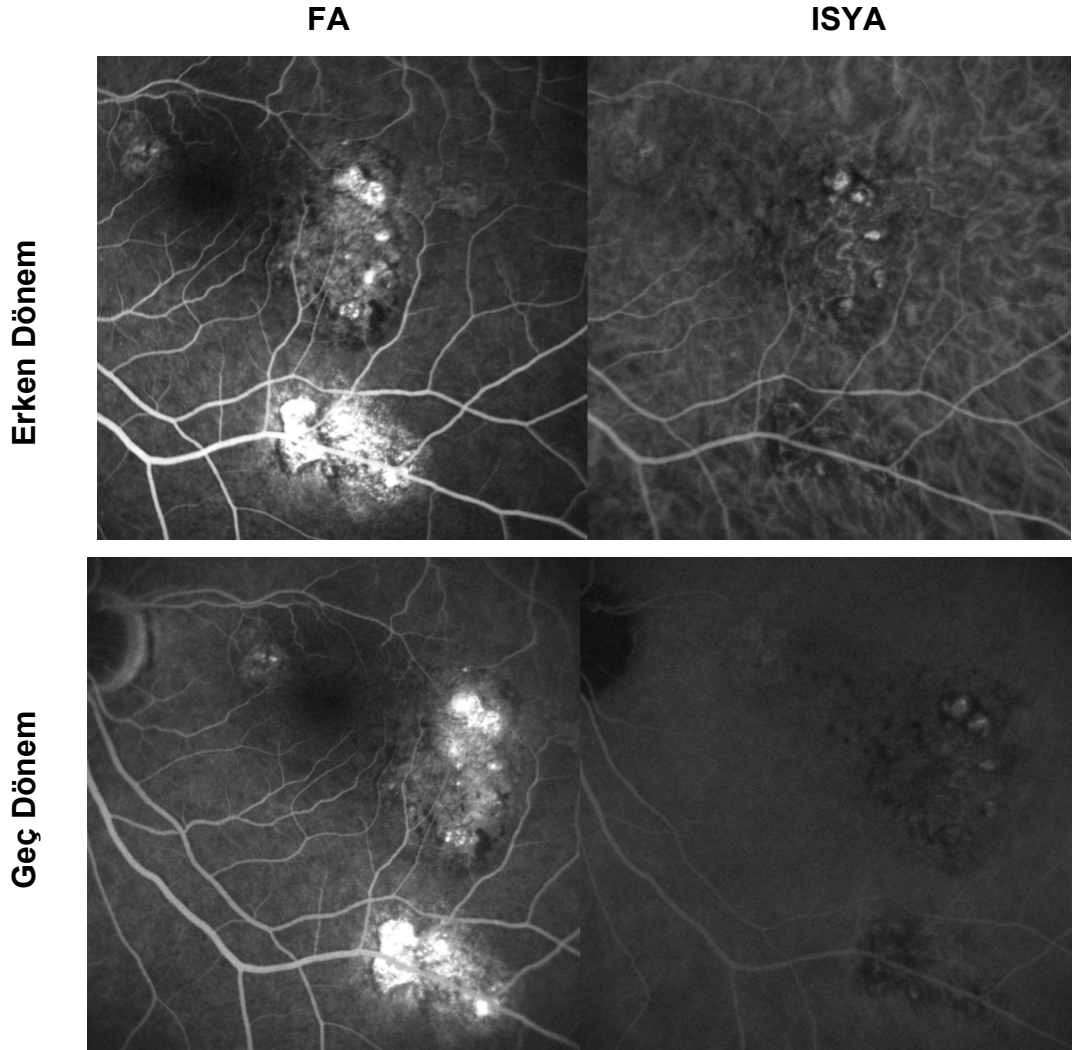
Gizli koroid neovaskülarizasyonları, ISYA' nin erken fazında sınırları belirgin damar ağları olarak görülebilir. Olguların büyük kısmında geç fazda geniş hiperflöresan plaklar veya "hot spot" lar saptanır (Şekil 2.6). Bu "hot spot" lar yoğun hiperflöresans gösteren fokal alanlar şeklinde olup, polipoidal koroidal neovaskülopati veya retinal anjiomatöz proliferasyonlara bağlı olabilir (30).



Şekil 2.6. Gizli KNV'nin Erken ve Geç Dönem FA ve ISYA Görünümleri

### 2.5.4.3. Polipoidal Koroidal Neovaskularizasyon (Polipoidal Koroidal Vaskülopati):

Esas patoloji anevrizmal genişlemelerle sonlanan dilate koroidal damarlardır. Bu polipoidal yapılardan gelişen sızıntı ile pigment epiteli ve sensoryal retinanın tekrarlayan seröz ve hemorajik dekolmanları gelişmektedir. Daha çok peripapiller bölgede yerleşirler ve FA'de nadir olarak görülebilirler. İndosiyanin Yeşili Anjiografi'de, erken fazda parlak hiperflöresan odaklar şeklinde izlenir. Geç fazda polipoidal lezyonun merkezinde bazen solma görülürken, genellikle etrafındaki koroidal stroma boyanır ve aktif bölümlerdeki flöresans artar (Şekil 2.7) (31,32).

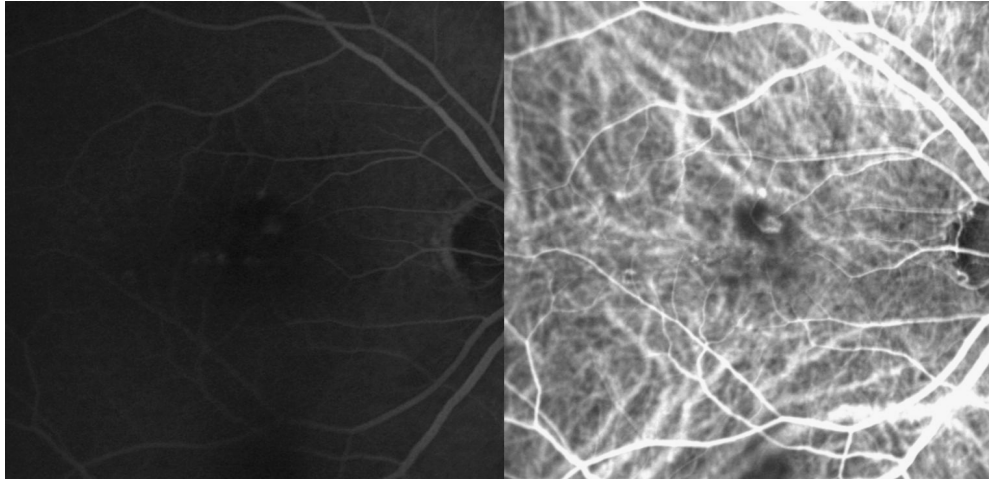


**Şekil 2.7.** Maküler Tip Polipoidal Koroidal Neovaskularizasyona ait FA ve ISYA Görünümü

#### 2.5.4.4.Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP)

Yaş tip YBMD'nun bir alt grubu olup, neovasküler yapı ilkönce retina içerisinde gelişir. Daha sonra subretinal sahaya ilerleyerek genişlemiş retina damarları, hemorajiler ve eksudalar ortaya çıkar. Retina damarları bu neovasküler yapı ile birleştiğinde retina-retinal anastomoz oluşur. Paramakuler yerleşimli derin kapiller ağdan kaynaklanan intraretinal neovaskülarizasyon, RAP'un ilk bulgusu olup Evre-I intraretinal neovaskülarizasyon (İRN) olarak bilinir. ISYA'de parlak hiperflöresan bir odak şeklinde görülür; bu nokta, geç fazda sızıntıya bağlı olarak genişler (Şekil 2.8) (33).

Intraretinal neovaskülarizasyon, fotoreseptör tabakasının arkasına yani subretinal alana doğru geçtiğinde, Evre-2 subretinal neovaskülarizasyon (SRN) olarak tanımlanır; vaskülarize pigment epitel dekolmanı gelişimi ise Evre-3 RAP olarak bilinir. Pigment epitel dekolmanının seröz komponenti hipoflöresan olarak kalırken, vasküler komponent ise hiperflöresans gösterir. Retinal ve koroidal neovasküler yapılar arasındaki bağlantı sonucu retina-koroidal anastomoz görülebilir (33).



**Şekil 2.8.** Evre-1 Retinal Anjiomatöz Proliferasyona ait FA ve ISYA Görünümü

### 2.5.5.Optik Koherens Tomografi

Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan OKT, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Optik Koherens Tomografi 'de ışık kaynağından gönderilen ışınlar ikiye ayrılarak biri referans aynasına, diğeri ise oküler yapılaraya gider. Oküler yapılardan yansıyan ışık ile referans ışık arasındaki zamansal fark ölçülür ve dokuların tomografik kesitleri oluşturulur. Bu yöntemle dokuların yansıtma özelliklerine göre elde edilen gri skala görüntüleri, bilgisayar programı ile renkli OKT görüntülerine dönüştürülür. Renklendirme sonucu, gri skalada beyaz görünen retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtma özelliğine sahip dokular sarı-kırmızı, fotoreseptör tabakası gibi orta derecede yansıtma özelliğine sahip dokular mavi, vitreus gibi düşük yansıtma özelliğine sahip dokular ise lacivert-siyah olarak görüntülenir (34).

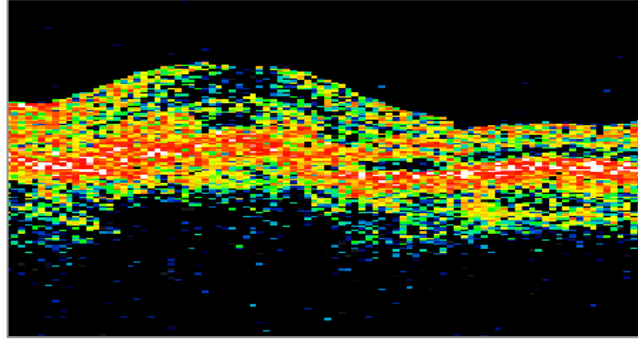
Normal bir OKT'de sinir lifleri tabakası ve dış fleksiform tabaka ışığı kuvvetli bir şekilde yansıtarak yeşil-kırmızı renkte görülür. Retinanın arka sınırı ise, yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli geniş bir bant ile temsil edilen retina pigment epiteli-koriokapillaris kompleksidir. Bu iki tabaka birbirine çok yakın olduğundan, OKT'de ayrı ayrı izlenmezler. Bu kırmızı bandın hemen üzerinde düşük yansıtıcılıkta fotoreseptör tabakası bulunur. Bununla birlikte üzerinde nörosensoryel retinanın orta ve düşük yansıtıcılıktaki diğer tabakaları bulunur (34).

Optik Koherens Tomografi, bir çok retina hastalığının teşhisinde, tedavi ve takibinde önemli yere sahiptir. Tekrarlanabilir olması, retina tabakaları hakkında ayrıntılı morfolojik bilgi sağlaması, retina kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılmasına olanak sağlaması gibi avantajları vardır (35,36).

### 2.5.5.1.OKT'de KNV ve Eşlik Eden Diğer Bulguların Görünümü

#### 2.5.5.1.a.Koroid Neovaskülarizasyonu

Yüksek yansıtıcı retina pigment epiteli-koriokapillaris bandının, lokalize kalınlaşması ve sensorial retinaya doğru parlak kırmızı fusiform genişlemesi olarak görülür (34) (Şekil 2.9)



**Şekil 2.9.** Subfoveal KNV'nun OKT' deki Görünümü

#### 2.5.5.1.b.Drusen

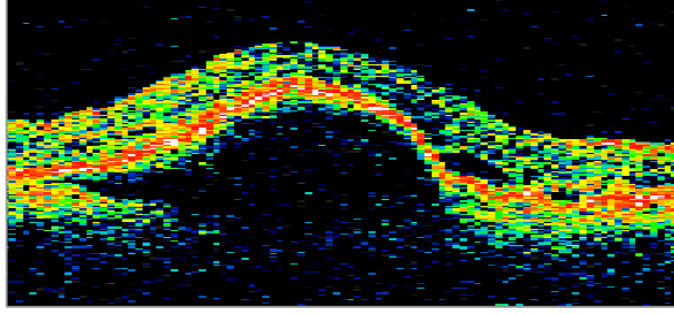
Koriokapillaris-RPE kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde izlenir (35,37).

#### 2.5.5.1.c.Pigment Epitel Dekolmanı

Optik Koherens Tomografide, RPE'nin yüksek ve geniş tabanlı, lokalize elevasyonu olarak izlenir. Altında bulunan sıvı bulanık veya hemorajik ise, kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur (37).

#### **2.5.5.1.d.Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı**

Seröz PED'nına göre daha küçük RPE'i elevasyonuna neden olur. Fibrovasküler proliferasyon nedeniyle dekole RPE'i altındaki boşlukta orta derecede yansımalar bulunur (37) (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Fibrovasküler PED' in OKT Görünümü

#### **2.5.5.1.e.Hemorajik Pigment Epitel Dekolmanı**

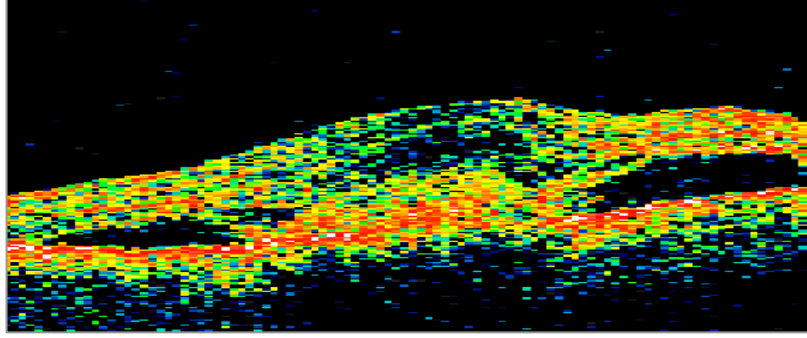
Dekole bölgedeki RPE'i altında kalan boşluğun, RPE'ne yakın bölgesi kanın etkisi ile orta derecede yansıtmaya neden olur. Bunun da altında mutlak hiporeflektans boşluk vardır (37).

#### **2.5.5.1.f.Retina İçi-Altı Sıvı Birikimi**

Optik Koherens Tomografi, hem sıvı birikiminin retinanın hangi tabakasında olduğunu gösterir, hem de sıvının miktarı ve karakteri hakkında önemli bilgiler verir. Retina kalınlık ölçümleri ile biriken sıvının kantitatif değerlendirmesini de yapmak mümkündür. Retina içi sıvı birikimleri kistik veya diffüz tipte olabilir (36).



Retina altı sıvı birikimleri, OKT'de retinanın alt sınırı ile RPE'î arasında hiporeflektans özellikte, iyi sınırlı boşluk şeklinde izlenir. Genellikle KNV' nun aktif olduğunu gösteren retina altı sıvı birikimleri, bir çok hastada sadece OKT ile tespit edilebilir (36) (Şekil 2.11).



**Şekil 2.11.** Aktif KNV' na Bağlı Subretinal ve İntraretinal Sıvının OKT Görünümü

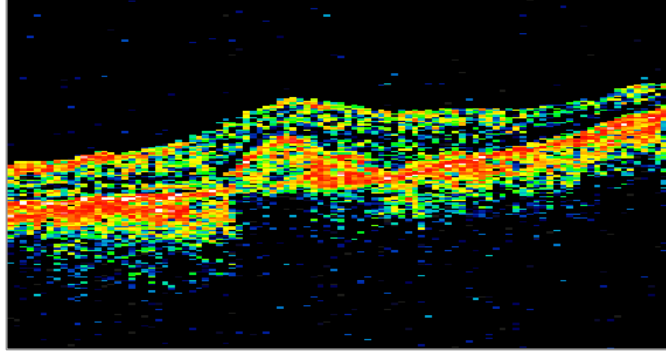
#### **2.5.5.1.g.Retina Altı Kanama**

Genellikle büyük ve eski KNV'nun kanaması şeklindedir: ani ve ciddi görme kaybı nedenidir. Kanamalar OKT'de hiperreflektans özellik gösterip, retinanın alt sınırını belirten yüksek yansıtıcılıktaki çizginin elevasyonu şeklinde izlenir (36).

#### **2.5.5.1.h.Diskiform Skar**

Yaş tip makula dejenerasyonunun ileri aşamalarında görülen bu lezyonun fibrotik komponenti fazla olduğu için yüksek yansımaya neden olur. Optik Koherens Tomografide, RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektif bant kalınlaşır ve daha çok yansımaya neden olur. Diskiform skar altında kalan yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar fibrotik

dokunun neden olduğu gölgelenme etkisi ile kaybolur. Skar dokusu üzerindeki retinada da aşırı incelme göze çarpar (36) (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12.** OKT' de KNV' nun Diskiform Skar Aşamasına ait Görünüm

## **2.6.Koroid Neovaskülarizasyonlarında Doğal Seyir**

Retina Pigment Epiteli ve Bruch Membranındaki morfolojik değişiklikler, maküler alandaki membranın foveaya doğru büyümesine neden olmaktadır (38). Yapılan bir çalışmada, neovasküler membranın büyüme hızı 1-24µm/gün (ortalama 10µm/gün) olarak belirtilmiştir (39).

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda, %10-12 hastada geliştiği bildirilen KNV'larının çoğu subfoveal yerleşimlidir. Tedavisiz takip edilenlerde, 2 yıl içinde 0.2 ve daha iyi görme sadece %5 olguda kalır. 24 aylık takipte subfoveal KNV'larının %77'si, 4 sıra veya daha fazla görme kaybına yol açmaktadır (40).

Subfoveal KNV ile beraber PED' i olan olgularda gidiş daha da kötüdür; 0.2 veya daha iyi görmesi olan olguların %86'sı, 48 aylık takipten sonra 0.1 veya daha kötü görme keskinliği ile sonlanmıştır (41).

Gizli KNV'larda ise; ilk görmeleri 0.25 olan olguların %63'ü, 28 aylık takipte en az 3 sıra kaybetmişlerdir (40).

Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu; diğer gözde KNV gelişme insidansını yılda %6, beş yıl sonunda %26 olarak bulmuştur (42). Seröz PED olan hastaların diğer gözünde, 2 yıl içinde %19 oranında eksudatif değişiklikler gelişir (40).

## **2.7.Koroid Neovaskülarizasyonunda Tedavi Seçenekleri**

### **2.7.1.Laser Fotokoagülasyon Tedavisi**

Laser fotokoagülasyonu, KNV' nun tümüyle tahribi prensibine dayanır ve özellikle iyi sınırlı klasik yapıdaki ekstrafoveal ve juxtafoveal lezyonlarda yararlı olduğu bilinmektedir.

Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu, randomize klinik çalışmalarda; argon laser tedavisinin, YBMD'na ikincil ekstrafoveal (FAZ merkezinden 200-2500µ uzaklıkta) KNV'larında ciddi görme kaybını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (43).

Beş yıllık takiplerde ekstrafoveal KNV'lu hastaların %54'ünde, subfoveal lezyonların %50'sinde nüks izlenmiştir (42). Bu gözlerin yarısı tekrar laser fotokoagülasyon için uygun olmamaktadır (44).

### **2.7.2.Radyasyon Tedavisi**

Anjiogenezisi ve fibroblast proliferasyonu inhibe edecek düşük doz radyasyon tedavisinin, KNV'unun ilerlemesini engelleyebileceği düşünülmüşse de, RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration) grubu eksternal radyoterapinin, klasik veya gizli KNV'ları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (45).

### **2.7.3. Transpupiller Termoterapi**

Pupilla yolu ile 810 nm dalga boyundaki diod laser uygun kontakt lens kullanılarak spot büyüklüğü 3 mm ve enerjisi 800 mw altında bir dozda makulaya uygulanır. Retina pigment epitelindeki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerji, 60 saniyelik tedavi süresince ısıya dönüştürülür. Lasere maruz kalan dokulardan salınan sitotoksik serbest radikaller ile vasküler tıkanma uyarılır (46).

Özellikle gizli KNV'larında kullanılan TTT'nin 2 yıllık sonuçlarına göre (TTT4CNV), tedavide etkisiz olduğu bildirilmiştir. Ayrıca işlem sırasında uygulanacak olan laser parametreleri için bir standardın olmaması ve nöral retinanın hasar görme ihtimali bu yöntemin dezavantajlarıdır (47).

### **2.7.4. Cerrahi Tedavi**

Makula translokasyonu ve submakuler membran eksizyonu gibi cerrahi teknikler; görme keskinliğinde istenen sonuca ulaşılamaması, komplikasyon oranının yüksek olması, bu riskli operasyonlara rağmen rekürrens olasılığının bulunması gibi nedenlerle, sadece iyi seçilmiş, çok sınırlı sayıdaki vakalarda uygulanmaktadır (48).

Günümüzde fotodinamik tedavi ve vitreus içi anti-anjiogenik ilaçların artan sıklıkta uygulanması, diğer tedavi seçeneklerinin kullanımını önemli ölçüde sınırlamıştır.

### **2.7.5. Fotodinamik Tedavi**

Fotodinamik tedavi; 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 esasına dayanmaktadır.

İlacın çoğunlukla hedef hücreler tarafından tutulması ve ilacı aktif hale geçirecek ışığın sadece hedef bölgeye uygulanması, fotodinamik tedavinin normal dokulara zarar vermeden etkin olmasını sağlayan unsurlardır. Işık sistemleri ve ışığa duyarlı ilaçlardaki gelişmeye paralel olarak, çeşitli oküler patolojilerin (kornea, iris, koroid neovaskülerizasyonları) tedavisinde geniş uygulama alanları bulmaya başlamıştır (49,50).

#### **2.7.5.1.Etki Mekanizması**

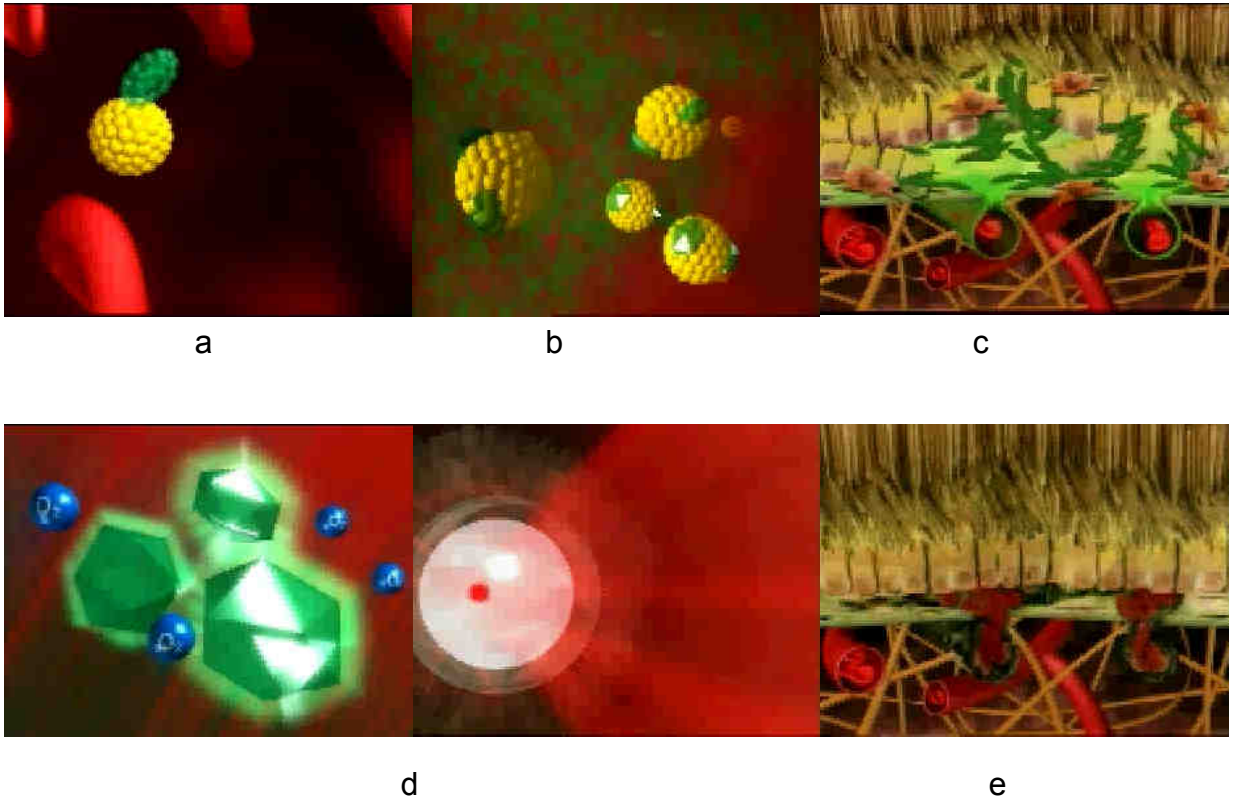
Uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve bir takım kimyasal reaksiyonların oluşmasına neden olan ışığa duyarlı ilaç ile, bu ilacın aktivasyonunu sağlayan ışık, fotodinamik tedavinin iki temel unsurudur.

Verteporfin, infüzyon sonrası kandaki düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) bağlanır. Koroidal neovasküler lezyonlarda bulunan endotelial hücreler, normal vasküler dokuya göre daha fazla LDL reseptörlerine sahiptir. Verteporfin-LDL bileşimleri koroidal neovasküler doku tarafından hızla tutulur ve ilacın laserle aktivasyonu sonucu, sitotoksik serbest radikaller oluşur veya enerjisini oksijene transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır (Şekil 2.13).

Damar tıkanmasına giden yoldaki ilk basamak endotel hasarıdır. Hücre membranı ile reaksiyona giren aktif ürünler endotelde hasara yol açarak bazal membranı açığa çıkarır. Açık bazal membran, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive trombositlerden; histamin, tromboxan, tümör nekrozis faktör-alfa gibi vasoaktif ürünler salınır. Bunlar; vazokonstrüksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit

aktivasyonuna, kan akımında staza ve damarın oklüzyonuna neden olur (49,51).

Deneyisel çalışmalarda; ışık ile aktive olan verteporfinin, çevre dokulara, üzerindeki retina ve altındaki koroide belirgin bir zarar vermeden, KNV içindeki damarları seçici olarak tıkadığı gösterilmiştir (52).



**Şekil 2.13.** FDT 'nin Etki Mekanizması

**Şekil 2.13a.** Sarı küre: LDL, Yeşil küre: Verteporfin, **Şekil 2.13b.** LDL-Verteporfin Bileşiği, **Şekil 2.13c.** Bu bileşiğin selektif olarak neovasküler dokuda tutulumu, **Şekil 2.13d.** İlacın, 689 nm dalga boyunda laser ile aktivasyonu, **Şekil 2.13e.** Neovasküler dokunun tıkanması.

### 2.7.5.2.Fotodinamik Tedavinin Komplikasyonları

Verteporfin lipofilik yapıya sahip bir molekül olup, büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü 6 saattir. Büyük kısmı 24 saatte vücuttan atılır. Bu hızlı metabolizması sayesinde, FDT ile ilgili ciddi sistemik komplikasyonlara çok sık rastlanılmaz.

Sistemik komplikasyonlardan baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı ve parestezi hafif ve geçici karakterde olup, plasebo grubunda da benzer oranlarda görülmektedir. Verteporfin infüzyonu esnasında ortaya çıkan sırt ağrısına ise, fotodinamik tedavi uygulanan grupta daha sık rastlanır. Lipofilik yapıya sahip olan verteporfinin yüksek molekül ağırlıklı özelliğinden kaynaklandığı düşünülmekte ve genelde infüzyonun sonlanması ile ağrı da sonlanmaktadır.

Sistemik komplikasyonlardan sayılan fotosensitivite reaksiyonları, FDT'yi takip eden ilk günlerde güneş ışınlarına yada parlak ışıklara doğrudan maruz kalınması sonucu, deride biriken verteporfinin aktivasyonu ile ortaya çıkan cilde ait değişikliklerdir. Genellikle hafif-orta şiddetdeki bu cilt değişiklikleri bir hafta içinde geriler. İlk 48 saat özel koruyucu gözlük kullanımı ve direk parlak ışıklardan kaçınılarak fotosensitivite reaksiyonlarını önlemek mümkündür.

İnfüzyon yerine ait komplikasyonlar da fotosensitivite reaksiyonları sınıfına dahil edilebilir. İnfüzyon esnasında damar dışına çıkan ilacın aktivasyonu sonucu oluşur. Bu nedenle ilacın damar dışına çıktığı fark edilirse infüzyon hemen sonlandırılmalıdır. Damar yolu çıkarılarak bölgeye soğuk uygulaması yapılmalı ve infüzyon yeri 5 gün süre ile güneş ışınlarından korunmalıdır.

İnfüzyon esnasında ilacın damar dışına sızdığı farkedildiği zaman, ilacın yarısından çoğu verilmiş ise standart uygulamaya devam edilir. Eğer verilen ilaç dozu henüz yarıya ulaşmadan fark edilirse, başka bir yerden tekrar damar yolu açılıp infüzyon tamamlanarak lasere geçilir (53,54).

Göze ait komplikasyonlar ise RPE yırtığı, subretinal kanama, retina arter / ven tıkanıklığı, ciddi görme azalması, aşırı subretinal fibrozis ve fazla ilaç veya laser dozuna bağlı makula infarktıdır.

### **2.7.5.3.Fotodinamik Tedavinin Kontrendikasyonları**

Porfiri hastalığı veya porfirin alerjisi, aktif hepatit veya karaciğer hastalığı, gebelik, RPE yırtığı, büyük fibrotik komponentli lezyon, diğer gözde tedaviden sonra bir hafta içinde 4 sıradan fazla görme kaybı hikayesi olmasıdır.

### **2.7.6.Tıbbi Tedavi**

#### **2.7.6.1. Antioksidanlar, Vitaminler ve Mineraller**

Yaşa bağlı makula dejeneresansının yaş tipini tedavi etmeye yönelik araştırmaların yanı sıra, riskli olguların yaş tipe dönüşünü engellemeye yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Vitamin C, vitamin E, alfa karoten, beta karoten, kriptoksantin, lutein gibi karotonoidler retinada hem yapısal olarak bulunduğu, hem de fizyolojik işlevlerde yer aldığından YBMD ile ilişkili olabilirler. Özellikle oksidatif hasarın YBMD'nun etyopatogenezinde rolü olduğunu öne sürüldüğünden, erken evredeki YBMD olgularının ileri evreye ilerleyişini durdurmada antioksidanların rolü olabileceği düşünülmüştür (55).

Antioksidanlar; fotooksidasyon ve lipid peroksidasyon nedeniyle oluşan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak, retinada gerek fotoreseptör gerekse RPE hasarına yol açacak olan okside olmuş bileşiklerin birikimine engel olabilir. Çinko, bakır, magnezyum ve selenyum gibi eser minerallerin retinada antioksidan olarak görev aldıkları düşünülmektedir. Özellikle RPE'de yüksek miktarda çinko bulunması bu mineralin eksikliğinde, RPE'nin savunma



mekanizmasında rol alan koenzim ve proteazların etkileneceği öne sürülmüştür (55).

### **2.7.6.2. İmmunmoderatörler**

#### **2.7.6.2.a.Steroidler**

Steroidlerin anti-anjiogenik etkisine rağmen YBMD için kullanımı beklenildiği kadar başarılı olmamıştır. Triamsinolon enjeksiyonu yapılanlarla kontrol grubu arasında görme keskinliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır (56). Ancak FDT ile beraber uygulandığında, FDT' nin etkinliğini artırdığı ve tekrar tedavi sayısında azalma sağladığı saptanmıştır (57).

#### **2.7.6.2.b.Anjiostatik Steroidler**

Anekortav Asetat; plazminojen aktivatör inhibitör-1 sentezini artırarak, vasküler endotelial büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) 'i baskılayarak yeni damar oluşumunu engeller (58).

Yapılan çalışmalarda Anekortav Asetatın, YBMD' lu olgularda görme kaybının korunması açısından fotodinamik tedavi ile arasında anlamlı fark bulunmadığı ve yeni anti-VEGF ajanları kadar da etkili olmadığı saptanmıştır (59).

#### **2.7.6.2.c. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İnhibitörleri**

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), oküler anjiogenezin en iyi tanımlanmış mediatörüdür. Günümüzde VEGF, YBMD tedavisinde ana hedef molekül haline gelmiştir. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, retina

pigment epitel hücreleri tarafından sürekli üretilir ve RPE ile koriokapillaris arasındaki parankim sinyal iletiminde ve koriokapillarisin bütünlüğünün sağlanmasında görev yapar. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun etyopatogenezinde yer aldığı düşünülen ileri glikolizasyon son ürünleri, reaktif oksijen radikalleri ve hipoksi gibi bir çok faktör VEGF üretimini artırır. Bruch Membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği, VEGF' ün koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak atrofisine yol açar. Sonuç olarak, Bruch Membranındaki artıkların temizlenmesinin azaldığı ve bunlara bağlı olarak VEGF' ün yapımının daha da arttığı ve artmış VEGF' ün KNV oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (60,61).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör inhibisyonu çeşitli değişik mekanizmalarla yapılabilmektedir. Bunların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer, macugen) ve VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlardır (avastin, lucentis). Bunların yanısıra VEGF reseptör inhibitörü (VEGF Trap), hücre içi sinyal blokörleri (nitrik oksit sentetaz inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri), küçük engelleyici RNA (si RNA) gibi yeni ajanlar ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (62).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Biriminde, Mart 2003 - Mayıs 2007 tarihleri arasında YBMD' na ikincil subfoveal/jukstafoveal KNV nedeniyle FDT uygulanan ve en az bir yıl düzenli takip edilebilmiş olan, 77 hastanın 88 gözü bu çalışmaya dahil edildi.

Tedavi öncesi tüm gözlerin düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) ölçülerek rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı; renkli fundus fotoğrafları çekilerek, FA uygulandı. Gerekli görülen olgular ISYA ile değerlendirildi. OKT ile makula kesitleri incelenerek; KNV'nun özellikleri, eşlik eden bulgular ve makula kalınlığı saptandı. Tedavi sonrası; 1.hafta, 1.,2.,3.ay ve sonrasında 3 ay aralıklarla yapılan kontrollerde görme keskinlikleri ölçülerek, renkli fundus fotoğrafları çekildi ve OKT uygulandı. Hastalar üçer ay arayla FA ile değerlendirildi; gerekli olgulara ISYA uygulandı.

Tedavi öncesi hastaların klinik hikayeleri, sistemik hastalık öyküleri, sigara kullanımı, anti-platelet tedavi alımı ve ailesel öyküleri sorgulandı. Hem hastalar hem de yakınları tedavi öncesi bilgilendirildi ve imzalı onayları alındı. Uygulama esnasında ve sonrasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi.

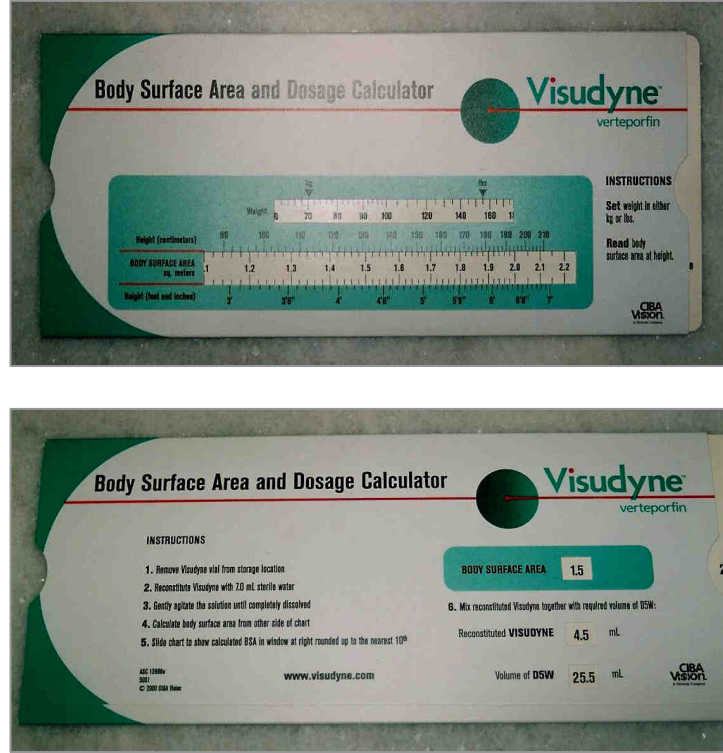
Fotodinamik tedavi, Visudyne® (Novartis Pharma AG Basel, İsviçre) kullanılarak TAP çalışmasında tanımlanan standart protokole göre uygulandı (8):

#### 3.1.Uygulama Tekniği

Verteporfin ile uygulanan FDT iki aşamalı bir işlemdir. Uygulamanın birinci basamağında, ışığa duyarlı ilaç intravenöz yolla belirli bir sürede pompa ile vücuda verilir. İkinci basamağında ise, ilaç non-termal laser uygulaması ile makula bölgesinde aktif hale getirilir.

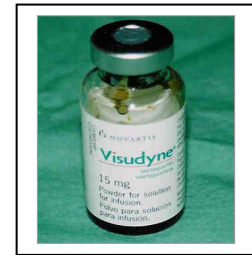
### 3.1.1.İlacın Hazırlanması

İlk önce hasta için uygun doz belirlenmelidir. Bunun için hastanın kilosu (kg) ve boyu (cm) ölçüldükten sonra, mevcut özel cetvel (Şekil 3.1) üzerinden vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanır. Daha sonra aynı cetvelin arka yüzünden, bu VYA'na denk gelen verteporfin miktarı ve bunu 30 ml'ye tamamlayacak dekstroz miktarı okunur.



**Şekil 3.1.** FDT' de ilaç Hazırlanmasında Kullanılan Vücut Yüzey Alanı ve Dozaj Cetveli

Visudyne, koyu yeşil toz şeklinde 15 mg'lık flakonlarda hazır bulunmaktadır (Şekil 3.2). Bunun içine 7 ml distile su ilave edilir. Toplam 7.5 ml'ye ulaşan bu çözeltideki ilaç konsantrasyonu ml'de 2 mg'dır. Çözelti loş ortamda hazırlanmalı ve kullanılabileceği kadar ışıktan korunmalıdır. Cetvel üzerinden daha önce VYA'na göre hesaplanan

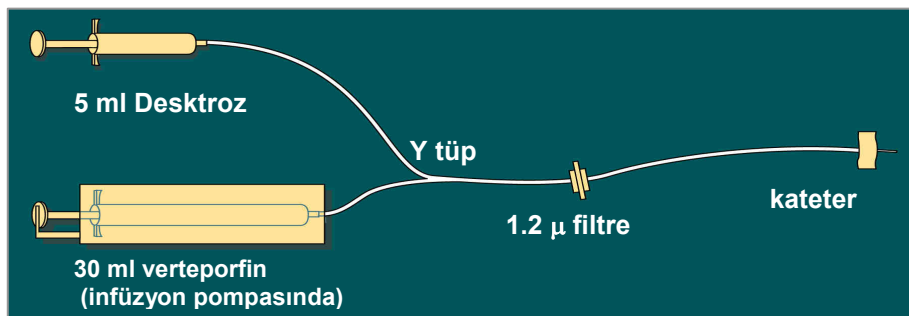


**Şekil 3.2.** Visudyne Flakonu

Visudyne dozu (ml) enjektörle çekilip, 30 ml'lik enjektöre daha önceden hesaplanan miktarda çekilen %5'lik dekstroz üzerine ilave edilerek 30 ml'lik sonuç çözelti elde edilir.

### 3.1.2.İlacın Sistemik Dolaşıma Verilmesi

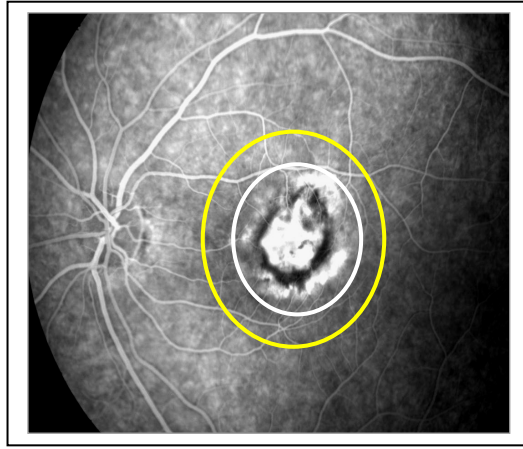
Pompaya yerleştirilen 30 ml'lik enjektördeki Visudyne solüsyonu, tercihen ön kol veninden toplam 10 dakikada gidecek şekilde pompayla belirli bir hızda infüze edilir. 10 dakika sonunda enjektördeki ilaç bittikten sonra infüzyon hattında kalan ilaç, 5 ml'lik %5 dekstroz ile yaklaşık 1 dakikada perfüze edilerek tüm ilacın dolaşıma verilmesi sağlanır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Visudyne İnfüzyon Seti, İlacın Hazırlanması ve İnfüzyonu

### 3.1.3. Laser Spot apının Hesaplanması

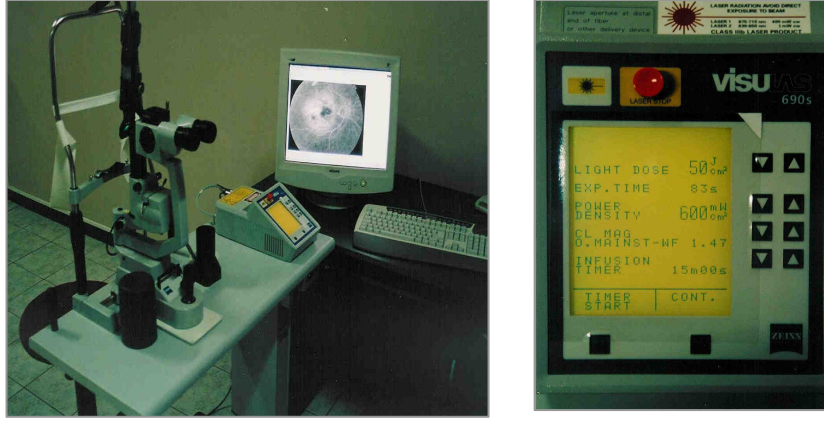
Anjiografinin erken safhalarındaki tüm lezyonun en büyük çapı bilgisayardaki mevcut program aracılığı ile ölçülür. Ölçülen değere 1000  $\mu\text{m}$  emniyet payı eklenir (Şekil 3.4). Tedavi spotu neovasküler yapının yanısıra, varsa hemorajiyi, pigment epitel dekolmanını da içerisine almalıdır. Daha nceki tedavi skarı, ölçüme dahil edilmemelidir. Laser tedavi spotunun optik sinir kenarına 200  $\mu\text{m}$ 'dan daha yakın olmamasına dikkat edilmelidir.



Şekil 3.4. FDT' de Laser Spot apının Belirlenmesi

### 3.1.4. Laserin Uygulaması

Laser sistemindeki zaman ayarı infüzyonun başlatılması ile aynı anda çalıştırılır ve 15 dakikadan geri saymaya başlar. Yani infüzyonun bittiği 10. dakika sonunda, infüzyon hattındaki ilacın yıkanması, hastanın laser biomikroskopuna geçirilmesi (Şekil 3.5), kontakt lensin göze yerleştirilmesi ve fundusun görüntülenmesi için 5 dakikalık süre vardır. İnfüzyonun başlatılmasından 15 dakika sonra, dozu 50 J/cm olan, 689 nm dalga boyundaki non-termal laser, 83 saniye süresince hesaplanan laser spot çapına 600 mW/  $\text{cm}^2$  yoğunlukta uygulanır.



**Şekil 3.5.** FDT' de Kullanılan Laser Biomikroskobu, Anjiografi Görüntüsünün Bulunduğu Monitör ve Laser Parametreleri

### 3.2. Hasta Seçme Kriterleri

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna ikincil;

- a. Baskın klasik lezyonlar
- b. Okkült lezyonlar:

Mevcut hastalığın ilerleme bulgularının olması:

- Son 3 ay içinde görme keskinliğinde en az 1 sıra kayıp
- Lezyonun en uzun çapında FA' ye göre %10 ilerleme
- Lezyona yeni kanama ilave olması

- c. Minimal klasik lezyonlar

Fotodinamik tedavi, hem küçük hem de büyük çaplı klasik ağırlıklı KNV' larında öncelikle önerilmektedir. Minimal klasik KNV' larında ise, küçük lezyonların (<4MPS DA) tedaviden fayda sağlayabileceği yönünde tavsiyede bulunulmuştur. Klasik komponent içermeyen okkült lezyonlarda ise, çapı 4 MPS disk alanından büyük olmayan veya 4 MPS DA' dan büyük lezyonlarda ise görme keskinliği 20/50 snellen eşdeğeri yada daha az olan hastaların tedaviden daha fazla yararlanabileceği belirtilmiştir (63) (Tablo 3.1).

TAP ve VIP çalışma gruplarında önceleri hasta seçim kriterleri olarak yer alan yaş ve başlangıç görme keskinliği, seçim kriteri olmaktan çıkartılmıştır. Günümüzde, FDT' nin uygulanamayacağı en düşük görme keskinliği seviyesi bilinmemektedir. Fotodinamik tedavi için diğer tüm kriterler uygunluk gösteriyorsa ve daha fazla görsel kayıp hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyecekse tedavi düşünülebilir. Bir hastanın korunmaya değerlik düzeyinde görme keskinliğine sahip olup olmadığının kararı, hastayı tedavi edecek olan doktora bırakılmıştır (64).

### **3.3. Hastalarda Takip Yada Tekrar Tedavi Kararının Verilmesi**

Çalışmamızda fotodinamik tedavi sonrası tekrar tedavi kararının verilebilmesi için, FA ile OKT bulguları birlikte değerlendirildi; fakat öncelikle OKT sınıflaması esas alındı.

#### **3.3.1. Takip Sırasında FA'de Sızıntının Değerlendirilmesi**

Hastaların takipleri sırasında çekilen anjiogramlarda KNV'a ait gördüğümüz sızıntıyı, TAP çalışmasında olduğu gibi, başlangıç FA' de tespit edilen sızıntı ile karşılaştırdık . İlk muayenedeki lezyon sınırlarının dışına taşan KNV sızıntısının varlığı, sızıntıda ilerleme olarak kaydedildi. İlk muayenedeki lezyon alanının; yarısından fazlasını kaplayan sızıntı orta derecede sızıntı, yarısından azını kaplayan sızıntı da minimal sızıntı olarak değerlendirildi. İlk muayenedeki lezyon alanı içinde sızıntı görülmemesi ise, sızıntının olmaması olarak değerlendirildi (8).

#### **3.3.2. FDT Sonrası OKT bulgularının Değerlendirilmesi**

Fotodinamik tedaviyi takiben OKT bulguları değerlendirilirken, Rogers ve arkadaşlarının FDT sonrası OKT değişiklikleri için geliştirdiği evreleme sistemi dikkate alındı (65):



- \* **Evre I:** Tedaviden sonraki bir saat ile 1 haftalık süreyi içeren ve retina içi/altı sıvının arttığı akut inflamatuvar dönem (Şekil 3.6).
- \* **EvreII:** Koroid hipoperfüzyonu ile birlikte retina içi/altı sıvının emiliminin gerçekleştiği evre olup, tedaviden sonraki 1-4 haftalık dönemi kapsar (Şekil 3.7).
- \* **EvreIII:** Subretinal fibrozis oluşumunun başlaması ile birlikte rekanalizasyona bağlı olarak sızıntının tekrar ortaya çıktığı evre olup, tedaviden sonraki 4. hafta ile 3.ay arasında ortaya çıkabilir.  
  
**Evre IIIa:** Retinal sıvının lezyon içi fibrozisten daha fazla olması (tekrar tedavi gerekliliği) (Şekil 3.8)  
  
**Evre IIIb:** Fibrotik değişimlerin retinal sıvıdan daha ön planda olması (tedavisiz takip kararı) (Şekil 3.9)
- \* **EvreIV:** RPE disfonksiyonuna bağlı olarak gelişmiş kistoid makula ödemi ile birlikte subretinal fibrozisin artışı (Şekil 3.10)
- \* **Evre V:** Retinal atrofi ile birlikte subretinal fibrozisin mevcudiyeti (Şekil 3.11)

### 3.3.3.Takip Kararı

Flöresein Anjiyografide KNV'a ait sızıntının ilerlememesi ile birlikte, OKT'de lezyon içi fibrozis oranının retina içi/altı sıvıdan fazla olması durumunda (Evre 3b), hastaya tekrar tedavi uygulanmadan yakın takibe alındı.

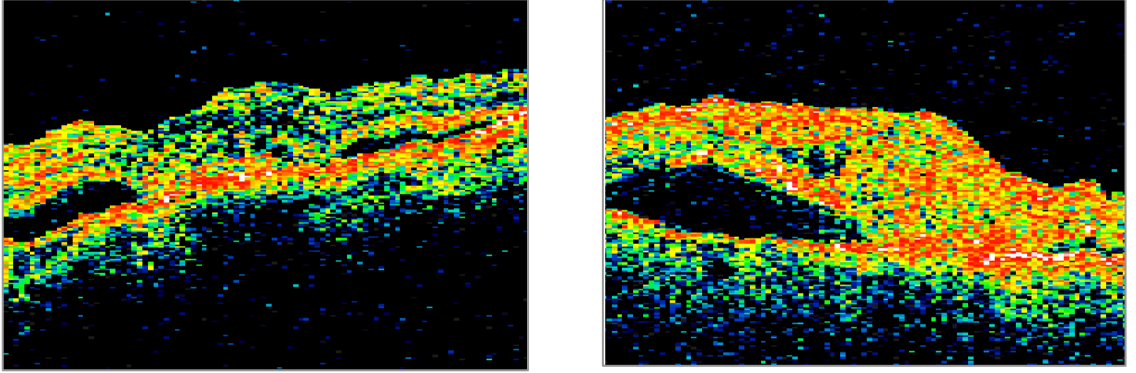
### 3.3.4. Tekrar Tedavi Kararı

Flöresein Anjiyografideki KNV'a ait sızıntının mevcudiyeti ile birlikte, OKT'de retina içi/altı sıvının lezyon içi fibrozis oranından fazla olduğu durumda (Evre 3a), hastaya tekrar FDT uygulandı.

### 3.3.5. Fotodinamik Tedavi Sonrası Gelişen OKT Değişikliklerinin Evrelemesine İlişkin Kliniğimiz Olgulardan Örnekler

FDT Öncesi

3.Gün

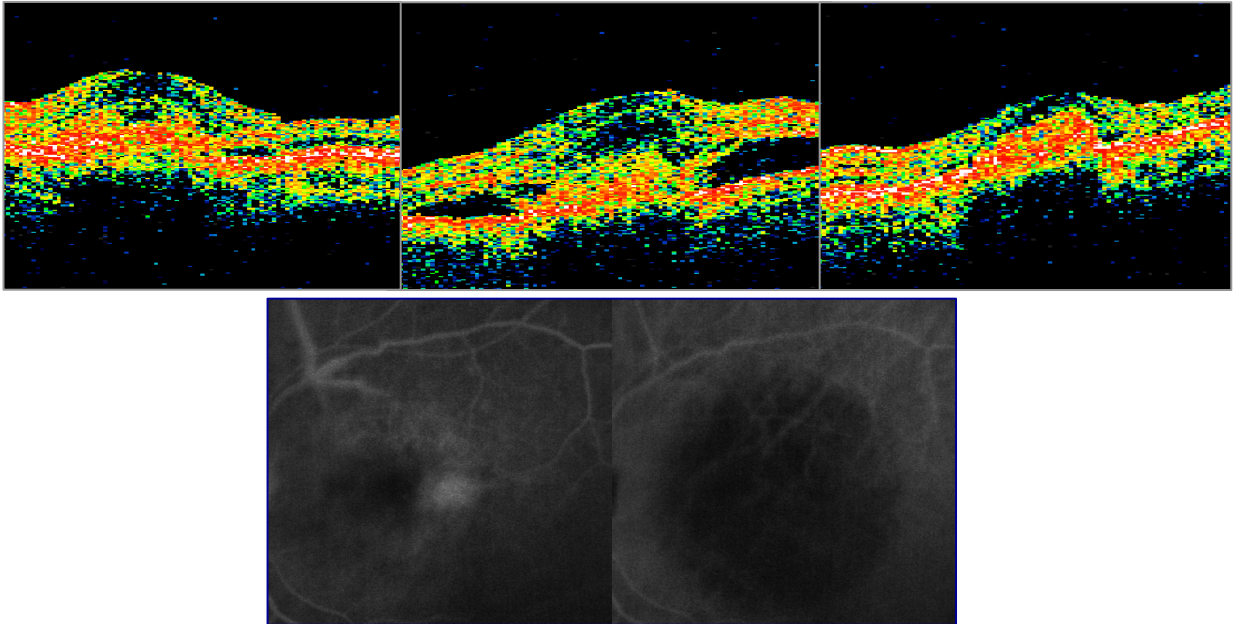


Şekil 3.6. Evre I: Retina içi/altı sıvının arttığı akut inflamatuvar dönem

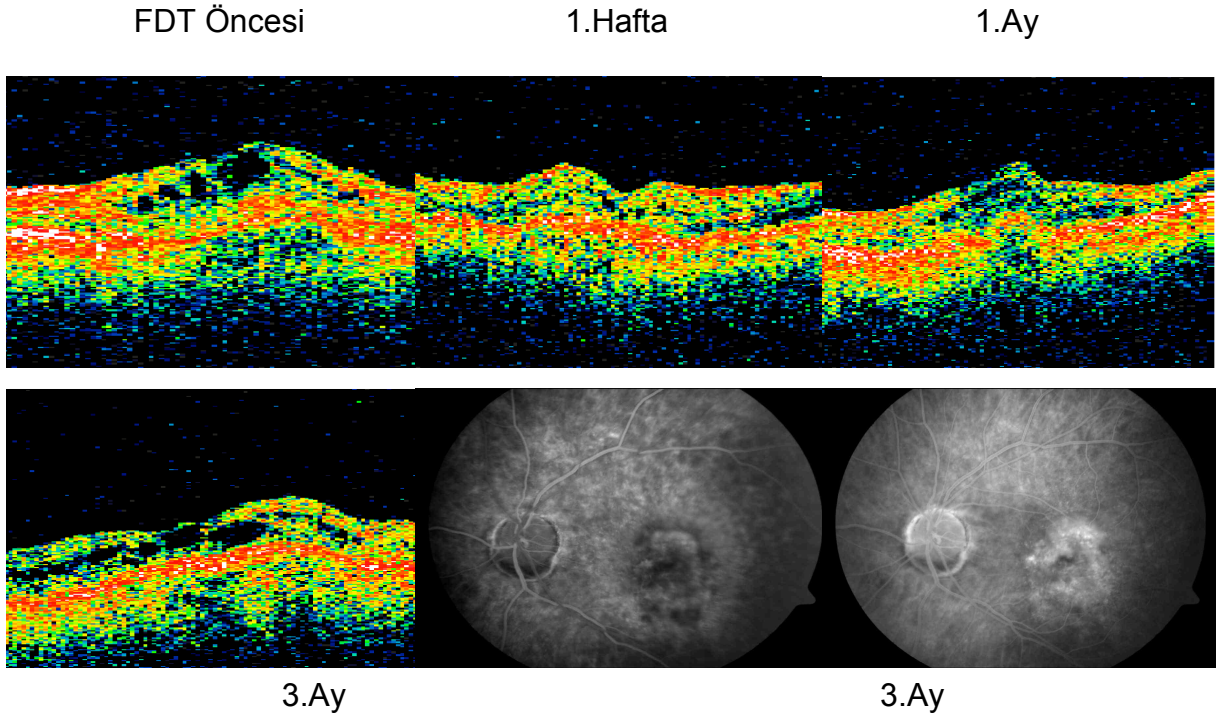
FDT Öncesi

3.Gün

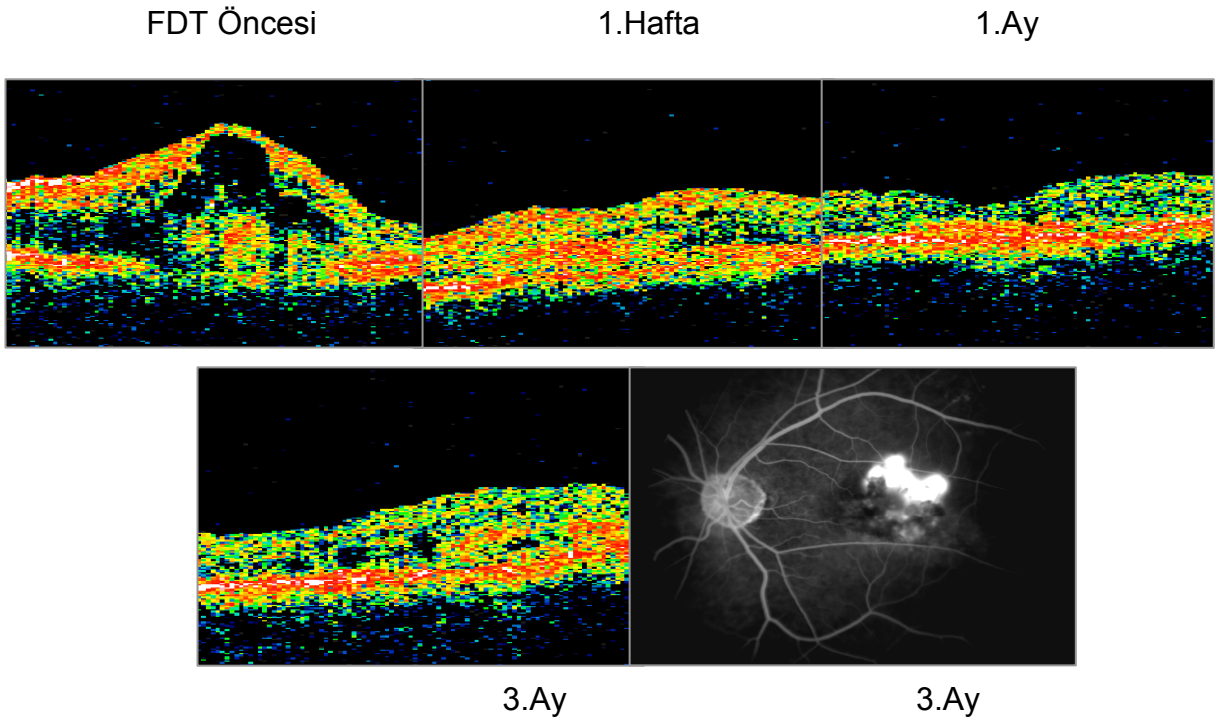
10.Gün



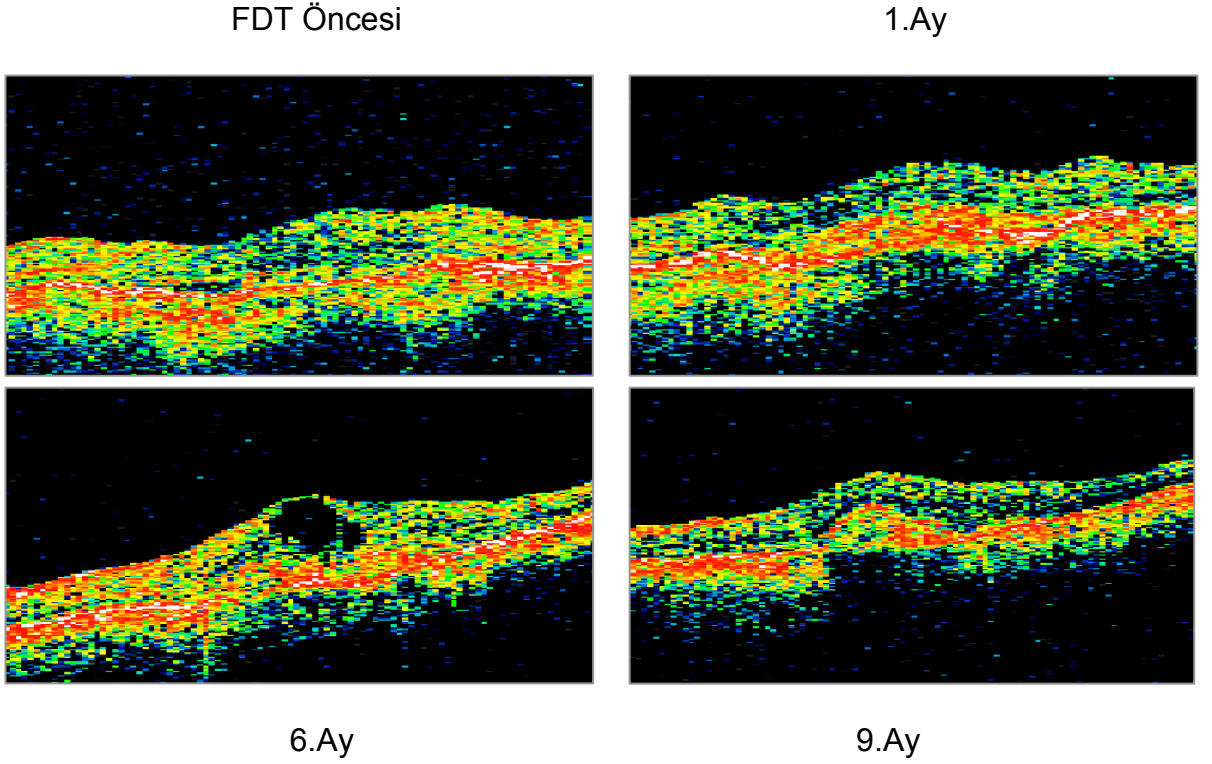
Şekil 3.7. Evre II: Koroid hipoperfüzyonu ile birlikte retina içi/altı sıvının emiliminin gerçekleştiği evre



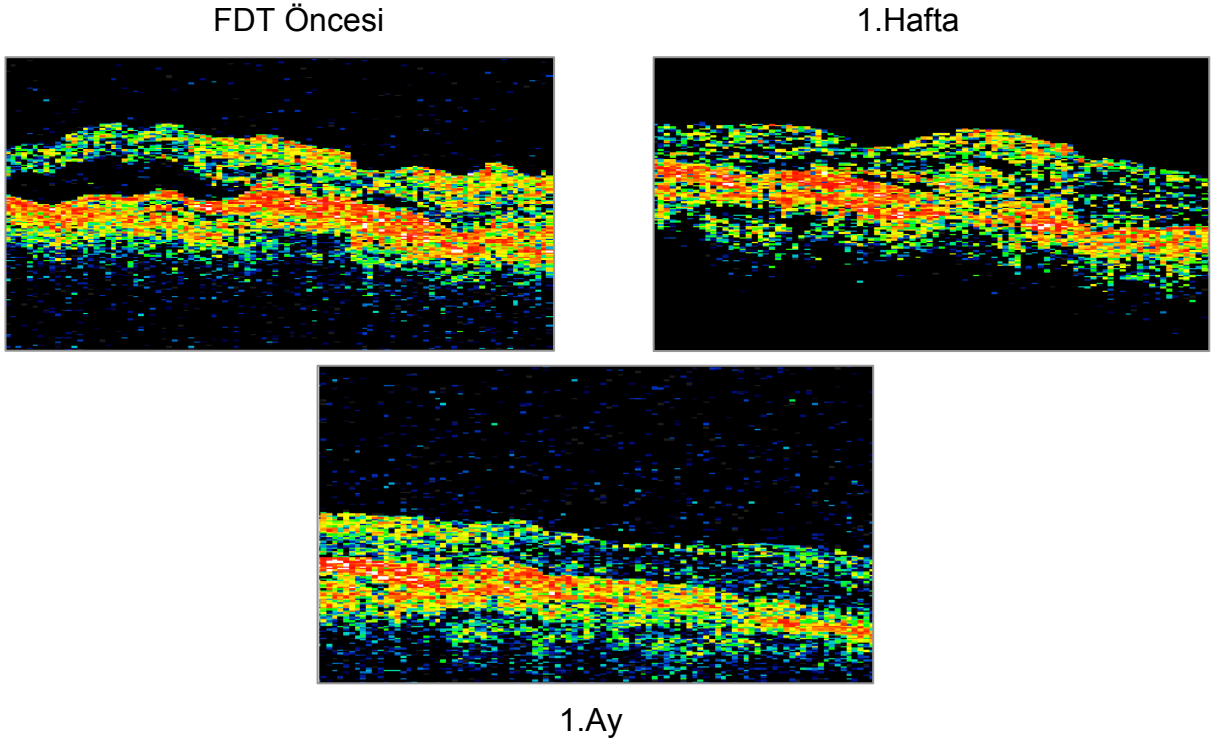
**Şekil 3.8.** Evre IIIa: OKT' de retinal sıvı fibrozisten daha fazla ve FA'de sızıntı artışı



**Şekil 3.9.** Evre IIIb: OKT ve FA'de fibrotik değişimler daha ön planda



**Şekil 3.10.** Evre IV: RPE disfonksiyonuna bağlı kistoid makula ödemi ile birlikte subretinal fibrozisin artışı

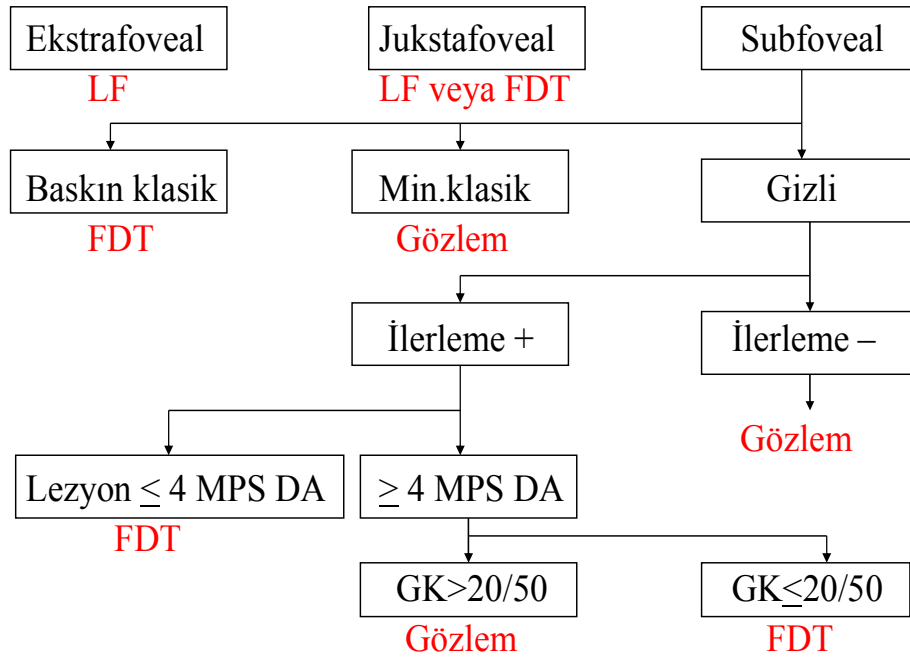


**Şekil 3.11.** Evre V: Retinal atrofi ile birlikte subretinal fibrozis

### 3.4. İstatistiksel Analizler

Sürekli parametreleri doğrulayıcı analizler (sıklık, ortalama, standart sapma, ortanca, range) için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tedavi başarısının farklı değişkenlere göre değerlendirilmesinde Chi-Square ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı.

**Tablo 3.1.** FDT Tedavi Algoritmi

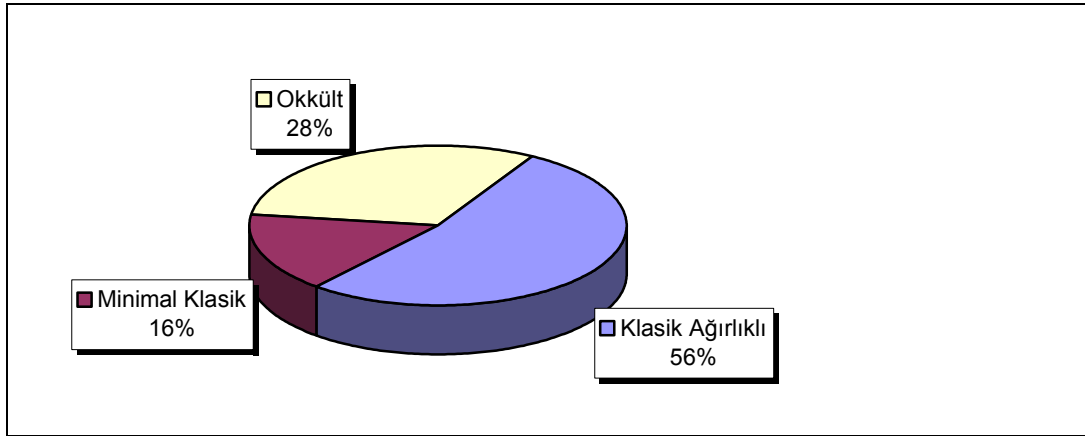


## 4. BULGULAR

Mart 2003-Mayıs 2007 tarihleri arasında subfoveal/jukstafoveal KNV nedeniyle FDT uygulanan ve en az bir yıllık takibini tamamlamış olan 77 hastanın 88 gözü bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 71 idi (44-88 yıl). Çalışma grubu 38 kadın (%49.4), 39 erkekten (%50.6) oluşmaktaydı.

Gözlerin 52'si (%59.09) 12 ay, 25'i (%28.41) 24 ay, 11'i (%12.5) 36 ay boyunca düzenli takip edilebildi; ortalama izlem süresi  $18.4 \pm 8.52$  ay idi (12-36 ay). Ayrıca olguların 41'inde (%46.6) sistemik hipertansiyon, 15'inde (%17.2) ise diabetes mellitus mevcuttu.

Fotodinamik tedavi öncesi çekilen FA'ye göre, başlangıç lezyonlarının 50'si (%56) klasik ağırlıklı, 14'ü minimal klasik (%16), 24'ü okkült (%28) özellikte idi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** FA'deki KNV'ların Başlangıç Lezyon Karakterlerinin Dağılımı

Klasik ağırlıklı grupta 5 gözde, minimal klasik grupta 6 gözde olmak üzere ana lezyonla beraber ayrıca PED de bulunmaktaydı. 24 gözden oluşan okkült grubun 14'ü tip-1 (vaskülarize PED), 10'u tip-2 (kaynağı belirsiz geç sızıntı) okkült lezyon özelliğindedi.

Yetmişyedi hastanın 88 gözüne toplam 146 seans FDT uygulandı. Onbir hastanın her iki gözüne de FDT yapıldı. Tekrarlanan tedaviler sırasında, FA'ye göre başlangıçta; klasik özellikte olan 3 lezyon, klasik ağırlıklı tipe; minimal klasik özellikteki 1 lezyon, okkült tip-2'ye; klasik ağırlıklı özellikteki 1 lezyon, minimal klasik tipe; minimal klasik özellikteki 1 lezyon, klasik tipe lezyona dönüştü. Tekrar tedavi gereken diğer gözlerin lezyon yapılarında herhangi bir değişiklik izlenmedi.

Başlangıç lezyonlarının 74'ü (%84) subfoveal yerleşimli iken, 14'ü (%16) juxtafoveal yerleşimli idi. Lezyon yerleşimlerinin lezyon karakterlerine göre dağılımı Tablo 4.1 de görüldüğü gibi gerçekleşti.

**Tablo 4.1.** KNV'ların lokalizasyonlarına göre dağılımı

<b>LOKALİZASYON</b>	Subfoveal	Juxtafoveal	<b>Toplam Göz</b>
Klasik Ağırlıklı Lezyon	40	10	<b>50</b>
Minimal Klasik Lezyon	14	0	<b>14</b>
Okkült Lezyon	20	4	<b>24</b>
<b>TOPLAM GÖZ</b>	<b>74 (%84)</b>	<b>14 (%16)</b>	<b>88 (%100)</b>

Tedavi grupları demografik özellikler, ortalama başlangıç görme keskinliği, ortalama lezyon büyüklüğü açısından karşılaştırıldı. Her üç tedavi grubu arasında; yaş, cinsiyet, sistemik hipertansiyon varlığı, başlangıç ortalama görme keskinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Tedavi gruplarının demografik özellikleri ve ortalama başlangıç görme keskinliği, ortalama başlangıç lezyon büyüklüğü

<b>BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLER</b>	<b>Yaş Ortalaması</b>	<b>Cinsiyet</b>		<b>Sistemik HT</b>	<b>Ortalama Başlangıç G.K. (LogMAR)</b>	<b>Ortalama Başlangıç Lezyon Büyüklüğü (MPS DA)</b>
		<b>K</b>	<b>E</b>			
<b>Klasik Ağırlıklı Lezyon</b>	72	25	25	24	1.0	3.06
<b>Minimal Klasik Lezyon</b>	74	6	8	6	0.9	4.0
<b>Okkült Lezyon</b>	68.5	13	11	11	0.7	5.06

MPS DA:” Macular Photocoagulation Study Group” disk alanı

Ortalama başlangıç lezyon büyüklüğü; klasik ağırlıklı grupta 3.06 MPS disk alanı, minimal klasik grupta 4 MPS disk alanı, okkült grupta ise 5.06 MPS disk alanı idi (Tablo 4.2). Klasik ağırlıklı grupta lezyon boyutu en küçük iken, okkült grupta en büyüktü. Lezyon büyüklüğü açısından, klasik ağırlıklı grup ile minimal klasik ve minimal klasik ile okkült grup arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), klasik ağırlıklı grup ile okkült grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi tüm gruplar dikkate alındığında, ortalama görme keskinliği 0.89 LogMAR idi. Görme keskinliği LogMAR sistemine göre ortalama; 1.haftada 0.84, 1.ay 0.82, 3.ay 0.88, 6.ay 0.96 ve 1.yılda 1.05 olarak saptandı. Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde ortalama 1.26 sıra kayıp olduğu görüldü. Görme keskinliğinin başlangıç ve takip değerlerinin, lezyon karakterlerine göre dağılımı Tablo 4.3’ de görülmektedir.

Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde; klasik ağırlıklı grupta 1.16 sıra, okkült grupta 1.04 sıra kayıp görüldü. En fazla sıra kaybı minimal klasik grupta olup, ortalama 2.0 sıra olarak hesaplandı. Görme keskinliğindeki



ortalama sıra kaybı açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Başlangıç ve takip görme keskinliklerinin lezyon karakterlerine göre dağılımı

<b>GÖRME KESKİNLİĞİ (LogMAR)</b>	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>1.hafta</b>	<b>1.ay</b>	<b>3.ay</b>	<b>6.ay</b>	<b>12.ay</b>
<b>Klasik Ağırlıklı Lezyon</b>	0.93±0.39	0.87±0.37	0.84±0.36	0.94±0.39	1.00±0.37	1.11±0.39
<b>Minimal Klasik Lezyon</b>	0.90±0.38	0.91±0.29	0.96±0.31	0.98±0.34	1.06±0.38	1.04±0.43
<b>Okkült Lezyon</b>	0.80±0.33	0.73±0.29	0.70±0.28	0.70±0.31	0.79±0.40	0.90±0.41
<b>Min-Max</b>	0.20-1.80	0.20-1.50	0.20-1.50	0.20-1.80	0.10-1.90	0.20-1.90
<b>ORTALAMA</b>	<b>0.89±0.37</b>	<b>0.84±0.34</b>	<b>0.82±0.34</b>	<b>0.88±0.37</b>	<b>0.96±0.39</b>	<b>1.05±0.41</b>

Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde; 3 gözde 6 veya daha fazla sıra artışı (%3.4), 11 gözde 3-5 sıra artış (%12.5), 13 olguda 1-2 sıra artış (%14.8) görülürken; 13 gözde (%14.8) görme keskinliğinde değişme olmadı. 19 gözde 1-2 sıra azalma (%21.6), 18 gözde 3-5 sıra azalma (%20.5) ve 11 gözde (%12.4) 6 veya daha fazla sıra görme keskinliğinde kayıp saptandı.

Birinci yıl sonunda yapılan muayenede, görme keskinliğinde altı yada daha fazla sıra kaybını engelleme oranı %87.6 idi. Literatürlerdeki çalışmalarda tedavi başarı kriteri olarak gösterilen 3 sıradan az görme keskinliği kaybı oranı; çalışmamızda toplam %67,1 olarak bulundu. Bir yılın sonunda görme keskinliğindeki değişimlerin dağılımı Tablo 4.4. de özetlenmiştir.

**Tablo 4.4.** Birinci yıl sonunda görme keskinliğindeki değişimlerin dağılımı

<b>GÖRME KESKİNLİĞİ</b>	<b>A.Ü.T.F Göz Kliniği n=88 göz</b>	
<b>6 veya daha fazla sıra artışı</b>	3	<b>%3.4</b>
<b>3-5 sıra artış</b>	11	<b>%12.5</b>
<b>1-2 sıra artış</b>	13	<b>%14.8</b>
<b>Değişmeyen</b>	13	<b>%14.8</b>
<b>1-2 sıra azalma</b>	19	<b>%21.6</b>
<b>3-5 sıra azalma</b>	18	<b>%20.5</b>
<b>6 veya daha fazla sıra azalma</b>	11	<b>%12.4</b>

Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp olan gözlerin oranı; klasik ağırlıklı grupta %66, minimal klasik grupta %71.3, okkült grupta %66.7 olarak hesaplandı. Ancak üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp olan gözler; demografik özellikler, başlangıç görme keskinliği, lezyon lokalizasyonu, lezyon büyüklüğü açısından değerlendirmeye alındı (Tablo 4.5, Tablo 4.6).

Yetmiş beş yaş altı, sistemik hipertansiyonu olmayan, başlangıç görme keskinliği daha düşük olan, sigara içmeyen, subfoveal yerleşimli lezyonu olan gözlerde tedavi cevabı daha iyi bulundu. Tedavi başarısı açısından, bu özellikler için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, tedavinin erkek olgularda kadınlara oranla anlamlı olarak daha başarılı olduğu görüldü (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tedavi başarısının demografik özellikler, başlangıç GK, lezyon boyutu ve lokalizasyonu ile ilişkisi

	<b><u>3&lt;sıra görme kaybı</u></b>	<b><u>P</u></b>
<b><u>Cinsiyet</u></b>		
K (n=44)	25 (%56.8)	<0.05
E (n=44)	34 (%77.3)	
<b><u>Yaş</u></b>		
<75 (n=60)	44 (%73.3)	>0.05
≥75 (n=28)	15 (%53.6)	
<b><u>Hipertansiyon</u></b>		
(+) (n=41)	26 (%63.4)	>0.05
(-) (n=47)	33 (%70.2)	
<b><u>Sigara</u></b>		
İçmeyen(n=30)	16 (%53.3)	>0.05
Önceden içen(n=36)	19 (%52.7)	
Devam eden(n=22)	11 (%50.0)	
<b><u>Başlangıç GK (LogMAR)</u></b>		
≥0.6 (n=26)	15 (%57.7)	>0.05
<0.6 (n=62)	44 (%71,0)	
<b><u>Lokalizasyon</u></b>		
Subfoveal (n=74)	50 (%67.6)	>0.05
Juxtafoveal (n=14)	9 (%64.3)	
<b><u>Lezyon Boyutu (MPS DA)</u></b>		
≤ 3 MPS DA (n=36)	24 (%66.6)	>0.05
> 3 MPS DA (n=52)	35 (%67.3)	

Lezyon boyutu ile tedavi başarısı arasındaki ilişki her grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde; klasik ağırlıklı grup ile minimal klasik grupta 3 MPS DA ve bunun altındaki lezyon boyutlarında tedavi daha başarılı bulunurken, okkült lezyon içeren gözlerde 3 MPS DA' dan daha büyük lezyonların tedaviye daha iyi cevap verdiği görüldü (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Lezyon boyutuna göre tedavi başarısının gruplara göre dağılımı (1.yıl sonunda görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp yüzdesi)

<b>TEDAVİ BAŞARISI</b>	<b>Klasik Ağırlıklı (n=50)</b>	<b>Minimal Klasik (n=14)</b>	<b>Okkült (n=24)</b>	<b>Toplam (n=88)</b>
<b>≤3MPS DA (n=36)</b>	%68 (17) (n=25)	%75 (6) (n=8)	%34 (1) (n=3)	%66,6 (24) (n=36)
<b>&gt;3MPS DA (n=52)</b>	%64 (16) (n=25)	%67 (4) (n=6)	%71 (15) (n=21)	%67.3 (35) (n=52)

Tedavi öncesinde ve sonrasında her kontrolde OKT ile makula kalınlığı değerlendirildi. Tedavi öncesi hastaların hepsinde KNV'u ile birlikte intra/subretinal sıvı ve/veya kistoid makula ödemi mevcuttu. Tedavi öncesi ortalama makula kalınlığı 314±85 µm olarak ölçüldü. Birinci haftadan itibaren ortalama makula kalınlığı azalmaya başladı. Birinci haftada ortalama makula kalınlığı 267±74 µm iken, 1. ayda 257±71 µm'ye geriledi. Birinci aydan itibaren tekrar yükselmeye başlayan ortalama makula kalınlığı, 3.ayda 287±97 µm, 6.ayda 275±120 µm olarak ölçüldü; birinci yılın sonunda ise 264±98 µm idi. Birinci yıl sonunda tüm tedavi grupları dikkate alındığında, başlangıçta ortalama 314±85 µm olarak ölçülen makula kalınlığı 264± 98 µm'ye geriledi (Tablo 4.7). Lezyon grupları arasında ortalama makula kalınlığındaki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05).

**Tablo 4.7.** Tedavi öncesi ve takiplerde OKT ile ölçülen makula kalınlığının lezyon gruplarına göre dağılımı

<b>MAKULA KALINLIĞI (µm)</b>	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>1.hafta</b>	<b>1.ay</b>	<b>3.ay</b>	<b>6.ay</b>	<b>12.ay</b>
<b>Klasik Ağırıklı Lezyon</b>	314	265	251	292	284	269
<b>Minimal Klasik Lezyon</b>	311	273	292	295	288	295
<b>Okkült Lezyon</b>	318	267	248	273	248	236
<b>Min-Max</b>	166-507	148-527	105-478	138-827	145-794	110-596
<b>ORTALAMA</b>	<b>314<sub>+85</sub></b>	<b>267<sub>+74</sub></b>	<b>257<sub>+71</sub></b>	<b>287<sub>+97</sub></b>	<b>275<sub>+120</sub></b>	<b>264<sub>+98</sub></b>

Optik Koherens Tomografinin, hastalığın aktivasyonunun saptanmasındaki önemini vurgulamak amacı ile; takip esnasında tekrar tedavi uygulanan olguların (Nüks grubu) makula kalınlıkları ile aynı zaman diliminde tekrar tedavi gerektirmeyen grubun (Normal Grup) makula kalınlıkları karşılaştırıldı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tekrar tedavi gerektirmeyen grubun ortalama makula kalınlığı ile tekrar tedavi edilenlerin aynı zaman dilimindeki ortalama makula kalınlıkları

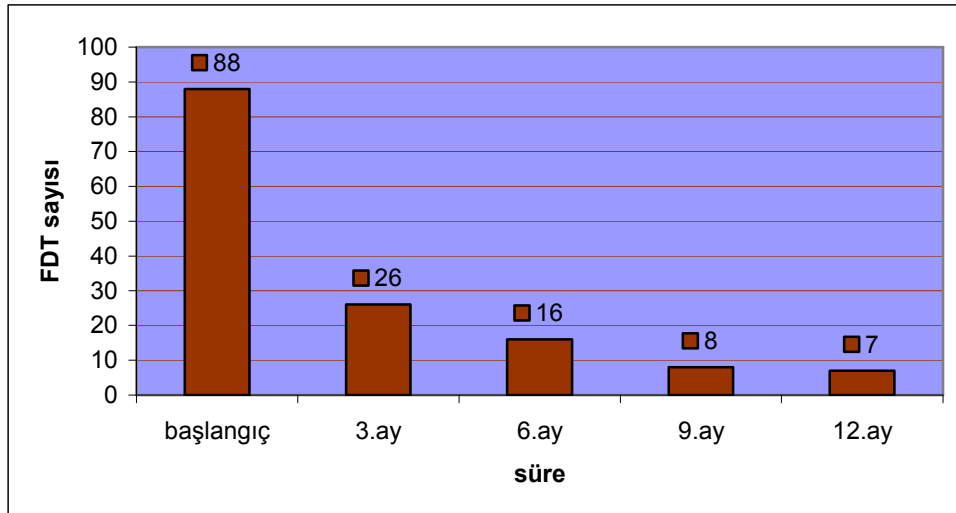
<b>MAKULA KALINLIĞI (µm)</b>	<b>3.Ay</b>	<b>6.Ay</b>	<b>9.ay</b>	<b>12.Ay</b>
<b>Normal Grup</b>	277 (n=62)	260 (n=72)	259 (n=80)	249 (n=81)
<b>Nüks Grubu</b>	315 (n=26)	345 (n=16)	354 (n=8)	362 (n=7)

Yukarıdaki tabloda izlendiği gibi, ortalama makula kalınlığı nüks grubunda daha fazlaydı ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (3.ayda  $p<0.05$ , 6.ayda  $p<0.01$ , 9.ayda  $p<0.01$ , 12.ayda  $p<0.01$ ).

Flöresein Anjiografide sızıntı mevcudiyeti ile birlikte, OKT'de fibrozis/intra ve-veya subretinal sıvı oranı birden düşük olan olgulara tekrar tedavi uygulandı. Tedavi ortalaması ilk yıl sonunda 1.66 idi. Tedavi grupları arasında tedavi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. İlk yıl içinde tekrarlanan tedavilerin %73'ü (n=42) ilk 6 ay içinde gerçekleşti. Fotodinamik tedavi sayısının ve yıllık ortalamasının, aylara ve lezyon gruplarına göre dağılımı Şekil 4.2 ve Tablo 4.9'da görülmektedir.

**Tablo 4.9.** Fotodinamik tedavi sayısı ve yıllık tedavi ortalamasının lezyon tiplerine göre dağılımı

<b>FDT (Yıl)</b>	<b>Klasik Ağırlıklı</b>	<b>Minimal Klasik</b>	<b>Okkült</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>Tedavi Sayısı</b>	78	24	44	<b>146</b>
<b>Tedavi sıklığı</b>	1.56	1.71	1.83	<b>1.66</b>



**Şekil 4.2.** Fotodinamik tedavi sayısının aylara göre dağılımı

Çalışma grubu, FDT' nin yan etkileri ve komplikasyonları açısından da değerlendirdi (Tablo 4.10). Tedaviden sonraki ilk hafta içinde görme keskinliğinde 4 sıra ve üzeri kayıp olan 1 göz saptandı. Tedavi esnasında hiçbir hastada fotosensivite reaksiyonu ve allerjik reaksiyon izlenmezken, infüzyon esnasında 2 olguda (%2.3) bel ağrısı, 3 olguda (%3.4) tedavi sonrası subretinal kanama görüldü. Bu subretinal kanamalı olgulardan bir tanesi kumadin kullanmaktaydı.

**Tablo 4.10.** Fotodinamik Tedavi Sırasında ve Sonrasında Görülen Yan Etki ve Komplikasyonlar

YAN ETKİ Ve KOMPLİKASYONLAR	1.Hafta İçinde Görme Kaybı		Tedavi Sonrası Kanama (Subretinal)	İnfüzyon Sırasında Bel Ağrısı	Fotosensitivite Reaksiyonu
	(1-3 sıra)	(4 sıra ve üzeri)			
<b>Klasik Ağırlıklı</b>	9	0	2	1	0
<b>Minimal Klasik</b>	4	1	1	0	0
<b>Okkült</b>	4	0	0	1	0
<b>TOPLAM</b>	<b>17(%19.5)</b>	<b>1(%1.15)</b>	<b>3(%3.4)</b>	<b>2(%2.3)</b>	<b>0(%0)</b>

Çalışmamızda FDT sırasında ve sonrasında ortaya çıkan yan etki ve komplikasyonlar, TAP ve VIP çalışma sonuçları ile karşılaştırıldı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Çalışmamızdaki ve TAP ile VIP Çalışmasındaki Yan Etki ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

YAN ETKİ ve KOMPLİKASYONLAR	TAP (%)	VIP (%)	A.Ü.T.F (%)
Akut ciddi görme kaybı	0.7	4.9	1.15
Subretinal kanama	2.2	1.8	3.4
Bel ağrısı	2.4	2.2	2.3
Fotosensitivite reaksiyonu	3.5	0.4	∅

## 5. TARTIŞMA

Yaşla bağılı makula dejenerasyonu; duyu retina, RPE ve koriokapillariste yaşla birlikte oluşan değişiklikleri ifade etmekte ve 55 yaş üstü kadın ve erkeklerde kalıcı merkezi görme kaybı sebepleri arasında başta gelmektedir (66). Bu hastalığın eksudatif formu %10 oranında görülmesine rağmen, ağır görme kayıplarının %90' ından sorumludur (67). Neovasküler olmayan YBMD'lu hastaların %12-20'si eksudatif tipe dönüşmekte ve FAZ altına yayıldıkça ciddi ve geriye dönüşsüz görme kaybı ile sonuçlanmaktadır (68).

Yaş en önemli risk faktörü olduğundan (62), ortalama yaşam süresinin ve yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak, önümüzdeki yıllarda hastalığın sıklığının ve oluşturacağı toplumsal sorunların giderek artacağı aşikardır.

Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu, ektrafoveal ve juxtafoveal KNV'larında termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ü ilk tanı konulduğunda, MPS tedavi kriterlerine uymamaktadır. Ayrıca bu olguların çoğunluğu subfoveal yerleşimlidir (8). Foveanın merkezi dışında başlayan membranların büyük kısmının da FAZ altına ilerlediği bilinmektedir (69). Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanısıra, bu tedavi ile subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur (70).

Retrospektif bir çalışmada, FDT kullanıma girmeden önceki yıllarda, 1000 YBMD'lu hasta içinde, subfoveal KNV'u olan 392 olgunun sadece 17'sinin laser fotokoagülasyonu için uygun olduğu saptanmıştır. Oysa aynı hasta grubu FDT için değerlendirildiğinde, 171'inin tedaviye uygun olduğu tespit edilmiştir (70).



Klasik laser fotokoagülasyonuna uygun hasta sayısının az olması, nüks oranının fazla olması ve subfoveal bölgede neden olduğu termal hasar nedeniyle, subfoveal koroidal neovasküler membran tedavisi için termal laser fotokoagülasyonu dışında farklı tedavi seçenekleri sürekli araştırılmıştır. Yapılan çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmalarla fotodinamik tedavinin, YBMD'na ikincil subfoveal koroidal neovasküler membranların tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Fotodinamik Tedavi ile ilgili, çeşitli amaçlarla yapılmış birtakım çalışma grupları (TAP, VIP, VOH, VIM, vb.) bulunmaktadır (53,54,71). Bizim çalışmamızda yer alan hastalar, demografik özellikler ve lezyon özellikleri açısından, daha çok TAP ve VIP çalışma gruplarında yer alan hastalarla benzerlik gösterdiğinden, sonuçlarımız bu çalışma gruplarına ait verilerle karşılaştırılmıştır.

Olgu grubumuz, TAP çalışmasına dahil edilen olguların çoğunluğunun sahip olduğu klasik ağırlıklı ve minimal klasik lezyonlar ile, VIP çalışmasına dahil edilen olguların çoğunluğunu oluşturan okkült lezyonlardan oluşmaktaydı.

609 hastanın verilerini içeren TAP raporu 1'de; verteporfin tedavisinin görme kaybı riskini plaseboya göre azalttığı, kontrast duyarlılık ve flöresein anjiyografik sonuçların plasebo ile tedavi edilenlere göre daha iyi olduğu, özellikle klasik ağırlıklı lezyonlarda anlamlı düzeyde tedaviden yarar sağlandığı bildirilmiştir (8).

Birinci yıl sonuçlarını içeren TAP raporunda; FDT yapılanların %61.2'sinde (246/402), plasebo grubunda ise %46.4'ünde (96/207) başlangıç değerlere göre görme keskinliğinde 3 sıradan daha az kayıp izlenmiştir. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup (8), bizim olgu serimizde ise bu oran %67.1 (59/88) idi.

Aynı raporda birinci yıl sonunda; görme keskinliğinde bir yada daha fazla sıra artış oranı %16, altı yada daha fazla sıra kaybını engelleme oranı

%85.3 iken, plasebo grubunda bu oranlar sırası ile %7.2 ve %76.3 olarak tespit edilmiştir (8). Aynı değerler ise bizim grubumuzda sırası ile %30.7 ve %87.6 idi.

Alt grup analizi yapıldığında TAP raporu 1'e göre, başlangıçtaki lezyon yapısı tedavinin faydasını etkilemiştir. Klasik ağırlıklı lezyonlarda; 3 sıradan az kayıp oranı %67 olarak saptanırken, bu değer plasebo grubunda %39 olarak bulunmuştur. Minimal klasik KNV' lardaki görme keskinliği sonuçları dikkate alındığında tedavi başarısı plasebo grubuna göre anlamlı sonuç vermese de, kontrast hassasiyet ve lezyonun ilerlemesi açısından daha iyi sonuçlar alındığı gözlenmiştir (8).

Bizim hasta serimizde görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp oranı; klasik ağırlıklı lezyon grubunda %66, minimal klasik lezyon grubunda % 71.3, okkült lezyon grubunda % 66.7 idi. Görme keskinliğinde birinci yıl sonunda başlangıca göre; klasik ağırlıklı lezyon grubunda ortalama 1.16 sıra kayıp, minimal klasik lezyon grubunda ortalama 2 sıra kayıp, okkült lezyon grubunda ortalama 1.04 sıra kayıp mevcuttu.

Görme keskinliğindeki kayıp, tüm lezyon grupları dikkate alındığında ortalama 1.26 sıra idi. TAP çalışma grubunda ise, görme keskinliğinde bir yılın sonunda ortalama 2.2 sıra kayıp vardı. Görme keskinliği açısından en fazla kayıp minimal klasik grupta izlendi (2 sıra). Okkült ve klasik ağırlıklı gruplarda birbirine yakın değerlerde sıra kaybı mevcuttu. Ancak yapılan değerlendirmede ortalama görme keskinliğindeki kayıp açısından, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, TAP olgu serisinden farklı olarak hem ortalama görme keskinliği kaybı, hem de minimal klasik lezyonlarda tedavinin başarısı açısından daha iyi sonuçlar elde ettik. Bu sonuçlar, bizim olgu grubumuzda başlangıçtaki ortalama görme keskinliğinin ve başlangıçtaki ortalama lezyon boyutlarının daha düşük olması ile açıklanabilir. Başlangıçtaki ortalama görme keskinliği bizim grubumuzda 0.9 LogMAR iken, TAP grubunda 0.6 LogMAR idi. Olgu serimizde, klasik ağırlıklı grupta ortalama lezyon boyutu 3

MPS DA, minimal klasik grupta 4 MPS DA, klasik komponent içermeyen okkült grupta ise 5 MPS DA idi. Bu değerler klasik ağırlıklı ve minimal klasik için TAP grubunda sırası ile 3.4 ve 4.7 MPS DA iken, klasik komponent içermeyen okkült grupta VIP çalışmasında 4.3 MPS DA olarak belirtilmiştir (63).

Klasik ağırlıklı, minimal klasik, klasik komponent içermeyen gizli KNV'un tedavi cevaplarının karşılaştırıldığı TAP ve VIP raporu 1'de, her üç tipde de küçük lezyonlardaki görme kaybının daha az olduğu gösterilmiştir. Özellikle minimal klasik ve klasik komponent içermeyen gizli KNV'lu olgularda lezyon boyutunun önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır (63).

Bizim çalışmamızda; klasik ağırlıklı grupta, 3 MPS DA' dan küçük lezyonlarda tedavi başarı oranı (görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp) %68 iken, 3 MPS DA' dan büyük lezyonlarda bu oran %64 idi. Minimal klasik grupta yer alan olgularda; 3 MPS DA' dan küçük lezyonu olanların tedavi başarı oranı %75 iken, 3 MPS DA'dan büyük lezyonu olanlarda %66.7 olarak bulundu. Bu gruplardan farklı olarak okkült grupta; 3 MPS DA' dan küçük lezyonlarda tedavi başarısı %33.3 iken, 3 MPS DA' dan büyük lezyonlarda %71.4 olarak bulundu. Klasik ağırlıklı ve minimal klasik grupta 3 MPS DA' dan küçük lezyonlardaki tedavi başarısı daha büyük lezyonlara göre daha iyi iken, okkült grupta lezyon boyutu 3 MPS DA'dan büyük olgularda tedavi başarısı daha yüksekti. Ancak okkült grupta lezyon boyutu 3 MPS DA'dan küçük olan sadece 3 olgu vardı; lezyon boyutu ile tedavi başarısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Minimal klasik grupta PED' i olan lezyonlarda tedavi başarısı %65.1 iken, PED içermeyen lezyonlarda tedavi başarısı %71.4 idi. Ancak bu iki grup arasında, tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Lezyon yerleşimi dikkate alındığında tedavi başarısı açısından, subfoveal lezyonlarla (%64.3), jukstafoveal lezyonlar arasında (%67.6) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Birinci yıl sonunda; 75 yaş altı , sistemik hipertansiyonu olmayan, başlangıç görme keskinliği daha düşük olan, sigara içmeyen, subfoveal yerleşimli lezyonlar ile klasik ağırlıklı ve minimal klasik grupta lezyon boyutu 3MPS DA' dan düşük olan olgularda, FDT başarı oranları daha iyi bulundu. Ancak bu özellikler için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, erkek olgulardaki tedavi başarısı (%77.3) kadın olgulara göre (%56.8) anlamlı olarak daha yüksekti. Bu farklılık; erkeklerde lezyon boyutu ortalamasının (3.7 MPS DA), kadınlara göre daha düşük olması (4.3 MPS DA), erkeklerde ortalama başlangıç görme keskinliğinin ( 0.9 LogMAR), kadınlara göre daha düşük (0.86 LogMAR) olması ve kadınlarda minimal klasik lezyonların (%18), erkeklere göre (%13) daha fazla oranda olması ile açıklanabilir.

Flöresein anjiyografide subfoveal KNV' dan olan sızıntının varlığı, TAP çalışmasında tekrar tedavi için tek kriter olarak kabul edilmişti. Bu uygulama, birkaç nedenden dolayı çok gerçekçi olmayan bir yaklaşım olabilir. Çünkü; FA' nin yorumlanması esnasında KNV sınıflaması için hem gözlemciler hem de bireysel okuyucular arasında önemli farklılıklar olabileceği söylenmiştir (72).

Ayrıca; hastalığın ileri aşamalarında özellikle çok sayıda FDT uygulananlarda, KNV'nin progresif olarak ilerleyen fibrozisine bağlı olarak FA'de geç fazda tespit edilen boyanmanın, aktif sızıntıdan ayırt edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Her ikisi de FA'nin ilk evrelerinde yavaş progresif hiperfloresans gösterirken, boyanmada hiperflöresan genişleme lezyon sınırlarını aşmaz ve tekrar tedavi gerektirmez. Bu aşamada yapılan yanlış değerlendirmelerin, gereksiz tedavilere yol açtığı bilinmektedir (73). Fibrozis üstündeki retinada bulunan kistik boşluklar hiperflöresan "hot spotlar" olarak boyanır. Bunlar da sadece FA ile, aktif membran sızıntısı gibi yanlış yorumlanabilir. Nitekim Optik Koherens Tomografide, Rogers ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre, evre IV'de RPE disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkan kistoid makula ödeminin de aktivasyonla karışabileceği belirtilmiştir (65).

TAP ve VIP çalışmalarında rutin kullanılmamış olsa da, OKT' nin KNV değerlendirilmesinde ve FDT sonrasında takip ve tekrar tedavi kararının verilmesinde, FA'yi tamamlayıcı rolü olduğu ve ilave katkılar sağladığı bir gerçektir.

Koroid neovaskülarizasyonunun tespiti için standart olan biomikroskop muayenesi ve FA tetkiki, retina kalınlığındaki küçük değişiklikleri belirlemede duyarsızdır (74). Fotodinamik tedavi sonrası yeniden tedavi kararının verilmesi için OKT hem ekonomik olup, hem de hasta açısından gereklidir (73). Fotodinamik Tedavi günümüzde seçkin ve kanıtlanmış tedavi seçeneklerinden biri olsa da, tedavi gören hastalarda retina atrofisi veya RPE'de hasar meydana getirebilmektedir. Bu nedenle gereksiz yapılan tedaviler engellenmelidir (75).

Literatürlerde yılda 2.7, 2.9, 2.6 gibi sıklıklarda FDT yapılan çalışmalar vardır (76,77,78). Bir yıllık tedavi ortalaması; TAP çalışma grubunda 3.4 (53), VIP çalışma grubunda 3.1 (54) iken, bizim tedavi grubumuzda 1.66 idi. Tekrar tedavi uygulamalarımızın büyük çoğunluğu (%73) ilk 6 aylık takip dönemlerinde gerekli oldu. Tüm hastalarda tekrar tedavi kararı gereksiz tedavilerden kaçınmak amacıyla, iki çalışmacı tarafından muayene, OKT ve FA bulguları aynı anda değerlendirilerek verildi.

Krebs ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, benzer özellikler gösteren ve fotodinamik tedavi uygulanan iki gruptan birini hem OKT hem de FA ile takip ettiler; diğer grubu ise sadece FA ile izlediler. Hem OKT hem de FA ile takip edilen birinci grupta tedavi ortalaması bir yılın sonunda 2.4 iken, sadece FA ile takip edilen ikinci grupta 4.0 olarak bulunmuş. İki grup arasında tedavinin etkinliği açısından anlamlı farklılık saptanmamış. Bu çalışma OKT' nin, FDT yapılan hastalarda takip esnasında gereksiz tekrar tedavilerini önlemede önemli katkısı olduğunu göstermiştir (79).

Optik Koherens Tomografide membran aktivitesine işaret eden göstergeler; subretinal sıvı, özellikle kistoid maküler ödem şeklinde intraretinal sıvı, vitreoretinal traksiyon, RPE dekolmanının varlığı ve retina

kalınlık ölçümlerinde retina kalınlığının 250 µm' den daha yüksek olması şeklinde belirtilmiştir (79,80).

Bizim olgu serimizde tedavi öncesi yapılan OKT tetkiklerinde, 5 gözde intraretinal/subretinal sıvı veya KMÖ çok az düzeyde saptandı (%5.7). Bu gözlerin hepsinde retina kalınlığı 200 µm' nin altında ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerde FA'de sızıntı mevcuttu. Birinci yılın sonunda tüm gözler dikkate alındığında ortalama retina kalınlığı 314 µm' den 264 µm' ye geriledi.

Çalışmamızda; takip esnasında tekrar tedavi gerektirmeyen grubun (normal grup) retina kalınlığı ile tekrar tedavi edilenlerin (nüks grubu) aynı zaman dilimindeki retina kalınlıkları karşılaştırıldı. Üçüncü ayda normal grupta retina kalınlığı ortalaması; 277 µm iken, nüks grubunda 315 µm; 6.ayda normal grupta 260 µm iken, nüks grubunda 345 µm; 9.ayda normal grupta 259 µm iken, nüks grubunda 354 µm; 12. ayda normal grupta 249 µm iken, nüks grubunda 362 µm olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi aynı zaman dilimlerindeki ortalama retina kalınlığı, KNV' nin aktif olduğu nüks grubunda daha yüksektir ve bu farklılık tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Beş yıllık uzun dönem sonuçlarının açıklandığı 8 nolu TAP raporunda, bu yıla kadar verteporfin tedavisinin tekrarlanmasını kısıtlayacak yeni bir güvenlik sorunu olmadığı belirtilmiştir (81).

Çalışmamızda ilk yılda, tedavi sonrası birinci haftada 4 sıra ve üzeri görme keskinliğinde kayıp olan (akut ciddi görme kaybı) bir göz (%1.15) mevcuttu. Bu hasta mevcut sistemik hastalığına bağlı olarak kumadin kullanmaktaydı. Görme keskinliğindeki bu ciddi azalma subretinal kanamaya bağlıydı. İkinci ay kontrolünden sonra bu kanama kendiliğinden rezorbe oldu. Akut ciddi görme kaybı insidansı TAP çalışmasında %0.7 iken, VIP çalışmasında %4.9 olarak belirtilmiştir. Tedavi esnasında hiçbir hastamızda fotosensitivite reaksiyonu izlenmedi. Fotosensitivite reaksiyonu; TAP çalışma grubunda %3.5, VIP çalışma grubunda %0.4 oranında idi. İnfüzyon esnasında 2 olgumuzda (%2.3) geçici bel ağrısı oldu. Bu değer TAP

serisinde %2.4, VIP serisinde %2.2 sıklığında idi. Üç olgumuzda (%3.4) tedavi sonrası subretinal kanama görüldü. Bu olgulardan bir tanesi daha önceden belirtildiği gibi kumadin kullanmaktaydı. Subretinal kanama; TAP olgu serisinde %2.2, VIP olgu serisinde ise %1.8 oranında idi. Koroid neovasküler membranı içinde fibrozis komponenti bulunan gözlerde, subretinal kanama daha kolay gelişmektedir.

Fotodinamik tedavinin klinik uygulaması başladıktan sonra kullanımı hızla yaygınlaşmış ve bu konuda elde edilen gelişmeler yeni çalışmaların önünü açmıştır. Fotodinamik tedaviden sonra YBMD' nun tedavisi konusunda yapılan araştırmalarda özellikle anti-VEGF ajanlar ile ilgili tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. FDT'nin bu ajanlarla birlikte kullanımının hem tedavi sonuçlarını daha iyileştireceği, hem de FDT uygulama sıklığını azaltacağı düşünülmektedir (82). Bununla birlikte şu an yapılan araştırmalar daha çok YBMD'nun bir komplikasyonu olan KNV'nun tedavisi üzerinedir. Gelecekte patogenezele ile bilgiler arttıkça, hastalık daha oluşmadan bunu önlemeye yönelik tedavi girişimleri hız kazanacak ve muhtemelen yaşlı nüfusun giderek daha büyük sorunu haline gelecek olan bu hastalığın tedavisinde daha iyi sonuçlar alınacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın 1 yıllık takip sonuçları, TAP ve VIP çalışma gruplarının verileri ile karşılaştırıldığında; görme sonuçlarımızın daha iyi olduğu, tekrar tedavi sıklığının azaldığı ve ciddi komplikasyon oranlarının benzer olduğu görülmektedir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, subfoveal/juxtafoveal koroid neovaskülarizasyonlarının optik koherens tomografi rehberliğinde fotodinamik tedavisi ile tekrar tedavi sayısı azaldığı için, hem tedavi maliyeti düşmekte hem de olası komplikasyon sıklığı azalabilmektedir.



## ÖZET

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Subfoveal/Jukstafoveal Koroid Neovaskülarizasyonunun Optikal Koherens Tomografi Rehberliğinde Fotodinamik Tedavisi**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda duyu retina, RPE ve koriokapillariste yaşla birlikte değişiklikler oluşur ve 55 yaş üstündeki kalıcı merkezi görme kaybı nedenleri arasında başta gelir. Bu hastalığın eksudatif formu %10 oranında görülmesine rağmen, ağır merkezi görme kayıplarının %90' ından sorumludur.

Kuru tipin yaş tipe dönüşme olasılığı, termel laser fotokoagülasyonuna uygun hasta sayısının az olması, laser fotokoagülasyon sonrası nüks oranının fazla olması ve subfoveal bölgede neden olduğu termal hasar nedeniyle, subfoveal koroidal neovasküler membranların tedavisi için, termal laser fotokoagülasyon dışında farklı tedavi seçenekleri sürekli araştırılmıştır. Yapılan klinik çalışmalarla FDT'nin, YBMD'na ikincil subfoveal/jukstafoveal koroidal neovasküler membranların tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Retina Biriminde, Mart 2003 - Mayıs 2007 tarihleri arasında subfoveal/jukstafoveal KNV nedeniyle FDT uygulanan ve en az bir yıllık takibini tamamlamış olan, 77 hastanın 88 gözü bu çalışmaya alındı.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu oluşan subfoveal/jukstafoveal koroid neovasküler membranların, standart TAP tedavi protokolü kullanarak OKT rehberliğinde verteporfin ile fotodinamik tedavisi yapıldı. Bir yılın sonunda takip edilen olgularda, membranı kapatmak için gerekli olan tedavi sayısı, görme sonuçları, komplikasyon oranları irdelenerek, TAP ve VIP tedavi sonuçları ile karşılaştırıldı.

Flöresein Anjiyografide sızıntı mevcudiyeti ile birlikte, Rogers ve arkadaşları tarafından FDT sonrası OKT değişiklikleri için geliştirilen

evreleme sistemine göre; retinal sıvının, fibrozisten daha fazla oranda görüldüğü Evre IIIa olgularına tekrar tedavi uygulandı.

Birinci yıl sonunda başlangıç değerlere göre görme keskinliğinde 3 sıradan daha az kayıp oranı, olgu serimizde %67.1 (59/88) idi, altı yada daha fazla sıra kaybını engelleme oranı ise %87.6 olarak bulundu.

Lezyon gruplarına göre değerlendirildiğinde, görme keskinliğinde 3 sıradan az kayıp oranı; klasik ağırlıklı lezyon grubunda %66, minimal klasik lezyon grubunda % 71.3, okkült lezyon grubunda ise %66.7 idi. Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde başlangıca göre; klasik ağırlıklı lezyon grubunda ortalama 1.16 sıra kayıp, minimal klasik lezyon grubunda ortalama 2 sıra kayıp, okkült lezyon grubunda ortalama 1.04 sıra kayıp saptandı.

Tedavi öncesi tüm gruplar dikkate alındığında, ortalama görme keskinliği başlangıçta 0.89 LogMAR iken, birinci yıl sonunda 1.05 LogMAR idi. Birinci yıl sonunda görme keskinliğinde ortalama 1.26 sıra kayıp olduğu görüldü.

Birinci yıl sonunda; 75 yaş altı , sistemik hipertansiyonu olmayan, başlangıç görme keskinliği daha düşük olan, sigara içmeyen, subfoveal yerleşimli lezyonlar ile klasik ağırlıklı ve minimal klasik grupta lezyon boyutu 3MPS DA' dan düşük olan olgularda FDT başarı oranları daha iyi bulundu; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızdaki tekrar tedavi sıklığı birinci yılın sonunda 1.66 idi. Tekrar tedavi uygulamalarımızın büyük çoğunluğu (%73) ilk 6 aylık takip dönemlerinde gerekli oldu.

Tedavi öncesinde ve sonrasındaki her kontrolde OKT ile makula kalınlığı ve aktivasyon bulguları değerlendirildi. Tedavi öncesi hastaların hepsinde KNV' u ile birlikte intra/subretinal sıvı ve/veya kistoid makula ödemi mevcuttu (5 olguda minimal düzeyde). Birinci yıl sonunda tüm tedavi grupları

dikkate alındığında, başlangıçta ortalama 314 µm olarak ölçülen makula kalınlığı 264 µm'ye geriledi.

Çalışmamızda, tedavi sonrası birinci haftada 4 sıra ve üzeri görme keskinliğinde kayıp olan (akut ciddi görme kaybı) bir göz (%1.15) saptadık. Tedavi esnasında hiçbir hastada fotosensitivite reaksiyonu izlenmedi. İnfüzyon esnasında 2 olgumuzda (%2.3) geçici bel ağrısı oldu. Üç olgumuzda (%3.4) tedavi sonrası subretinal kanama görüldü.

Bir yılın sonunda TAP ve VIP çalışma grubunun sonuçları ile karşılaştırıldığında, olgu grubumuzda tedavi sıklığı daha düşük olmasına rağmen, görme sonuçlarımız daha iyi ve ciddi komplikasyon oranları benzer olarak bulunmuştur.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen subfoveal/jukstafoveal koroid neovaskülarizasyonlarının optik koherens tomografi rehberliğinde fotodinamik tedavisi ile; tekrar tedavi sayısı azaldığı için, tedavinin maliyeti ve komplikasyon sıklığı olasılığı azalabilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Koroid neovasküler membranı, Fotodinamik tedavi, Optik koherens tomografi.

## SUMMARY

### **The Treatment of Subfoveal/Juxtafoveal Choroidal Neovascular Membranes, Which is Secondary to Age Related Macular Degeneration, with Photodynamic Therapy Implemented Under The Guidance of Optical Coherence Tomography**

Age related macular degeneration (ARMD), encompasses changes in sensorial retina, retina pigment epithelium and choriocapillaris related to age and it is the leading cause of severe central visual loss in people older 55 years. Although the exudative form occurs in only 10% of the ARMD population, it is responsible for 90% of cases of severe vision loss due to ARMD.

The probability of non-exudative form turning into exudative form, small number of patients who were appropriate for laser photocoagulation, high recurrens ratio after laser photocoagulation and because of the thermal damage caused in subfoveal region, different treatment modalities other than thermal laser photocoagulation have been continuously researched to treat subfoveal/juxtafoveal choroidal neovascular membranes. In clinical studies, photodynamic therapy (PDT) with verteporfin has become well established for the treatment of choroidal neovascularisations secondary to ARMD.

In Ankara University School of Medicine Department of Ophthalmolgy, 88 eyes of 77 patients who were exposed to PDT because of subfoveal/jukstafoveal CNV between March 2003 and May 2007 were included in this study and they all completed at least one year of follow up.

Subfoveal/juxtafoveal choroidal neovascular membranes , which occur in age related macular degeneration, were treated by PDT under the guidance of Optical Coherence Tomography (OCT) in accordance with standard TAP treatment protocol. At the end of one year follow-up; frequency

of treatment, visual results and complication ratios were analysed and compared to TAP and VIP treatment results.

Retreatment was applied to Phase IIIa patients with the presence of leakage in Fluorescein Angiography and with greater retinal fluid than fibrosis according to phasing system developed by Rogers and his colleagues for the post-PDT OCT changes.

In our study series, the ratio of loss of less than 3 lines in visual acuity was 67.1% (59/88) compared to baseline at the end of one year. The ratio of preventing loss of six or more lines was found to be 87.6%.

Regarding the lesion groups, loss of less than 3 lines in visual acuity was 66% in predominantly classic lesion group, 71.3% in minimally classic lesion group and 66.7% in occult lesion group. At the end of the first year, on average visual acuity loss was observed to be 1.16 lines in predominantly classic lesion group, 2 lines in minimally classic lesion group and 1.04 lines in occult lesion group compared to baseline.

Regarding all groups before the treatment, while average visual acuity was 0.89 LogMAR at the beginning, it was 1.05 LogMAR at the end of the first year. Loss in visual acuity was observed to be 1.26 on average at the end of the first year.

At the end of the first year, patients who were below age of 75, who did not have systemic hypertension, who had lower visual acuity in the baseline, who did not smoke, whose lesions were subfoveal located and whose lesion size was smaller than 3 MPS DA in predominantly and minimally classic lesion groups exhibited better treatment results. However, there were no statistically significant differences in these results.

In our study group, treatment frequency was 1.66 at the end of the first year. Most of re-treatment applications (73%) were needed in the first six month follow up period.

Macular thickness and activation sign were evaluated with OCT in each visit. Before treatment, all patients had CNV with intra/subretinal fluid and/or cystoid macular edema. Regarding all treatment groups, macular thickness which was 314  $\mu\text{m}$  in baseline, decreased to 264  $\mu\text{m}$  at the end of the first year.

During the first year, in our study series we detected one eye (%1.15) who has visual acuity loss of more than 4 lines (acute severe visual loss) in the first week of post treatment period. None of the patients seemed to have photosensitivity reaction during the treatment. Two of the patients (2.3%) experienced temporary back pain during infusion. Three patients (3.4%) developed post-treatment subretinal hemorrhage.

At the end of the first year, compared to results of TAP and VIP study group, although our treatment frequency was lower in our study group, our visual results were better and severe complication ratios were found to be similar.

The treatment of subfoveal choroidal neovascular membranes, which is secondary to age related macular degeneration, with photodynamic therapy implemented under the guidance of optical coherence tomography makes it possible to decrease the number of retreatment which may lead to a decline in cost of treatment and probability of complications.

**Key words:** Age-related macular degeneration, Choroidal neovascular membranes, Photodynamic therapy , Optical coherence tomography.

## KAYNAKLAR

1. Zarbin MA, Schachat AP: Laser therapy of macular disease. In Stamper RL: Ophthalmol Clin North Am, WB Saunders Co.Philadelphia 1990;vol 3,p:329-45
2. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL: Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988;32:375-413
3. Hyman L: Age Related Macular Degeneration: Epidemiology of AMD. Raven Press 1992;1-31
4. Neely KA, Bressler NM, Bressler SB: Clinical characteristics, epidemiology and natural history of age related macular degeneration. Ophahalmology Clinics of North America 6: 1996; 291-306
5. Klein R, Klein BEK, Linton KLP: The prevalance of age related maculopathy. Ophthalmology 1992;99:933-943
6. Vingerling JR, Dilemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al: The prevalance of age related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology 1995;102:205-210
7. Young RW: Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1987; 31:291-306
8. 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: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345

9. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al: The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989;96: 1526-1534
10. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, et al: Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1995;113:301-8
11. Klein BE, Klein R: Cataract and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100:571-3
12. Friedman E: A hemodynamic model of the pathogenesis of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997 Nov;124(5):677-82
13. McCumber RW, Flower RW, Lagham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluorescein angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch ophthalmol* 1993;11:704-705
14. Burns RP, Feeney-Burns L: Clinico-morphological correlation of drusen and Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:206-25
15. Killingswort MC, Sarks JP, Sarks SH: Macrophages related to Bruch's membrane in age related macular degeneration. *Eye* 1990;4:613-21
16. Boulton M, Marshall J: Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 1986;70:808-15



17. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:195-200
18. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986;43:561-73
19. Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, et al: Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. Arch Ophthalmol. 1993;111:88-95
20. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kervliet S, de Jong PT: Increased expression of angiogenic growth factors in age related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997;81:154-162
21. Gass JD: Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. Am J Ophthalmol. 1994;118:285-98
22. Ashton N, Sorsby A: Fundus dystrophy with unusual features; a histological study. Br J Ophthalmol 1951;35:751-764
23. Kır N: Koroid Neovaskülarizasyonlarında Klinik Bulgular ve Tanı. Retina-Vitreus 2004;12:275-278
24. Fine SL, The Macular Photocoagulation Study Group. Early detection of extrafoveal neovascular membranes by daily central field evaluation. Ophthalmology 1985; 92:603-609
25. Yanoff M, Duker JS, Ophthalmology. In: Edwards MG, Bressler NM, Raja SC, eds. Age-related Macular Degeneration. Mosby;1999;28.1:28-29

26. Pieramici DJ, Bressler SB, Fluorescein angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. Age-related Macular Degeneration. Mosby;1999.p.219-36
27. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA: Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 1993;115:786-791
28. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1996;114:400-412
29. Yuzawa M, Kawamura A, Matsui M: Clinical evaluation of indocyanine green videoangiography in the diagnosis of choroidal neovascular membrane associated with age-related macular degeneration. European J Ophthalmol 1995;102:622-9
30. Chang TS, Freund KB, de la Cruz Z, Yannuzzi LA, Green WR. Clinicopathologic correlation of choroidal neovascularization detected with indocyanine green videoangiography. Retina 1994;14:114-24
31. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina 1992;12:191-223
32. Yannuzzi LA, Sorenson JA, Spaide RF, Lipson B: Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 1990;10:9-17
33. Yannuzzi LA, Wong DWK, Sforzolini RF, Goldbaum M, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1999;117:1503-1510

34. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. 1995
35. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al: Optical coherence tomography of human retina. Arch Ophthalmol 1995;113:325-331
36. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Optical coherence tomography of ocular disease, 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack Inc, 2004
37. Hee MR, Baumal C, Puliafito CA, et al: Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Ophthalmology 1996;103:1260-1270
38. Klein ML, Jonizzo PA; Watzke RC: Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1989;96:1416-21
39. Guyton JS, Reese AB: Use of roentgen therapy for retinal diseases characterized by new-formed blood vessels. Arch Ophthalmol 1948;40:389-412
40. Bressler NM, Frost LA, Bressler SB et al: Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. Arch Ophthalmol 1988;106:1537-42
41. Singerman LS, Stockfish SH: Natural history of subfoveal pigment epithelial detachment, associated with subfoveal or unidentifiable choroidal neovascularization complication age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1989;227:501-7
42. Macular Photocoagulation Study Group: Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral

extrafoveal choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 1993;111:1189-99

43. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senil macular degeneration:results of a clinical randomized trial. Arch Ophthalmol 1982;100:912-8
44. Macular Photocoagulation Study Group: Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1994 Apr;112(4):489-499
45. 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. Ophthalmology 1999;106:2239-2247
46. Newsom RSB, McAlister JC, Saeed M, et al: Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization. Br J Ophthalmol 2001;85:173-178
47. Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster MA, TTT4CNV Study Group: Results from the TTT4CNV clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:231
48. Fujii GY, de Juan E Jr, Pieramici DJ, et al: Inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 1-year visual outcome and recurrence report. Am J Ophthalmol 2002;134:69-74
49. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle in photodynamic therapy ocular diseases. Editors:Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2004

50. Miller JW, Gragoudas ES. History of photodynamic therapy for ocular disorders. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2004
51. Miler JW, Gragoudas ES. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. In Macular Surgery. Editors: Quiroz-Mercada H, Alfaro III DV, Liggett PE, Tano Y, De Juan Jr. E. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2000
52. Miller JV, Walsh AW, Kramer M, et al:Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. Arch Ophthalmol 1995;113:810-818
53. 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
54. 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
55. The Age-Related Eye Disease Study: A clinical trial of zinc and antioxidants. Age-Related Eye Disease Study Report No:2. J Nutr 2000;130:1516 -1519
56. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular

age-related macular degeneration: One-year results. Arch Ophthalmol 2003;121:667-73

57. 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
58. Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. Ophthalmol Clin North Am 2006;19:373-80
59. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 miligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:3-13
60. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, et al: VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3158-3164
61. Spaide RF, Armstrong D, Browne R. Continuing medical education review: choroidal neovascularization in age-related macular degeneration-what is the cause? Retina 2003;23:595-614
62. Smith BT, Joseph DP, Grand GM: Treatment of neovascular age-related macular degeneration: past, present and future directions. Current Opinion in Ophthalmology 2007;18:240-244
63. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al: Effect of lesion size, visual acuity and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. Am J Ophthalmol 2003;136:407-418

64. Bressler NM, Verteporfin Roundtable Participants: Guidelines for using Verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration and other causes: Update. *Retina* 2005;25:119-134
65. Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2002 Oct;134(4):566-76
66. Maguire JI, Annesley WH: Age –related macular degeneration. In: Tasman WS: *Clinical decisions in medical retina.* Mosby St.Louis 1994 P: 78-94
67. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG et al: Subfoveal choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration: visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986;104:702-705
68. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993,111:1200-9
69. Bressler SB, et al: Subfoveal neovascular membranes in senile macular degeneration, relationship between size and visual prognosis. *Retina* 1983;3 :7-11
70. Margherio RR, Margherio AR, Desantis ME: Laser treatments with verteporfin therapy and potential impact on retinal practices. *Retina* 2000;20:325-330

71. Verteporfin therapy of treatment of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with two-year results of 2 randomized clinical trial. Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group (VIM): Arch Ophthalmol 2005 ;123:448-457
72. Holz FG, Jorzik J, Schutt F, et al: Agreement among ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP study). Ophthalmology 2003;110:400-405
73. Velthoven MEJ, Smet MD, Schligemann RO, Magnani M, Verbraak FD: Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 1119-1123
74. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al: Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1995;113:1019-1029
75. Schmidt –Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, et al: Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:830-841
76. Barnes RM, Gee L, Taylor S, Briggs MC, Harding SP: Outcomes in verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularisation- 'beyond the TAP study'. Eye 2004;18:809-813
77. Yang N, Fan CM, Ho CK: Review of first year result of photodynamic therapy on age-related macular degeneration in chinese population. Eye 2006;20:523-526



78. Wachtlin J, Stroux A, Wehner A, Heimann H, Foerster MH: Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisations in clinical routine outside the TAP study. One and two-year results including juxtafoveal and extrafoveal CNV. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(5):438-45.
79. I Krebs, S Binder, U Stolba, K Schmid, et al: Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1184-1187
80. Moere AV, Sandhu S S, Talks SJ: Correlation of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography following photodynamic therapy for choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2006;90:304-306
81. Kaiser PK; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no 8. *Graefes Arch Clin Ophthalmol*. 2006 Sep;244(9):1132-42
82. Pachydaki S, Sorbin L, Miller JW: Photodynamic therapy and combination treatments. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47(1):95-115