T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE POSTERİOR SUBTENON STEROİD SONRASI FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayzın Deniz SERTÖZ

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Orhan ATEŞ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2008

ONAY

Bu tez Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 04.04.2007 tarih ve 39 sayılı yazı ile fakülte etik kuruluna bildirilmiştir. Etik kurulun 25.05.2007 tarihinde yaptığı 3 sayılı oturumda 6 nolu kararla araştırmanın etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiş ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na bildirilmiştir. Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı 06.06.2007 tarih, 599 sayılı yazı ve 16 nolu karar ile çalışmanın uygunluğunu ve tez yöneticisinin Yrd. Doç. Dr. Orhan ATEŞ olmasını kabul ettiklerini belirtmişlerdir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, her konuda bizimle yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a ve anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine, Sayın Prof. Dr. Gülay GÜLLÜLÜ'ye, Sayın Doç. Dr. İbrahim KOÇER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a ve tez yöneticiliğini üstlenen, tez çalışmalarımın her safhasında yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Orhan ATEŞ'e en derin saygılarımı sunarım.

Beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim. Daima bana destek olan, ihtiyaç duyduğum her an yanımda hissettiğim sevgili eşim Mehmet SERTÖZ'e ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ONAY.....

TEŞEKKÜR .....

İÇİNDEKİLER I

KISALTMALAR ..... **II**

ÖZET ..... **III**

ABSTRACT IV

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) 2

Risk Faktörleri 2

Patogenez 4

Klinik Özellikler 7

Druzen 7

Kuru Tip (Atrofik) YBMD 8

Yaş Tip (Eksudatif) YBMD 8

Pigment Epitel Dekolmanı (PED) 8

Koroidal Neovasküler Membran (KNVM) 9

Ayırıcı Tanı 12

Tedavi Alternatifleri 13

Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi (FDT) 14

Kombine Tedavi 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 18

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 25

6. SONUÇLAR 31

7. KAYNAKLAR 32

KISALTMALAR

FA : Floresein anjiografi
FAZ : Foveal avasküler zon
FDT : Fotodinamik tedavi
GİB : Göz içi basıncı
İSYA : İndosiyanin yeşili anjiografisi
İVTA : İntravitreal triamsinolon asetonid
KNV : Koroidal neovaskülarizasyon
KNVM : Koroidal neovasküler membran
MPS : Macular Photocoagulation Study
OKT : Optik koherens tomografi
PED : Pigment epitel dekolmanı
PSTA : Posterior sub-Tenon triamsinolon asetonid
RPE : Retina pigment epiteli
TA : Triamsinolon asetonid
TAP : Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP : Verteporfin in Photodynamic Therapy
YBMD : Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ÖZET

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FOTODİNAMİK TEDAVİ İLE POSTERİOR SUBTENON STEROİD SONRASI FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın amacı, fotodinamik tedavi (FDT) yapılan yaşa bağlı makula dejenerasyonlu (YBMD) olgularda posterior sub-Tenon triamsinolon asetonidin (PSTA) etkinliğini araştırmaktır.

Bu amaçla Mart 2006-Nisan 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde YBMD'ye sekonder subfoveal koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tanısı konan 30 olgunun 30 gözü çalışmaya dahil edildi. Olgular çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna PSTA enjeksiyonundan hemen sonra FDT uygulandı. Kontrol grubuna ise sadece FDT uygulandı. Tüm olgulara ilk başvuru sırasında rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Optik koherens tomografi (OKT) ve floresein anjiografi (FA) ile lezyon boyutu görüntülendi. Tedaviden sonra olgular 1. ayda, 3. ayda ve daha sonra 3 ayda bir OKT ve FA ile takip edildi. FA'da orta ve ileri derecede sızıntı gözlenen olgularda FDT tekrarlandı. Çalışma grubunda tekrar tedavi kararı alındığında FDT'ye ek olarak PSTA enjeksiyonu da tekrarlandı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki değişim, çalışma grubunda ortalama +0.6±1.9 Snellen sırası, kontrol grubunda ortalama -1.5±1.9 Snellen sırası olarak tespit edildi. Bu değişim çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.05$). FA'da ölçülen en uzun lezyon çapındaki değişim çalışma grubunda ortalama -661±1391 µm, kontrol grubunda ortalama -86,3±929 µm olarak belirlendi. İki grup arasındaki bu fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). OKT ile ölçülen santral foveal kalınlıktaki değişim çalışma grubunda ortalama -77.8±93.09 µm, kontrol grubunda ortalama -1.1±104.9 µm olarak tespit edildi. Santral foveal kalınlıktaki azalma, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Çalışma grubundaki 1 hastada gelişen subkonjonktival hemoraji dışında enjeksiyona bağlı komplikasyon görülmedi.

Bu çalışma, PSTA ile kombine FDT'nin tek başına FDT ile kıyaslandığında, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'de daha iyi terapotik etkiye sahip olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, fotodinamik tedavi, posterior sub-Tenon triamsinolon asetonid

ABSTRACT

COMPARING THE RESULTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND PHOTODYNAMIC THERAPY COMBINED WITH POSTERIOR SUBTENON CORTICOSTEROID IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

The aim of this study is to investigate the efficiency of posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide (PSTA) in the subjects with age-related macular degeneration (AMD) who treated with photodynamic therapy (PDT).

With this aim, 30 eyes of 30 subjects diagnosed with subfoveal choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration at the Retina Unit of Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Ataturk University between the date March 2006-April 2008 were included in the study. The subjects were divided into two groups as study and control groups. PDT was applied to the study group soon after PSTA injection. The control group was treated with PDT alone. Routine ophthalmologic examination was applied to all subjects at baseline. Optical Coherence Tomography (OCT) and Floressein Anjiography (FA) were performed to determine the lesion size. After the treatment, all subjects were reviewed at 1st, 3rd months and then at 3 monthly intervals with OCT and FA. PDT was repeated in subjects in whom moderate and advanced leakage we observed. In the study group, if repeat PDT was necessary PSTA injection was readministered in addition to PDT.

The mean change in best corrected visual acuity before and after the treatment was +0.6±1.9 Snellen lines in study group, and -1.5±1.9 Snellen lines in control group. It was significantly better in study group when compared with control group ($p<0.05$). The mean change in the longest lesion diameter measured with FA was -661±1391 µm in study group, and -86,3±929 µm in control group. The difference between the groups was not significant ($p>0.05$). The mean change in central foveal thickness measured with OCT was -77.8±93.09 µm in study group, and -1.1±104.9 µm in control group. The decrease in central foveal thickness was statistically significant in study group when compared with control group ($p<0.05$). We didn't determine any side effect due to posterior sub-Tenon injection except subconjonctival hemorragea in one subject in the study group.

This study showed that PDT combined with PSTA could have better therapotic effect in subfoveal CNV secondary to AMD when compared with PDT alone.

Key Words: Age-related macular degeneration, photodynamic therapy, posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri bireylerde santral görme kaybının en sık nedenidir.[1] YBMD'nin non-neovasküler (kuru,atrofik) ve neovasküler (yaş,eksudatif) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Hastaların yalnız %10'u neovasküler gruptadır, ancak YBMD'ye bağlı legal körlüklerin %90'ı buna bağlıdır.[2,3] Kuru veya non-neovasküler tip YBMD; druzen veya atrofi, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon gibi retina pigment epiteli (RPE) anomalileri ile karakterizedir. Yaş veya neovasküler tip YBMD, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile kendini gösterir.[4]

YBMD ve KNV'nin nedenleri halen bilinmemektedir. Bir teoride, yaşlı RPE hücrelerindeki enzimatik aktivite anormalliğinin metabolik ürünlerin birikmesine yol açtığı varsayılmaktadır.[5,6] Daha güncel bir teoride ise koroidal sirkülasyondaki hemodinamik değişimin önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğu öne sürülmektedir.[7] Depozitlerin oluşma mekanizmasına bakılmaksızın, druzenlerin yumuşak veya sınırları belirsiz oldukları zaman YBMD için prekürsör lezyonlar oldukları kabul edilmektedir.[8]

KNV, hem RPE altında hem de RPE ile retina arasında kanama ya da sıvı eksudasyonuna yol açabilen anormal kan damarlarının gelişmesidir.[9] Verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT), üzerindeki nörosensöriyel retinaya zarar vermeden KNV'nin foto-trombozuna yol açar.[10] Birçok klinik çalışma, FDT'nin sub-foveal neovasküler YBMD'de vizüel kaybı önlemedeki yararlı etkilerini bildirmiştir.[11]

Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin (TA) antianjiogenik, antiinflamatuar ve kan-retina bariyerini stabilize edici etkileri aracılığıyla makuler ödemi azalttığı gösterilmiştir.[12,13] Son yıllarda TA'nın intravitreal enjeksiyonu, FDT sayısını azaltmak ve vizyon stabilitesini sağlamak amacıyla FDT'ye ek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak TA'nın intravitreal uygulamasının yüksek oranda intraoküler basınç artışı ve katarakt progresyonu gibi komplikasyonları bulunmaktadır.[14] TA'nın posterior sub-Tenon uygulamaları diyabet, ven tıkanıklığı ve üveite bağlı makuler ödemde kabul görmüş bir tedavi yöntemidir.[12,13,15]

Bu çalışmada, FDT yapılan YBMD'li olgularda posterior sub-Tenon TA'nın (PSTA) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde şiddetli vizyon kaybının başta gelen nedenidir.[16] YBMD'nin prevalansı yaşla birlikte dramatik olarak artar. 70 yaşın üzerinde neredeyse üç kişiden birinde erken evre YBMD tespit edilmektedir. Vizyonu daha fazla tehdit eden ileri evre YBMD yaşla birlikte eksponansiyel olarak artar, 90 yaşındaki insanların yaklaşık %25'inin en azından bir gözünde YBMD'nin komplikasyonlarına bağlı olarak vizyon kaybı meydana gelir.[16-19]

Hastalık primer olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'yi etkiler. Bununla birlikte vizyon kaybı, tipik olarak fotoreseptör disfonksiyonunun bir sonucudur.[6]

YBMD'nin non-neovasküler (kuru,atrofik) ve neovasküler (yaş,eksudatif) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Neovasküler olmayan tip, YBMD tanısı konan olguların %80'ini oluşturur fakat vizyon kayıplarının %80'i neovasküler tip YBMD'ye bağlıdır.[20] Bu hastalığın tedavi edilmesi için geniş çalışmalar yapılmasına rağmen istenilen seviyeden oldukça uzaktır.

Risk Faktörleri

YBMD'de ileri yaş tartışılmayan tek risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe YBMD insidansı artmaktadır.[1,21-24] Makula dejenerasyonuna bağlı değişikliklerin prevalansı 70-74 yaşları arasında %25 olarak izlenirken 90 yaşından sonra bu oran %100'e çıkmaktadır.[22]

YBMD ile ilgili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet farkı tespit edilmemiştir. Bazı çalışmalar kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirirken[1,24-26] bazıları da anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.[27,28]

Hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmüş ve genetik ve biyolojik özellikleri birçok çalışmada araştırılmıştır. YBMD'li olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır.[29] Silvestri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada YBMD'li hastaların ailelerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek YBMD sıklığı izlenmiştir.[30] Genetik faktörlerin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birinde apolipoprotein A geninin YBMD gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır.[31] Bazı ailelerde 1q25-31 kromozomundaki defekt nedeniyle YBMD sıklığında artış bildiren yayınlar da

mevcuttur.[24,32] Beyaz ırkta daha sıktır.[1,24,33-35] Buna karşılık siyahlarda ve Japonlarda görülme sıklığı daha düşüktür.[34,36]

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda YBMD gelişimine etkili olabilecek bazı oküler faktörler üzerinde de durulmuştur. Bunlardan ilki açık iris rengidir.[24,35] Özellikle mavi gözlülerde daha sık görülmesi dikkati çekmiş ve bu bulgu, pigmentasyon azlığının gün ışığının etkilerine daha fazla maruz kalma ile açıklanmaya çalışılmıştır.[37] Bazı çalışmalarda açık iris rengi olanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği tespit edilmiştir.[38] Klein ve ark.'nın yaptığı 3684 olguluk geniş bir çalışmada ise YBMD ile iris rengi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.[39] Üzerinde durulan bir diğer oküler faktör katarakttır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiş ve sonuçta kataraktın YBMD'de koruyucu bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.[22,39,40] Bazı çalışmalarda da katarakt ameliyatı sonrasında YBMD'nin prognozunun belirgin olarak kötüleştiği gösterilmiştir.[24,39] Bu durum ameliyat mikroskopunun fototoksik etkisi veya kataraktın alınması ile hastanın fototoksik etkiye daha fazla maruz kalması hipotezleri ile açıklanmıştır.[21] Katarakt ameliyatı sırasında UV filtreli lens kullanımının bu durumu düzeltici bir etkisi saptanmamıştır.[41] Oküler faktörlerden üçüncüsü hipermetropidir ve hipermetrop hastalarda YBMD'nin daha agresif seyrettiği bildirilmiştir.[21,24] Bu durum oküler dokulardaki rijidite teorileri ile açıklanmaya çalışılmıştır.[42]

Risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar, güneş ışını ve beslenme faktörlerinin YBMD gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir.[43,44] Yapılan bazı çalışmalarda da YBMD gelişen olgularda kontrollere göre koroidal kan akımında azalma saptanmıştır.[45-48] Son zamanlarda L-karnitinin retina tabakasını iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi olduğunu ve erken YBMD'de vizuel stabilizasyon ve gelişme sağladığını tespit eden çalışmalar bildirilmiştir.[49,50] Ayrıca vitamin A, E ve C'den zengin gıda tüketiminin oksidatif stresi sınırlayarak YBMD gelişimi üzerinde koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir.[24,51-54]

YBMD gelişiminde tartışmalı olan bir konu da sigara içimidir.[21] Sigaranın serum antioksidan seviyesini ve koroidal kan akımını azaltarak ya da aterosklerozu arttırarak YBMD gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.[24,44,55]

Bir gözünde neovasküler YBMD olan hastaların diğer gözlerinde subretinal neovasküler membran gelişme ihtimalinin artacağı bildirilmiştir.[56,57]

Patogenez

Yaşın ilerlemesiyle birlikte tüm dokularda olduğu gibi gözde de belirgin yaşlanma etkileri gözlenmektedir. Koryokapillaris, Bruch membranı, RPE ve fotoreseptörlerde tipik değişiklikler meydana gelir.[21] Bu değişikliklerin neden özellikle makula bölgesinde yoğunlaştığı ve bu olayların patogenezinin nasıl olduğu halen tam ve net olarak bilinmemektedir, fakat bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.[21] YBMD'nin patogenezini daha iyi anlayabilmek için olaya katılan dokularda yani koryokapillaris, Bruch membranı, RPE ve fotoreseptörlerde olan değişiklikleri ayrı ayrı inceleyeceğiz.

Koryokapillaris: Normal insanlarda arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası lobüler bir yapıda organize olmuş sinüzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır.[21] Her bir damar yumağının bir besleyici arteriyolü ve bu yumağı drene eden bir venülü vardır.[58] Koryokapillaris sisteminin nasıl çalıştığına dair yapılan çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, bu bölgede yer alan her bir damar yumağı birbirinden sıvı geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır ve bu damar yumakları birbirleri ile fonksiyonel olarak anastomoz da yapmadıkları için her biri diğerinden bağımsız ayrı birimler olarak işlev görmektedirler.[59,60] YBMD'de bu sinüzoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir.[61] Bu morfolojik değişikliklerin yanısıra, lazer Doppler flowmetre ile yapılan bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte foveal bölgede koroidal kan akımının da belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.[62]

Non-neovasküler (atrofik) tip YBMD'de, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisi de eşlik etmekte ve atrofinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarlar bile izlenebilmektedir.[63] Fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarise bağımlıdır ve bu hücrelerde de bu metabolik etkileşimin bir sonucu olarak belirgin kayıp gözlenmektedir.[63]

Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde olduklarını ve Bruch membranı ile birlikte fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir.[21] Korte ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada intravenöz sodyum iyodat verilerek selektif olarak RPE'nin yok edilmesi ile buna bitişik olarak yer alan koryokapillarisin de atrofiye uğradığı ve RPE'nin rejenerasyonu ile koryokapillarisin normal formuna kavuştuğu gözlenmiştir.[64] Yine, lazer tedavisi sonrası ratlarda yapılan bir incelemede RPE'nin atrofisine ve rejenerasyonuna koryokapillarisin eşlik ettiği gösterilmiştir.[65]

Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillarise ihtiyaç vardır.[21] Çünkü koryokapillarisin temel fonksiyonu, bu bölgeye besinleri ve metabolik fonksiyonların devamı için gereken maddeleri taşımak ve fotoreseptörler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır.[66] YBMD'de fotoreseptör yoğunluğunun ve RPE sitoplazma hacminin azalması koroidal kan akımını azaltmakta ve RPE'nin atrofiye uğraması ile azalan metabolik ihtiyaç koryokapillaris atrofisine yol açmaktadır.[21,67,68]

Yaşlanmayla birlikte sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonu YBMD'de olayı başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir. Lipoid infiltrasyon sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir. Bunun sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmektedir.[69-71]

Bruch Membranı: Yapılan ultrastrüktürel bir çalışmada 60 yaşını geçmiş hastalardan elde edilen örneklerden hiçbirinde normal Bruch membran yapısı izlenmediği ve Bruch membranındaki bozulmaların yaşla orantılı olarak arttığı bildirilmiştir.[72] Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında bazofilide ve PAS boyanmasında artış tespit edilmiş ve bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmıştır.[73] Bruch membranının iç yüzünde, RPE bazal membranı üzerinde "bazal laminar depozit" olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir. İlk defa Sarks tarafından tespit edilen bu membranöz birikintinin fosfolipid ve kolesterolden oluştuğu, yer yer değişen kalınlıklarda olmak üzere Bruch membranı içlerine kadar uzanabildiği gösterilmiştir.[74] Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile olay daha da karmaşık bir reaksiyonlar zinciri haline gelmektedir. Çünkü bu bölgede toplanan makrofajlar, bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve belki de bu bölgeye yeni damar yapılarının göç etmesini sağlayarak hastalığın daha ağır bir form olan yaş tipe dönüşmesine yol açmaktadır.[75]

Bruch membranının yapısında biriken maddelerin nereden kaynaklandığı araştırılmış ve bunların RPE kaynaklı olduğu kanaatine varılmıştır.[72,76,77]

Fotoreseptörler ve Retina Pigment Epiteli: Fotoreseptörlerin ışığa duyarlı kısımları üst üste dizilmiş disk şeklindeki membran yapılarından oluşmaktadır.[78] Düzenli disk üretimi ile eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devam etmesi ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir.[79] Yaşın ilerlemesiyle bu membranların üretim-tüketim dengesi bozulmakta ve özellikle fovea bölgesindeki koni sayısında belirgin azalma gözlenmektedir.[80]

Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE tarafından fagosite edilip membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra, bu metabolik artıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılır. Fakat RPE mitoz göstermez ve yaşlanma ile birlikte bu hücrelerin sayısı azalır. Kalan hücreler üzerindeki metabolik yük artar ve zamanla hücreler artık fotoreseptörlerden gelen artık materyalleri tam olarak metabolize edemeyip hücre sitoplazmalarında biriktirmeye başlar.[81-83] RPE sitoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılır.[68,84] Radyasyon veya oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon zinciri sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşur ve bunlar fotoreseptör dış segmentlerinde moleküler hasara yol açar. Bu anormal moleküller sindirilemeyerek hücrede toplanır ve bu durum metabolizmanın daha da bozulmasına yol açar.[49,63] Hücrelerde lipofuksin miktarının artması hücre sitoplazmasını daraltır, bu da hücrelerin metabolizmasını bozar ve hücre ölümüne yol açar.[85]

Makuladaki sarı karotenoidler mavi ışığı absorbe eder, böylelikle mavi ve morötesi ışık için bir filtre görevi görür. Retinadaki karotenoidlerin en azından yarısı makula alanında bulunur ve serbest radikal imhası da yaparlar. RPE hücreleri ve koroidal melanositlerdeki melanin granülleri ışığı absorbe eder ve hasarlanmayı önler. Doku kültürlerinde albino ve pigmentten fakir RPE hücrelerinde belirgin olarak daha fazla lipofuksin birikimi olduğu saptanmıştır, bu da melaninin antioksidan olarak rol oynadığını desteklemektedir. Fakat 90 yaşından sonra neredeyse hiç sağlam melanozom kalmaz, kalan melanin ise ya lipofuksine bağlanarak melanolipofuksini oluşturur ya da lizozomlarda bulunur.[49,82]

RPE'de izlenen bir diğer bulgu da RPE pencere defektleridir. Bunların patolojik incelemesinde RPE'nin bu bölgelerde intakt olduğu ama zayıflamış ve depigmente olduğu gözlenmiştir.[86] RPE'de ayrıca lipoid dejenerasyon ve fokal hiperpigmentasyon da görülebilmektedir.[87-90]

Klinik Özellikler

Hastaların başvuru anındaki bulguları sıklıkla görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve metamorfopsidir.[91] Daha az görülen bulgular ise kontrast sensitivitede azalma, renkli görmede azalma ve fotopsidir. YBMD'nin tanısında Amsler grid kartının kullanımı önemlidir. Bu test ile fiksasyon noktasının çevresindeki 10^{o}'lik görme alanı değerlendirilir. Hasta, kartın merkezindeki noktaya bakarken etraftaki çizgilerde çarpıklık, eğrilme, bulanıklık veya görülmeyen bölgeler olması YBMD lehine yorumlanabilir.[91]

Druzen: Druzen, klinik olarak tespit edilebilen en erken bulgudur. Hastaların görme keskinliği genellikle iyidir ve asemptomatiktirler. Bazen santralde çok miktarda druzeni olan hastalar loş ışıkta okuma hızında azalma ve hafif metamorfopsiden yakınırlar. [92] Oftalmoskopik olarak druzen RPE altında sarı birikintiler olarak görünür. Genellikle arka kutupta kümelenmelerine rağmen fundusta herhangi bir yerde de bulunabilirler.[93] Histopatolojik olarak bu birikintiler, RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında lokalizedirler.[63]

Druzen sayı, ebat, şekil, dağılım, pigmentasyon ve retinadan kabarıklık açısından oldukça değişken yapıda olabilir. Druzenin belirli özellikleri prognostik önem arzettiği için druzen tipleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Sert druzen: Oftalmoskopik olarak küçük, yuvarlak, keskin sınırlı ve sarımsı-beyaz depozitlerdir. FA'da üzerindeki RPE'nin incelmesi ve depigmentasyonuna bağlı olarak erken fazlarda genellikle pencere defekti gösterirler.[94]

Yumuşak (Diffüz) druzen: Oftalmoskopik olarak genellikle sert druzenden daha büyük, sınırları belirsiz, birbirleriyle birleşme eğiliminde (confluent) görünürler. Bunlar genişleyerek ve birleşerek RPE'nin seröz dekolmanına neden olurlar.[95,96] FA'da Bruch membranının kalınlaşmış iç tabakalarının altında boya birikir. Boya druzenin kenarlarından sızmaz.[97]

Semisolid (Mixed) druzen: Oftalmoskopik olarak yumuşak druzen gibi sınırları belirsizdir, fakat sert druzen gibi flat (düz) görünür.[96]

Bazal laminar druzen: Çok sayıda, küçük, çoğunlukla aynı boyutta, yuvarlak ve yüzeyden hafifçe kabarık, sarı renkli lezyonlardır. En iyi FA ile görünürler. RPE'nin bazal membranının nodüler hyalin kalınlaşmalarından oluştuğu düşünülmektedir. Çok sayıda druzene bağlı olarak floresein görünümü "yıldızlı gökyüzü" veya "Samanyolu" olarak tanımlanmıştır.[92] Bazal laminar druzeni olan hastalarda koroidal neovasküler membran (KNVM) veya jeografik atrofi gelişebilir.

Kalsifiye druzen: Diğer druzen tiplerinin distrofik kalsifikasyonuna bağlı olarak gelişir ve parlak görünümlüdür.[96]

Kuru (Atrofik) Tip YBMD: Kuru tip YBMD'deki görme kaybı jeografik atrofiye bağlıdır ve bu klinik görünüm RPE atrofi alanlarının birleşmesiyle oluşur.[98] Oftalmoskopik olarak görünen RPE atrofisine genellikle koryokapillaris atrofisi eşlik eder. Atrofi şiddetli olduğunda geniş koroid damarları hem oftalmoskopik olarak, hem de anjiografik olarak görünür hale gelir. Fotoreseptörler metabolik yönden RPE'ye bağımlı oldukları için jeografik atrofi alanlarına genellikle bu atrofi alanlarının üzerindeki fotoreseptörlerin kaybı da eşlik eder.[63]

Bazı gözlerde yumuşak veya semisolid druzenin jeografik atrofi evresine ilerleyişi net bir şekilde görülür. Bazı gözlerde ise bu progresyon net olarak gözlenmez.[96] Sonuçta atrofik RPE alanları altındaki koryokapillaris, interkapiller septaların kalınlaşmasıyla skleroze olur.[99] Koryokapillaris atrofisinin RPE kaybına sekonder geliştiği deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir.[66]

Jeografik atrofi aynı zamanda seröz RPE dekolmanının kollapsını takiben de gelişebilir. Bu durum incelendiği zaman spontan RPE dekolmanının aslında spontan RPE yırtığına bağlı olduğu görülmüştür.[100] Böylece druzen regresyonunu takiben atrofi gelişmesi muhtemelen seröz RPE dekolmanının son evresinden sonra jeografik atrofi gelişmesinden çok daha sık görülen bir yoldur.[97,98]

Jeografik atrofi tek gözde veya iki gözde gelişebilir. Bilateral olduğu zaman lezyonlar sıklıkla simetriktir ve RPE yırtığı, Best Hastalığı'nın son evresi veya santral areolar koroidal skleroz gibi antiteler ile karıştırılabilir.[101]

Neovasküler (Eksudatif) tip YBMD: YBMD olan hastaların çoğunda sadece druzen bulunmasına rağmen, ciddi vizyon kaybı gelişen hastaların büyük kısmında neovaskülarizasyon gelişimi ve buna bağlı eksudatif belirtiler görülür.[20,102]

a)Retina Pigment Epitel Dekolmanı (PED): PED, RPE'nin bazal laminası ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında gelişir.[103] YBMD'deki PED'in patogenezi muhtemelen Bruch membranında yaşla birlikte oluşan dejeneratif değişiklikler ve KNV gelişmesidir. Bruch membranının hidrofobik bariyer fonksiyonunun yaşla birlikte oluşan ultrastrüktürel değişikliklere bağlı olarak bozulmasının patogenezde önemli olduğuna inanılmaktadır.[104] KNV ile ilişkili PED, YBMD'nin klinik formlarından birini oluşturur. Bazen klinik olarak tespit edilemeyen yeni damarlar, üzerindeki RPE'nin seröz ya da hemorajik dekolmanına yol açabilir.[105] Druzenoid PED, YBMD ile ilişkili PED'in bir diğer formudur. Druzenoid PED terimi genellikle en büyük uzunluğu 1000 µm'den daha büyük olan lezyonlar için kullanılmaktadır.[106]

Histopatolojik olarak Gass druzeni RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında ekstraselüler materyal birikimi olarak tanımlamıştır.[5] Santral makuladaki yumuşak druzenlerin birleşmesi muhtemelen druzenoid PED formasyonuna zemin hazırlamaktadır.[106]

YBMD ile ilişkili PED tiplerinin farklı klinik antiteleri tanımlanmıştır, fakat bunların hepsi temel benzerlikler gösterirler.[107] Genellikle PED altta yatan bir KNV'ye işaret eder.[108] YBMD ile ilişkili PED'lerin herbirinin spesifik klinik ve anjiografik görünümü mevcuttur.

Seröz PED oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval ya da fasulye tanesi şeklinde düzgün konveks yüzeylidir. FA'da tüm lezyon hızlı, parlak ve uniform bir doluş, giderek artan ve geç fazlarda sızdırmayan, sınırları belirgin hiperfloresans gösterir.[109] Yannuzzi, indosiyanin yeşili anjiografisinde (İSYA) erken fazda hiperfloresan alan ve geç fazda sızıntı görünümünü KNV ile ilişkili vaskülarize PED olarak tanımlamıştır. PED'in non-vaskülarize tipini de KNV olmadığının bir göstergesi olan sızıntı içermeyen yuvarlak hipofloresan alan olarak tanımlamıştır.[110]

Fibrovasküler PED okkült KNV'nin bir subgrubudur. Seröz PED'in aksine irregüler RPE elevasyonu ile karakterizedir. İrregüler elevasyon, klasik KNV'deki kadar parlak olmayan ve floresein enjeksiyonundan 1-2 dakika sonra ortaya çıkan granüler hiperfloresans alanına tekabül eder. Bu alanlar sıklıkla geç fazlarda persistan lekeli hiperfloresans veya subretinal alana dolma sonucu floresans sınırlarından taşan sızıntı ile karakterizedir.[111] Fibrovasküler PED'in diğer FA özellikleri druzen ya da depigmentasyona uymayan ve geç fazlarda daha parlak ve hafifçe daha geniş olan, RPE düzeyinde küçücük fokal hiperfloresan noktaları içerir. Bazen subretinal sıvı da görülebilir.[112]

Druzenoid PED, üzerinde ışınsal tarzda yayılan hiperpigmentasyon olan ve tipik olarak yavaş genişleyen, irregüler yüzeyli bir RPE dekolmanı olarak tanımlanmıştır. FA'da erken fazda hafif bir floresans gösterir; geç fazda sızıntı olmaz, floresansı azalır.[113]

b)Koroidal Neovasküler Membran (KNVM): Oftalmoskopik olarak KNVM yuvarlak veya oval şekilli, gri-yeşil lezyon görünümündedir.[114] Sensoriyel retinanın dekolmanı ile ilişkili olarak subretinal sıvı veya kan görülür.

Bu membranlar YBMD'ye bağlı olduklarında diğer patolojik nedenlere göre daha fazla makuler hasara yol açarlar.[115] Çünkü YBMD'ye bağlı KNV'ler daha geniş ve subfoveal olmaya meyillidir.

KNV'nin oluşum mekanizmasına bakıldığında yara iyileşmesindeki gibi sellüler ve ekstrasellüler komponentler izlenir. Bu benzerlik KNV'nin aslında strese bağlı

gelişen hasarlanma sonrası yara iyileşmesi yanıtı (dejenere olmuş Bruch membranına karşı granulomatöz inflamatuar bir yanıt) olduğunu düşündürmektedir. Tipik erken inflamatuar yanıt, doku oluşumu ve bunu izleyen son safhada olaya katılan vasküler komponent dahil tüm elemanların involüsyon ya da matürasyonu KNV'de de izlenir.[116-118] Histopatolojik çalışmalarda KNV'li gözlerde Bruch membranında lenfosit, makrofaj ve fibroblast artışı tespit edilmiştir.[119,120] Postmortem gözlerde yapılan çalışmalarda KNV'nin involüsyon evresi incelenebildiğinden, aynı doku iyileşmesinde olduğu gibi pek fazla makrofaj saptanmaz. Bu bulgular da yine, KNV'nin dinamik bir süreç olduğunu ve yara iyileşmesindeki gibi primer bir patolojik proses ile karşı karşıya olunduğunu desteklemektedir. [116-118]

KNV'de rol oynayan anjiogenik stimulus halen tam olarak belirlenememiş olsa da, biriken druzen materyali miktarı ile ilgiliymiş gibi görünmektedir.[121] KNV doku yara iyileşmesi süreci ile karşılaştırıldığında görülen benzerlikler hayret vericidir. Hem yara kenarlarında hücre proliferasyonu, hem de yara yerine hücre göçü izlenmektedir. KNV sahasına makrofaj ve RPE hücrelerinin migrasyonu eskiden beri bilinmektedir. RPE hücreleri tarafından salınan ve KNV'de mevcut olduğu bilinen birçok mediatör, yara iyileşmesinin hem inflamasyon, hem de granülasyon fazında oldukça yüksek miktarlarda bulunur. Doku onarımına benzer şekilde, KNV'de de Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü'nün (VEGF) rolü aşikardır. RPE, fotoreseptörler, Müller hücreleri ve makrofajlar VEGF kaynaklarıdır. Birçok deneysel model de KNV'ye yara iyileşmesi olarak yorum getirmektedir. Bu deneysel modeller retina ve koroidin lazer ile yaralanması sonucu doku tamiri oluşumu cevabını örnek göstermektedir.[118]

Makuler alanda meydana gelen tamir cevabının nedeni, retina dış segmentleri ya da RPE-Bruch membranı kompleksinde oluşan herhangi bir metabolik dengesizlik ve / veya hipoksi olabilir. Bu hücrelerden Platelet Derivated Growth Factor (PDGF) ve Transforming Growth Factor (TGF) gibi sitokinlerin salınması makrofaj artışına neden olur. Bu alana gelen makrofajlar ve RPE tarafından üretilen çeşitli sitokinler, matriks sekresyonu ve RPE'den VEGF salınımına yol açar. VEGF şemsiyesinde koryokapillaris kökenli endotel hücreleri yeniden diferansiye olur ve kapiller filizlenme oluşur. Bu kapiller filizler hasarlı ya da sağlam olan Bruch membranını penetre edebilir ve hipoksik bir ortam olan makulaya dek kolayca ulaşır. Eş zamanlı olarak, büyüme faktörleri ile yönetilen RPE hücrelerinin kendileri de yeniden diferansiye olur ve proliferasyona başlar. RPE hücreleri koroidal fibroblastlar ile birlikte bir yara iyileşmesi fenotipi oluştururlar ve yara içine göç ederler. Esktrasellüler matriks sekresyonu ve yeniden yapılanma başlar. Anjiogenez normal oksijen seviyesi ya da hiperoksi sağlanana kadar

devam eder. Hipoksi durumu ortadan kalkınca VEGF sentezi de sona erer. Bu olaylar sonucunda, perisitlerin filizlenmesi ile vasküler yeniden yapılanma ve matürasyon başlar. Ortamda matür arteryel ve venöz dolaşım oluşmaya başlar. Sonuçta aylar sonra, makula altında, yara bölgesinde paucisellüler skatrisyel bir membran oluşur.[118]

KNV anjiografik görünümüne göre klasik ve okkült (gizli) olmak üzere iki grupta incelenir.[91,122]

Klasik, iyi sınırlı KNV genellikle ilk olarak koroid fazında belirlenir, boya geçişinin erken fazında dantel gibi dolar, giderek floresansı artar. 1-2 dakika içinde yeni damarların sıkı endotel bağlantılarının olmaması nedeniyle sıvı subretinal alana sızar.[91] Klasik KNV, foveal avasküler zon (FAZ) ile olan ilişkisine göre sınıflandırılmıştır. FAZ merkezine 200 µm'den uzak olanlar ekstrafoveal, FAZ merkezini tutanlar subfoveal, FAZ merkezine 200 µm'den yakın olan ancak merkezi tutmayanlar jukstafoveal olarak adlandırılır.[122] Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik komponentin miktarına göre, %50'den fazla ise baskın klasik, %50'den az ise minimal klasik olarak tanımlanır.[123]

Okkült KNV FA'daki görüntüsüne göre 2 ayrı formda görülür. Fibrovasküler PED, anjiogramın orta fazında düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir. İkinci tip okkült KNV ise FA'da kaynağı belirlenemeyen geç faz sızma şeklinde görülür, sınırları daima belirsizdir.[97,122]

İSYA, bazı durumlarda FA'ya üstünlük gösterir:

1. Okkült veya iyi sınırlı olmayan KNV
2. Fibrovasküler PED'in seröz kısımlarını vaskülarize kısımlarından ayırmak için
3. Üzerinde hemoraji, pigment veya eksuda bulunan KNV
4. Eski fotokoagülasyon skarı yanında bulunan rekürren KNV [124]

Okkült KNV, İSYA'da klasik KNV'nin FA'da göründüğü gibi keskin sınırlı dantel şeklinde erken fazda izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Okkült KNV'deki damar ağı da bazen İSYA'nın erken fazında sınırları belirli olarak izlenebilir. Bazen damar ağı görülemez ve anjiogramın geç devresinde optik diskten küçük hiperfloresan odak (hot spot) ya da optik diskten büyük bir hiperfloresan odak (plak) tarzında görüntü elde edilir. İSYA'da damar ağı görüldüğünde okkült KNV'nin tedavi olasılığı söz konusudur. Geç fazdaki hiperfloresan plaklar tedavi edilmemektedir.[91,122]

Optik koherens tomografi (OKT), retina yüzeyi, retina iç katmanları, RPE ve koryokapillarisin incelenmesinde kullanılan; yüksek çözünürlükte tomografik kesitler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.[125,126] Son yıllarda çözünürlük

gücünün artması ile daha kaliteli görüntüler elde edilmektedir. YBMD'de bulunan subretinal veya intraretinal sıvı, KNV, PED ve foveal kontur kaybının görüntülenmesini sağlar. Hastalığın tanısında ve takibinde önemli bir yeri vardır.

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ayırıcı Tanı

1. Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP): Eksudatif tip YBMD'nin ayrı bir subgrubudur. Anjiomatöz proliferasyon retinadan orijin alır ve subretinal alana ilerler. YBMD olgularında gelişen okkült KNV'lerdeki hot spot lezyonların %32'sini RAP oluşturur.[127] Yannuzzi ve ark. RAP'ı 3 evreye ayırmışlardır: Evre 1, derin retina kapillerlerinden kaynaklanan intraretinal neovaskülarizasyon (IRN). Evre 2, retinal damarların subretinal alana ilerlemesi ile subretinal neovaskülarizasyon (SRN). Evre 3, vaskülarize PED ve/veya retinokoroidal anastomoz (RCA).[128]

2. İdiopatik polipoidal koroidal vaskülopati (PKV): Eksudatif tip YBMD'nin özel bir formudur. YBMD olgularında gelişen okkült KNV'lerdeki hot spot lezyonların %60'ını PKV oluşturur.[127] FA'da gizli KNV özelliği gösterirken İSYA'da koroid vasküler yapısında iyi sınırlı sakküler dilatasyon ile vasküler kanallar arasında bağlantılar ile tanınan, vasküler lezyonlardan sızıntı ve kanamaya bağlı nörosensöriyel retina dekolmanı ve PED şeklinde izlenmektedir.[129]

3. İdiopatik perifoveal telenjiektazi (İPT): Perifoveal alanda gelişen, nedeni tam olarak bilinmeyen, retinal kapillerlerde dilatasyon ile karakterize bir klinik antitedir. İlk olarak Gass ve Blodi tarafından 1993'te "idiopatik jukstafoveal retinal telenjiektazi" olarak tanımlanmıştır.[130] Bu tanımlanan lezyon 3 tipe ayrılmış ve tip 2, İPT olarak adlandırılmıştır. FA'da hafif, diffüz intraretinal sızıntı veya boyanma gösterir.[130]

4. Foveomakular vitelliform distrofi (FVD): Sıklıkla YBMD'ye bağlı okkült KNV ile karışır. Anjiografik görünümü, geç fazlarda yoğun hiperfloresans göstermesi nedeniyle subfoveal neovasküler membranı düşündürebilir. Fakat OKT net bir şekilde KNV'den ayrımını sağlar.[131,132]

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi Alternatifleri

1.Medikal Tedavi

Lazer fotokoagülasyon

Radyoterapi

Transpupiller termoterapi

Antianjiogenik tedavi

Fotodinamik tedavi

Kombine tedavi (FDT+İntravitreal triamsinolon asetonid)

2.Cerrahi Tedavi

Submakuler cerrahi

RPE transplantasyonu

Makuler translokasyon

Atrofik tip YBMD'nin etkinliği gösterilmiş bir tedavisi yoktur.

Neovasküler YBMD'nin lazer fotokoagülasyon ile tedavisi, çok sayıda randomize klinik çalışmayla etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. Lazer tedavisi ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV'lerde kullanılmakta, subfoveal lezyonlarda tercih edilmemektedir. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu kapatmaktır. Lazer fotokoagülasyon ciddi görme kaybıyla sonuçlanabilecek retinal hasar oluşturabilmektedir. Bu nedenle subfoveal ve jukstafoveal membranlar için yeni tedavi alternatifleri araştırılmaktadır.[133-135] Bunlardan biri, FDT'dir.[135]

FDT, üzerindeki nörosensöriyel retinaya zarar vermeden koroidal neovaskülarizasyonun foto-trombozuna yol açar.[10] Fotodinamik bileşikler spesifik bir dalga boyu ile uyarıldığında serbest oksijen ve hidroksil radikalleri oluşturmakta ve bunlar da hücre membranları ile reaksiyona geçerek trombosit aktivasyonu ve trombozise yol açmaktadır.[136] Vasküler oklüzyon ve kan akımında staz ile sonuçlanan endotelyal hücre hasarının FDT'nin en önemli mekanizması olduğuna inanılmaktadır.[10]

Klinik deneylerde ilk olarak ışığa hassaslaştırıcı olarak benzoporfirin türevleri ve tin etil etiopurin (SnET2, Purlitin), daha sonra ise lutetium teksafirin (lutex), ATX-S10 (Na), mono-L-aspartil klorin e6 (Npe6) kullanılmıştır. Bugüne kadar fotosensitizan maddeler içinde en fazla araştırma yapılan ise verteporfindir. [136]

Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi (FDT)

Verteporfin (benzoporfirin türevi monoasid, BPD-MA), porfirin türevi ikinci kuşak kuvvetli bir fotosensitizerdir. Molekül formülü C41H42N4O8 şeklindedir. Kandaki çözünürlüğünü artırmak için lipid bazlı preparasyonlarda formüle edilmiştir. [136]

Verteporfin birkaç zirvesi olan uzun absorbsiyon dalga boyuna sahiptir. Melanin, kan ve fibrotik dokulara penetre olabilen 689 nm dalga boyunda ışığı etkili bir şekilde absorbe eder. Aslında verteporfinin en kuvvetli absorbsiyon zirvesi 400 nm dalga boyundadır; ancak bu dalga boyunda oksihemoglobin de absorbsiyon zirvesine sahip olduğu için bu dalga boyu klinik amaçlı kullanılamaz. [136,137]

Verteporfin kullanılarak yapılan FDT için en uygun ışık kaynağı 689 ± 3 nm dalga boyu yayabilen non-termal diod lazerdir. Başka bir dalga boyundaki lazerin kullanımı daha şiddetli ışın dozu gerektireceğinden ve bu nedenle tedavinin seçiciliği azalacağından pratik değildir. Klinikte kullanılan, retinada doku hasarı yapmayacak olan dalga boyudur. [136,137]

Verteporfinin KNV tedavisinde tercih edilmesinin nedeni, ilacın yarılanma ömrünün 5-6 saat gibi kısa olması ve vücuttan 24 saat içinde tamamen atılmasıdır.[135-137] Ayrıca verteporfin ile uygulanan FDT sonrası görülen yan etkiler de kabul edilebilir boyuttadır. [136,137] Verteporfının en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir. Herhangi bir ilaç etkileşimi gösterilmemiştir.[135] İlacın 24 saatlik fotosensitivite korunması bile verteporfine bağlı fotosensitivite reaksiyonları gelişmesini büyük ölçüde engellemektedir. Fotosensitivite insidansı %0.05 olarak bildirilmiştir.[138]

Verteporfin lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. In vivo çalışmalar, artmış hücre aktivitesinden dolayı verteporfinin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinden zengin olan neovasküler endotel hücreleri tarafından hızlı ve selektif olarak alındığını göstermiştir. Sirkülasyonda verteporfin LDL'ye bağlanarak bir kompleks oluşturur. LDL-verteporfin kompleksi, hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hızla proliferasyona uğrayan endotel hücrelerinin LDL reseptör ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir. Bu sayede verteporfin özellikle hızlı proliferasyon gösteren endotel hücrelerinde birikir. [136,137]

FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonu ve 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışını uygulanması şeklindedir. Verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır.

Hastaya, 6 mg/m^2 dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Lazer uygulaması ise enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır.

FDT'nin temeli, hedef alınan dokuda fotokimyasal reaksiyon başlatmaktır. Hedef dokuya non-termal lazer uygulanması, verteporfinin uyarılmasına neden olur. Uyarılan verteporfin reaktif serbest radikaller oluşturarak veya enerjisini O^2'ye vererek fotokimyasal reaksiyonu başlatır.[136,139] Ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller hücre zarındaki lipidler ile etkileşime girerek, oksijen ürünleri ise hücre yapılarını hasara uğratarak doku tahribatını sağlar.[136,137]

FDT'nin dokulardaki tahrip edici etkisi oldukça karmaşık olmakla beraber temelde üç mekanizma tanımlanmıştır: Hücresel, vasküler, immunolojik.[140]

Hücresel mekanizmadan çoğunlukla tekil (singlet) oksijen sorumludur. Tekil oksijenin yarılanma zamanı oldukça kısa olduğu için çevre dokular hücresel tahribattan etkilenmez.[140]

Vasküler mekanizmada damar hasarı, kan akımında staz ve sonuçta vasküler oklüzyon meydana gelir. Vasküler oklüzyonda ilk basamak endotel hücre harabiyetidir. Bir teoriye göre endotel hücre hasarı, hücre iskeletinde değişimlere, bu da endotel hücrelerinde büzüşmeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak aralarındaki boşlukların açılmasına neden olur. Oluşan boşluklarda açığa çıkan vasküler bazal membran, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu indükler. Aktive olmuş trombositlerden tromboksan, histamin ve TNF-α gibi vazoaktif mediatörler salınır. Bu mediatörler vazokonstruksiyona, vasküler geçirgenlikte artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur. Bu endotel hasarı, insan gözlerinde FDT uygulandıktan sonra eksize edilen KNV'ler incelendiğinde histolojik olarak gösterilmiştir.[139,141]

FDT'nin immunolojik mekanizmalar üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. FDT gören hastalarda interlökin-1B, interlökin-2 ve TNF-7α gibi sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. YBMD vakalarında FDT ile inflamatuar yanıtın uyarılması belki de yara iyileşmesini tetikleyerek rekürren KNV oluşumuna neden olmaktadır. [140,141]

Yapılan biyokimyasal analizlerde FDT'nin mitokondrial suksinat dehidrogenaz ve sitoplazmik piruvat kinaz, laktat dehidrogenaz ve glukoz fosfat izomeraz aktivitelerini azalttığı gösterilmiştir. Bunun dışında FDT'nin Na-K ATPaz gibi trans-membran pompaları da hasara uğrattığı, benzoporfirinin lizozomlara hasar vererek hidrolitik enzim salınmasına ve hücre yıkımına sebep olduğu gösterilmiştir. RPE hücresi gibi lizozomdan zengin hücrelerin FDT'ye olan artmış duyarlılıklarının sebebi muhtemelen lizozomun hedeflenmesidir.[142]

Maymunlarda yapılan çalışmalarda, verteporfin tedavisinden 24 saat sonra KNV'nin selektif olarak kapandığı ve retinal damarlar ile normal damarların ise açık olduğu gösterilmiştir.[143] Yine maymun çalışmalarında tedavi dozlarına uyulduğu sürece tekrarlayan tedaviler ile retinaya kümülatif bir hasarın olmadığı bildirilmiştir.[144] Tedavinin KNV üzerine etkisi tedavi sonrası yapılan FA'da KNV'den sızıntı olmadığının ortaya konması ile desteklenmiştir.[145,146]

Verteporfin ile FDT'nin, tedavi almayan KNV hastalarıyla kıyaslandığında görme keskinliğinde (GK) ≥3 veya ≥6 sıra yitirme riskini azalttığı geniş randomize çalışmalarla gösterilmiştir.[11,147-153]

Verteporfin tedavisi, baskın klasik KNV'li subfoveal lezyonu olan gözlerin tedavisi için önerilmektedir. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) araştırmasında yapılan alt grup analizleri, gizli KNV'si olmayan baskın klasik lezyonlarda tedavinin daha faydalı olduğunu göstermiştir.[147]

Yapılan çalışmalar lezyon boyutu küçük (<4 MPS disk alanı) ve GK kötü (<20/200) olan hastaların tedaviden GK açısından daha çok yarar sağladıklarını göstermiştir.[145] İlk tedaviden sonra FA'da sızıntısı devam edenlere yeniden tedavi uygulanmış ve tekrarlayan tedaviler ile GK'de korunma veya artış tespit edilmiştir.[146]

Ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV için geçerliliği kanıtlanmış tek tedavi termal lazer fotokoagülasyonu olup neovasküler dokunun yakılarak GK kaybının kontrol altına alınması hedeflenmektedir.[135,154,155] Ne yazık ki bu tedavi retinanın, RPE'nin ve etrafındaki koroidin kollateral hasarına yol açmaktadır.[143] FDT kollateral hasara yol açmadığından subfoveal KNV tedavisinde önemli bir ilerlemedir fakat jukstafoveal KNV'de özellikle etkin olmadığı bilinmektedir. FDT uygulanan jukstafoveal KNV'li hastaların yaklaşık yarısında subfoveal yayılma ve GK kaybı meydana gelmiştir.[156,157]

Kombine Tedavi (FDT+Steroid)

FDT'nin eksudatif tip YBMD'de tedavi edici etkinliğinin yanı sıra kendisinin primer olarak eksudasyonu ve VEGF ekspresyonunu arttırabileceği, inflamasyonu tetikleyebileceği belirtilmektedir. Bu da etkinliği düşürmektedir. FDT'ye ek olarak intravitreal TA (İVTA) enjeksiyonunun FDT'nin bu istenmeyen etkilerini önleyerek etkinliğini arttırabileceği düşünülmektedir.[158]

Yapılan pek çok çalışma, kombine tedavinin tek başına FDT'ye göre daha üstün olduğunu göstermiştir.[159,160] FDT'ye ek olarak İVTA enjeksiyonu uygulanması, sadece FDT yapılan hastalara göre GK'nin korunmasında ve tekrar tedavi sayısının azalmasında daha etkili

bulunmuştur.[158-163] Bu hastalarda görülen en sık yan etki, intraoküler basınç artışı ve katarakt gelişimi şeklinde rapor edilmiştir.[158,159]

Kombine Tedavi (FDT+Anti-VEGF)

KNV'lerde doku iskemisi ve/veya inflamasyon, VEGF gibi anjiogenik sinyal moleküllerinin artmasına yol açar. Vasküler endotel hücreleri bu sinyalleri alır ve neovaskülarizasyon ile sonuçlanan proteolitik bir kaskadı başlatır.[164] Yeni damar gelişmesi birçok stimulusu içeren kompleks bir sürece bağlı olsa da, VEGF özellikle önemli bir sinyal gibi görünmektedir ve hem YBMD'li hastaların otopsilerinde hem de cerrahi olarak elde edilen KNV'lerde RPE hücrelerinde fazla miktarda üretildiği bulunmuştur.[165-168] Bu gelişmeler YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde anti-VEGF kullanımını gündeme getirmiştir. Pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab klinikte kullanılmakta olan anti-VEGF ajanlardır. Anti-VEGF ve verteporfin ile FDT, sinerjist olarak çalışabilen farklı mekanizmalar aracılığıyla etki gösterir ve bu kombinasyon GK'de artış ve tekrar tedavi sayısında azalma sağlar.[160]

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2006-Nisan 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde YBMD'ye sekonder KNV tespit edilen 30 olgunun 30 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü, allerji öyküsü ve oküler hastalık öyküsü detaylı olarak sorgulandı.

Gözünde diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklara bağlı retinal patolojisi olan, oküler histoplazmozis veya patolojik myopi gibi başka bir hastalığa bağlı KNV'si olan, üveiti olan ve travma öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca; YBMD'ye bağlı ekstrafoveal ya da jukstafoveal KNV'si olan ve okkült tip KNV'si olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Her olguya başvuru esnasındaki ilk muayenede Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş GK bakıldı, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü yapıldı. Biyomikroskopik muayene ile ön segment ve 90 D lensler ile fundus yapıları değerlendirildi. Tüm olgular FA ve OKT ile değerlendirildi. Lezyon tipi ve büyüklüğü FA'ya göre belirlendi. Lezyon büyüklüğü yaklaşık 3. dakikadaki en geniş lezyon çapı olarak ölçüldü. FA'da klasik ve gizli KNV'si olmayan baskın klasik tipte lezyonu olan; minimal klasik tipte lezyonu olup vizyonu 0,4'ten az veya lezyon boyutu 4 MPS disk alanından daha küçük (<2400 µm) olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Tüm olgulara yapılacak olan tedavi anlatılarak onam formu okutulup imzalatıldı. Tedavi, FA'dan sonraki ilk hafta içinde uygulandı.

Olgular çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalara (n=15) sadece FDT , çalışma grubundaki hastalara (n=15) PSTA enjeksiyonundan sonra FDT uygulandı.

FDT, standart protokole göre uygulandı. Boy ve ağırlığa göre hazırlanmış BSA (Body Surface Area) kartları ile hasta için gerekli olan ilaç dozu hesaplanarak verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Bulach, Switzerland) içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içine katıldı. 6 mg/m^2 dozunda verteporfin intravenöz olarak dakikada 3 ml gidecek şekilde 10 dakikada infüze edildi. Uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er µm kalacak şekilde toplam 1000 µm daha büyük olmasına dikkat edildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını, 600 mW/cm^2 enerji ve 50 J/cm^2 doz ile 83 saniye süreyle uygulandı. Hastaların

hiçbirinde fotodinamik tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi. Hastalara tedavi sonrası 48 saat süreyle güneş ve floresan ışıktan korunmaları için özel gözlükler verildi.

Çalışma grubundaki olgulara PSTA enjeksiyonu yapıldıktan sonra FDT uygulandı. PSTA enjeksiyonu, ameliyathanede steril şartlarda yapıldı. Uygulama yapılacak göze topikal anestezik damlatılarak povidone-iodin ile silindi. Hastadan yukarı dışa doğru bakması istendi ve alt nazal kadrandan limbusun 4-5 mm gerisinden konjonktiva ve tenon birlikte tutularak küçük bir insizyon yapıldı. Özel bir kanül, sub-Tenon aralığa ilerletilerek 40 mg/ml TA enjekte edildi. Uygulamadan sonra topikal antibiyotik damlatıldı. Enjeksiyondan 1 saat sonra standart protokole göre FDT uygulandı.

Tüm olgular FDT sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında bir sorun izlenmediği takdirde 3 ayda bir kontrollere çağırıldı. Her kontrolde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş GK bakıldı, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü yapıldı. Biyomikroskopik muayene ile ön segment ve 90 D lensler ile fundus yapıları değerlendirildi. OKT ile santral foveal kalınlık ölçüldü. Her hastanın 1. ay, 3. ay ve daha sonra 3 ayda bir yapılan kontrollerinde özellikle FA ile lezyon durumu görüntülendi. TAP çalışmasında belirlenen sızıntı sınıflaması esas alındı.[130,134] FA'da tedavi edilen alanın %50'sinden fazlasında veya sınırlarını aşacak kadar ilerlemiş sızıntı olması, tekrar tedavi kriteri olarak belirlendi ve bu hastalara FDT tekrarlandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olgular, GK'deki değişim, santral foveal kalınlıktaki azalma, FA'da lezyon boyutundaki küçülme ve hasta başına düşen ortalama tedavi sayısı açısından karşılaştırıldı. Bu amaçla Mann Whitney U testi kullanıldı. Analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 olgunun 17'si (%56.7) erkek, 13'ü (%43.3) ise kadın idi. Ortalama yaş 71.8±5.6 yıl (62-83 yıl) idi. Tüm olguların ortalama takip süresi 9.06±3.7 ay (1-18 ay) idi. Toplam 8 olgu 1 yıl ve daha uzun süre takip edildi. Takip altındaki gözlerden 22'sinde (%73,3) lens şeffaftı, 3'ünde (%10) hafif katarakt ve 5'inde (%16,7) arka kamara lens mevcuttu.

Kontrol grubundaki 15 olguya sadece FDT (grup 1), çalışma grubundaki 15 olguya da PSTA enjeksiyonu sonrası FDT (grup 2) uygulandı. İlk muayenedeki en iyi düzeltilmiş GK Snellen eşeline göre grup 1'de ortalama 0.24 ± 0.17 sıra (0.05–0.6), grup 2'de ortalama 0.17±0.13 sıra (0.05–0.4) idi. Tedaviden sonra bu değerler grup1'de 0.08±0.09 sıra (0.02–0.4), grup 2'de ise 0.2±0.18 sıra (0.02–0.7) olarak belirlendi (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası GK arasındaki fark karşılaştırıldığında grup 1'de ortalama -1.5±1.9 Snellen sırası, grup 2'de ortalama +0.6±1.9 Snellen sırası olarak tespit edildi. GK'deki bu değişim çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2'de Görme Keskinliğindeki Değişim (Snellen sırası)

	Tedavi Öncesi GK	**Tedavi Sonrası GK**	**GK Değişimi**
Grup 1 (n=15)	0.24 ± 0.17	0.08 ± 0.09	-1.5 ± 1.9*
Grup 2 (n=15)	0.17 ± 0.13	0.23 ± 0.18	+0.6 ± 1.9*

Grup 1: FDT
Grup 2: FDT+PSTA
* $p<0.05$

Tedavi sonrası grup 1'deki hastaların 7'sinde (%46.7) GK stabil kalırken 8'inde (%53.3) GK 2 sıra ve daha fazla azaldı. Grup 2'deki hastaların 3'ünde (%20) GK 2 sıra ve daha fazla arttı, 10'unda (%66.7) stabil kaldı, 2'sinde (%13.3) ise 2 sıra ve daha fazla azaldı.

Olgular lezyon kompozisyonuna göre incelendiğinde dağılımın her iki grupta da benzer olduğu görüldü. Grup 1'de lezyonların 4'ü (%26.6) saf klasik, 9'u (%60) baskın klasik ve 2'si (%13.3) de minimal klasikti. Grup 2'de lezyonların 4'ü (%26.6) saf klasik, 8'i (%53.3) baskın klasik ve 3'ü (%20) de minimal klasikti. İki grupta da klasik ve baskın klasik lezyonların, minimal klasik lezyonlara göre tedaviye daha iyi cevap verdiği görüldü. Fakat bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Olguların tümünde lezyon subfoveal yerleşimliydi.

Tedavi öncesi FA'da saptanan en uzun lezyon çapı ortalaması grup 1'de 2836±1215.3 µm iken, grup 2'de 2490±977 µm olarak ölçüldü. Tedavi sonrası son kontrolde bu değerler grup 1'de 2749±1163.6 µm, grup 2'de ise 1829±801 µm olarak kaydedildi (Tablo 2). İki grup arasında lezyon çapındaki azalmaya bakıldığında grup 1'de ortalama 86,3±929 µm, grup 2'de ortalama 661±1391 µm olarak tespit edildi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2'de FA'da En Uzun Lezyon Çapındaki Değişim (µm)

	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**	**Lezyon Çapı Değişimi**
Grup 1 (n=15)	2836±1215.3	2749±1163.6	-86,3±929
Grup 2 (n=15)	2490±977	1829±801	-661±1391

Grup 1: FDT
Grup 2: FDT+PSTA

Olguların tedavi öncesi ve sonrası OKT ile santral foveal kalınlıkları ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama santral foveal kalınlık grup 1'de 301.7±87.1 µm, grup 2'de 314.9±111.5 µm idi. Son kontrolde bu değerler grup 1'de 300±88.1 µm, grup 2'de 237±62.9 µm olarak kaydedildi. Grup 1'de olgulardan 6'sında santral foveal kalınlıkta azalma, 9'unda artma tespit edildi. Grup 2'deki olguların tümünde santral foveal kalınlıkta azalma tespit edildi. OKT ile ölçülen santral foveal kalınlıktaki azalma, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha iyiydi ($p<0.05$).

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 2'de Santral Foveal Kalınlıktaki Değişim (µm)

	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**	**Santral Foveal Kalınlık Değişimi**
Grup 1 (n=15)	301.7 ± 87.1	300 ± 88.1	-1,1 ± 104.9 *
Grup 2 (n=15)	314.9 ± 111.5	237 ± 62.9	-77.8 ± 93.09 *

Grup 1: FDT

Grup 2: FDT+PSTA

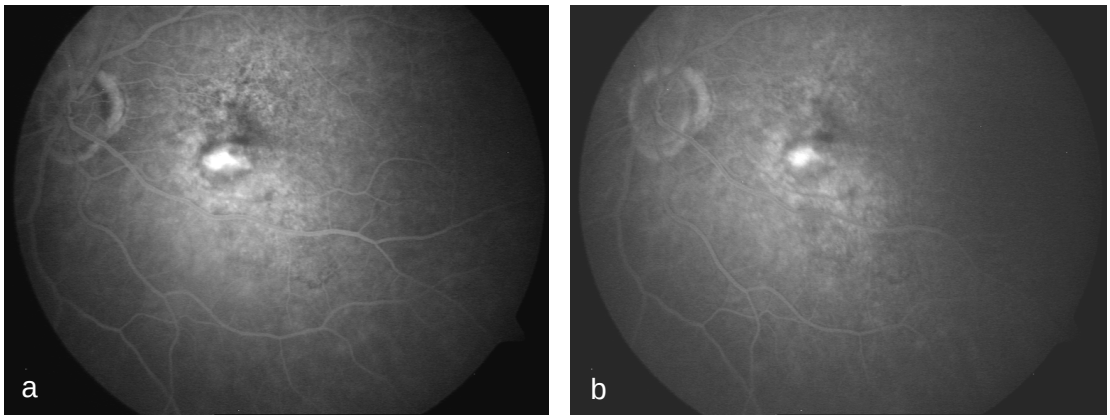
* $p<0.05$

FDT grup 1'deki olguların 6'sına (%40) bir kez, 7'sine (%46.7) iki kez ve 2'sine (%13.3) de üç kez uygulandı. Grup 2'deki olguların 12'sine (%80) bir kez ve 3'üne (%20) de iki kez uygulandı. Böylece hasta başına grup 1'de 1.73 kez; grup 2'de 1.33 kez tedavi uygulanmış oldu. Hasta başına düşen tedavi sayısı grup 2'de daha azdı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Olguların 8'i (%26.6) 12 ay ve daha uzun süre takip edildi. İki kez FDT uygulanan olgular en az 8 ay, üç kez FDT uygulanan olgular en az 12 ay takip edilen olgulardı.

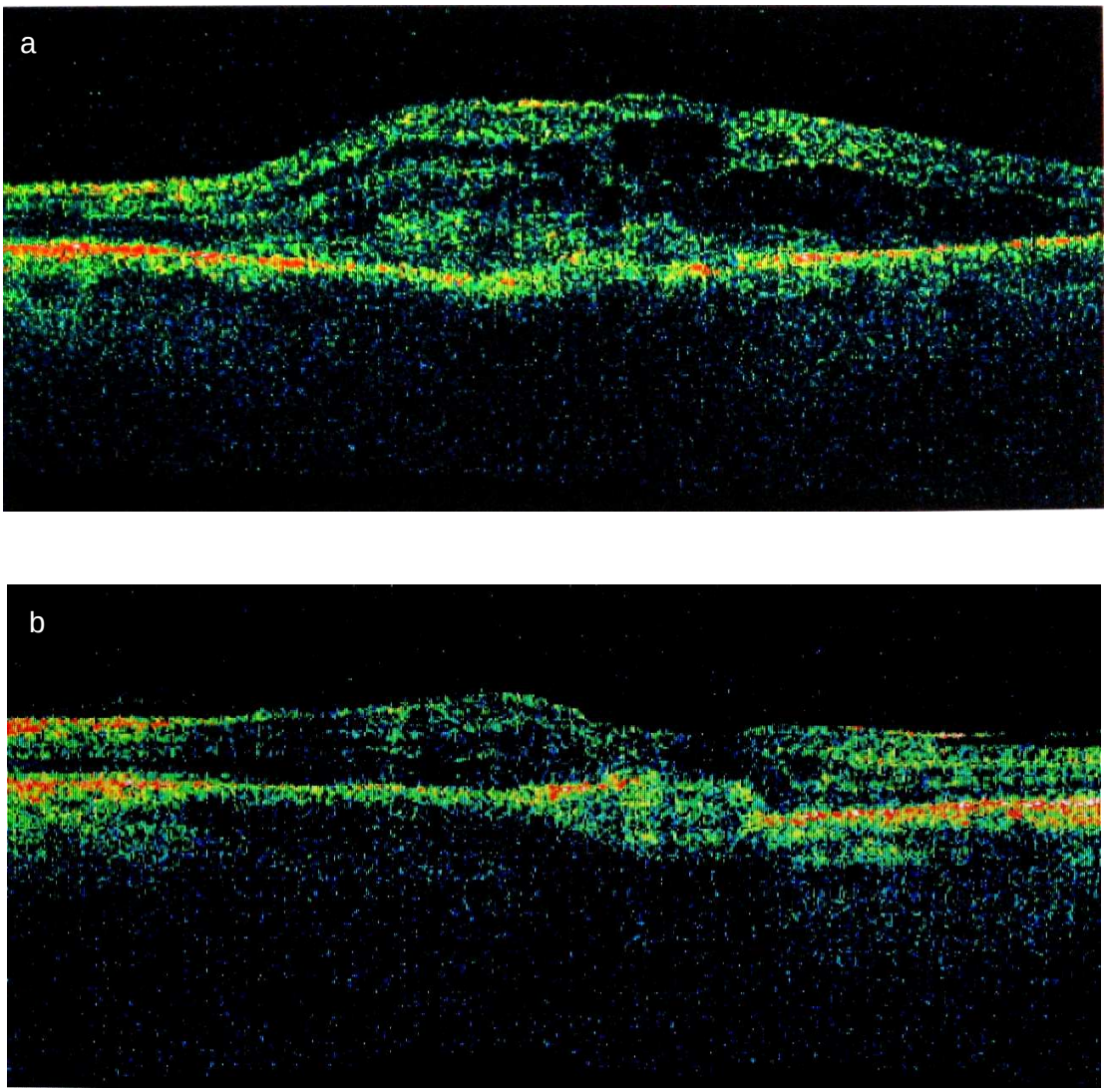
Olguların üç ay arayla çekilen floresein anjiografilerinde lezyonun sızdırma özelliklerine dikkat edildi. TAP çalışmasında belirlenen sızıntı sınıflaması esas alındı. İlk muayenedeki lezyon sınırlarının dışına taşacak şekilde sızdırma olması veya ilk lezyon alanının %50'sinden fazlasında sızdırma olması başarısız tedavi olarak kabul edildi ve bu hastalarda FDT tekrarlandı.[147,151] Az sızıntı olması ve sızıntı olmaması başarılı tedavi olarak kabul edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası her iki grupta da GİB ölçümü yapıldı. FDT grubunda 4 hastada 1-3 mmHg artış görülürken FDT+PSTA grubunda 10 hastada 1-5 mmHg artış tespit edildi. GİB'deki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hiçbir olguda tansiyon oküler 21 mmHg'nın üzerine çıkmadı ve hiçbir olguya antiglokomatöz tedavi başlanmadı. Olgular katarakt gelişimi ve progresyonu açısından da takip edildi. Şeffaf lensi bulunan olgularda her iki grupta da takip süresi boyunca katarakt gelişmedi. Hafif kataraktı bulunan grup 2'deki 2 olguda (%13.3) katarakt progresyonu izlendi. Fakat bu progresyon GK'de azalma yapmadığı için operasyona gerek duyulmadı. Bir olguda infüzyon sırasında şiddetli bel ağrısı gelişti. Bunun dışında enjeksiyon yeri reaksiyonu, ekstravazasyon veya fotosensitivite reaksiyonları gözlenmedi.

Resim 1: FDT+PSTA uygulanan YBMD'li olgunun a) FDT öncesi ve b) FDT'den 1 ay sonraki geç faz FA görünümü



Resim 2: FDT+PSTA uygulanan YBMD'li olgunun a) FDT öncesi ve b) FDT'den 1 ay sonraki OKT görünümü



TARTIŞMA

YBMD'de vizuel kaybın temel nedeni, KNV gelişmesidir.[169,170] KNV'nin doğal seyrinde günde ortalama 10-18 µm'lik bir artış olmakta ve hastaların yarısından fazlasında fovea merkezine ilerlemektedir.[171,172] Bu durum, GK'de azalmaya yol açmaktadır.[173] Bugüne kadar pek çok tedavi metodu denenmesine rağmen henüz etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

Verteporfin ile FDT'nin, tedavi almayan KNV hastalarıyla kıyaslandığında GK'de ≥3 veya ≥6 sıra yitirme riskini azalttığı geniş randomize çalışmalarla gösterilmiştir.[147-153] Bu konu ile ilgili yapılmış en geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) ve Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) çalışmalarıdır. Bu çalışma grupları tarafından 948 YBMD hastasının tedavi edildiği ve 2 yıl izlendiği çift-maskeli, plasebo kontrollü 3 çalışmaya dayanarak verteporfin tedavisinin toplam güvenilirlik profilinin çok iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Verteporfin ile FDT, iki yıl boyunca toplam 3364 kez olmak üzere 627 hastaya uygulanmıştır. Çalışmaların birleştirilmesi ile elde edilen vaka sayısının fazla ve izlem süresinin uzun olması sayesinde elde edilen veriler, klinik uygulamada eksudatif YBMD tedavisinde verteporfinin kapsamlı güvenlik profilini temsil etmektedir.[174]

TAP araştırmasının 12 aylık sonuçları, FDT'nin plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda görsel ve anjiografik olarak daha üstün olmakla birlikte, özellikle baskın klasik tipte KNV bulunan hastalarda daha faydalı olduğunu göstermiştir.[147] TAP araştırması 24 aylık ikinci sonuçlarında da aynı verileri elde ettiklerini bildirmişlerdir.[11] VIP çalışma grubunun ikinci raporunda ise okkült KNV'lerde FDT'nin belirgin bir şekilde orta ve ileri derecede görme kaybını engellediği bildirilmiştir.[151] TAP ve VIP çalışma gruplarının beraber sundukları ilk raporda lezyon tipi ne olursa olsun verteporfin ile tedavi edilmiş olan gruplarda GK'de kontrollere göre daha az düşüş saptandığı bildirilmiştir. Baskın klasik lezyonlarda başarı en yüksek, minimal klasik lezyonlarda ise en düşük bulunmuştur.[175] Ayrıca, lezyon boyutu daha küçük ve GK daha kötü olan olguların FDT'den daha fazla yarar sağladıkları bildirilmiştir.[175]

Verteporfin ile FDT, subfoveal lezyonlar için endike olmasına karşın jukstafoveal lezyonlar için kesin bir görüş birliği yoktur.[157] Macular Photocoagulation Study Group (MPS) YBMD ve oküler histoplazmozise sekonder KNV'nin veya idiopatik jukstafoveal KNV'nin termal lazer fotokoagülasyonu ile tedavisinin ileri derecede görme kaybı riskini azalttığını göstermiştir.[176] Jukstafoveal ve ekstrafoveal lezyonlarda geçerliliği kanıtlanmış tek tedavi termal lazer fotokoagülasyonudur.[135,154,155] Bununla beraber, bu tedavi retinanın, RPE'nin ve etrafındaki koroidin kollateral hasarına yol açmaktadır.[142]

FDT kollateral hasara yol açmadığından subfoveal KNV tedavisinde önemli bir ilerlemedir fakat jukstafoveal KNV'de özellikle etkin olmadığı bilinmektedir.[156,157] Jukstafoveal lezyonların fovea merkezine olan yakınlığı nedeniyle, termal lazer hasarının fovea merkezine yayılması göz önüne alındığında son zamanlarda bu hastalara FDT uygulamasının terapotik önemi savunulmuştur.[157] Bizim çalışmamızdaki hastaların tümünde KNV subfoveal yerleşimliydi.

Verteporfin ile FDT'nin monoterapi çalışmalarıyla, sınırlı sayıda tedavi ile GK'de stabilizasyon sağlanmış, fakat artış elde edilememiştir.[11,151] Ayrıca verteporfin ile FDT'nin biyolojik etkisi geçicidir ve ilk yılda ortalama 3.4 kez tedavi gerekmektedir.[147,177] FDT, ılımlı ve selektif bir tedavi olmasına rağmen iskemiyi arttırarak ve VEGF, VEGF reseptörü 3 ve pigment epithelium derived factor (PEDF) gibi vasküler büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak etraftaki retinal ve koroidal dokuya travmatizan bir etki gösterir.[180-182] Buna ek olarak tekrarlanan FDT seanslarının retinal hasara yol açabileceği ve nörosensöriyel retinada progresif incelme ile sonuçlanabileceği farklı hayvan modellerinde gösterilmiştir.[178,179] Yeni tedavi yaklaşımları gündeme geldikçe hastalığın multifaktöriyel patogenezini hiçbir monoterapinin tam olarak karşılamadığı görülmüş ve kombine tedaviler yaygınlaşmıştır. İdeal bir tedavi, mevcut olan KNV'yi eradike etmeli ve tekrar KNV oluşumunu önlemek için inflamasyonu ve VEGF ekspresyonunu azaltmalıdır. Bu nedenle terapotik başarıyı arttırmak için FDT'ye steroid veya anti-VEGF gibi antianjiogenik bir tedavinin eklenmesi uygun olabilir.

Son zamanlarda YBMD tedavisinde pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab gibi anti-VEGF ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların intravitreal uygulamaları YBMD tedavisinde hem tek başına, hem de FDT ile kombine olarak yapılmaktadır. Melamud ve ark. 37 YBMD'li göze, ardışık 3 ay boyunca ayda bir bevacizumab enjeksiyonu yapmışlar, 3 ay sonunda hastalarda foveal kalınlıkta azalma tespit etmişlerdir. Takip eden 3 ay boyunca enjeksiyon yapmamışlar ve hastaların tümünde foveal kalınlıkta artış olduğunu tespit etmişlerdir.[183] Costa ve ark. 6 ay takip ettikleri 11 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada FDT ile bevacizumab kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiğini belirtmişlerdir.[184] İntravitreal anti-VEGF tedavisi hastaların çoğunda iyi tolere edilmekle beraber endoftalmi ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir.[185]

TA'nın antiinflamatuar, antiödem etkisi yanında antiproliferatif ve antianjiogenik etkisinin de olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.[186,187] Yapılan birkaç deneysel çalışmada hayvan modellerindeki KNV'leri inhibe etmede TA'nın antianjiogenik etkisinin olduğu rapor edilmiştir.[188-191] Steroidler anjiogenezisi direkt ve

indirekt mekanizmalarla inhibe ederler. Direkt etkiyle vasküler endotel hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak hücre ölümüne yol açarlar. Bu etki, ekstraselüler matriks turn-over'ının inhibisyonu ile oluşur. Steroidler indirekt etkiyle anjiogenezde rol alan makrofaj ve mast hücresi gibi hücrelerin migrasyonunu ve aktivasyonunu azaltarak neovaskülarizasyonu engeller. Ayrıca steroidlerin VEGF, fibroblast growth factor (FGF) ve transforming growth factor-[beta] (TGF-β) ekspresyonunu baskıladıkları bildirilmiştir.[192-194] İn vitro çalışmalarda TA'nın koroidal mikrovasküler endotel hücrelerinde basic fibroblast growth factor (FGF) aracılı migrasyonu ve tüp formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.[195] Son zamanlarda yeni bir anjiostatik steroid olan anekortav asetatın ROP ve intraoküler tümör modellerinde önemli antianjiogenik etkisi gösterilmiştir.[196,197] Aynı zamanda anekortav asetatın tek doz posterior jukstaskleral uygulamasının subfoveal YBMD'li hastalarda vizyon artışı sağlamak için etkili olduğu rapor edilmiştir.[198]

YBMD'ye sekonder gelişen KNV'lerde İVTA enjeksiyonu sonrası GK'nin sabit kaldığı veya bir miktar arttığı bildirilmiştir.[199] Gillies ve ark.'nın yaptığı randomize klinik bir çalışmada ise YBMD'ye bağlı KNV'lerin tedavisinde 4 mg TA'nın tek doz intravitreal enjeksiyonunun bir yıllık takipte vizyon kaybını önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir.[200] Jonas ve ark. da 25 mg TA'nın tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlarından sonra eksudatif YBMD'li hastalarda GK'de artış olduğunu bildirmişlerdir.[201]

Yapılan kombine tedavilerin (FDT+İVTA enjeksiyonu) GK'de stabilizasyon ve artış yanısıra KNV gelişiminin durdurulması için gereken FDT sayısını da azalttığı gösterilmiştir.[158,160-163]

YBMD tedavisinde sık kullanılan ve etkili bir tedavi olan İVTA enjeksiyonu sonrası birçok ciddi komplikasyon geliştiği literatürde bildirilmiştir. İVTA enjeksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyon, erken dönemde glokom ve geç dönemde katarakt progresyonunda artıştır.[202-204] Glokom ve katarakt sıklığı yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermekle beraber İVTA enjeksiyonundan sonra vakaların %25-40'ında glokom, %18-57'sinde katarakt gelişmektedir.[14,159,197,204] Bunlara ek olarak İVTA enjeksiyonunun daha az oranda travmatik katarakt, retina dekolmanı, vitre içi hemoraji ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlara da yol açtığı bilinmektedir.[205,206]

Steroidlerin posterior sub-Tenon enjeksiyonu iyi bilinen bir tekniktir. İntravitreal enjeksiyona göre daha emniyetli ve kolaydır, minimal yan etki riski vardır. Ayrıca gözün posterior segmentinde ilacın terapotik konsantrasyona ulaşması için etkili bir yöntemdir. TA posterior sub-Tenon enjeksiyondan sonra göz içine temel olarak skleradan geçer. Çünkü kristaller yavaş yavaş erir ve sklera ile daha uzun süre temas halinde kalır.

Freeman ve ark. perioküler enjeksiyondan sonra TA'nın ekografik lokalizasyonunu bildirmişlerdir.[207] Makuler fonksiyonların düzelmesi ile belirlenen terapotik cevap, TA'nın makuler alana yakınlığı ile ilişkili olabilir. Nozaki ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada intravitreal ve sub-Tenon uygulamadan sonra retina ve koroidde TA konsantrasyonunu değerlendirmişler ve 4 hafta sonra her iki grupta da TA'yı retina ve koroidde tespit etmişlerdir.[208] Thomas ve ark. 20 hastaya PSTA (40 mg/ml) uygulamışlar ve enjeksiyondan sonra vitreus kavitesindeki TA seviyesini ölçmüşlerdir. 20 gözden 15'inde örneğin alınış gününe göre değişkenlik gösteren ölçülebilir düzeyde TA tespit etmişlerdir.[209] Helm ve ark. 27 üveit hastasına PSTA enjeksiyonu yapmışlar ve ortalama 3 haftada GK'de düzelme bildirmişlerdir.[210]

İntravitreal ve posterior sub-Tenon TA enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda her iki uygulama sonrasında da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Özdek ve ark.'nın diyabetik makuler ödemli hastalarda yaptığı karşılaştırmalı çalışmada intravitreal (4 mg/0,1 ml) ve posterior sub-Tenon (40 mg/ml) TA enjeksiyonundan sonra her iki grupta da GK'de anlamlı artış ve makula kalınlığında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda İVTA grubundaki hastaların %24.3'ünde, PSTA grubundaki hastaların ise %8.2'sinde anlamlı düzeyde GİB artışı; İVTA grubundaki 1 hastada ise pseudomanas endoftalmisi geliştiği rapor edilmiştir.[12] Bonini-Filho ve ark. refrakter diyabetik makuler ödem tedavisinde intravitreal (4 mg/0,1 ml) ve posterior sub-Tenon (40 mg/ml) TA enjeksiyonundan sonra GK ve makula kalınlığını ölçmüşler ve her iki grupta da makula kalınlığında azalma tespit etmişlerdir.[211] Cardillo ve ark.'nın diffüz diyabetik makuler ödemi olan hastalarda yaptıkları randomize klinik çalışmada her iki enjeksiyon yöntemiyle anlamlı olarak GK'de artış ve makula kalınlığında azalma olduğu belirtilmiştir.[212]

Yapılan deneysel bir çalışmada TA'nın posterior sub-Tenon uygulama ile farelerdeki KNV formasyonu üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir. Tek enjeksiyon farelerde KNV gelişiminin inhibisyonu için efektif olmasına rağmen, eksudatif YBMD tedavisinde hastalığın kronik özelliğinden dolayı multipl enjeksiyonlar gerekebileceği belirtilmiştir.[213] Biz de çalışmamızda FDT yapılan YBMD hastalarında uygulanan TA'yı, intravitreal enjeksiyon sırasında gelişebilecek olan endoftalmi ve retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için, posterior sub-Tenon enjeksiyon şeklinde uygulamanın iyi bir alternatif olabileceğini düşündük.

Olguların ortalama takip süresi grup1'de 8.9±3.6 ay, grup 2'de 9.3±4.0 ay olmak üzere birbirine yakındı. Olguların takibindeki ana kriter en iyi düzeltilmiş GK, sekonder kriterler FA'da en uzun lezyon çapı ve OKT'de santral foveal kalınlık olarak belirlendi.

Her kontrolde bu parametrelerdeki değişim kaydedildi. En iyi düzeltilmiş GK değerlendirildiğinde ortalama değişim kontrol grubunda -1.5±1.9 (-5 ile +1 arası) Snellen sırası, çalışma grubunda +0.6±1.9 (-2 ile +6 arası) Snellen sırası olarak tespit edildi. En iyi düzeltilmiş GK'deki bu değişim çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha iyiydi ($p<0.05$). GK değişiminde FDT+PSTA grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulamayan Van de Moere ve ark. ile Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Periocular Corticosteroids, and Photodynamic Therapy (NAPP) çalışma grubu (Gilson ve ark.) olguların tümünü 6 ay süreyle takip etmişlerdir.[214,215] Iriyama ve ark.'nın çalışmasında da olguların tümü 12 ay takip edilmiş ve GK değişiminde FDT+PSTA grubunda FDT grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır.[216] GK değişimini FDT'ye ek olarak PSTA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi bulan Lee ve ark. ise YBMD dışında diğer nedenlere bağlı KNV'si olan olguları da çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu olgular içinde miyopik KNV ve YBMD'ye bağlı baskın klasik KNV'si olanlarda daha iyi vizuel sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.[217]

Birinci yıldaki ortalama tedavi sayısı TAP çalışmasında 3.4, VIP çalışmasında ise 3.1 olarak bildirilmiştir.[147,151] Bizim çalışmamızda yapılan ortalama FDT sayısı çalışma grubunda 1.33 iken, kontrol grubunda 1.73 olarak tespit edildi. Bu farkın takip süremizin kısa olmasına, olgular arasında değişkenlik göstermesine ve olguların tümünün 1 yıl boyunca takip edilememesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. FDT'ye ek olarak PSTA enjeksiyonu, çalışma grubundaki olgularda ihtiyaç duyulan FDT sayısını azaltıyor gibi görünmektedir fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Lee ve ark. 12 ay boyunca takip ettikleri FDT+PSTA uygulanan 46 KNV'li hastada tekrar tedavi ihtiyacının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir.[217] Van de Moere ve ark. baskın klasik tipte YBMD'si olan ve FDT+PSTA uygulanan 38 hastanın 6 aylık takip sonunda tekrar tedavi oranının anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir.[214] Iriyama ve ark. subfoveal KNV'si olan 23 hastada PSTA'nın tekrar tedavi ihtiyacını 3. ayda anlamlı derecede azalttığını fakat 12. ayda kontrol grubuna göre bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.[216] NAPP çalışma grubu ise 34 hastanın 6 aylık takibinin yapıldığı çalışmalarında 3. ayda PSTA grubunda %94, FDT grubunda ise %90 oranında FA'da sızıntı tespit etmişler; 6 ayın sonunda ortalama FDT sayısını PSTA grubunda 2.44, FDT grubunda ise 2.7 olarak bildirmişlerdir. Tekrar tedavi oranı açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır.[215]

Olguların takibinde kullandığımız parametrelerden biri de FA'da en uzun lezyon çapındaki değişimdi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama fark kontrol grubunda -86.3±929 µm, çalışma grubunda -661±1391 µm olarak kaydedildi. Bu değerlere

bakıldığında çalışma grubundaki azalma daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Olguların takibinde kullandığımız bir diğer parametre OKT'de ölçülen santral foveal kalınlıktaki azalma idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama fark kontrol grubunda -1.1±105 µm, çalışma grubunda -77.8±93 µm olarak belirlendi. Çalışma grubundaki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyiydi (p<0.05).

Steroidlerin posterior sub-Tenon enjeksiyonu, beklenildiği gibi GİB artışına yol açabilmektedir. Fakat bu artış, İVTA eneksiyonunda bildirilen kadar yüksek oranda değildir. Gillies ve ark. YBMD nedeniyle İVTA (4 mg) yaptıkları 75 hastanın 31'inde (%41) yüksek GİB bildirmişlerdir.[200] Jonas ve ark. İVTA (25 mg) sonrası 75 gözün 39'unda (%52) 21 mmHg ve üzeri GİB değerleri rapor etmişlerdir.[201] Özdek ve ark. İVTA ile PSTA uyguladıkları karşılaştırmalı çalışmalarında sırasıyla %24.3 ve %8.2 oranında GİB artışı tespit etmişlerdir.[12] Tanner ve ark.'nın çalışmasında PSTA enjeksiyonu sonrası 25 gözün 4'ünde (%16) 22 mmHg'dan yüksek GİB bildirilmiştir.[218] Van de Moere ve ark. YBMD nedeniyle PSTA yaptıkları 38 hastanın 3'ünde (%7.7) 22 mmHg üzerinde GİB tespit ederek topikal antiglokomatöz başlamışlardır.[214] NAPP çalışma grubunda ise GİB artışı PSTA uygulanan 34 YBMD hastasının 7'sinde (%21) gelişmiştir.[215] Lee ve ark. farklı nedenlere bağlı KNV'si olan hastalara uyguladıkları PSTA enjeksiyonundan sonra %8.7 oranında GİB artışı bildirmişlerdir.[217] Bizim çalışmamızda PSTA grubunda 10 hastada 1-5 mmHg GİB artışı görüldü, fakat hiçbiri 21 mmHg üzerinde değildi. Katarakt progresyonu da steroid kullanımı sonrası beklenen bir komplikasyondur. Biz bu çalışmada PSTA grubunda takip süreleri 14 ay ve 18 ay olan 2 olgumuzda katarakt progresyonu tespit ettik. Fakat bu hastalarda GK'de azalma olmadığı için operasyon planlamadık. Bunun dışında 1 hastamızda PSTA enjeksiyona bağlı subkonjonktival hemoraji gelişti. Enjeksiyona bağlı ciddi bir komplikasyon görülmedi.

Sonuçta bu çalışma, FDT'ye ek olarak uygulanan PSTA enjeksiyonunun YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'si olan olgularda özellikle makuler ödemi azaltarak tek başına FDT'ye göre kısa dönemde daha iyi terapotik etki sağlayabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte daha geniş, randomize ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

YBMD'ye sekonder subfoveal KNV tespit edilen 30 olgunun 30 gözü çalışmaya dahil edildi. Olgular çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalara (n=15) sadece FDT , çalışma grubundaki hastalara (n=15) PSTA enjeksiyonundan sonra FDT uygulandı. 30 olgunun 17'si (%56.7) erkek, 13'ü (%43.3) ise kadın idi. Ortalama yaş 71.8±5.6 yıl (62-83 yıl) idi. Tüm olguların ortalama takip süresi 9.06±3.7 ay (1-18 ay) idi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası GK değişimi karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama +0.6±1.9 Snellen sırası, kontrol grubunda ortalama -1.5±1.9 Snellen sırası olarak tespit edildi. GK'deki bu değişim çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İki grup arasında lezyon çapındaki küçülmeye bakıldığında çalışma grubunda ortalama 661±1391 µm, kontrol grubunda ortalama 86,3±929 µm olarak tespit edildi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKT ile ölçülen santral foveal kalınlıktaki azalma karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama 77.8±93.09 µm, kontrol grubunda ortalama 1,1±104.9 µm olarak tespit edildi. Santral foveal kalınlıktaki azalma, çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışma grubunda hasta başına 1.33 kez, kontrol grubunda 1.73 kez tedavi uygulanmış oldu. FDT'ye ek olarak PSTA enjeksiyonu, çalışma grubundaki olgularda ihtiyaç duyulan FDT sayısını azaltıyor gibi görünmektedir fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışma, FDT'ye ek olarak uygulanan PSTA enjeksiyonunun YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'si olan olgularda özellikle makuler ödemi azaltarak tek başına FDT'ye göre kısa dönemde daha iyi terapotik etki sağlayabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte daha geniş, randomize ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1997; 104: 7-21.
2. Lavin MJ, Eldem B, Gregor JZ. Symmetry of disciform scars in bilateral age-related macular degeneration. Br J Ophtalmol 1991; 75: 133-136.
3. Gitter KA. Age-related macular degeneration. In: Yannuzzi LA eds. Chibret International Journal of Ophtalmology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989: 15-25.
4. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneretion: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. Br J Ophtalmol 2001; 85: 483-495.
5. Gass JD. Stereoscopic atlas of macular disease: diagnosis and treatment, ed 4. St Louis: CV Mosby; 1997: 70-72.
6. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. Pharmacol Rep 2006; 58: 353-363.
7. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneretion. Am J Ophthalmol 2000; 130: 658-663.
8. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al. The grading and prevalence of macular degeneretion in Chesapeake Bay watermen. Arch Ophthalmol 1989; 107: 847-852.
9. Bylsma GW, Guymer RH. Treatment of age-related macular degeneretion. Clin Exp Optom 2005; 88: 322-334.
10. Gelişken F, Lafaut BA, Inhoffen W, Voelker M, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Clinicopathological finding of choroidal neovascularization following verteporfin photodynamic therapy. Br J Ophtalmol 2004; 88: 207-211.
11. Treatment of Age-Related Macular Degeneretion 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.
12. Özdek Ş, Bahçeci UA, Gürelik G, Hasanreisoğlu B. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. J Diabetes Complications. 2006; 20: 246-251.

13. Bakrı SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. Am J Ophtalmol 2005; 139: 290-294.
14. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. Ophthalmology 2007; 114: 2183-2189.
15. Dafflon ML, van Tran T, Crosier YG, Herbort CP. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation: indications, efficacy and side effects. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237: 289–295.
16. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology 1995; 102: 205–210.
17. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. Prog Retin Eye Res 1999; 18: 371-389.
18. VanNewkirk M, Nanjan M, Wang J, Mitchell P, Taylor H, McCarty C. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. Ophthalmology 2000; 107: 1593-1600.
19. Mitchell PSW, Attebo K, Wang J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. Ophthalmology 1995; 102: 1450–1460.
20. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Surv Ophthalmol 1980; 24: 335-610.
21. Akbatur HH, Şengün A. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. Ankara: Proplast, 1998: 1-40.
22. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy a population 70 years of age or older. Ophthalmology 1996; 103: 871-877.
23. Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalance of age-related maculopathy in Iceland: Reykjavik eye study. Arch Ophthalmol 2003; 121: 379-385.
24. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. Eur J Epidemiol 2003; 18: 845-854.

25. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age-related maculopathy lesions in a population. Br J Ophthalmol 1998; 82: 743-747.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. Ophthalmology 2000; 107: 2224-2232.
27. Vinding T. Occurence of druzen, pigmentary changes and exudative changes in the macula with reference to age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. Acta Ophthalmol 1990; 68: 410-414.
28. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. Arch Ophthalmol. 1982; 100: 571-573.
29. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998; 116: 1646-1651.
30. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration ? Eye 1994; 8: 564-568.
31. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, et al: Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 1998; 63: 200-206.
32. Yoshida A, Yoshida M, Yoshida S, Shiose S, Hiroishi G, Ishibashi T. Familial cases with age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 2000; 44: 290-295.
33. Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al: The grading and prevalence of macular degeneration in Chisapeake Bay watermen. Arch Ophthalmol 1989; 107: 847-852.
34. Schachat AP, Hyman L, Leske C, et al: Features of age-related macular degeneration in a black population. Arch Ophthalmol 1995; 113: 728-735.
35. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1998; 105: 1359-1363.
36. Hoshino M, Mizuno K, Ichikawa H: Aging alterations of retina and choroid of Japanese; light microscopic study of macular region of 176 eyes. Jpn J Ophthalmol 1984; 28: 89-102.

37. Weiter JJ, Delori FC, Wing Gl, Fitch KA: Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. Am J Ophthalmol 1985; 99: 185-187.
38. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A: Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 2734-2740.
39. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickhanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 1998; 116: 506-513.
40. Chaine G, Hullo A, Sahel J et al. Case-control study of the risk factors for age-retlated macular degeneration. France-DMLA Study Group. Br J Ophthamol 1998; 82: 996-1002.
41. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, et al. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. Br J Ophthalmol 1994; 78: 441-445.
42. Sandberg MA, et al. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1993; 100: 1009-1013.
43. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004; 137: 486-495.
44. Taylor HR, West S, Munoz B, et al: The long term effects of visible light on the eye. Arch Ophthalmol 1992; 110: 99-104
45. Ciulla TA, Haris A, Martin BJ. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol Scand 2001; 79: 108-115.
46. Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2001; 85: 531-533.
47. Mori F. The role of choroidal haemodynamic abnormalities in the pathogenesis of age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1399-1400.
48. Uretmen O, Akkin C, Erakgun T, Killi R. Color Doppler imaging of choroidal circulation in patients with asymmetric age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2003; 217: 137-142.
49. Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G. Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. Eur J Ophthalmol 2003; 13: 80-85.
50. Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schveoller M, Papale A, Balacco Gabrieli C. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related

macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. Ophthalmologica 2005; 219: 154-66.

51. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK. Association of zinc and antioxidant nutrient age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 1996; 114: 991-997.
52. Stur M, Tittl M, Reitner A: Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 1225-1235.
53. Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 136-143.
54. Mares-Perlman JA, Brady EW, Klein R, et al: Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based, case-control study. Arch Ophthalmol 113: 1518-1523.
55. Bettman JW, Fellows V, Chao P: The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. Arch Ophthalmol 1958; 59: 481-483.
56. Piemici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. Curr Opin Ophthalmol 1998; 9: 38-46.
57. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1997; 115: 741-747.
58. Torczynski E, Tso MOM: The architecture of the choriocapillaris at the posterior pole. Am J Ophthalmol 1976; 81: 428-440.
59. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, et al. Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization and systemic vascular disease in patient with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1998; 125: 71-80.
60. Hayreh SS: in vivo choroidal circulation and its watershed zone. Eye 1990; 4: 273-289.
61. Tso MOM: Pathogenetic factors of aging macular degeneration. Ophthalmology 1985; 92: 628-635.
62. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J: Effect of aging on foveal choroidal circulation. Arch Ophthalmol 1998; 116: 150-154.
63. Young RW: Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1987; 31: 291-306.

64. Korte GE, Reppucci V, Henkind P: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25: 1135-1145.
65. Pollack A, Korte GE: Report of retinal pigment epithelium and its relationship with capillary endothelium after krypton lazer photocoagulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 890-898.
66. Marshall J: The aging retina; physiology or pathology. Eye 1987; 1: 282-295.
67. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao Cl: Age-related macular changes in humans over 90 years old. Am J Ophthalmol 1990; 90: 265-278.
68. 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.
69. Friedman E: A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1997; 124: 677-682.
70. Funk RW, Rohen JW: Comparative morphological studieson blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. Exp Eye Res 1985; 40: 191-203.
71. McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluoroscein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. Arch Ophthalmol 1993; 11: 704-705.
72. Feeney-Burns L, Ellersieck MR: Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. Am J Ophthalmol 1985; 100: 686-687.
73. Sarks SH: Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathological study. Br J Ophthalmol 1976; 60: 324-341.
74. Sarks JS, Sarks SH, Killingworth MC: Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye 1988; 2: 552-577.
75. Killingworth MC, Sarks JP, Sarks SH: Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. Eye 1990; 4: 613-621.
76. Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC: Aging changes in Bruch's membrane: A histochemical and morphological correlation. Ophthalmology 1990; 97: 171-178.
77. Grindle CFJ, Marshall J: Aging changes in Bruch's membrane and their functional implications. Trans Ophthalmol Soc UK 1978; 98: 172-175.
78. Young RW: Visual cells and the concept of renewal. Invest Ophthalmol Vis Sci 1976; 15: 42-75.
79. Foulds W: Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. Trans Ophthalmol Soc UK 1980; 100: 72-77.

80. Gartner S, Henkind P: Aging and degeneration of the human macula 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. Br J Ophthalmol 1981 ; 65: 23-28.
81. Sven Erik GN, Staffan PS, Ulf W, Ulf TB. Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofucsin formation and blue light damage. Doc Ophthalmol 2003; 106: 13-16.
82. Duane's Clinical Ophthalmology, On CD-ROM. 2002 Edition For Macintosh and Windows.
83. 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: 808-815.
84. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Fundus autoflourescence in age-related macular disease imaged with a lazer scaning ophthalmoscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38; 478-486.
85. 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: 561-573.
86. Keno DD, Green WR: Retinal pigment epithelial window defect. Arch Opthalmol 1978; 96: 854.
87. Feeney-Burns L, Malinow MR, Klein ML, Neuringer M: Maculopathy in cynomolgus monkeys. Arch Ophthalmol 1981; 99: 664.
88. Fine BS: Lipoidal degeneration of retinal pigment epithelium. Am J Ophthalmol 1981; 91: 469.
89. Smiddy WE, Fine SL: Prognosis of patients with bilateral macular druzen. Ophthalmology 1984; 91: 271-277.
90. Hartnett EM, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE: Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with druzen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 113: 1392-1398.
91. Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları, içinde: Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; 310-336.
92. Gass JDM: Stereoscopic Atlas of Macular Disease and Treatment. 3rd ed St Louis: CV Mosby Co , 1987; 60-96.
93. Humphrey WT, Carlson RE, Valone JA: Senile reticular pigmentary degeneration. Am J Ophthalmol 1984; 98: 717-722.
94. Green WR, Key SN: Senile macular degeneration: a histopathologic study. Tr Am Ophthalmol Soc 1977; 75: 180-254.

95. Sarks SH, Van Driel D, Maxwell L, Killingsworth M: Softening of druzen and subretinal neovascularization. Trans Ophthalmol Soc UK. 1980; 100: 414-422.
96. Sarks SH: Druzen and their relationship to senile macular degeneration. Aust J Ophthalmol 1980; 8: 117-130.
97. Folk JC: Aging macular degeneration: clinical features of treatable disease. Ophthalmology 1985; 92: 594-602.
98. Willerson D , Aaberg TM: Senile macular degeneration and geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Br J Ophthalmol 1978; 62: 551-553.
99. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology 1985; 92: 615-627.
100. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM: Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. Am J Ophthalmol 1979; 88: 643-651.
101. Sorsby A: Choroidal angio-sclerosis with special reference to its hereditary character. Br J Ophthalmol 1939; 23: 433-444.
102. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL lll, Fine SL: Senile macular degeneration: a case-control study. Am J Epidemiol 1983; 118: 213-227.
103. Murphy RP, Yeo JH, Green WR, et al. Dehiscences of the pigment epithelium. Trans Am Ophthalmol Soc 1985; 83: 63-81.
104. Bird AC, Lecture D. Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly; the relevance of Bruch's membrane change. Eye 1991; 5: 1–12.
105. Gass JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. Retina 1984; 4: 205–220.
106. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of druzen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. Retina 1994; 14: 130–142.
107. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. Br J Ophthalmol 1985; 69: 397–403.
108. Elman J, Fine SL, Murphy RP, et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1986; 93: 224–230.
109. Yannuzzi LA, Retinal pigment epithelial detachment. In: Yannuzzi LA (ed). Lazer Photocoagulation of the Macula. Philadelphia: Lippincott, 1989; 49–63.
110. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina 1992; 12: 191–223.

111. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. In: S.J. Ryan (ed), Retina (ed 3). St. Louis: Mosby, 2001: 1100–35.
112. Frederick AR, Morley MG, Topping TM, et al. The appearance of stippled retinal pigment epithelial detachments. A sign of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina 1993; 13: 3–7.
113. Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, et al. Clinical features of druzenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2004; 88: 638–642.
114. Doyle WJ, Davidorf FH, Makley TA, Dieruf WJ. Histopathology of an active lesion of ocular histoplasmosis. Ophthalmic Forum 2: 1984; 106-111.
115. Bressler NM, Bressler SB, Gragoodas ES: Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. Arch Ophthalmol 1987; 105: 209-213.
116. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised sub-retinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1992; 114: 464-472.
117. Grossniklaus HE, Green WR for the Submacular Surgery Trials Research Group. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically excised choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 1998; 116: 745-749.
118. Kent D, Sheridan C. Choroidal neovascularization: a wound healing perspective. Molecular Vision 2003; 9: 747-755.
119. Löffler KU, Lee WR: Basal linear deposit in the human macula. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1986; 224: 493-501.
120. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH: Senile macular degeneration: the involvment of immunocompetent cells. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1985; 223: 69-76.
121. Hart PM, Archer DB, Chakravarthy U. Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. Br J Ophthalmol 1995; 79: 562-568.
122. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1640-1642.
123. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups.

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin. Arch Ophthalmol 2003; 121: 1253-1268.

124. Kanski JJ: Clinical Ophthalmology, 5th ed. 2003; 405-418.
125. Karaçorlu S: Optical coherence tomography (OCT) . Ret-Vit 1999; 7: 97-103.
126. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of human retina. Arch Ophthalmol 1995; 113: 325-332.
127. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2000; 107: 742-753.
128. Yannuzzi LA, Negrão S, Lida T, Carvalho C, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina 2001; 21: 416-434.
129. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 1995; 15: 100-110.
130. Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis: update of classification and follow-up study. Ophthalmology 1993; 100: 1536-1546.
131. Pierro L, Tremolada G, Introini U, Calori G, Brancato R. Optical coherence tomography findings in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. Am J Ophthalmol 2002; 134: 675-680.
132. Benhamou N, Souied EH, Zolf R, Coscas F, Coscas G, Soubrane G. Adult-onset foveomacular vitelliform distrophy: a study by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2003; 135: 362-367.
133. The Canadian Ophthalmology Study Group. Argon green vs krypton red lazer photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1993; 111: 181-185.
134. Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. Surv Ophthalmol 1998; 43: 134-146.
135. Karen J Messmer, Steven R Abel. Verteporfin for age related macular degeneration. Ann Pharmacother 2001; 35: 1593-1598.
136. Visudyne Product Monograph 2001, Chapter 3: Visudyne therapy - a selective approach: 23-27.
137. Woodburn KW, Engelman CJ, Blumenkranz MS. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization: A review. Retina 2002; 22: 391-405.
138. VAM Study Writing Committee. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): An open-label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients. Retina 2004; 24: 512-520.

139. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2000; 45: 195-214.
140. Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: results of follow up in a non-randomised study. Br J Ophthalmol 1996; 80: 1046-1050.
141. Schnurrbusch UE, Welt K, Horn LC, Wiedemann P, Wolf S. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. Br J Ophthalmol 2001; 85: 1086-1089.
142. Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, et al. Treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with interferon α 2a and α 2b. Br J Ophthalmol 1993; 77: 759-765.
143. Kramer M, Miller JW, Michaud N et al. Liposomal benzoporphirin derivative verteporfin photodynamic therapy. Ophthalmol 1996; 103: 427-438.
144. Reinke M, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. Ophthalmol 1999; 106: 1915-1923.
145. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase l and 2 study. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1161-1173.
146. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase l and 2 study. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1177-1187.
147. 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.
148. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional

information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP Report 3. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1443-1454.

149. Rubin GS, Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Effects of verteporfin therapy on contrast sensitivity: results from the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Investigation- TAP Report 4. Retina 2002; 22: 536-544.
150. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials-TAP Report 5. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1307-1314.
151. 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.
152. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of a randomized clinical trial- Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 1. Ophthalmology 2001; 108: 841-852.
153. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial- Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 3. Ophthalmology 2003; 110: 667-673.
154. Fine SL. Macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1980; 98: 832.
155. Macular Photocoagulation Study Group. Argon lazer photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1982; 100: 912–918.
156. Anand R, Bressler NM, Bressler SB, et al. Improvement after verteporfin therapy. Arch Ophthalmol 2003; 121: 415–416.
157. Blair MP, Apte RS, Miskala PH, et al. Retrospective case series of juxtafoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy with verteporfin. Retina 2004; 24: 501–506.

158. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2004; 88: 344-347.
159. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. Ophthalmology 2006; 113: 2243-2250.
160. 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.
161. Fackler TK, Reddy S, Bearelly S, Stinnett S, Fekrat S, Cooney MJ. Retrospective review of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone. Ann Acad Med Singapore 2006; 35: 701-705.
162. Hussain N, Das T, Rawal H, Kallukuri SB, Mohan Ram LS, Khanna R. Combination therapy of intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization. Indian J Ophthalmol 2006; 54: 247-250.
163. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006; 141: 638-645.
164. Parfyonova YV, Plekhanova OS, Tkachuk VA. Plasminogen activators in vascular remodeling and angiogenesis. Biochemistry (Moscow) 2002; 67: 119–134.
165. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2005; 40: 352–368.
166. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 3158–3164.
167. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocrine Reviews 2004; 25: 581–611.
168. Barouch FC, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor strategies for the treatment of choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Int Ophthalmol Clin 2004; 44: 23–32.

169. Age-related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no: 9. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1439–1452.
170. 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: 1189–1199.
171. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1989; 96: 1422–1426.
172. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascularization membranes in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1989; 96: 1416–1419.
173. Bressler NM, Frost LA, Bressler SB, Murphy RP, Fine SL. Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. Arch Ophthalmol 1988; 11: 1537–1542.
174. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Retina 2004; 24: 1-12.
175. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Effect of lesion size ,visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No: 1. Am J Ophthalmol 2003; 136: 407-418.
176. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1996; 114: 400-412.
177. American Academy of Ophthalmology. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2000; 107: 2314-2317.
178. Arroyo JG, Michaud N, Jakobiec FA. Choroidal neovascular membranes treated with photodynamic therapy. Arch Ophthalmol 2003; 121: 898-903.
179. Grisanti S, Tatar O, Canbek S, et al. Immunohistopathologic evaluation of choroidal neovascular membranes following verteporfin-photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2004; 137: 914-923.

180. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 4473-4480.
181. Reinke MH, Cankis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. Ophthalmology 1999; 106: 1915–1923.
182. Peyman GA, Kazi AA, Unal M, et al. Problems with and pitfalls of photodynamic therapy. Ophthalmology 2000; 107: 29–35.
183. Melamud A, Stinnett SA, Fekrat S. Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration with Intravitreal Bevacizumab: Efficacy of Three Consecutive Monthly Injections. Am J Ophthalmol 2008.
184. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245: 1273-1280.
185. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwyer M. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. Eye 2008; 22: 82-86.
186. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. Trans Am Ophthalmol Soc 1979; 77: 171-180.
187. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R: Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. Am J Ophthalmol 1986; 101: 190-195.
188. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 1980; 90: 810–816.
189. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231: 34–40.
190. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of pre-retinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. Ophthalmology 1996; 103: 2099–2104.

191. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a lazer-treated rat model. Arch Ophthalmol 2001; 119: 399–404.
192. Blum S, Issbruker K, Willuweit A, et al. An inhibitory role of the phosphatidylinositol 3-kinase-signaling pathway in vascular endothelial growth factor-induced tissue factor expression. J Biol Chem 2001; 276: 33428–33434.
193. Blei F, Wilson EL, Mignatti P, et al. Mechanism of action of angiostatic steroids: suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis. J Cell Physiol 1993; 155: 568–578.
194. Renner UP, Lohrer P, Schaaf L, et al. Transforming growth factor-beta stimulates vascular endothelial growth factor production by folliculostellate pituitary cells. Endocrinology 2002; 143: 3759–3765.
195. Wang YS, Friedrichs U, Eichler W, et al. Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on bFGF-induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 42–48.
196. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, et al. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 283–290.
197. Clark AF, Mellon J, Li XY, et al. Inhibition of intraocular tumor growth by topical application of the angiostatic steroid anecortave acetate. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 2158–2162.
198. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. Retina 2003; 23: 14–23.
199. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004; 122: 218-222.
200. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial for a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2003; 121: 667–673.
201. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2003; 87: 462–468.

202. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. Am J Ophthalmol 2004; 138: 740–743.
203. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmology 2005; 112: 593–598.
204. Jonas JB, Degenring R, Vossmerbauemer U, Kamppeter B. Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide. Eur J Ophthalmol 2005; 15: 462–464.
205. Ergun E, Maár N, Ansari-Shahrezaei S, et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006; 142(1): 10-16.
206. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age related macular degeneration. Retina 2000; 20: 244-250.
207. Freeman WR, Green RL, Smith RE. Echographic localization of corticosteroids after periocular injection. Am J Ophthalmol 1987; 103: 281–288.
208. Nozaki M, Okabe K, Okabe J, et al. Intraocular pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravitreal and posterior sub–Tenon's capsule injections. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: E-Abstract 1920.
209. Thomas ER, Wang J, Ege E, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. Am J Ophthalmol 2006; 142: 860–861.
210. Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. Am J Ophthalmol 1995; 120: 55–64.
211. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, et al. Intravitreal injection versus sub–Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 3845-3849.
212. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub–Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 2005; 112: 1557–1563.
213. Kato A, Kimura H, Okabe K, et al. Suppression of lazer-induced choroidal neovascularization by posterior sub-Tenon administration of triamcinolone acetonide. Retina 2005; 25: 503-509.

214. Van de Moere A, Sandhu SS, Kak R, Mitchell KW, Talks SJ. Effect of posterior juxtascleral triamcinolone acetonide on choroidal neovascular growth after photodynamic therapy with verteporfin. Ophthalmology 2005; 112: 1896-1903.
215. Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Periocular Corticosteroids, and Photodynamic Therapy (NAPP) Trial Research Group, Gilson MM, Bressler NM, Jabs DA, Solomon SD, Thorne JE, Wilson DJ. Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114: 1713-1721.
216. Iriyama A, Obata R, Inoue Y, Takahashi H, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of posterior juxtascleral triamcinolone acetonide on the efficacy and choriocapillaris hypoperfusion of photodynamic therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 339-344.
217. Lee YA, Ho TC, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Photodynamic therapy combined with posterior subtenon triamcinolone acetonide injection in the treatment of choroidal neovascularization. Eye 2008.
218. Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. Eye 1998; 12: 679-685.