

# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında Fotodinamik Tedavi Sonuçları\*

## Photodynamic Therapy Results in Age-Related Macular Degeneration

Abdullah ÖZKAYA<sup>1</sup>, Zuhâl GÜRCAN<sup>2</sup>, Ulviye YİĞİT<sup>1</sup>, Özge ELMATAŞ GÜLTEKİN<sup>3</sup>, Hande Mefkure ÖZKAYA<sup>4</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada fotodinamik tedavinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonda gelişen koroidal neovaskülarizasyonların tedavisindeki etkinliği değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 30 hastanın 30 gözü alındı. Hastaların 16'sı (%53.3) erkek, 14'ü (%47.7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $68.4 \pm 8.74$  (47-81 yaş), ortalama takip süresi  $15.7 \pm 3.28$  ay (10-22 ay) idi. Tedavi öncesi hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study 2 numaralı eşeli ve lezyon tipleri ve lezyon büyüklükleri fundus kamera ile ölçüldü. Hastalara fotodinamik tedavi endikasyonu Avrupa Oftalmoloji Cemiyeti'nin 2001 yılında yayınladığı rehberine göre kondu. Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 3. ay ve sonrasında her üç ayda bir kontrol edildi. Kontrollerde ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, fundus muayeneleri ve fundus kamera ile renkli fundus görüntüleri alındı ve özellikle ilk ve ikinci kontrollerde FFA'ları çekildi. Hastalar kontrollerinde FFA'daki florosein sızdırma özelliklerine göre dört gruba ayrıldılar ve sızıntının olmadığı durumlar ile sızıntının %50'den daha az hale geldiği durumlarda tedavi başarılı, sızıntının %50'den fazla olduğu durumlarda ise başarısız kabul edildi.

**Bulgular:** Ortalama  $2 \pm 1.44$  (1-5) seanslık tedavi sonucunda 22 (%73.3) olguda KNV'nin gerilediği, 8 (%27.7) olguda ise KNV'nin devam ettiği tespit edildi. Başarılı grupta başarılı grup görme kaybı açısından değerlendirildiğinde başarılı grupta ortalama 1.5 LogMAR standart sırası daha az görme kaybı gelişti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0.101$ ).

**Tartışma:** Sonuç olarak Verteporfin ile FDT ile Eksudatif tip YBMD tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, verteporfin, fotodinamik tedavi.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficacy of photodynamic therapy in patients who had choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (AMD).

**Materials and Methods:** Data on 30 eyes of 30 patients were evaluated. Sixteen patients were men and 14 were women. Mean age was  $68.4 \pm 8.74$  (47 to 81 years) years. Mean follow-up time was  $15.7 \pm 3.28$  months (10-22 months). The patients' best corrected visual acuities were measured by Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart number 2 and lesion types and the GLD of the lesions were measured by Topcon Image Net Fundus Camera. The indication for photodynamic therapy was based on the European Ophthalmology Society's criteria published in 2001. The patients were invited to undergo control examinations 1 week and 3 months after the therapy and thereafter every 3 months. In each control examination the best corrected visual acuity was checked by ETDRS chart, fundus examinations were performed and fundus photographs were recorded by fundus camera, and FFA examinations were performed, especially in the first and second controls.

**Results:** After  $2 \pm 1.44$  therapies (ranging from 1 to 5) 22 patients (73.3%) could have been treated, but 8 patients (27.7%) had persistent CNVs. There was no significant difference in visual loss between the two groups but the loss in the successful group was 1.5 LogMAR standard lines less than that in the unsuccessful group.

**Conclusion:** Verteporfin with photodynamic therapy is an effective and safe procedure for exudative AMD therapy.

**Key Words:** Age-related macular degeneration, verteporfin, photodynamic therapy.

Ret-Vit 2010;18:289-296

Geliş Tarihi : 17/05/2010

Kabul Tarihi : 05/10/2010

Received : May 17, 2010

Accepted : October 05, 2010

\* Bu çalışma TOD. 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 2009 yılında poster olarak sunulmuştur.

1- S.B. Bakırköy Doktor Sadi Konuk EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Uzm. Dr.  
2- S.B. İzmir Tepecik EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Uzm. Dr.  
3- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bölümü, İzmir, Uzm. Dr.  
4- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D., İstanbul, Asist. Dr.

1- M.D. Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com  
YİĞİT U., ulviyeyigit@hotmail.com  
2- M.D. İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Eye Clinic İzmir/TURKEY  
GÜRCAN Z., zuhalgurcan@yahoo.com  
3- Ege University Faculty of Science Department of Statistics, İzmir/TURKEY  
ELMATAŞ GÜLTEKİN Ö.,  
4- İstanbul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine,  
İstanbul/TURKEY  
ÖZKAYA H.M.,

Correspondence: M.D. Abdullah ÖZKAYA

Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic İstanbul/TURKEY

## GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) özellikle gelişmiş toplumlarda 65 yaş üzeri yasal körlüklerin en büyük yüzdesini oluşturmaktadır.<sup>1-7</sup> Yapılan topluma dayalı çalışmalarda YBMD prevalansı %1.2-%1.7 arasında bildirilmiştir.<sup>4-6</sup> Bununla beraber 75 yaş üzeri hastalarda sıklık %7,8'e kadar çıkmaktadır.<sup>6</sup> YBMD temel olarak iki alt gruptan oluşmaktadır; Olguların %90'lık kısmını oluşturan kuru tip YBMD ve %10'luk kısmı kapsayan yaş tip YBMD.

Kuru tip YBMD olguları büyük çoğunluğu oluşturmalarına rağmen, YBMD'ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip YBMD oluşturmaktadır.<sup>8</sup> Yine kuru tip YBMD nin halen etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve hastalık nispeten yavaş bir seyir gösterdiği için yaş tip kadar ciddi sorunlar yaratmamaktadır. Yaş tip YBMD ise çok kısa bir sürede hastaların işe yarar görmelerini kaybetmelerine neden olabilmektedir. Bu nedenle yaş tip YBMD tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Denenmiş ve denenmekte olan yöntemler, lazer fotokoagülasyon, sistemik ilaçlar, çeşitli cerrahi yöntemler, fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal ilaç uygulamalarıdır.<sup>9-26</sup>

FDT fotosensitizan bir ilacın lazer enerjisi ile uyarılarak hedef dokularda etki etmesini hedefleyen bir tedavi modalitesidir.<sup>18-21</sup> Bu tez çalışmasında yaş tip YBMD hastalarında verteporfin kullanılarak yapılan FDT'nin etkinliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2005-Nisan 2006 tarihleri arasında hastanemiz göz hastalıkları kliniği retina biriminde yaş tip YBMD'ye bağlı KNV nedeniyle fotodinamik tedavi uygulanan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların tümü YBMD'ye bağlı KNV geliştirmişlerdi ve hastaların görme keskinliğini azaltacak başka bir maküler veya oküler hastalıkları yoktu.

Bu grupta yer alan toplam 55 hastadan takiplerine düzenli gelen 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Takiplerine düzenli gelmeyen ve tedaviyi sürdürmek istemeyen hastalar çalışmadan çıkarıldılar. Hastaların 16'sı erkek (%53.3), 14'ü (%47.7) kadındı.

FDT öncesi tüm hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study ( ETDRS ) 2 numaralı eşeli ile ölçüldü ve lezyon tipleri Topcon Image Net Fundus Kamera ile görüntüledi ve boyutları aynı cihazın programları ile ölçülüp kaydedildi.

Hastaların 16'sı erkek (%53.3), 14'ü (%47.7) kadındı. Çalışmaya alınan hastalardaki lezyonların 27'si subfoveal, 3'ü ise jukstafoveal yerleşimliydi. Olguların anjiyografik görünümüne göre dağılımı ise şöyledi; 18 olguda klasik KNV, 1 olguda ağırlıklı klasik KNV, 11

olguda ise gizli KNV mevcuttu. Hastalara fotodinamik tedavi endikasyonu konma kriterleri Avrupa Oftalmoloji Cemiyeti'nin 2001 yılında yayınladığı rehber temel alınarak, klasik ve ağırlıklı klasik lezyonların tümüne FDT uygulandı. Gizli ve minimal klasik lezyonlarda ise son dönemde hastalıkta ilerleme görülen hastalardan lezyon çapı 4 disk alanından (DA) küçük olanlar ve lezyon çapı 4 DA'ndan büyük olduğu durumlarda da görmeleri 0.4'ün altında olanlara FDT uygulandı.

FDT endikasyonu konan hastalara hastalıkları ve tedavi hakkında detaylı bilgi verildi. FDT'yi kabul eden hastaların sözlü ve yazılı onamları alındı. Hastaların boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hesaplanan VKİ'ye göre 6 mg/m<sup>2</sup> olacak şekilde infüze edilecek verteporfin dozu hesaplandı. Daha sonra Visudyne flk. 7 ml enjeksiyonluk distile su ile sulandırılarak 2 mg/ml'lik konsantrasyonda verteporfin elde edildi. VKİ'ye göre hesaplanan ilaç dozuna göre gereken miktarda solüsyon flakondan alındı ve üzerine 30 ml'ye tamamlanacak şekilde %5 Dekstroz ilave edildi. Böylece hazır hale getirilen solüsyon intravenöz yoldan infüzör ile 3 ml/dk gidecek şekilde hastalar infüze edildi.

Hastalara lazer tedavisi infüzyonun başlamasından 15 dakika sonra uygulanmaya başlandı. Uygulanacak olan spot büyüklüğü lezyonun en büyük çapına 1000 mikron ilave edilerek hesaplandı ve uygulanması gereken spotun sınırlarının optik diskten en az 200 mikron uzakta olmasına dikkat edildi (Hesaplanan spotun optik diske yakın geçmesi gerekse bile bu şekilde uzak kalındı).

İnfüzyonun başlamasından itibaren 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını, 600 mW/cm<sup>2</sup> ve total doz olarak 50 J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde 83 saniye uygulandı.

Hastalara 48 saat boyunca doğrudan güneş ışığına ve evde şiddetli düzeyde ışığa maruz kalmamaları önerildi ve tedavi sonrası koruyucu gözlük verildi. Evlerine dönerken vücutlarını örtecek şekilde giyinmeleri, eldiven ve şapka giymeleri sağlandı.

Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 3. ay, 6. ay ve sonrasında her üç ayda bir kontrollere çağrıldılar. Her kontrolde ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri alındı, fundus muayeneleri ve fundus kamera ile fundus görüntüleri alındı. Hastalar tedavi sonrası 3. ayda ve 6. ayda FFA çekilerek takip edildiler. Altıncı ayda stabil durumda olmayan hastalara takip eden diğer kontrollerinde de FFA çekildi. Fakat 6. aydan itibaren kontrollerinde stabil olan, lezyonları skarlaşan hastalar fundus muayenesi ile takip edildiler ve sonraki kontrollerinde ancak gereken durumlarda FFA ile değerlendirildiler. Yine ilk bir ayın sonunda görme keskinliğinde ani düşme ve yoğun subretinal kanama gibi problem oluşan olgulara erken FFA çekildi.

Hastalar kontrollerinde muayene ve FFA'daki florese sızdırma özelliklerine göre dört gruba ayrıldılar:

1- Sızıntı olmaması ve skarlaşma.

2- Az sızıntıyla beraber görme keskinliğinde azalma olmaması (İlk muayeneye göre lezyondaki sızıntının %50'den daha az olması).

3- Orta derecede sızıntı (İlk muayeneye göre lezyondaki sızıntının %50'den daha çok ama ilk muayeneye göre daha az olması).

4- İlerleme ve persistan membran varlığı.

Tedavinin başarı kriteri olarak hastaların florosein sızdırma karakteristiklerine göre 1. ve 2. grupta yer almaları kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 11 programı kullanıldı. İki KNV subgrubunun (klasik ve gizli KNV grupları) sonuçlarını karşılaştırırken Mann-Whitney U testi, başarılı ve başarısız grupları karşılaştırırken Ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın 16'sı erkek (%53.3), 14'ü (%47.7) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması  $68.4 \pm 8.74$  (47-81 yaş) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması  $67.6 \pm 9.12$ , kadın hastaların yaş ortalaması ise  $69.3 \pm 8.52$  idi. Hastaların ortalama takip süresi  $15.7 \pm 3.28$  (10-22 ay) idi. Hastaların ortalama lezyon çapı  $4560 \mu \pm 1192 \mu$  (2600-7300  $\mu$  arası) idi.

Hastaların FDT öncesi ETDRS eşeli ile alınan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ondalık olarak ortalama  $0.19 \pm 0.21$  (0.025 ile 0.8 arası), LogMAR eşdeğeri olarak ise ortalama  $0.89 \text{ LogMAR} \pm 4.4$  standart sıra (1.6 ile 0.1 LogMAR arası) olarak tespit edildi. Çalışma sonunda ise hastalarının ETDRS eşeli ile alınmış olan en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ondalık olarak ortalama  $0.14 \pm 0.16$  (0.025 ile 0.8 arası), yine LogMAR eşdeğeri olarak ise  $0.98 \text{ LogMAR} \pm 3.8$  standart sıra (1.6 ile 0.1 LogMAR arası) olarak tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri karşılaştırıldığında  $0.93 \text{ LogMAR} \pm 2.3$  standart sıra kayıp olduğu tespit edildi. Olguların 9 (%30) tanesinde 3 ve daha fazla sıra görme kaybı. 3 tanesinde 3 (%10) sıradan daha az kayıp mevcuttu. 14 (%46.7) olgunun görmesi değişmedi ve 4 (%13.3) olguda ise 3 sıradan daha az görme artışı mevcuttu. Üçüncü sıradan daha az görme kaybı fonksiyonel başarı olarak değerlendirildiğinde toplam 21 (%70) hastada fonksiyonel başarı elde edildiği görüldü (Tablo 1).

Çalışmaya alınan olgular KNV'nin FFA'da belirlenen tipine göre incelendiğinde 18 (%60) olguda klasik tipte KNV, 1 (%3.3) olguda ağırlıklı klasik KNV, 11 (%36.7) olguda ise gizli tipte KNV'nin bulunduğu görüldü. Çalışma grubundaki hastalarda minimal klasik tipte KNV izlenmedi. Lezyonların 27 (%90) tanesi subfoveal, 3 (%10) tanesi ise jukstafoveal idi. Çalışma grubundaki klasik KNV'ye sahip olan hastaların yaş ortalaması  $70.6 \pm 8.93$  (47-81 yaş arası), gizli KNV grubunun ise  $64.8 \pm 8.48$  (47-77 yaş arası) idi. Her iki grup yaş ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.0503$ ), (Tablo 2).

Takip süresine bakıldığında, klasik KNV grubun ortalama  $15.3 \pm 3.5$  ay (10-22 ay arası), gizli KNV grubunun ise  $15.9 \pm 2.8$  ay (10-19 ay arası) takip edildikleri tespit edildi. İki grup arasında ortalama takip süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,454$ ).

Grupların ortalama KNV büyüklükleri göz önüne alındığında klasik KNV'ye sahip grupta ortalama en büyük çap  $4283 \pm 1265 \mu\text{m}$  (2600-7300  $\mu$  arası), gizli KNV grubunda ise  $4954 \pm 1027 \mu\text{m}$  olarak bulundu. Ortalama lezyon çapı gizli KNV grubunda daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.075$ ). Gruplar ortalama FDT seansı açısından karşılaştırıldığında ise klasik KNV grubunda ortalama  $2.11 \pm 1.23$  seans (1-5 arası), gizli KNV grubunda ise  $1.90 \pm 1.04$  seans (1-4 seans arası) tedaviye ihtiyaç duyduğu bulundu. İki grup FDT gereksinimleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0.738$ ).

Klasik ve gizli KNV gruplarının tedaviye başlamadan önceki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sırasıyla  $1.02 \pm 3.4 \text{ LogMAR}$  ve  $0.7 \pm 5.0 \text{ LogMAR}$  idi. İki grup başlangıç görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.058$ ). Tedavi sonrası görme keskinliği ise klasik KNV grubunda  $1.1 \pm 2.8 \text{ LogMAR}$ , gizli KNV grubunda ise  $0.8 \pm 4.3 \text{ LogMAR}$  olarak bulundu. İki grubun tedavi sonrası görme keskinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.072$ ).

**Tablo 1:** FDT sonucu hastaların görme keskinliklerindeki değişiklikler.

FDT Sonucu Görme Keskinliğinde Oluşan Değişiklik	Hasta Sayısı (%)	Başarılı Grup	Başarısız Grup
$\geq 1$ ile $< 3$ sıra görme artışı	4 (13.3)	4 (%18.1)	-
Değişiklik yok	14 (46.7)	11 (%50)	3 (%37.5)
$\geq 1$ ile $< 3$ sıra görme kaybı	3 (10)	2 (%9)	1 (%12.5)
$\geq 3$ sıra görme kaybı	9 (30)	5 (%22.7)	4 (%50)

**Tablo 2:** KNV tipine göre hastaların yaş ortalamaları, takip süreleri, ortalama lezyon çapları, gereken ortalama FDT sayısı, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, ortalama görme kaybı.

KNV Tipi	Yaş Ortalaması	Takip Süresi (Ay)	Ortalama Lezyon Çapı ( $\mu$ )	Gereken FDT Sayısı	Tedavi Öncesi Görme	Tedavi Sonrası Görme	Ortalama Görme Kaybı
Klasik KNV	70.6 $\pm$ 8.93	15.3 $\pm$ 3.5	4283 $\pm$ 1265 $\mu$ m	2.11 $\pm$ 1.23	1.02 $\pm$ 3.4 LogMAR	1.1 $\pm$ 2.8 LogMAR	0.88 LogMAR standart sırası
Gizli KNV	64.8 $\pm$ 8.48	15.9 $\pm$ 2.8	4954 $\pm$ 1027 $\mu$ m	1.90 $\pm$ 1.04	0.7 $\pm$ 5.0 LogMAR	0.8 $\pm$ 4.3 LogMAR	1.09 LogMAR standart sırası
p	0.0503	0.454	0.075	0.738	0.058	0.072	0.758

p: İki grubun Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.  
KNV: Koroid Neovasküler Membran.

**Tablo 3:** KNV tipine göre görme keskinliği değişiklikleri.

Görme Keskinliğinde Değişiklik	Klasik KNV Hasta Sayısı (%)	Gizli KNV Hasta Sayısı (%)
$\geq 1$ ile $< 3$ sıra görme artışı	1 (5.5)	3 (%16.6)
Değişiklik Yok	11(%61.1)	2 (%18.1)
$\geq 1$ ile $< 3$ sıra görme kaybı	2 (%11.1)	1 (%9)
$\geq 3$ sıra görme kaybı	4 (%22.2)	5 (%45.5)

KNV: Koroid Neovasküler Membran.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki görme değişikliği ele alındığında ise klasik KNV grubunda ortalama 0.88 $\pm$ 2.02 LogMAR standart sırası kayıp mevcutken, gizli KNV grubunda ise ortalama 1.09 $\pm$ 3.08 LogMAR standart sırası kayıp mevcuttu. Görme değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.758$ ).

Hastalardaki görme değişimi daha detaylı olarak incelendiğinde, klasik KNV grubunda 3 ve daha fazla sıra görme kaybı olan hasta sayısı 4 (%22.2), 3 sıradan daha az görme kaybı olan hasta sayısı 2 (%11.1), görmesi aynı kalan hasta sayısı 11(%61.1), 1 ila 3 sıra görme artışı izlenen hasta sayısı ise 1 (%5.5) idi. Gizli KNV grubunda ise 3 ve daha fazla sıra görme kaybı olan hasta sayısı 5 (%45.5), 3 sıradan daha az görme kaybı olan hasta sayısı 1 (%9), görmesi değişmeyen hasta sayısı 2 (%18.1), 1-3 sıra artış gösteren hasta sayısı ise 3 (%16.6) idi. Bu sonuçlara göre görmesi korunan ve 3 sıradan daha az görme kaybı görülen hasta sayısı klasik KNV grubunda 14 (%77.7), gizli KNV grubunda ise 6 (%54.5) hastaydı (Tablo 3).

Tedavi başarısı olarak FFA'da hiç sızıntı olmaması ve az sızıntı olması (Grup 1 ve 2) kriterine göre değerlendirildi. Klasik KNV grubunda 13 (%72.2) hastada lezyonda stabilizasyon elde edilirken, gizli KNV grubunda 8 (%72.7) hastada stabilizasyon elde edildi. Başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.515$ ).

FFA'daki sızıntı özelliklerine göre yapılan değerlendirmede 30 hastanın 22'sinde (%73.3) tedavi başarılı olarak değerlendirildi. 8 (%27.7) olguda ise başarı sağlanamadı.

Tedavinin başarılı olduğu ve başarısız olduğu grupları tedavi başlangıcındaki lezyon büyüklüğü açısından karşılaştırıldığında, başarılı grupta lezyon çapının ortalama 4377  $\mu$  $\pm$ 1118  $\mu$ m (2600-7300  $\mu$ m arası), başarısız grupta ise ortalama 5062 $\pm$ 1323  $\mu$ m (3600-5900  $\mu$ m arası) olduğu görüldü. İki grubun lezyon çapları karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi ( $p=0.197$ ), (Tablo 4).

Tedavi başlangıcındaki görme keskinliği açısından değerlendirildiğinde ise, başarılı ve başarısız grupların görme keskinliği sırasıyla 1.03 $\pm$ 4 LogMAR ve 0.62 $\pm$ 4.2 LogMAR olarak bulundu ve gruplar arası görme keskinliği farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası nihai görme keskinlikleri ise sırasıyla 1.08 $\pm$ 3.7 LogMAR ve 0.83 $\pm$ 3.6 LogMAR idi ve son görme keskinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.109$ ). Başarılı gruptaki hastalarda ortalama 0.5 $\pm$ 2.28 LogMAR standart sıra görme kaybı olduğu görüldü. Başarısız grupta ise ortalama 2.11 $\pm$ 2.41 LogMAR standart sıra görme kaybı oluştu. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında başarısız gruptaki görme kaybının yaklaşık 1.5 sıra daha fazla olduğu görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.096$ ).

**Tablo 4:** Tedavi sonucuna göre ortalama lezyon çapı ve ortalama görme kaybı.

Tedavi Sonucu	Lezyon Çapı	Ortalama Görme Kaybı
Başarılı	4377 $\mu$ ±1118 $\mu$ m	0.5±2.28 LogMAR standart sırası
Başarısız	5062±1323 $\mu$ m	2.11±2.41 LogMAR standart sırası
p	0.197	0.118

p: İki grubun Ki-kare testi ile karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri.

Tedavinin başarılı olduğu grupta 5 (%22.7) hastada 3 ve daha fazla sıra görme kaybı oluştu, 2 (%9) hastada 3 sıradan az görme kaybı oluştu, 11 (%50) hastada görme düzeyi aynı kalırken, 4 (%18.1) hastada 3 sıradan az görme artışı oluştu. 3 sıradan daha az görme kaybı elde edilmesi fonksiyonel başarı olarak düşünüldüğünde tedavinin anjiyografik olarak başarılı kabul edildiği grupta 17 (%77.7) hastada fonksiyonel başarı elde edildiği görüldü. Aynı zamanda bu grupta 4 (%18.1) hastada görme artışı sağlanmış olması da dikkat çekiciydi.

Başarısız grupta ise 4 (%50) olguda 3 ve daha fazla sıra görme kaybı, 1 (%12.5) hastada 3 sıradan az görme kaybı olduğu görüldü. 3 (%37.5) hastada ise görme sabit kalmıştı. Yine 3 sıradan daha az görme kaybı fonksiyonel başarı olarak değerlendirildiğinde tedavinin anjiyografik olarak başarısız kabul edildiği grupta 4 (%50) hastada fonksiyonel başarı elde edildiği görüldü. Yalnızca 3 (%37.5) hastada görme korunurken, hiçbir hastada görme artışı elde edilemedi.

Hastaların yalnızca 1 (%3.33) tanesinde infüzyon esnasında sırt ağrısı görüldü. Bunun dışında hiçbir hastada fotodinamik tedaviye bağlı gelişen bir yan etki izlenmedi.

## TARTIŞMA

Koroid neovaskülarizasyonlarında verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavinin görme kaybını azalttığı çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP), Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP), Verteporfin in Ocular Histoplozmosis (VOH), Verteporfin in Minimally Classic CNV (VIM), Verteporfin Therapy with Altered Light in Occult CNV (VALIO), Verteporfin in AMD (VAM) ve Japanese AMD Trial (JAT)'dur.<sup>18,19,27,28</sup>

TAP A ve B ve VIP çalışmaları ile verteporfin ile fotodinamik tedavinin güvenlik ve etki profili detaylı bir şekilde araştırılmış ve elde edilen sonuçlar 1999 yılından itibaren raporlar halinde sunulmaya başlanmıştır. TAP A çalışmasına kabul edilen hastalar 50 yaş üzerinde, okült komponentleri olsun ya da olmasın baskın olarak klasik koroidal neovaskülarizasyonu olan, görme keskinlikleri 20/40 ile 20/200 arasında olan ve en büyük lezyon çapı  $\leq 5400 \mu$  olan subfoveal yerleşimli KNV'u olan gözlerdir. TAP B çalışmasına kabul edilen hastaların özellikleri ise, lezyon karakteristiğinin minimal klasik koroid neovaskülarizasyonu olması dışında A grubu ile aynıdır.<sup>18,19,28</sup>

TAP A çalışmasındaki gözlerin 24 aylık takipleri sonucunda, 3 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi edilen gözlerde %41 iken plasebo grubunda bu oran %69 olmuştur. Aynı grupta 6 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi edilen %15 iken, plasebo grubunda bu oran %36 olarak bulunmuştur. Hastalara uygulanan ortalama tedavi sayısı bu grupta 5.6 olmuştur. TAP B çalışmasındaki minimal klasik KNV'lu gözlerin 24 aylık takipleri sonucunda; 3 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi edilen gözlerde %52 iken, plasebo grubunda bu oran %56 bulunmuştur. Aynı grupta 6 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi grubunda %20 iken, plasebo grubunda bu oran %27 olarak bulunmuştur.<sup>18,28</sup>

VIP ARMD çalışmasına kabul edilen gözler ise, klasik komponent içermeyen, görme keskinlikleri 20/200'e eşit ve daha iyi olan ve son zamanlarda lezyonun ilerlediğine ilişkin anatomik ve fonksiyonel delilleri olan subfoveal yerleşimli okült koroidal neovaskülarizasyonu olan gözlerdir. Çalışmanın 24 aylık sonuçlarına göre, 3 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi edilen gözlerde %55 iken, plasebo grubunda bu oran %68 bulunmuştur. Aynı grupta 6 sıra ve daha fazla görme kaybı riski verteporfin ile tedavi edilen grupta %29 iken, plasebo grubunda bu oran %47 olarak bulunmuştur.<sup>19,28</sup>

JAT çalışması Japon toplumundaki eksudatif tip YBMD hastalarında verteporfin ile FDT'nin etkisini araştırmak üzere yapılmıştır. Çalışmaya 64 hasta alınmıştır ve takiplere devam eden 61 hastanın bulguları değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların %53'ünde minimal klasik KNV, %25'inde baskın klasik KNV, %14'ünde gizli KNV, %8'inde ise türü net olarak ayırt edilemeyen KNV mevcut olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların başlangıç görme keskinliklerinin ortalaması 0.2 Snellen sırası olduğu, lezyonların %89'unun 6 MPS disk alanından küçük olduğu ve ortalama lezyon çapının 3229  $\mu$  olduğu bildirilmiştir. Olgular ortalama 2.8 FDT seansı tedavi almışlardır ve 12 aylık takip sonucunda ortalama görmenin 0.25 Snellen sırasına çıktığı ve yalnız %14 hastada 3 sıra ve daha fazla görme kaybı olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada 12 aylık takip sonunda çekilen FFA'larda klasik KNV'si olan sahip hastalarda %50 hastada sızıntının tamamen kaybolduğu ve %19'unda membranın büyüdüğü, gizli KNV'si olan hastalarda ise %77'sinde sızıntının kaybolduğu ve %14'ünde membranın büyüdüğü bildirilmiştir.<sup>27</sup>

Bu çalışmayla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama görme keskinlikleri 0.19 idi ve lezyon çapı ortalama 4560 $\mu$  idi. Yine JAT çalışmasındaki hastalar 12 aylık takip süresince ortalama 2.8 FDT seansına ihtiyaç duyarken, bizim çalışmamızdaki hastalar ortalama 15.7 aylık takipleri boyunca 2.0 FDT seansına ihtiyaç duydular. Yine JAT çalışmasında 12 ayın sonunda görme keskinliği 0.2'den 0.25'e çıkarken bizim çalışmamızda, başlangıçta ortalama 0.19 olan görme keskinliği ortalama 15.7 ay takip sonucunda ortalama 0.14'e düşmüştür. 3 sıra ve daha fazla görme kaybı oranına bakıldığında da JAT çalışmasında bu oran %14 iken, bizim çalışmamızda ise %30 idi. Bu sonuçlar itibarıyla JAT çalışmasındaki sonuçların daha iyi olması ortalama lezyon boyutunun daha küçük olması ile açıklanabilir.

Aynı zamanda bu çalışmaya alınan olgularda ki lezyonların skar oranı olguların %97'sinde lezyonun %25'inden az olarak bildirilmiştir. Bu da bize bu hastaların erken dönemde teşhis edildiğinde ve yapılan tedavi ile fotoreseptör kaybının önlenerek daha iyi görsel sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir. Yine ortalama görme keskinliğindeki artış da bu bulguyu destekler niteliktedir. Yine JAT çalışması ve TAP çalışmasının iki yıllık sonuçları karşılaştırıldığında tüm parametreler açısından JAT çalışmasının sonuçları TAP çalışmasına göre daha iyi görünmektedir.<sup>18</sup> Bu açıdan değerlendirildiğinde de Japon hastaların FDT'ye daha iyi yanıt verdiği düşünülebilir.<sup>27</sup>

Karaçorlu ve ark. yaptığı bir çalışmada 12 aylık takip süresince yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında klasik ve gizli KNV'li hastalarda FDT'nin etkinliği karşılaştırılmış ve her iki grupta da benzer etkiler elde edilmiştir. Olgular klasik KNV, Grup A ve gizli KNV, Grup B olmak üzere iki gruba ayrılmışlar, Grup A'da 12 ayın sonunda %20 hastada görme keskinliğinde düzelme, %13.3 hastada görme keskinliğinde azalma tespit edilmiş, Grup B'de ise bu değerler sırası ile %26.6 ve %20 olarak bulunmuştur.<sup>29</sup>

Yetik ve ark. ortalama 8.5 aylık takip süresinde FDT'nin etkinliğini araştırmışlar ve YBMD ve YBMB olmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında FDT'yi YBMD olmayan grupta daha etkili bulmuşlardır.<sup>30</sup>

FDT tedavisi sonucu inflamasyonun arttığı ve çeşitli anjiyojenik maddelerin salgılanmasının arttığı anlaşılmış ve FDT monoterapisi ile yalnızca görmede stabilizasyon elde edilmesi sonucu çeşitli kombinasyon tedavileri gündeme gelmiş ve bunlarla ilgili pek çok klinik çalışma yapılmıştır.<sup>31-40</sup>

Augustin ve Schmidt-Erfurth'un yaptığı bir çalışmada YBMD'ye sekonder gizli KNV geliştiren hastalarda FDT ile birlikte intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) tedavisi uygulanmış ve bu tedavinin güvenilirliği ve etkinliği araştırılmıştır. Çalışma kapsamına 41 hasta alınmış ve 2 yıl takip edilmişlerdir. IVTA enjeksiyonu FDT'den 16 saat

sonra uygulanmış ve anjiyografik takip sonucunda gereken olgularda FDT ve IVTA enjeksiyonu tekrarlanmıştır. Tedaviye alınan hastaların ortalama lezyon çapı 3600  $\mu$  olarak bildirilmiştir. Hastalar 2 yıl içinde ortalama 1.83 kez FDT ve IVTA tedavisi almışlardır. Başlangıç ortalama görme keskinliği 0.15 iken 24 ay sonraki ortalama görme keskinliği 0.25 olarak bildirilmiştir ve 24 ayın sonunda %31 hastada 3 ve daha fazla sıra görme artışı elde edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada geçici göz içi basıncı yüksekliği dışında herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.<sup>31</sup>

Yine Ergün ve ark. tarafından yapılan ve FDT ile kombine olarak IVTA tedavisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada 56 hastaya FDT uygulanmış ve ardından 4 mg IVTA uygulanmıştır. 15.9 aylık ortalama takip süresinin ardından %56 oranında hastada 3 sıra ve daha fazla görme kaybı olmuştur.<sup>32</sup>

Çakır ve ark. tarafından yapılan diğer bir kombinasyon çalışmasında yalnızca FDT uygulanan ve FDT ile kombine olarak IVTA uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve 8,5 aylık takip süresince olguların görme keskinliklerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat kombinasyon tedavisi alan grupta ortalama 1.4 seans FDT gerekirken, yalnızca FDT alan grupta ortalama 1.9 seans FDT gerekmiştir.<sup>33</sup> Bizim çalışmamızda ise 15.7 aylık takip süresince klasik KNV grubunda ortalama 2.1 seans, gizli KNV grubunda ise ortalama 1.9 seans FDT gerekmiştir. FDT ile kombine IVTA uygulamasının nihai görme keskinliğine etkisi yok gibi görünmekle beraber ortalama FDT seansı gereksinimini azalttığı söylenebilir.

KNV patogeneğinde VEGF ve PEDF'in rolleri daha iyi anlaşıldıkça bu mediatörler üzerinden etki eden kombine tedavi stratejileri ve monoterapiler üzerinde daha yoğun çalışılmaya başlanmıştır.<sup>24-26,34-36</sup>

Pegaptanib Sodyumun etkinliğinin değerlendirildiği V.I.S.I.O.N. çalışmasında çeşitli özelliklere sahip YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'u olan tüm olgularda 54 haftalık takip süresi boyunca %30 olguda 3 sıra ve daha fazla görme kaybı olduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup> Yine bu çalışmanın subgrup analizleri değerlendirildiğinde erken dönem olarak tanımlanan lezyonlara sahip hastalarda 54 haftalık takip sonucunda %35-47 hastada görme artışı olduğu görülmüştür.<sup>37</sup>

Intravitreal bevacuzimab enjeksiyonu için doz belirleme çalışması olan IBeNA çalışmasında 1.0 mg, 1.5 mg ve 2 mg intravitreal bevacuzimab enjekte edilen hastalarda 12 haftalık takip sonucunda olgularda sırasıyla 0.3, 0.6 ve 1 ETDRS sırası ortalama görme artışı olduğu görülmüştür.<sup>38</sup>

FDT ile kombine olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ve yalnızca FDT'yi karşılaştıran faz 1-2 FOCUS çalışmasının 2 yıllık takiplerine göre 12. ayın sonunda yalnızca FDT alan hasta grubunun %67.9'u 3 sıradan daha az görme kaybederken, FDT ile kombine intravitreal ra-

nibizumab tedavisi alan hastaların %90.5'i 3 sıradan daha az görme kaybetmişlerdir.<sup>39</sup>

Ranibizumab tedavi gruplarının değerlendirildiği bir makalede de FOCUS, MARINA, ANCHOR, PIER, PrONTO, SAILOR çalışma gruplarının sonuçlarına göre tek başına intravitreal ranibizumab tedavisi diğer tüm tedavilerden daha etkili bulunmuştur. Ranibizumab'ın FDT ile kombine edilmesinin sonuç görme keskinliğine bir etkisi bulunmadığı, yalnızca ranibizumab'la yeterli etki elde edildiği fakat kombinasyon tedavisinin gerekecek tedavi sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir.<sup>40</sup>

Verteporfin ile yapılan fotodinamik tedavi sırasında görülebilen komplikasyonlar dispne, parestezi gibi çok nadir görülen sistemik komplikasyonlar, görme azalması, subjektif görsel yakınmalar, vitreus hemorajisi, retinal kapiller non-perfüzyonu, RPE yırtığı, enjeksiyon sahası sorunları, alerjik reaksiyonlar, sırt ağrısı ve fotosensitivite reaksiyonlarıdır. Tüm çalışmalarda çeşitli oranlarda bildirilen bu komplikasyonlardan ciddi olanlara oldukça nadir rastlanmaktadır. Özellikle görsel komplikasyonlar sıklıkla geçici olduğu ve ciddi görme azalmasının %1-2 oranlarında olduğu bildirilmiştir.<sup>18,19,41</sup> Bizim çalışmamızda da bir hastada infüzyon sırasında sırt ağrısı ve iki hastada da tedavi sonrası subretinal hemoraji gelişti. Hemoraji gelişen hastaların ikisinde de gizli KNV mevcuttu. Bu hastalarda hemoraji sonrası görme azlığı meydana geldi ve son görme keskinliklerine bakıldığında bir tanesinde 1 ETDRS sırası görme kaybı, diğerinde ise 4 sıra görme kaybı oluştu.

Sonuç olarak geçmişte tedavi etme şansımız olmayan Eksudatif tip YBMD hastalarını oldukça güvenli bir tedavi modalitesi olan Verteporfin ile FDT ile başarılı bir şekilde tedavi edebilmekte ve birkaç ay içerisinde oluşacak ciddi görme kaybını 2 yıla kadar önleyebilmekteyiz. Fakat geliştirilen anti VEGF ajanların yüksek etkinlikleri göz önüne alındığında KNV gelişiminin iki safhasına etkili bu ajanları kombine kullanarak çok daha iyi sonuçlar alınabilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, et al.: The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:242-250.
- Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, et al.: Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology.* 1996;103: 871-877.
- Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, et al.: Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European Journal of Epidemiology.* 2003;18:845-854.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A ve ark.: The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam eye study. *Ophthalmology.* 1995;102:205-210.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ.: Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Bluemountains eye study. *Ophthalmology.* 1995;102;1450-1460.
- Klein R, Klein BEK, Linton KLP.: Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99:993-943.
- Klein R, Peto T, Bird A, et al.: The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:486-495.
- Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, et al.: Age-related macular degeneration in Retina-Vitreus. Liesegang TJ, Gregory LS, Cantor LB. San Francisco. American Academy of Ophthalmology. 2003;49-76.
- Algvere PV, Seregard S.: Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:136-143.
- Ciulla TA, Danis RP, Haris A.: Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol.* 1998;43: 134-146.
- Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, et al.: Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: results of follow up in a non-randomised study. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:1046-1050.
- Soubrane G, Souied E, Haddad W, et al.: Alternative therapies for choroidal neovessels resulting from age-related macular degeneration. *J Fr Ophthalmol.* 2003;26: 876-878.
- Hooper CY, Guymer RH.: New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2003;31:376-391.
- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1220-1231.
- Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, et al.: Treatment of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with interferon  $\alpha$  2a and  $\alpha$  2b. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:759-765.
- Bellmann C, Unnebrink K, Rubin GS, et al.: Visual acuity and contrast sensitivity in patients with neovascular age related macular degeneration; Results from the radiation therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:968-974.
- D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, et al.: Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology.* 2003;110.
- Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials- TAP report 2. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
- Verteporfin in Photodynamic Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: One-year results of a randomized clinical trial-VIP Report no 1. 2001;108:841-852.
- 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.
- Karaçorlu M, Karaçorlu S, Bürümcek E, ve ark.: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulamasının klasik koroid neovaskülarizasyonlu olgular ile klasik+gizli koroid neovaskülarizasyonlu olgulardaki 6 aylık takip sonuçları. *T. Off. Gaz.* 2002;32:832-837.
- A randomized clinic trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration.: One year results. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:667-673.
- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2003;110:1517-1525.
- Chakravarthy U, Adamis AP, Cunnigham ET, Jr, et al.: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinic trials of pegaptanid for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:1508-1525.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al.: Systemic bevacuzimab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005;112:1035-1047
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings After an intravitreal injection of bevacuzimab (avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331-335.

27. The Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group: Japanese Age-related Macular Degeneration Trial: 1-year results of photodynamic therapy with Verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1049-1061.
28. Menteş J.: Yaş a bağ lı mak üla dejenerasyonunun tedavisinde yenilikler. *T Klin Oftalmol.* 2006;2:30-37.
29. Karaç orlu M, Karaç orlu A, Özdemir H.: Klasik Koroid Neovaskülerizasyonlu ve Gizli Koroid Neovaskülerizasyonlu Yaş a Bağ lı Makula Dejenerasyonu Olgularındaki Fotodinamik Tedavi Uygulamasının 12 Aylık Takip Sonuç ları. *Ret-Vit.* 2003;11:13-18.
30. Yetik H, Müftüođ lu G, Akar S, ve ark.: Oküler fotodinamik tedavide 24 aylık sonuç larımız. *Ret-Vit.* 2005;13:173-178.
31. 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.
32. Ergün E, Maar N, Ansarı-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;142:10-16.
33. Ç akır M, Ç ekiç O, Molla N, ve ark.: Yaş a Bağ lı Mak üla Dejenerasyonuna Bağ lı Subretinal Koroidal Neovasküler Membranların Tedavisinde Tek Baş ına veya İntravitreal Triamsinolonla Kombine Yapılan Oküler Fotodinamik Tedavinin Karşı laşt ırması. *Türk Oft Gaz.* 2008;38:144-151.
34. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, Feinsod M, et al: Pegaptanid for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
35. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-1431.
36. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-1444.
37. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4569-4578.
38. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al.: Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4569-4578.
39. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, FOCUS Study Group: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1532-1542.
40. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA.: Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19:361-372.
41. Gelissen F, MD, Inhoffen W, Partsch M, et al.: Retinal pigment epithelial tear After photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:518-520.