

# Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansına İkincil Koroid Neovaskülarizasyonlarının Tedavisinde Anti-VEBF Uygulaması ile Fotodinamik Tedavi ile Anti-VEBF Kombinasyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması

## Comparison of Efficacy Between anti-VEGF Agents Alone and in Combination with Photodynamic Therapy in the Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Nurten Ünlü, Mehmet Akif Acar, Dicle Hazırolan, Güner Üney, Damla E. Acar, Sunay Duman

S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejeneresansına (YBMD) ikincil koroid neovaskülarizasyonu (KNV) nedeniyle anti vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ya da fotodinamik tedavi (FDT) ile kombine anti-VEBF tedavisinin görme keskinliğine (GK) etkisini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** YBMD ye ikincil gelişen KNV nedeniyle Ocak 2007- Kasım 2009 tarihleri arasında tedavi edilen 28 olgunun 28 gözü retrospektif olarak incelendi. Olguların işlem öncesi GK (ETDRS eşeliyle), göz içi basıncı, biyomikroskopi, fundus, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus flöresein anjiyografi bulguları değerlendirildi. Gruplar intravitreal (IV) ranibizumab enjeksiyon tedavisi (Grup 1) ve FDT ile birlikte IV ranibizumab enjeksiyon tedavisi (Grup 2) uygulanan gözler olarak oluşturuldu. Anti-VEBF uygulamasında standart 3 doz IV enjeksiyonun ardından GK ve OKT bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanırken, FDT ile kombine grupta FDT sonrası ilk 48-72 saatte anti-VEBF, takiplerde ise GK, OKT'ye göre enjeksiyon tekrarlandı.

**Sonuçlar:** Olguların ortalama yaşı 70,7±6,9 (53-85), ortalama takip süresi 10,1±5,9 (6-24) aydı. Grup 1 de 18 göz, Grup 2 de 10 göz vardı. Ortalama enjeksiyon sayısı grup 1'de 3,38 ve grup 2'de 1,5 idi. Tedavi öncesi ortalama GK gruplarda sırasıyla 43 ve 41 harf idi. Tedavi sonrasında ise ortalama GK ranibizumab grubunda 54, kombine grupta 40 harf olarak bulundu. Gruplar arasında GK yönünden tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'de 5, Grup 2'de 3 gözde GK'de başlangıça göre 15 harf ve üzerinde artma, Grup 1'de 2, Grup 2'de 2 gözde başlangıça göre 15 harf ya da daha fazla görme kaybı izlendi.

**Tartışma:** YBMD ye ikincil gelişen KNV tedavisinde Anti-VEBF uygulamasının görme keskinliğinin korunması ve artışı yönünden etkin olduğu FDT ile kombine edilmesinin görme keskinliği yönünden ilave katkısı olmadığı gözlemlendi. (*Türk J Ophthalmol* 2010; 40: 343-8)

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroid neovasküler membran, fotodinamik tedavi, ranibizumab

### Summary

**Purpose:** To evaluate the effect of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) alone or in combination with photodynamic therapy (PDT) on visual acuity (VA) in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD).

**Material and Method:** The records of 28 eyes of 28 patients with CNV secondary to AMD treated between January 2007 and November 2009 were reviewed retrospectively. VA measured with ETDRS chart, intraocular pressure, slit-lamp examination, fundus examination, optical coherence tomography (OCT), and fluorescein angiography findings were evaluated before the treatment procedure. Group 1 included eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab and Group 2 included eyes treated with combination of PDT and ranibizumab. Anti-VEGF treatment protocol was 3 monthly injections followed by monthly monitoring, and additional injection was performed according to VA and OCT findings. In the combination group, PDT was followed by anti-VEGF injection 48-72 hours later; reinjection was done according to VA and OCT findings.

**Results:** The mean age of patients was 70.7±6.9 (range: 53-85) years and the mean follow-up time was 10.1±5.9 (range: 6-20) months. Group 1 included 18 eyes and group 2-10 eyes. The average number of injections was 3.38 and 1.5, respectively. The mean VA before treatment was 43 letters in group 1 and 41 letters in group 2. The mean VA after treatment was 54 and 40 letters, respectively. There was no difference between the two groups in terms of VA before and after treatment. A gain of 15 letters or more from baseline was seen in 5 eyes in group 1 and in 3 eyes in group 2. Two eyes in group 1 and 2 eyes in group 2 had lost 15 letters or more from baseline.

**Discussion:** It was observed that in the treatment of CNV secondary to AMD, anti-VEGF agents were effective in terms of improvement and stabilization of VA; however, combination therapy had no additional effect on VA. (*Türk J Ophthalmol* 2010; 40: 343-8)

**Key Words:** Age related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, photodynamic therapy, ranibizumab

## Giriş

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) 60 yaş üzerindeki kişilerde görme kaybının başta gelen nedenidir (1). YBMD kuru veya atrofik ve yaş tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler YBMD anormal kan damarları, retina pigment epitelinin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) YBMD ile ilgili görme kayıplarının %90'undan sorumludur. Yeni damarların gelişmesi fokal veya yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranındaki yaşla ilgili çatlamlar ve inflamatuvar olaylara bağlanmaktadır. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEBF) dahil olmak üzere bir çok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir (2,3). Anjiyogenik ve antiangiogenik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır.

Bir kısım subfoveal KNV tedavisinde fotodinamik tedavi (FDT) özellikle baskın klasik lezyonlarda orta düzeyde görme azalmasını önlemede plaseboya üstün gibi görünse de görme artışı sağlama şansı düşüktür (4,5). FDT mevcut neovaskülarizasyonu tahrip etmeyi amaçlamaktadır.

VEBF inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak gündeme gelen spesifik olarak VEBF165 inhibe eden pegaptanib sodyum ile yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada %70 oranında görme stabilizasyonu sağlanmıştır (6). Ayrıca intravitreal (IV) bevacizumab tedavisi YBMD gidecek yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (7,8). VEBF'in bütün izoformlarını bloke eden, rekombinant, insana uyarlanmış monoklonal VEBF antikorunun Fab fragmanı olan ranibizumab ile yapılan Faz III çalışmalarında YBMD'ye ikincil KNV de baskın klasik ve minimal klasik membranlarda IV ranibizumabın aylık enjeksiyonu ile görme stabilizasyonunun yanı sıra görme artışı da elde edilmiştir (9,10).

Anti-VEBF' lerinin yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte güvenli bir profile sahip olan FDT daha az kullanılabilir hale gelmiştir. FDT'nin sık tekrarlama gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiyogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür (11,12).

Bu çalışmada YBMD ye ikincil KNV nedeniyle ranibizumab ve FDT ile kombine ranibizumab tedavi uygulamasının görme keskinliğine etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2007- Kasım 2009 tarihleri arasında eksudatif tip YBMD ikincil KNV nedeniyle tedavi edilen ve en az

altı ay izlenen olgular retrospektif olarak incelendi. 50 yaş üstü, görme azalması nedeni ile başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenesinde KNV saptanan olgular lezyon tipi ayırımı yapmaksızın çalışma kapsamına alındı. Beraberinde diyabetik retinopati, ven tıkanıklığı olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Daha önceden tedavi uygulanan olgular ve YBMD dışındaki subfoveal KNV'ler çalışma dışında tutuldu. Olguların tedavi öncesinde ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçüldü. Biyomikroskopi, göz içi basıncı, flöresean anjiyografi ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları değerlendirildi. Takiplerde her ay ETDRS eşeli ile görme keskinliği, dilate fundus muayenesi ve OKT yapıldı. Fotodinamik tedavi uygulanan olgularda üçüncü ayda fundus flöresean anjiyografi tetkiki tekrar edildi. Olguların ortalama takip süresi 10,1±5,9 (6-24) ay idi.

28 olgunun 28 gözü çalışma gruplarını oluşturdu. 1. grubu IV ranibizumab uygulanan gözler oluştururken, 2. grubu ise FDT ile kombine IV ranibizumab uygulanan gözler oluşturmaktaydı. Ranibizumab 0,5 mg (Lucentis, Novartis Pharma AG, İsviçre) dört hafta ara ile üç doz uygulandı. Bu uygulamalar için olgular yan etkiler konusunda detaylı olarak aydınlatıldı, hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş onam formları alındı. Anti-VEBF uygulamaları ameliyathanede steril koşullarda topikal anestezi ile yapıldı. Olgulara PrONTO çalışma kistaslarında belirtildiği gibi aylık takip yapıldı (13). Aylık izlemde görme keskinliğinde beş harf azalma, OKT de santral retina kalınlığında 100 µm'lik bir artış yada fundus muayenesinde yeni hemoraji gibi bir aktivasyon varlığında tekrar enjeksiyon yapıldı. Fotodinamik tedavi ile Anti-VEBF uygulamasının kombine edildiği olgularda lezyon çapı hesaplandıktan sonra buna 1000 µm eklenerek 6mg/m<sup>2</sup> vertoporfirin (Visudyne; Novartis Pharma AG, İsviçre) 10 dakikalık enjeksiyonunu takiben beş dakika sonra 600mW/cm<sup>2</sup>, 50J/cm<sup>2</sup>, 83 sn. süre ile diod lazer uygulandı. FDT uygulanan hastalara ilk 48 saat boyunca cilt ve gözlerini parlak güneş ışığından korumaları önerildi. Fotodinamik tedaviden 48-72 saat sonra IV ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Olguların aylık takip yapıldı ve görme keskinliğinde beş harf azalma, OKT de santral retina kalınlığında 100 µm lik bir artış yada fundus muayenesinde yeni hemoraji gibi bir aktivasyon varlığı tespit edildiğinde tekrar enjeksiyon yapıldı. üçüncü ay kontrolünde flöresean anjiyografi çekildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası vizyon ve OCT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 28 olgunun 12'si erkek, 16'sı kadın idi. Olguların ortalama yaşı  $70,7 \pm 6,9$  (53-85) olarak bulundu. 18 göze IV ranibizumab (Grup 1), 10 göze fotodinamik tedavi ile kombine IV ranibizumab (Grup 2) tedavisi uygulandı. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de izlenmektedir. 17 gözde (%60,7) baskın klasik KNV, yedi gözde (%25) gizli tip KNV, dört gözde (%14,3) ise minimal klasik KNV vardı. FDT ile kombine anti-VEBF grubunda lezyonların hepsi baskın klasik tipte KNV idi.

Görme değişimi: Tedavi öncesi ve sonrası görme değerleri Tablo 2'de izlenmektedir. Ranibizumab uygulanan gözlerde tedavi öncesi ortalama  $43 \pm 25$  harf olan görme keskinliği tedavi sonrası  $54 \pm 18$  harfe çıkmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,043$ ). FDT ile kombine ranibizumab grubunda ise başlangıç görme  $41 \pm 20$  harf iken son görme  $40 \pm 22$  olarak bulundu ( $p = 0,859$ ). Her iki grubun tedavi öncesi görme keskinlikleri benzerdi. Tedavi sonrasında yalnız ranibizumab uygulanan gözlerde görme artışı daha fazla olsa da her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark

Tablo 1. Gruplara göre demografik özellikler			
Değişkenler	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=10)	p
Yaş	$69,5 \pm 6,5$	$74,4 \pm 8,5$	0,098 <sup>a</sup>
Cinsiyet			0,243 <sup>b</sup>
Erkek	6 (%33,3)	6 (%60,0)	
Kadın	12 (%66,7)	4 (%40,0)	
Takip Süresi	8 (6-12)	12 (6-26)	0,003 <sup>c</sup>
Enjeksiyon Sayısı	3 (2-8)	2 (1-2)	<0,001 <sup>c</sup>

a Student's t testi, b Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi, c Mann Whitney U testi

Tablo 2. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası vizyon düzeyleri ve gruplara göre vizyondaki değişimler				
Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p <sup>a</sup>	Vizyondaki değişim
Grup 1	$43 \pm 25$	$54 \pm 18$	0,043	$11 \pm 21$
Grup 2	$41 \pm 20$	$40 \pm 22$	0,859	$-1 \pm 24$
p <sup>b</sup>	0,871	0,078	-	0,154

a Wilcoxon İşaret testi (Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı), b Mann Whitney U testi

bulunmadı ( $p = 0,078$ ). Tablo 3'de gruplara göre görme keskinliği değişimi yönünden olguların dağılımı görülmektedir. Ranibizumab uygulanan gözlerin %77,8'inde (14/18) ve FDT ile kombine ranibizumab uygulanan gözlerin ise %50,0'inde (5/10) görme aynı kalmış ya da artmıştır. 15 harf ve üzeri görme artışına bakıldığında ranibizumab grubunda %27,2 kombine grupta ise %11,1 oranında bir artış gözlemlendi. Gruplar arasında görme değişimi yönünden anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,210$ ). 15 harf ve üzeri görme azalması ise ranibizumab grubunda %11,1, fotodinamik tedavi ile kombine grupta %20,0 olarak bulunmuştur.

**Enjeksiyon sayısı:** Ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda  $3,38 \pm 1,46$  iken kombine grupta  $1,50 \pm 0,52$  idi. Kombine gruptaki ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubuna göre anlamlı olarak az bulundu ( $p < 0,001$ ).

OKT değişimleri: Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKT ve gruplara göre OKT değişimleri Tablo 4'de görülmektedir. Her iki grupta da tedavi sonrasında OKT değerlerinde azalma izlendi, bu azalış ranibizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,006$ ).

Hiçbir olgumuzda endoftalmi, üveit, glokom gibi ciddi bir yan etki gelişmedi. Sistemik bir yan etkiye de rastlanmadı.

## Tartışma

Anjiyogenezis ile birlikte vasküler permeabilite ve enflamasyon gibi patolojik prosesleri de regüle eden VEBF'ler endotel hücrelerinin mitozuna çok yüksek oranda spesifik olan maddelerdir. YBMD'ye sekonder gelişen KNV oluşumunun direkt olarak VEBF seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde

Tablo 3. Gruplara göre vizyon değişimi yönünden olguların dağılımı			
Değişkenler	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=10)	pa
Vizyondaki Değişim			0,210
Azalan	4 (%22,2)	5 (%50,0)	
Aynı veya Artan	14 (%77,8)	5 (%50,0)	
15 Harf ve Üzeri Artış	5 (%27,8)	3 (%30,0)	1,000
15 Harf ve Üzeri Azalma	2 (%11,1)	2 (%20,0)	0,601

a Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi

Tablo 4. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası OCT ve gruplara göre OCT değişimleri				
Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	pa	OCT Değişimi
Grup 1	299,5 (167-814)	228 (142-425)	0,006	-87 (-600-81)
Grup 2	317,5 (256,7-404)	220,5 (173,5-279,5)	0,017	-70 (-277-36)
pb	0,796	0,906	-	0,869

a Wilcoxon İşaret testi (Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı), b Mann Whitney U testi

bu maddeler ile KNV oluşturulabilmesi eksudatif YBMD tedavisinde anti-VEBF kullanımının temelinin oluşturulmasıdır (9,14).

Haziran 2006'da FDA tarafından YBMD tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış olan ranibizumab ile yapılan çok merkezli, prospektif, randomize sham kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. YBMD'na sekonder olarak gelişen minimal klasik ve gizli KNV tedavisinde aylık enjeksiyonlarla ranibizumabın etkinliğini araştıran MARINA çalışmasında olgular üç kola ayrılarak değerlendirilmiş, bir kola 0,3 mg IV ranibizumab bir kola 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılırken diğer kola sham enjeksiyonu yapılarak doğal seyirle karşılaştırılmıştır. 716 hastanın iki yıl boyunca takip edildiği bu çalışmada 15 harften daha az kayıp 0,3 mg ranibizumab grubunda %94,5, 0,5 mg grubunda %94,6 iken kontrol grubunda %62,2 olarak bulunmuştur. Ortalama görme artışları da 0,3 mg grubunda +6.5 harf, 0,5 mg grubunda +7,2 harf iken kontrol grubunda -10.4 harftir. On beş harf ve üzeri görme kazanı ise sırasıyla %24,8, %33,8 ve %5'tir (10). Baskın klasik KNV tedavisinde fotodinamik tedavi ile aylık ranibizumab enjeksiyonunun etkisi karşılaştıran ANCHOR çalışmasında iki yıl sonunda 15 harf ve altında görme kaybı FDT grubunda %65,7, 0,3 mg ranibizumab grubunda %90 ve 0,5 mg grubunda %89,9 olarak bulunmuştur. Başlangıç görmeye göre görme değişimi FDT grubunda -9,8 harf, 0,3 mg grubunda +8,1, 0,5 mg grubunda ise +10,7 harf olmuştur. 15 harf ve üzeri görme kazanım oranları ise sırasıyla %6,3, %34,3 ve %41'dir (9,15). Her iki çalışmada da en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan enjeksiyonlar sonucunda olduğu yönündedir. Enjeksiyon sıklığının azaltılarak benzer sonuçların alınıp alınamayacağını araştıran PIER çalışmasında üç aylık yükleme dozunun ardından üç ayda bir enjeksiyon yapıldığında ilk üç ayda görmede artış olmasına rağmen bir yıl sonunda görme değerinin başlangıç değerlerine gerilediği gözlenmiştir (16). Bu çalışmalardan yola çıkılarak yapılan PrONTO çalışmasında ilk üç ayda aylık enjeksiyon yapılarak hastanın ayda bir kontrol edildiği ve kontrolde görmede beş harflik bir azalma, OKT'de santral foveal kalınlıkta 100 µm artış durumunda enjeksiyon tekrarı yapıldığında bir yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 5.5, görme artışı 9.3 harf olarak bulunmuştur (13). Cohen ve ark. yapmış olduğu çalışmada ilk üç aylık enjeksiyonu takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişiselleştirilmiş doz uygulaması yapmış ve bir yıl sonunda ortalama 3,79 enjeksiyon ile %90,3 hastada 15 harften daha az kayıp bildirmiştir. Hastaların görme keskinliği 1 yılda 0,7 harf artmıştır (17).

Aslankara ve ark. yaptığı çalışmada ranibizumab tedavisi uygulanan gözlerde ortalama 9,6 ay takip sonunda başlangıç görmesi  $0,67 \pm 0,43$  logMAR ünit iken tedavi sonu görme  $0,56 \pm 0,40$  logMAR ünit olarak bildiril-

mektedir. Ayrıca önceden tedavi alan ve almayan gözler karşılaştırıldığında her iki grupta görme artışı izlenmiş ancak bu artışın önceden tedavi almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır (18). Şengül ve ark. yaptığı çalışmada ilk üç enjeksiyonu takiben aylık kontrol ve gerektiğinde enjeksiyon ile bir yıl sonunda beş harf ve üzeri görme artışı %44,8, değişim göstermeyen %48,3 ve 5 harf ve üzeri azalma %6,9 oranında bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada bir yıl sonunda ortalama 11,7 harf görme artışı bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda ilk üç ayda aylık enjeksiyonu takiben aylık kontrollere göre gerektiğinde enjeksiyon yapılarak ranibizumab uygulanan olguların %77,8'inde görme stabilizasyonu sağlandı. Ayrıca %27,8 olguda 15 harf ve üzeri görme artışı izlendi. Takip sonunda olgularımızda ortalama 11 harflik görme kazanımı sağlandı. Gruplardaki olgu sayısı az olduğu için membran tipine göre ayrıca analiz yapılmadı. Ortalama 10 aylık takip süresinde ortalama enjeksiyon sayımız 3,38 idi.

Işığa duyarlı verteporfin molekülü neovasküler doku-daki LDL molekülüne bağlanır, diod lazer ile uyarıldığında oksijen ile etkileşime girer, serbest oksijen radikalleri oluşturarak akut iltihabı başlatır. FDT sonrası ilk beş saatte trombus oluşmadan kan retina bariyeri bozulmaktadır, bu da FDT sonrası erken dönemde retina içi ve retina altı sıvı artışını açıklamaktadır. Birinci günde trombosit adhezyon ve agregasyonu sonrası trombus oluşarak damar yatağında tıkanıklık meydana gelir. Tedaviden sonra gerek geçici olarak tıkanan damardan reperfüzyonun ortaya çıkması gerekse O2'deki azalma ortamdaki sitokinlerin salınımını etkiler ve VEBF salınımı artarken, pigment epitelyum derive faktör (PEDF) azalarak KNV nüksüne yol açar (20,21). Bu nedenle FDT'yi tekrar etmek gerekir. Çıtırık ve ark. yaptığı bir çalışmada 85 göze FDT uygulanmış ve iki yıllık izlem sonucunda görme keskinliğinde üç sıradan az kayıp ve FFA sızıntısının azalmasının başarı olarak kabul edildiğinde %57,6 olguda başarı bildirilmektedir. FDT'nin ağır görme kaybının önlenmesinde özellikle baskın klasik membran grubunda etkili olduğu vurgulanmaktadır (22). FDT ile başarılı sonuçların sınırlı olması kombine tedavileri gündeme getirmiştir. Kombine tedavilerde farklı komponentleri hedefleyen farklı tedavi yöntemleri eş zamanlı uygulanır. FOCUS çalışmasında tek başına FDT ile FDT ve ranibizumab kombine tedavisinin sonuçları karşılaştırıldığında iki yıl sonunda kombine tedavi uygulananlarda +4,6 harf görme artışı sağlanırken, tek başına FDT uygulananlarda 7,8 harflik bir görme azalması izlenmiştir (11). Kombine grupta anjiyografik olarak lezyon alanında küçülme, lezyonun sızdırmasında ve subretinal sıvıda azalma belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. Ayrıca kombine grupta FDT ihtiyacı daha az olmuştur. (0,3-3) Gesoğlu ve ark. yaptığı çalışmada fotodinamik tedavi ile kombine pegaptanib sodyum uygulanan olgular ile sadece pegap-



tanib uygulanan olguların görme keskinlikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalama enjeksiyon sayıları da kombine grupta 2,4, pegaptanib grubunda ise 2,73 olarak bildirilmektedir (23). Erdokur ve ark. yaptığı bir çalışmada YBMD subfoveal neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan alternatif yöntemlerin karşılaştırıldığında FDT ile kombine IV bevacizumab uygulamasında olguların %52'sinde görmenin korunduğu, %22'sinde görme artışı olduğu ve %26'sında görme azalması bildirilmektedir. Bu oranlar sadece IV bevacizumab uygulanan olgularda sırasıyla %67, %25 ve %8 dir. Sadece FDT uygulananlarda ise görme korunması %51 iken görme artışı %19,5, görme kaybı ise %31,5 olguda izlenmiştir. IV bevacizumab tedavisi ve FDT ile kombine tedavisinin görme keskinliğinin korunması açısından daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada kombine tedavinin erken dönemde monoterapiye göre nüks sıklığı ve görme keskinliği açısından daha etkili ve güvenilir olduğu öne sürülmektedir (24). Bashshur ve ark. yaptığı bir çalışmada IV bevacizumab uygulaması ile FDT sonuçları karşılaştırıldığında ilk üç ayda her iki grup arasında görme keskinliği ve lezyon çapı arasında anlamlı bir fark bulunmazken, altıncı ayda IV bevacizumab uygulanan gözlerde görme keskinliğinde artma ve lezyon çapında küçülme anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda kombine tedavi edilen olgularda görme keskinliği %50,0 (5/10) olguda stabilize oldu. %30,0 (3/10) olguda ise 15 harf ve üzerinde görme azalması tespit edildi. Kombine tedavi uygulanan FOCUS çalışmasında FDT tedavi ile birlikte üç enjeksiyon yapılmıştır. Ancak literatürde kombine tedavinin hangi protokole göre yapılacağına dair ortak bir kanı henüz oluşmamıştır. Ayrıca FDT'ye bağlı koriokapiller oklüzyon riskini azaltmak için FDT de kullanılan enerji miktarı ve süresinin azaltılmasını öneren çalışmalar da vardır. TORPEDO çalışmasında kombine azaltılmış FDT ve IV ranibizumab tedavisi ile iki yıl sonunda %84 olguda görmede stabilizasyon yada artış saptanmıştır (25). Çalışmamızda FDT'den 48-72 saat sonra anti-VEBF uygulandı, sonrasında aylık takiplerde görme keskinliğinde beş harf azalma ve OKT deki 100 µm sıvı artışı görüldüğünde enjeksiyon tekrarlandı. Kombine grupta ortalama enjeksiyon sayımız 1,5 olarak bulundu.

Teorik olarak KNV'lara farklı mekanizmalarla etki eden anti-VEBF'ler ile FDT'nin kombine edilmesinin her birinin ayrı ayrı uygulanmasından daha iyi sonuçlar alınması beklense de pratikte bunun böyle olmadığı tedavi sonrası görme artışının sadece anti-VEBF uygulananlarda daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. FDT ile kombinasyonun enjeksiyon sayısını azaltıp azaltmadığı konusunda olgu sayımızın az olması nedeni ile yorum yapmak mümkün olmamıştır bu konuda daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Çalışmanın zayıf yanları retrospektif bir çalışma olması, gruplardaki olgu sayılarının az olması ve randomizasyon yapılamamasıdır. Çalışmamızda sınırlı sayıdaki olgularda ranibizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da görme sonuçları daha iyi idi. Daha geniş serili olguların uzun dönem takip sonuçları ile Anti-VEBF tedavilerinin etkinliğini saptamak mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:933-43. [Abstract]
2. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1474-85. [Abstract]
3. van Wijngaarden P, Qureshi SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optom*. 2008;91:427-37. [Abstract] / [PDF]
4. 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;136:407-18. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207. [Abstract]
6. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group 1, Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508.e1-25.
7. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 8:502-8. [Abstract]
8. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Ho AC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115:1837-46. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44. [Abstract]
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
11. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. 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;124:1532-42. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Lazić R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1179-85. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:627-37. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

15. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
16. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
17. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:409-13. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
18. Aslankara H, Öner F, Yaman A, Ergin MH, Saatçi O. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit*. 2010;18:134-8. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
19. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R, Şenel A, Bahçecioğlu H. Yaş bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit*. 2010;18:143-8. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
20. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4473-80. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
21. Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2147-54. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
22. Çıtırık M, Mütevelli S, Özkan SS, Kabataş N, Zilelioğlu O. Yaş bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen subfoveal neovaskülarizasyonların tedavisinde fotodinamik tedavi uygulamasının geç dönem sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2009;18:216-22. [[Abstract](#)]
23. Gesoğlu P, Batioğlu F, Özmert E. Yaş bağlı maküla dejenerasyonunda gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyumun etkinliği. *Medical Network Oftalmoloji*. 2008;15:251-7. [[Abstract](#)]
24. Erdokur O, Tetikoğlu M, Öztürk M, Elçioğlu M. Yaş bağlı maküla dejenerasyonundaki subfoveal neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan alternatif yöntemlerin karşılaştırılması sonuçları. *Ret-Vit*. 2009;17:245-50. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
25. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, et al. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1357-61. [[PDF](#)]
26. Spielberg L, Leys A. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with a variable ranibizumab dosing regimen and one-time reduced-fluence photodynamic therapy: the TORPEDO trial at 2 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:943-56. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]