

# Koroidal Neovaskülarizasyonlu Olgularda İntravitreal Bevacizumab ile Kombine Fotodinamik Tedavinin Göz İçi Basıncı ve Oküler Kan Akımına Etkileri\*

The Effects of Intravitreal Bevacizumab Combined with Photodynamic Therapy on Intraocular Pressure and Ocular Blood Flow in Patients with Choroidal Neovascularization

Dilek ÖZKAYA<sup>1</sup>, Yavuz BARDAK<sup>2</sup>, Mustafa Muhterem EKİM<sup>1</sup>, Özlem YALÇIN TÖK<sup>3</sup>  
Osman ÇEKİÇ<sup>4</sup>, Ahmet YEŞİLDAG<sup>5</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen koroidal neovaskülarizasyonlu olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine fotodinamik tedavinin göz içi basıncı (GİB) ve oküler kan akımına etkilerini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen koroidal neovaskülarizasyon tanısı alarak intravitreal bevacizumab ile kombine fotodinamik tedavi uygulanan 29 hastanın 46 gözü dahil edildi. Tüm hastalara intravitreal bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml dozunda enjekte edildikten bir hafta sonra fotodinamik tedavi uygulandı. Hastalar enjeksiyon öncesinde ve fotodinamik tedavi uygulamasından sonra 1. hafta, 1. ay ve 3. aylarda GİB ölçümü ve oküler kan akımları açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaş ortalamaları  $67 \pm 11$  yıl olan hastaların 13'ü (%45) kadın, 16'sı (%55) erkekti. Tedavi öncesi ve sonrasında GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Olguların tedavi öncesi ve sonrası kontrollerdeki oküler kan akım değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu sonucu gelişen koroidal neovaskülarizasyonlu olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine fotodinamik tedavinin GİB ve oküler kan akımları üzerine anlamlı etkisi olmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koroidal neovaskülarizasyon, intravitreal bevacizumab, göz içi basıncı, oküler kan akımı.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effects of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy on intraocular pressure and ocular blood flow for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.

**Materials and Methods:** This study included 46 eyes of 29 patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration who received intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy. Photodynamic therapy was performed to all patients one week after intravitreal injection of bevacizumab in 1.25 mg/0.05 ml dose. Patients were evaluated in terms of intraocular pressure measurement and ocular blood flow before injection and one week, one month and three months after photodynamic therapy.

**Results:** The mean age of patients was  $67 \pm 11$  years, 13 (45%) of them were female and 16 (55%) of them were male. There was no statistically difference between pre and post-treatment values of intraocular pressure ( $p > 0.05$ ). No statistically difference was found between pre and post-treatment values of ocular blood flow ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration did not result significantly difference in terms of intraocular pressure and ocular blood flow.

**Key Words:** Choroidal neovascularization, intravitreal bevacizumab, intraocular pressure, ocular blood flow.

Ret-Vit 2010;18:216-220

Geliş Tarihi : 07/04/2010

Kabul Tarihi : 16/06/2010

Received : April 07, 2010

Accepted : June 16, 2010

- \* Bu çalışma TOD. 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresi Antalya 2008'de sunulmuştur.
- 1- Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Asist. Dr.
  - 2- Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Prof. Dr.
  - 3- Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Yrd. Doç. Dr.
  - 4- Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Doç. Dr.
  - 5- Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D., Isparta, Doç. Dr.

- 1- M.D. Asistant, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
ÖZKAYA D., drdilekozokaya@yahoo.com  
EKİM M.M., muhteremkim@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
BARDAK Y., yavuzbardak@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY  
TOK O.Y., esattok@yahoo.com
- 4- M.D. Associate Professor, Vakıf Gureba Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
ÇEKİÇ O., ocekic@hotmail.com
- 5- M.D. Associate Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Radiology Isparta/TURKEY  
YESİLDAG A., ahmetysd@hotmail.com

**Correspondence:** M.D. Asistant, Dilek ÖZKAYA  
Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Isparta/TURKEY

## GİRİŞ

İleri yaşlardaki görme kayıplarının başında yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelmektedir.<sup>1</sup> YBMD bruch membranı, koryokapillaris ve pigment epitelini tutan ilerleyici, dejeneratif ve bilateral bir hastalıktır.<sup>2</sup> Eksüdatif tip YBMD sonucu gelişen koroid neovaskülarizasyonun (KNV) patogenezinde anjiyogenezi uyaran ve kan damarlarındaki geçirgenliği artırmaya neden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vardır.<sup>3-5</sup>

Bevacizumab (Avastin) insan VEGF'ne spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini inhibe eden rekombinant monoklonal antikordur. İlk kez 2004 yılında metastatik kolon ve meme kanserlerinin tedavisinde intravenöz olarak kullanılmıştır.<sup>6</sup> Bevacizumabın oküler hastalıkların tedavisinde ilk olarak intravitreal kullanımı 2005 yılında YBMD sonucu gelişen KNV için bildirilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu günümüzde YBMD sonucu gelişen KNV, retinal ven tıkanıklığı, proliferatif diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati ile birlikte iris neovaskülarizasyonu, patolojik miyopi sonucu gelişen KNV ve idyopatik KNV tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>7-16</sup>

Fotodinamik tedavi (FDT), özel dalga boyuna duyarlı bir maddenin (verteporfin gibi) intravenöz olarak verilmesi ve daha sonra uygulanan lazer ile lezyon bölgesine verilen maddenin fotoaktif olmasını sağlayan bir tedavi şeklidir.<sup>17</sup> FDT iki basamakta uygulanır; birinci adımda ışıkla aktive edilen bir ilaç intravenöz olarak infüzyonla verilir. İkinci adımda oksijen varlığında, ilaç tarafından absorbe edilen bir dalga boyunda ışıkla ilacın aktivasyonu gerçekleştirilir.<sup>18</sup>

Bu çalışmada YBMD sonucu gelişen KNV'li olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine FDT'nin göz içi basıncı (GİB) ve oküler kan akımına etkileri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya YBMD sonucu gelişen KNV nedeniyle intravitreal bevacizumab ile kombine FDT uygulanan 29 olgunun 46 gözü dahil edildi. Tüm olgulara tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu (1.25 mg/0.05 ml) yapıldıktan bir hafta sonra FDT uygulandı.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu steril şartlarda gerçekleştirildi. Enjeksiyon yapılacak göz midriyatikle dilate edildikten sonra topikal anestezi damlatıldı. %5'lik povidon iyodin ile göz ve kapaklar dezenfekte edildikten sonra bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml dozunda limbusun 3.5 mm gerisinden 27 gauge iğne ile vitreus boşluğuna enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalara bir hafta süreyle günde dört kez kullanılmak üzere topikal antibiyotikli damla verildi. Her iki göze enjeksiyon yapılması gereken hastaların, ilk gözlerine intravitreal bevacizumab yapıldıktan 2 gün sonra kontrol edilip, diğer gözlerine enjeksiyon yapıldı. Bu hastalara ilk enjeksiyondan bir hafta sonra FDT uygulandı.

FDT uygulaması için 6 mg/m<sup>2</sup> verteporfin (Visudyne; Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) %5 Dekstroz içinde 30 ml'lik solüsyon şeklinde, dakikada 3 ml hızla intravenöz olarak verildi. İnfüzyon başladıktan 15 dakika sonra diod lazer uygulandı. Uygulanan lazer ışınının spot büyüklüğü lezyonun en büyük lineer boyutundan 1000 µm daha büyük olarak hesaplandı. Diod lazer 50 J/cm<sup>2</sup> şiddetinde, 83 saniye süreyle uygulandı.

Olgular enjeksiyondan önce ve FDT'den sonraki 1. hafta, 1. ay ve 3. aylarda GİB ölçümü ve oküler kan akımları açısından değerlendirildi. Hastaların GİB'leri nonkontakt tonometri (Canon TX-10) ile ölçüldü.

Oküler kan akım hızları renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi (11.5 MHz linear-array probe; Aplio-80, Toshiba, Tokyo, Japan). Tüm ölçümler hastaların gözleri kapalı durumda ve supin pozisyonda yatarken alındı. Oftalmik arter (OA), posterior siliyer arter (PSA) ve santral retinal arterin (SRA) maksimum sistolik akım hızı (PSV; Peak Systolic Velocity), diastol sonu hızı (EDV, End-Diastolic velocity) ve rezistans indeksleri (Ri) ölçüldü. Her damarın değerlendirilmesinde üç ölçümün ortalaması alındı.

Çalışmada elde edilen verilerin kaydı ile tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 15.0" paket programı (SPSS inc., ABD) kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalı veri analizi için "bağımlı gruplarda t-testi" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'ten küçük olması şartı arandı.

## BULGULAR

Yaş ortalamaları 67±11 yıl olan hastaların 13'ü (%45) kadın, 16' sı (%55) erkekti. Sekiz olguda (%26) arteriyel hipertansiyon, 6 olguda (%21) tip 2 diyabet ve arteriyel hipertansiyon, 5 olguda (%17) tip 2 diyabet, 1 olguda (%3) miyokard enfarktüsü ve arteriyel hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Hipertansif hastaların arteriyel kan basınçları ve diyabetik hastaların kan şekeri regüle idi.

Tedaviden önce ortalama (±SEM) GİB 12.4±0.6 mmHg iken, 1. haftada 11.7±0.9 mmHg (p=0.110), 1. ayda 12.4±0.7 mmHg (p=0.722) ve 3. ayda 12.6±0.7 mmHg (p=0.282) olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark

**Tablo 1:** Tedavi öncesi ve sonrası GİB (ortalama±SEM) ve p değerleri.

	GİB (mmHg)*	P <sup>a</sup>
<b>Tedavi öncesi</b>	12.4±0.6	-
<b>1. hafta</b>	11.7±0.9	0.110
<b>1. ay</b>	12.4±0.7	0.722
<b>3. ay</b>	12.6±0.7	0.282

\*GİB: Göz İçi Basıncı.

<sup>a</sup> P: Tedavi sonrası ölçülen GİB'in tedavi öncesi değeriyle karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.

**Tablo 2:** Oftalmik arterin tedavi öncesi ve sonrası PSV, EDV, Rİ (ortalama±SEM) ve p değerleri.

OA*	PSV (cm/s) <sup>α</sup>	P <sup>φ</sup>	EDV (cm/s) <sup>β</sup>	P <sup>φ</sup>	Rİ <sup>&amp;</sup>	P <sup>φ</sup>
Tedavi öncesi	23.90±1.98	-	4.64±0.79	-	0.70±0.02	-
1. hafta	21.26±2.66	0.314	5.01±0.79	0.198	0.71±0.01	0.161
1. ay	24.82±2.25	0.453	4.07±0.73	0.552	0.73±0.02	0.506
3. ay	19.52±4.29	0.099	3.52±1.38	0.388	0.72±0.03	0.305

\*OA: Oftalmik Arter, <sup>α</sup>PSV: Peak Systolic Velocity, <sup>β</sup>EDV: End-Diastolic Velocity, <sup>&</sup>Rİ: Rezistans İndeks

<sup>φ</sup>P: Tedavi sonrası ölçülen OA kan akımı değerlerinin tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.

**Tablo 3:** Posterior siliyer arterin tedavi öncesi ve sonrası PSV, EDV, Rİ (ortalama±SEM) ve p değerleri.

PSA*	PSV (cm/s) <sup>α</sup>	P <sup>φ</sup>	EDV (cm/s) <sup>β</sup>	P <sup>φ</sup>	Rİ <sup>&amp;</sup>	P <sup>φ</sup>
Tedavi öncesi	15.29±1.26	-	5.80±0.35	-	0.70±0.02	-
1. hafta	13.03±1.69	0.856	5.57±0.40	0.268	0.71±0.02	0.126
1. ay	14.28±2.16	0.469	5.78±0.88	0.932	0.71±0.02	0.865
3. ay	14.79±2.20	0.583	4.74±0.72	0.182	0.71±0.02	0.814

\*PSA: Posterior Siliyer Arter, <sup>α</sup>PSV: Peak Systolic Velocity, <sup>β</sup>EDV: End-Diastolic Velocity, <sup>&</sup>Rİ: Rezistans İndeks

<sup>φ</sup>P: Tedavi sonrası ölçülen PSA kan akımı değerlerinin tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.

yoktu. GİB'in tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile karşılaştırma sonucu elde edilen p değerleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların tedavi öncesi ve sonrası kontrollerdeki oküler kan akım değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. OA'nın tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1. hafta, 1. ay ve 3. aylardaki PSV, EDV ve Rİ değerleri ile karşılaştırma sonucu elde edilen p değerleri tablo 2'de özetlenmiştir.

PSA ve SRA'nın tedavi öncesi ve sonrası PSV, EDV ve Rİ değerleri ile karşılaştırma sonucu elde edilen p değerleri tablo 3 ve tablo 4'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

FDT, YBMD sonucu gelişen KNV tedavisinde etkili bir yöntemidir.<sup>19</sup> Ancak FDT ile insanlarda KNV'nin kalıcı ve tamamen oklüzyonu sağlanamamaktadır.<sup>20,21</sup> Tedavinin etkinliğini artırmak için çeşitli ilave farmakolojik ajanlar önerilmiş ve birçok çalışmada intravitreal triamsinolon ile kombine FDT'nin sonuçları değerlendirilmiştir. Monote-

rapilerle karşılaştırıldığında intravitreal triamsinolon ile kombine FDT'nin daha iyi görsel sonuçlara ve daha az sayıda tekrar FDT gerekliliğine neden olduğu görülmüştür.<sup>22-25</sup> Ancak intravitreal triamsinolonun katarakt, GİB artışı ve nonenfeksiyöz endoftalmi gibi komplikasyonları gösterilmiştir.<sup>26</sup>

VEGF'in tüm formlarını inhibe eden bevacizumabın oftalmik kullanımı FDA tarafından onaylanmamakla birlikte, YBMD sonucu gelişen KNV tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>27</sup> Tedavinin olumlu sonuçlar verdiği ilk olarak Rosenfeld ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>8</sup>

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası komplikasyonların araştırıldığı bir çalışmada GİB artışına rastlanmamıştır. Oküler komplikasyon olarak korneal abrazyon, kemozis, lens hasarı, oküler inflamasyon, retina pigment epitel yırtığı ve ani görme kaybı; sistemik komplikasyon olarak serebral infarkt, sistolik kan basıncında artış, yüzde kızarıklık, kaşıntılı yaygın döküntü ve menstrüel düzensizlikler tespit edilmiştir.<sup>28</sup> Çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna bağlı herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

**Tablo 4:** Santral retinal arterin tedavi öncesi ve sonrası PSV, EDV, Rİ (ortalama±SEM) ve p değerleri.

SRA*	PSV (cm/s) <sup>α</sup>	P <sup>φ</sup>	EDV (cm/s) <sup>β</sup>	P <sup>φ</sup>	Rİ <sup>&amp;</sup>	P <sup>φ</sup>
Tedavi öncesi	7.61±0.78	-	2.71±0.16	-	0.74±0.02	-
1. hafta	8.80±0.71	0.777	2.66±0.35	0.722	0.76±0.02	0.952
1. ay	7.90±1.34	0.623	2.37±0.37	0.955	0.75±0.02	0.977
3. ay	9.59±1.36	0.530	2.75±0.41	0.760	0.76±0.03	0.289

\*SRA: Santral Retinal Arter, <sup>α</sup>PSV: Peak Systolic Velocity, <sup>β</sup>EDV: End-Diastolic Velocity, <sup>&</sup>Rİ: Rezistans İndeks

<sup>φ</sup>P: Tedavi sonrası ölçülen SRA kan akımı değerlerinin tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.

Çalışmamızda tedaviden önce ortalama GİB  $12.4 \pm 0.6$  mmHg iken 1. haftada  $11.7 \pm 0.9$  mmHg ( $p=0.110$ ), 1. ayda  $12.4 \pm 0.7$  mmHg ( $p=0.722$ ) ve 3. ayda  $12.6 \pm 0.7$  mmHg ( $p=0.282$ ) olarak ölçüldü, bu değerler arasında anlamlı fark yoktu. Rensch ve ark.'ın non-iskemik santral retinal ven oklüzyonunda intravitreal bevacizumab uyguladıkları bir çalışmada enjeksiyon öncesi ortalama GİB  $14.2 \pm 3.2$  mmHg iken, 1. ayda  $14.5 \pm 3.2$  mmHg, 3. ayda  $14.2 \pm 2.8$  mmHg ve 6. ayda  $14.0 \pm 3.1$  mmHg olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>29</sup> İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde GİB değişikliklerinin araştırıldığı bir çalışmada başlangıçtaki GİB ortalama  $14.0$  mmHg iken 2. dakikada  $36.1$  mmHg, 5. dakikada  $25.7$  mmHg ve 30. dakikada  $15.5$  mmHg olarak ölçülmüş ve GİB'in hastaların büyük çoğunluğunda 2 saat içinde normale döndüğü belirtilmiştir.<sup>30</sup>

Doppler ultrasonografi kan akımından yansıyan ses frekans değişimlerini tespit ederek kan akım hızının tahmini için kullanılan bir yöntemdir.<sup>31</sup> Renkli Doppler ultrasonografi, retrobulber damarlardaki kan akımının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan ölçümlerde kan akım hızları tespit edilerek kan akımına karşı olan direnci belirleyen RI hesaplanmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografinin gelişmesi ile birlikte ilk çalışmalar normal gözlerde yapılmıştır.<sup>32-35</sup> Daha sonra etyopatogenezinde vasküler patoloji var olan veya var olduğu düşünülen orbital ve oküler hastalıklarda renkli Doppler ultrasonografi ile birçok çalışma yapılmıştır.<sup>36,37</sup>

Çalışmamızda YBMD sonucu gelişen KNV'li olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine FDT'nin oküler kan akımına etkisi değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası oküler kan akım değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Makuler ödem tedavisinde intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapılan hastalarda hemodinamik cevabın değerlendirildiği diğer bir çalışmamızda, retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda intravitreal triamsinolonun SRA kan akımı ve PSA'nın PSV değerlerinde geçici olarak değişikliğe neden olduğu, diyabetik gözlerde sadece PSA'nın EDV değerinde geçici değişikliğe sebep olduğu bulunmuştur.<sup>38</sup>

Diyabetik makula ödemi, koroid neovasküler membran ve retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi nedeniyle intravitreal triamsinolon yapılan hastalarda, enjeksiyon sonrası oküler kan akımındaki değişikliklerin renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada oküler kan akımında özellikle erken dönemde değişiklik olabileceği, ancak 1. ayda bu değişikliklerin normale döndüğü sonucuna varılmıştır.<sup>39</sup>

Neovasküler YBMD'li olgularda intravitreal bevacizumabın retrobulber dolaşım üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalar enjeksiyondan önce ve 1 gün sonra değerlendirilmiştir. Bu çalışmada nazal PSA'nın PSV ve EDV değerlerinde, temporal PSA'nın ise

PSV değerlerinde anlamlı düşüş olduğu, diğer parametrelerde ise anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.<sup>40</sup> Bu çalışmanın bazı sonuçlarının bizim çalışmamızdan farklı olmasının sebebi, ölçümlerin enjeksiyondan sonraki 1. günde alınması olabilir.

Sonuç olarak; YBMD sonucu gelişen KNV'li olgularda intravitreal bevacizumab ile kombine FDT'nin GİB ve oküler kan akımları üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktur.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Linton KL.: Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1992;99:933-943.
2. Edwards MG, Bresslern NM, Raja SC.: Age-related macular degeneration. In: Duker JS, Yanoff M: *Ophthalmology*. The CV Mosby Co. St Louis, 1999, sec: 28.1-28.9.
3. Barouch FC, Miller JW.: Anti-vascular endothelial growth factor strategies for the treatment of choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clinics*. 2004;44:23-32.
4. Ng EW, Adamis AP.: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:352-368.
5. EyeTech Study Group: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Phase II study results. *Ophthalmol*. 2003;110:979-986.
6. Jenab-Wolcott J, Giantonio BJ.: Bevacizumab: Current indications and future development for management of solid tumors. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9:507-517.
7. Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al.: Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:651-655.
8. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:331-335.
9. Aggio FB, Farah ME, Silva QC, et al.: Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:68-73.
10. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF.: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144:864-871.
11. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:336-339.
12. Avery RL.: Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006; 26:352-354.
13. Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP.: Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye*. 2006; 20:1474-1475.
14. Mason JO, Nixon PA, White MF.: Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:685-688.
15. Mandal S, Garg S, Venkatesh P, et al.: Intravitreal bevacizumab for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1487-1492.
16. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, et al.: Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: Natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol*. 1997; 7:307-316.
17. Turgut B, Demir T: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fotodinamik tedavi. *İnönü Tıp Dergisi*. 2003;10:109-114.

18. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, et al.: Photodynamic therapy. *J Clin Oncol.* 1988;6:380-391.
19. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al.: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no 1. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:407-418.
20. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Grossniklaus HE, et al.: Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:343-350.
21. 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 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1177-1187.
22. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U.: Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2006;113:14-22.
23. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:344-347.
24. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmol.* 2003;110:1517-1525.
25. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmol.* 2005;112:301-304.
26. Jonas JB.: Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:645-663.
27. Avery RL, Pieramici DL, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2006;113:363-372.
28. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al.: Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:372-376.
29. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH.: Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:77-81.
30. Hollands H, Wong J, Bruen R, et al.: Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:807-811.
31. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, et al.: Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol.* 1991;101:527-553.
32. Williamson TH, Haris A.: Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol.* 1996;40:255-267.
33. Özdemir H, Güven D.: Renkli Doppler göz ultrasonografisi. *MN Oftalmol.* 1994;4:383-391.
34. Turaçlı E, Bardak Y.: Glukom ve renkli Doppler görüntüleme. *T Klin Oftalmol.* 1995;4:167-175.
35. Lieb WE.: Color Doppler US of the eye and orbit. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993;111:68-75.
36. Aburn NS, Sergott RC.: Orbital color Doppler imaging. *Eye.* 1993;7:639-647.
37. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, et al.: Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology.* 1989;173:511-516.
38. Çekiç O, Bardak Y, Tığ ŞU, et al.: Hemodynamic response to intravitreal triamcinolone in eyes with macular edema: Intravitreal triamcinolone and ocular blood flow. *Int Ophthalmol.* 2007;27:313-319.
39. Anayol MA, Toklu Y, Aşık E, ve ark.: İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası oküler kan akımının renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *T Oft Gaz.* 2008;38:336-341.
40. Mete A, Saygılı O, Mete A, et al.: Effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy on retrobulbar blood flow parameters in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Ultrasound.* 2010;38:66-70.