

Makula Dejeneransı Tedavisinde Yeni Bir Dönem Başlıyor

Özgür YALÇINBAYIR¹, Asra FİROZVİ¹, Levent AKDUMAN¹

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejeneransına sekonder olarak gelişen koroidal neovasküler membranların mevcut standart tedavisi; lezyonun yerleşimi, büyüklüğü ve floresan anjiyografi bulgularına dayanarak termal laser fotokoagulasyon veya fotodinamik tedavi uygulanmasıdır. Önümüzdeki birkaç yılda, subfoveal koroidal neovasküler membranların standart tedavisinde monoterapi veya kombinasyon terapisi olarak kullanılabilir ve mevcut alternatiflerden muhtemelen daha üstün olabilecek Pegaptanib, Ranibizumab ve Anecortave Acetate gibi pek çok anti-anjiyogenetik madde piyasaya sürülecektir. Buna rağmen bu ajanların ve diğer tedavilerin maliyetleri ve faydaları kullanılacağı ülkenin sosyal, ekonomik ve demografik durumu göz önüne alınarak iyice etüt edilmelidir.

SUMMARY

Current standard management of choroidal neovascular membranes developing secondary to age-related macular degeneration consists of thermal laser photocoagulation and photodynamic therapy based on the lesion location, size and fluorescein angiographic characteristics. In the next several years, numerous anti-angiogenic substances (including Pegaptanib, Ranibizumab, and Anecortave Acetate) will be available and possibly superior to the current alternatives for use as monotherapy or combination therapy as the standard care for subfoveal CNVM. However, the benefit and cost of these agents and other alternative treatments should be well studied and assessed for the social, demographic and economical status of the patient population in the countries these are to be adopted.

Ret - Vit 2005: 13 : 1 - 7

GİRİŞ

Günümüzde yaşa bağlı makula dejeneransı (YBMD), gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstünde ileri derecede görme kaybının en sık sebebidir¹. YBMD genel olarak iki tipe ayrılabilir; neovasküler tip ve neovasküler olmayan tip. Neovasküler olmayan tip, YBMD tanısı konan olguların % 80 ini oluştursa da; neovasküler tip YBMD, bu hastalık dolayısıyla görmesinde belirgin azalma olan olguların %80 ini oluşturmaktadır². Bu hastalığın önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için geniş çalışmalar yapılmasına rağmen çoğunlukla tedavisi istenilen seviyede olmaktan uzaktır.

Neovasküler tip YBMD makula altında yeni damar oluşumları ile karakterizedir³. Makula altındaki koroidal dolaşımdan köken alan bu yeni damar oluşumlarının (Koroidal neovaskülarizasyonların [KNV]) yerleşimi, büyüklüğü ve floresan anjiyografideki (FA) karakteristikleri prognoz ve tedavi alternatifleri açısından son derece önemlidir⁴. Yerleşim açısından lezyonlar ektrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal olarak sınıflandırılır⁵ (Tablo 1). Bu tanımlara uyan lezyon örnekleri Resim 1a, 1b ve 1c de görülmektedir. FA bulguları açısından lezyonlar klasik veya okkült (klasik olmayan) yada bu ikisinin kombinasyonu olarak sınıflandırılırlar⁶ (Tablo 2). Klasik lezyonlarda KNV kenarları mid-arteriovenöz fazda keskin olarak izlenirken, okkült lezyonlar bu tanımlamaya uymaz. Okkült lezyonlarda KNV varlığının seröz dekolman, subretinal kanama, anjiyografide kaynağı tam belirlenemeyen sızıntı

gibi belirgin delilleri vardır (Resim 2a ve 2b).

Öncelikle bu lezyon tiplerine göre günümüzde kabul edilen standart tedavileri hatırlatarak başlamak istiyoruz. Lezyon yerleşimi ektrafoveal ve jukstafoveal olduğunda standart tedavi yöntemi Macular Photocoagulation Study (MPS) tarafından önerilen termal laser fotokoagulasyonudur⁷⁻⁹. Ancak en sık rastlanan lezyon tipi olması ve halihazırda bulunan tedavi yöntemleriyle başarısının sınırlı olması nedeniyle tedavisi en zor lezyon tipi subfoveal lezyonlardır¹⁰. Günümüzde bazı subfoveal lezyonların tedavisinde standart tedavi fotodinamik tedavi olmakla birlikte, çoğunluk subfoveal lezyonlarda standart bir tedavi yöntemi yoktur¹¹⁻¹⁴. Fotodinamik tedavi (FDT); ABD'de klasik tipte lezyon içeren ve en geniş çapı 5400 mikronu geçmeyen subfoveal lezyonlar ile 4 disk çapını geçmeyen, görmesi 20/40 (0,5) den az olan okkült lezyonlar için onay almıştır. Bu tipe uyan olgu örnekleri resim 3a, 3b ve 3c'de görülmektedir.

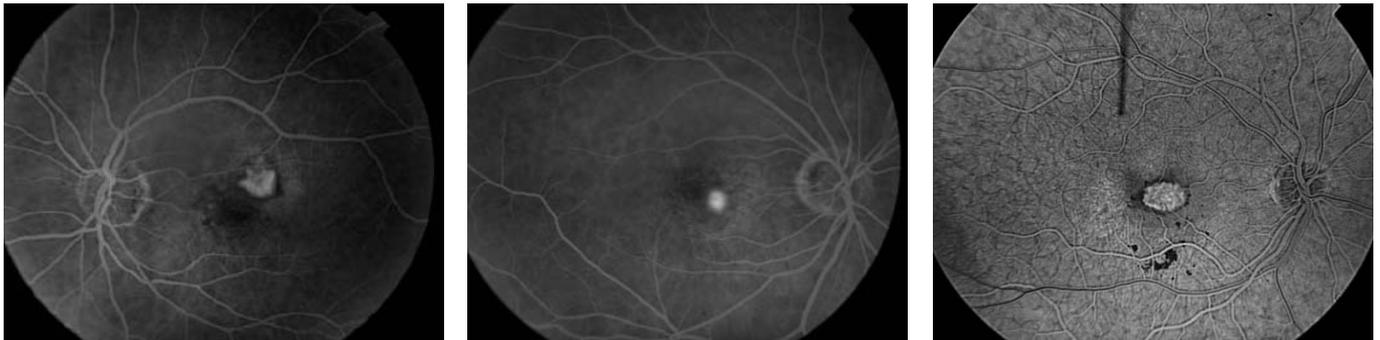
1990'lı yıllarda YBMD tedavisinde cerrahi tedavi girişimleri de gündeme gelmiştir¹⁵⁻¹⁷. Submakuler cerrahiye elverişli olduğu düşünülen subfoveal yerleşimli lezyonlarda, cerrahi olarak çıkarılan lezyon ile foveal retina pigment epitelinin (RPE) yitirilmesi ve RPE nin bu bölgede rejenerasyon olmaması santral görme kaybına ve görme keskinliğinde düşmeye yol açmıştır¹⁸⁻²⁰. RPE deki hasarı onarabilmek amacıyla kadavradan RPE transplantasyonuna yönelik çalışmalar yapılmışsa da transplantasyonun teknolojik zorluğu ve karşılaşılan immünolojik sorunlar bu konu üzerindeki çalışmalarını yavaşlatmıştır^{21,22}. Yine cerrahi yaklaşım olarak sıklıkla çalışılmış bir teknik de makula translokasyonudur. Makula translokasyonunun amacı; makulayı üzerinde bulunduğu neovaskülarizasyon alanından uzaklaştırarak sağlıklı pigment epiteli üzerine getirmektir. Cerrahi teknikte; kısıtlı retina dekolmanı oluşturulduktan sonra skleranın da içe veya dışa katlanması ile kısıtlı translokasyon yapılması mümkün olduğu gibi, 360 derece retinotomi yapılarak retinanın tümünden rotasyonu da mümkündür²³⁻²⁵. Çalışmalar ile gösterildiği üzere görme keskinliğinde istenen sonuca ulaşamaması, komplikasyon oranının son derece yüksek olması ve operasyona rağmen halen rekürrens olasılığının bulunması gibi handikapları dolayısıyla bu cerrahi tekniğin ABD de uygulaması son derece kısıtlı kalmıştır²⁶.

KNV Yerleşimi	Yaklaşık Oranı
Subfoveal	% 80
Jukstafoveal	% 10
Ektrafoveal	% 10

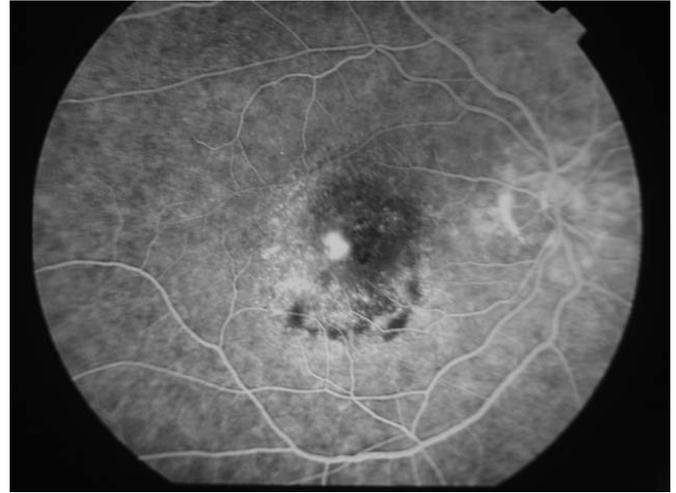
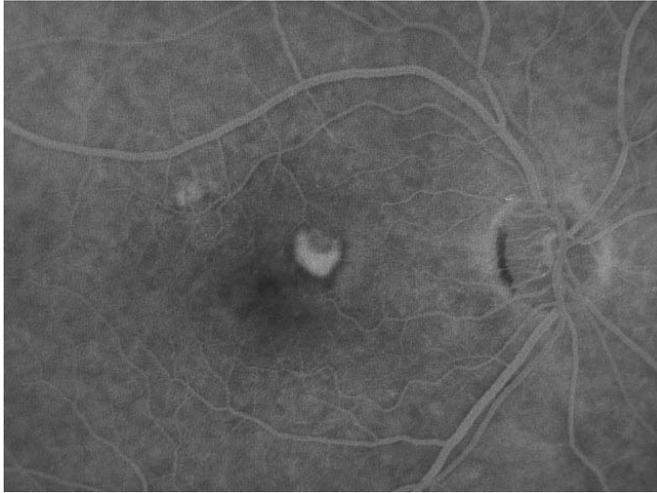
Tablo 1: Yerleşimleri açısından KNV sınıflandırılması.

KNV Tipleri	Yaklaşık Oranı
Saf okkült KNV	% 70-75
Predominant klasik KNV	% 20
Minimal klasik KNV	% 5-10

Tablo 2: FA bulgularına göre KNV tiplerinin sıklığı.



Resim 1: 1a- Ektrafoveal, 1b- jukstafoveal ve 1c- subfoveal KNV ların FA görünüşleri



Resim 2: 2a-2b Klasik ve klasik olmayan KNV ların FA görünüşleri

FDT; neovaskularizasyon bölgesindeki endotelin, intravenöz yolla verilecek bir ajanın 689 nm laser ile aktivasyonu sonucunda, lokal hasara uğratılması ve neovaskularizasyonun oklüde edilmesi esasına dayanmaktadır^{11,13}. Başlangıçta aynı görme keskinliğine sahip olan olguların FDT ile tedavi edilen ve tedavisiz takip edilen gruplar olarak ikiye ayrılması ile oluşturulan "Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy" (TAP) çalışmasında; 2 yıl sonunda FDT tedavisi alan grupta başlangıca göre görme kaybının olduğu, bu kaybın takip grubu ile karşılaştırıldığında daha az olduğu görülmüştür^{12,14}. Bu sonuçlara dayanarak takip grubuna da FDT tedavisi verilmiş, her iki grup 5 yıl sonunda karşılaştırılmıştır. Sonuç itibarıyla 5 yıl boyunca FDT tedavisi alan olgularda görme kaybının ETDRS eşelinde 2 sıradan az olduğu, ikinci yıldan itibaren FDT tedavisi alan kontrol grubunda ise bu kaybın 4 sıradan fazla olduğu görülmüştür²⁷. Bu bilgiler ışığında; mevcut diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında FDT ile istatistiksel olarak başarılı sonuçlar alınsa da FDT nin uygulama alanının kısıtlılığı ve görme kaybını önleyememesi en önemli handikaplarını oluşturmaktadır.

YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Yukarıda bahsettiğimiz tedavi modaliteleri mevcut neovaskularizasyonu destrükte etmeyi amaçlamakta olup, patofizyolojiye yönelik değildir. Son dönemlerde YBMD

patofizyolojisinde yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı bilgisine dayanarak anjiogenezi bloke etme fikri ortaya atılmıştır²⁸. Bu düşünce ile anjiogenezi bloke eden farmakolojik ajanlardan steroidler, steroid deriveleri ve Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu makalenin bundan sonraki bölümünde önümüzdeki birkaç yılda standart tedavi yöntemi olarak klinik uygulamaya girmesi muhtemel olan Pegaptanib, Ranibizumab ve Anecortave Acetate'dan bahsedilecektir.

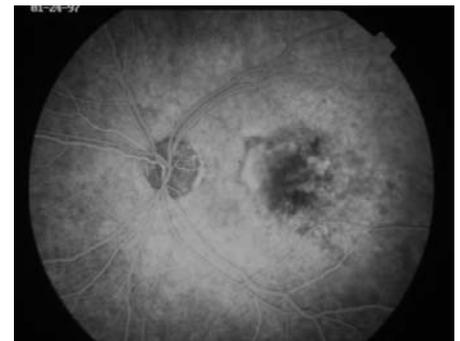
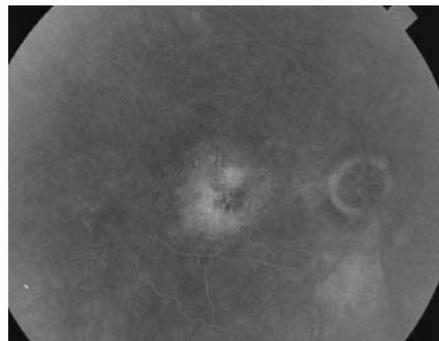
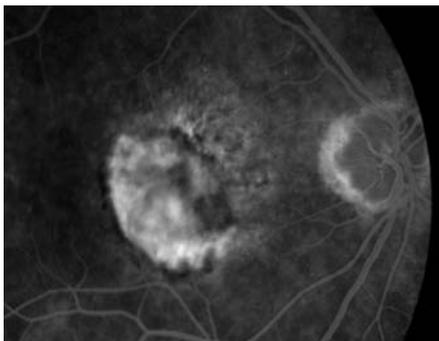
Pegaptanib (Macugen™)

VEGF'in oligonükleotid aptamer inhibitörüdür. Özellikle VEGF165 izoformunu tanıır, ve VEGF reseptörlerini bağlar. Bu yolla vasküler permeabiliteyi azaltır ve KNV oluşumunu engeller²⁹.

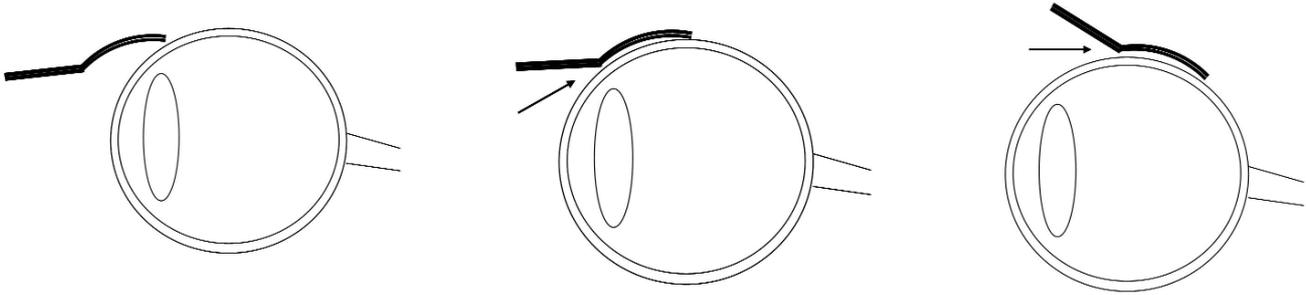
Pegaptanib subfoveal KNV larda her tip lezyonda (predominant klasik, minimal klasik ve okkült) çalışılmaktadır.

Olgularda Pegaptanib enjeksiyonları; her 6 haftada bir, 300µg içeren 0.1 cc hacmin, 27 gauge (G) iğneli enjektör yardımı ile intravitreal verilmesi şeklinde yapılmaktadır.

Faz I/II sonuçlarına bakıldığında; 36 olgu üzerinde çeşitli dozlar kullanılarak yapılan monoterapi çalışmasında, görme keskinliğindeki stabilizasyon veya



Resim 3: 3a- En geniş çapı 5400 mikronu geçmeyen klasik lezyon, 3b- 4 disk çapından küçük okkült subfoveal lezyon, 3c- minimal okkült (%50 den azı klasik olan) membran kompleksi.



Resim 4a-b-c: Anecortave Acetate'in juktastaskleral enjeksiyonu

artma oranı 3 aylık izlem süresi sonunda %87.5 iken, 3 sıra ve üstü artış oranı %26 olarak bulunmuştur. FDT ile yapılan kombinasyon tedavisinde; 3 aylık izlemede görme keskinliğindeki stabilizasyon veya artış oranı % 90 iken , 3 sıra ve üstü artış oranı %60 olarak bulunmuştur. Yapılan takiplerde olguların %40 da kombinasyon tedavisinin tekrarlanması gerektiği görülmüştür²⁹⁻³⁰.

Pegaptanib'in Faz II/III çalışma sonuçları "American Academy of Ophthalmology" nin Ekim 2004 retina birim toplantısında sunulmuştur. Tüm neovasküler YBMD tiplerini içeren 1186 olgunun dahil edildiği randomize, çok merkezli, çift kör çalışmada, olgular öncelikle 54 hafta boyunca 6 haftada bir üç intravitreal Pegaptanib dozundan birisini veya kontrol enjeksiyonunu almak üzere randomize edilmiştir. Olgular bu süre sonunda tedavinin durdurulması veya bir yıl daha devamı için tekrar randomize edilmişlerdir. 1053 olgunun dahil edildiği ikinci yıl çalışması, birinci yıldan sonra kronik tedavinin gerekliliğini ve güvenli olup olmadığını araştırmak üzere düzenlenmiştir.

Tedavisi iki yıl boyunca devam eden olgularda, Pegaptanib'in iki yıl sonunda istatistiksel olarak belirgin, olumlu etkisi izlenmiştir. Kontrol grubundaki olgularla karşılaştırıldığında, 0.3 mg. Pegaptanib alan olgularda tedaviden fayda görme oranı yaklaşık %45 olmuştur ($p < 0.05$).

İki yıllık tedavi süresini tamamlayan olguların ortalama enjeksiyon sayısı tahmin edilen sayı olan 17 yerine 15.6 olarak hesaplanmış olup iki yıllık tedaviye olan %92 lik uyumu belirtmektedir.

Çalışmanın kronik tedaviyi değerlendirmek üzere oluşturulan kolunda, bir yıllık tedavi ile sınırlandırılan olgulara nazaran, iki yıl devamlı tedavi alan olgularda klinik kötüleşmenin %67 daha az olduğu izlenmiştir (iki yıl tedavi alanlarda 21 klinik kötüleşme olgusu bulunurken, bir yıl tedavi alanlarda 35 klinik kötüleşme olgusu tespit edilmiştir, $p < 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu bilgi kronik hastalıkta bir yıla nazaran iki yıllık tedavinin daha faydalı olduğunu desteklemektedir.

Pegaptanib'in iki yıl kullanımı ile ortaya çıkan yan etkilerinin bir yıllık kullanımından farklı olmadığı görülmüştür. Yan etkilerinin çoğunluğu hafif, geçici ve ilaçtan çok enjeksiyon işlemine bağlı olan etkiler niteliğinde olmuştur. Genellikle enjeksiyon işlemine bağlı

olarak gözlenen ciddi yan etkiler arasında endoftalmi, retina dekolmanı ve iatrojenik travmatik katarakt saptanmıştır.

Pegaptanib; 17 Aralık 2004 de FDA onayı almış olup Mart 2005'den itibaren piyasaya sürülmesi beklenmektedir.

Ranibizumab (Lucentis™)

Rekombinan humanize (rhuFab V²) antikor parçasıdır (Fab=antibody binding fragment). Dizaynı sayesinde vitreusa enjeksiyonu sonrası internal limitan membrandan geçip subretinal tabakalara ulaşır ve VEGF in tüm izoformlarına bağlanır. KNV oluşumunu inhibe etmesi yanında Pegaptanib gibi vasküler permeabiliteyi azaltma etkisi de vardır. VEGF in tüm izoformlarını bağlaması Pegaptanib ile arasındaki en önemli farklarını oluşturmaktadır³¹.

Ranibizumab'ın hedefi Pegaptanib'de olduğu gibi subfoveal KNV lardır. Tüm membran tiplerinde çalışılmaktadır.

Olgulara her 4 haftada bir; 30G iğne ile 0.05 cc intravitreal enjeksiyon yapılmaktadır.

Otuz olguyla 300 veya 500 µg Ranibizumab kullanılarak yapılan faz I/II çalışmasının 3 aylık takibi sonucunda; görme keskinliğindeki stabilizasyon veya artma oranı %92 olarak bulunurken , 2 sıra artış oranı %44.3 sıra ve üstü artış oranı %32 olarak saptanmıştır. Bu takiplerde günümüzde mevcut olan seçeneklerle yapılan tedavilerde lezyon boyutunda 0.96 optik disk çapında (DÇ) artış gözlenirken, Ranibizumab verilen gözlerde lezyonda 0.04 DÇ azalma izlenmiştir. Aynı resimde sızıntı boyutu standart tedavilerle 0.56 DÇ artarken Ranibizumab ile 2.45 DÇ azalmıştır. Subretinal sıvının standart tedavide 0.04 DÇ arttığı Ranibizumab ile 2.63 DÇ azaldığı gözlenmiştir.

Ranibizumab'ın Faz III çalışması çatısı altında; 426 klasik KNV olgusunun FDT ile karşılaştırılması (ANCHOR çalışması) ve 720 minimal klasik ve minimal okkült KNV olgusunun doğal seyir ile karşılaştırılmasına yönelik (MARINA çalışması) halen devam etmektedir. Ayrıca Ranibizumab'ın ilk 3 ay süresince ayda bir, sonrasında da 3 ayda bir enjekte edilmesine dair çalışmalar da başlatılmıştır. Bütün bu çalışmaların birkaç yıl içerisinde sonuçlanması beklenmektedir.

	Pegaptanib (Macugen™)	Ranizumab (Lucentis™)	Anecortave Acetate (Retaane™)
Mekanizma	VEGF'in oligonükleotid aptamer inhibitörüdür. Özellikle VEGF165 izoformunu inhibe eder. Vasküler permeabiliteyi azaltır ve KNV oluşumunu inhibe eder.	Rekombinan humanize (rhuFab V2) antikor parçasıdır. İnternal limitan membrandan geçip subretinal tabakalara ulaşır ve VEGF in tüm 4 izoformuna bağlanır. Vasküler permeabiliteyi azaltıcı etkisi sayesinde KNV oluşumunu inhibe eder.	Ekstrasellüler matriks proteolizini uyaran ve dolayısıyla mevcut damarların duvarlarını yıkarak yeni damarların büyümesine yol açabilecek olan plazminojen aktivatörünü dengeleyen 'Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 mRNA' yı indükler
Hedef Lezyon	Subfoveal KNV (özellikle predominant klasik, minimal klasik ve okült KNV)	Subfoveal KNV (özellikle predominant klasik, minimal klasik ve okült KNV)	Predominant klasik KNV
Etkinlik	<p>Faz I/II sonuçları: Çeşitli dozlarda, 3 ay takip, N= 36</p> <p><u>Monoterapi</u> - Görme keskinliği: * Stabil veya artma; % 87.5 * ≥ 3 sıra artış; % 26</p> <p><u>Kombinasyon tedavisi</u> Görme keskinliği: * Stabil veya artma; % 90 * ≥ 3 sıra artış; %60</p> <p>Faz II/III sonuçları: Çeşitli dozlarda, 2 yıl takip, N= 1186 * Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedaviden fayda görme oranı; % 45 (p< 0.05)</p>	<p>Faz I/II sonuçları: 300 µg, 3 ay takip, N= 30 - Görme keskinliği: * Stabil veya artma; % 92 * ≥ 3 sıra artış; % 32 * 2 sıra artış; % 44 - Lezyon ölçümleri (DÇ): * KNV boyutu; -0.04, standart tedavide 0.96 * Sızıntı alanı; -2.45, standart tedavide 0.56 * Subretinal sıvı; -2.63, standart tedavide 0.04</p>	<p>Faz II sonuçları (15 mg dozda)</p> <p><u>Monoterapi</u> - Görme keskinliği: * Stabil veya artma; tedavi ile % 92, plasebo ile % 65 * 2 sıra artış; tedavi ile % 18 plasebo ile % 0 - Lezyon büyümesi: * Başlangıca göre değişim; tedavi ile % 50, plasebo ile % 200</p> <p><u>Kombinasyon tedavisi</u> - Görme keskinliği: * Stabil veya artma; PDT + AA ile % 78, PDT ile % 65 - Lezyon büyümesi: * Başlangıca göre değişim; PDT + AA ile % 150, PDT ile % 175</p>
Doz ve Uygulama	6 haftada bir, 0.1 cc hacimde 0.5 inç 27G enjektörle- İntavitreal enjeksiyon	4 haftada bir, 0.05 cc hacimde 0.5 inç 30G enjektörle- İntavitreal enjeksiyon	Posterior jukstaskleral enjeksiyon
Yan Etki	Geçici GİB artışı	Geçici, reversibl enflamasyon	Enjeksiyona bağlı etkiler; ptozis, oküler ağrı ve kaşıntı, subkonjonktival kanama

Tablo 3: YBMD tedavisinde yeni tedavi seçenekleri.

Takiplerde bu ajanın kullanımı ile hafif ve geri dönüşlü enflamasyon bildirilse de kullanımını kısıtlayıcı nitelikte olmadığı görülmüştür. Enjeksiyon veya ilaca bağlı diğer yan etkileri de Pegaptanib'e benzerdir.

Anecortave Acetate (Retaane™)

VEGF; anjiogenezde etkili bir faktör olsa da başlı başına tek faktör değildir. VEGF'in de dahil olduğu mekanizmalar ortak bir yolla yeni damar oluşumuna yol açmaktadır. Ortak yolun genel basamağını inhibe etmeye yönelik ajanlar içerisinde steroidler önemli bir yer tutmaktadır. Anjiostatik bir steroid türevi olan Anecortave Acetate'in; katarakt ve glokom yapıcı yan etkisinin olmaması, enjeksiyonun intravitreal değil jukstaskleral olması bu ajanın umutla beklenmesine yol açmıştır.

Anecortave Acetate; ekstrasellüler matriks proteolizini uyaran ve dolayısıyla mevcut damarların duvarlarını yıkararak yeni damarların büyümesine yol açabilecek olan plazminojen aktivatörünü dengeleyen 'Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 mRNA' yı indükler. Esas hedefi predominant klasik KNV larıdır³².

15 mg. Anecortave Acetate kullanılarak yapılan faz II çalışmasında; monoterapide görme keskinliğindeki stabilizasyon veya artma oranı %92 olarak bulunurken, plaseboda bu oran %65 olarak bulunmuştur. İki sıra artış oranı tedavi ile % 18 iken plasebo verilenlerde % 0 olarak gözlenmiştir. Lezyondaki % değişime bakıldığında (ör: büyüme); tedavi ile değişim oranı % 50 iken plaseboda % 200 olmuştur. FDT ile yapılan 15 mg. kombinasyon tedavisinde; görme keskinliğindeki stabilizasyon veya artma oranı % 78 iken, tek başına FDT de % 65 olarak tespit edilmiştir. Lezyondaki % değişime bakıldığında; FDT ile kombine tedavide değişim oranı % 150 iken tek başına FDT de % 175 bulunmuştur. Tekrar FDT tedavisi yapılmasına ihtiyaç duyulan hastalar karşılaştırıldığında; tek başına FDT verilenlerde tekrar tedavi oranı % 84 iken PDT ile kombine Anecortave Acetate verilenlerde tekrar FDT verilme oranı % 76 olarak bulunmuştur³³.

Anecortave Acetate'in takiplerinde jukstaskleral yapılan enjeksiyona bağlı gelişen yan etkiler dışında önemli bir etki ile karşılaşılmamıştır. Resim 4 de şematik olarak gösterilen enjeksiyona bağlı oluşabilen yan etkiler arasında ptozis, oküler ağrı, oküler kaşıntı ve subkonjonktival hemoraji sayılabilir.

Ayrıca, yaş tip YBMD dışındaki Anecortave Acetate kullanımı halen araştırılmaktadır. "The Anecortave Acetate Risk Reduction Trial" (AART); neovasküler olmayan tip YBMD nın neovasküler tipe progresyon riskini azaltmadaki Anecortave Acetate rolünü araştırmak amacıyla oluşturulmuş çok merkezli randomize bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarının önümüzdeki yıllarda alınması beklenmektedir.

Tablo 3'de özetlendiği gibi önümüzdeki birkaç yıl içerisinde YBMD na yönelik pek çok yeni ve mevcut tedavilerden daha umut verici alternatifler doğacak ve bir süre için "standart tedavi" olarak kabul görecektir. Bunların ve başka yeni ajanların, tek başına veya kombine tedaviler ile, değişik klinik durumlardaki başarıları

araştırılmaya devam edecektir. Buna rağmen özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı populasyonun ve buna bağlı YBMD nın artması, tedavi yöntemlerinin oldukça pahalı ve sınırlı etkinlikte olması, tedavi sıklığının artması ile YBMD; önümüzdeki yıllarda da kişiler ve toplum için büyük sorun olmaya devam edecektir. Gelişmekte olan ülkelerin ise yukarıda bahsedilen ve gelişmiş ülkelerde "standart tedavi" olarak kabul edilen alternatiflerle sınırlı kalmayıp kendi populasyonları için hem sosyal, demografik, hem de ekonomik açıdan en optimal tedavi seçeneklerini güvenilir çalışmalar ile saptamaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al.: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
2. 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.
3. Young RW.: Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987;31:291-306.
4. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al.: The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989;96:1526-1534.
5. Martidis A, Tennant MTS.: Age-related Macular Degeneration. In: Yanoff M, Duker JS editors . *Ophthalmology*, 2nd Edition. Mosby, St.Louis. 2004. Chapter 125; 925-933.
6. Spaide RF.: Choroidal neovascularization. In: Yanoff M, Duker JS editors. *Ophthalmology*, 2nd Edition. Mosby, St.Louis. 2004. Chapter 124; 919-924.
7. Macular Photocoagulation Study Group.: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824
8. Macular Photocoagulation Study Group.: Argon laser photocoagulation for neovascular retinopathy after five years. Results from randomized trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1109-1114.
9. Macular Photocoagulation Study Group.: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-509.
10. Macular Photocoagulation Study Group.: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1219-1230
11. 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 trial- TAP report 1. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
12. Bressler NM.: 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.
13. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathological myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.
14. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical

- trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization- vertoporphin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:541-560
15. Kaplan H.: Submacular surgery for choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:101
 16. Berger AS, Conway M, Del Priore LV et al.: Submacular surgery for subfoveal choroidal neovascular membranes in patients with presumed ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:991-996
 17. Akduman L, Del Priore LV, Desai VN, et al.: Perfusion of the subfoveal choriocapillaris affects visual recovery after submacular surgery in presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1997 ;123:90-96.
 18. Submacular Surgery Trials Research Group.: Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Submacular Surgery Trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:387-407.
 19. Submacular Surgery Trials Research Group.: Clinical trial performance of community- vs university-based practices in the submacular surgery trials (SST): SST report no.2. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:857-863
 20. Submacular Surgery Trials Research Group.: Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:91-108
 21. Valentino TL, Kaplan HJ, Del Priore LV, et al.: Retinal pigment epithelial repopulation in monkeys after submacular surgery. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:932-938.
 22. Binder S, Stolba U, Krebs I, et al.: Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:215-225
 23. Akduman L, Karavellas MP, MacDonald JC, et al.: Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 1999;19::418-423.
 24. de Juan E Jr, Vander JF.: Effective macular translocation without scleral imbrication. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:380-382
 25. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG.: Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:313-325
 26. Fujii GY, de Juan E Jr, Pieramici DJ, et al.: Inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 1-year visual outcome and recurrence report. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:69-74.
 27. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Investigation Extension. (Yayına hazırlanmakta olup; Novartis firması ile kişisel görüşme sonucu elde edilmiş bilgidir)
 28. Ferrara N, Houck K, Jakeman L et al.: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-31
 29. The Eyetech Study Group.: Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143-152.
 30. The Eyetech Study Group.: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 2003;110:979-986.
 31. Bayes M, Rabasseda X, Prous JR.: Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25:387-408
 32. The Anecortave Acetate Clinical Study Group.: 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