

Farklı Nedenlere Bağlı Koroid Neovaskülarizasyonunda Intra-Vitreale Bevacizumab ve Fotodinamik Tedavi Kombinasyonunun Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluating the Efficacy of Combined Photodynamic Therapy with Intravitreal Bevacizumab Injection for Choroidal Neovascularization Arising from Different Etiologies

Didar UÇAR¹, Pınar SULTAN¹, Sema ARVAS¹, Funda DİKKAYA¹, Yeliz YILDIRIM¹,
Cansu YÜKSEL ELGİN¹, Ahmet Murat SARICI³, Gülipek TİGREL²

ÖZ

Amaç: Fotodinamik tedavi (FDT) ve intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyon kombinasyonunun yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) bağlı koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile YBMD dışı KNV' de etkinliğini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif klinik çalışmaya KNV tanılı 31 hastanın 32 gözü dahil edildi. Hastalar YBMD' ye bağlı KNV (grup 1) ve YBMD dışı sebeplere bağlı KNV (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1, 21 hastanın 22 gözünden, grup 2 ise 10 hastanın 10 gözünden oluşmaktaydı. Her iki gruba da KNV tedavisi olarak FDT ve İVB kombinasyonu uygulanmıştı. Hastaların demografik bulguları incelendi. Gruplar tedavi öncesi ve sonrası enjeksiyon sayıları, görme keskinlikleri ve göz içi basınç (GİB) değerlerinde oluşan değişimler açısından kendi içlerinde ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında ortalama enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.52$). Her iki grupta da kombinasyon tedavisi sonrası görme keskinliğinde öncesiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (Grup 1; $p=0.01$, grup 2; $p=0.04$). Gruplar maksimum görme keskinliği ve sıra kazanımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.48$; $p=0.20$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama GİB artışı grup içi (Grup 1; $p=0.07$, grup 2; $p=0.32$) ve gruplar arası ($p=0.86$) karşılaştırıldığında her iki değerlendirilmede de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: FDT ve İVB kombinasyon tedavisi literatürle uyumlu olarak görme keskinliği artışı sağlayan, anlamlı GİB artışına sebep olmayan bir yöntem olarak tespit edilmiştir ancak literatürde YBMD ile ilişkili ve YBMD dışı KNV'ye olan etki birbiriyle karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda iki grup arasında görme keskinliği artışı ve enjeksiyon sayısı açısından fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroid neovaskülarizasyonu, kombine tedavi, fotodinamik tedavi, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Objective: To compare the effect of combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections for age related choroidal neovascularization (CNV) versus non-age related CNV.

Methods: This retrospective clinical trial enrolled 32 eyes of 31 patients with CNV. Group 1 consisted of 22 eyes with age related CNV. Group 2 involved 10 eyes with non- age related CNV. All patients were treated with combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections. Patient demographics were analyzed, intra and intergroup statistic evaluations were done from the point of number of the injections, best corrected visual acuities (BCVA) and intraocular pressures (IOP).

Results: There was no significant difference for the mean number of injections between two groups ($p=0.52$). In both groups BCVA improvement was significant (group 1; $p = 0.01$, group 2; $p = 0.04$) after treatment. There was no significant difference with regards to maximum BCVA and letter gain between groups ($p=0.48$, $p=0.20$ respectively). Mean IOP measurements did not significantly change (group 1; $p=0.07$, group 2; $p=0.32$) after treatment in both groups. There were no significant difference in the mean IOP values between groups ($p=0.86$).

Conclusion: To the best of our knowledge there is no study comparing the combined therapy between age related CNV and non-age related CNV in the literature. Combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections has statistically significant effect on BCVA improvement devoid of raise in IOP. In our study there is no difference between age related and non-age related CNV from the point of BCVA improvement and the number injections.

Key Words: choroidal neovascularization, combined therapy, photodynamic therapy, intravitreal bevacizumab.

1- M.D., Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology Istanbul/TURKEY
UCAR D., didarucar@gmail.com

SULTAN P., orenc-pinar@yahoo.com

DIKKAYA F., fundadikkaya@hotmail.com

YILDIRIM Y., dryeliz80@yahoo.com

YUKSEL ELGIN C., cansuyukselelgin@gmail.com

2- M.D. Professor, Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology Istanbul/TURKEY

ARVAS S., semaarvas@yahoo.com

TIGREL G., gulipekm@gmail.com

3- M.D. Associate Professor, Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology Istanbul/TURKEY
SARICA A.M., ahmetsarici@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 13.05.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 31.08.2015

Ret-Vit 2016;24:157-161

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Didar UCAR
Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 414 30 00

E-mail: didarucar@gmail.com

GİRİŞ

Koroid neovaskülarizasyonu (KNV), çeşitli hastalıklar ile ilişkili olarak, koroidden kaynaklanan yeni damarların bruch membranını geçerek retina altına ve iç katmanlarına doğru büyümesi sonucu oluşur.¹ Tedavi edilmediğine fotoreseptör kaybı ve santral görme kaybına yol açar.² KNV' nin en sık sebebi neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonudur (YBMD) ve prevalansı %10-15 olmasına rağmen; ciddi görme kayıplarının %80-90'ını oluşturmaktadır.³ KNV' nin 50 yaş altındaki grupta en sık nedeni ise patolojik miyopidir (PM). Genç insanlarda görülen KNV gelişiminde sıklıkla travma sonrası oluşan Bruch membranı yırtığı sorumludur.⁴ KNV patogeneğinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar; iskemi, inflamasyon ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi anjiogenik faktörlerin salınımıdır. Yapılan randomize çalışmalarda VEGF inhibisyonun görme keskinliğini arttırdığını ve morfolojik iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Ancak birden fazla enjeksiyon gereksinimi, enjeksiyon sayısı arttıkça oluşabilecek taşiflaksi ile etkinin azalması ve retina kalınlığında incelmeye riski dezavantajları olarak belirtilmektedir.⁵⁻⁷ Kornea abrazyonu, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, damar tıkanıklığı, retina pigment epitel yırtığı gibi komplikasyonlar daha önce yapılan çalışmalarda meydana gelebilecek komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.⁸ Fotodinamik tedavi (FDT) ışıkla, özgül bir kimyasalın aktive edilmesi (Verteporfin -Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland) esasına dayanır. Yapılan çalışmalarda KNV tanısı olan hastalarda FDT yapılan hastalarla hiç tedavi almayan grup karşılaştırıldığında verteporfinin 3 ile 6 sıra arasında görme keskinliği kaybı riskini azalttığı bildirilmiştir.⁹⁻¹³ Sadece VEGF inhibisyonu ile anjiogenez bloke edilebilir ancak dengeleyici mekanizmalar ile diğer pro-anjiogenetik faktörlerin salınımı artabilir. Ayrıca sadece VEGF inhibisyonunun perisitler ile çevrilmiş yeni damar oluşumlarında ve fibrovasküler skar dokusu üzerinde etkinliği gösterilememiştir.⁷ FDT' de anjiyo-oklüzif etki ile direk KNV hedeflenir. FDT' nin matür damarlar üzerine etkisi bulunurken yeni damar oluşumuna etkisizdir, ayrıca bu tedavi ile de pro-anjiogenetik ve inflamatuvar faktörlerin salınımı artmaktadır.¹⁴ İntravitreal steroid tedavisi ile inflamatuvar faktörler baskılanabilir ancak katarakt, göz içi basıncı artışı gibi yüksek komplikasyon riski mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı görme fonksiyonlarındaki iyileşmeyi arttırmak, yan etkileri ve tedavi sıklığını azaltmak amacıyla FDT ile kombine edilen Anti-VEGF enjeksiyonu, KNV tedavisinde kullanılmakta olan bir yöntemdir.⁷

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Helsinki Deklarasyonu şartlarına ve yerel etik kurallara uyularak gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Retina biriminde Aralık 2007 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında YBMD ve YBMD dışı KNV (patolojik miyopi, anjioid streak, travmatik, idopatik) nedeniyle FDT ve intravitreal bevacizumab (İVB) kombinasyon tedavisi uygulanan 31 olgunun 32 gözü retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun şartlarına ve yerel etik kurallara uyularak gerçekleştirildi. Olgular KNV nedenine göre, YBMD ilişkili (grup 1) ve YBMD dışı (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı.

Dosyaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; oftalmoskopik muayene ve fundus florescein anjiografide (FFA) KNV tespit edilmesi (YBMD, patolojik miyopi, anjioid streak, idiopatik, travma gibi nedenlere bağlı jukstafoveal veya subfoveal KNV), tedavinin FDT ve İVB kombinasyonu ile yapılması ve görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü ve komplikasyonların düzenli olarak kaydedilmiş olması olarak belirlendi. KNV nedeniyle FDT ve İVB kombinasyon tedavisi uygulanan toplam 56 hastanın dosyaları tarandı ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 31 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların KNV tanıları FFA (KOWA VX10, KOWA Optimed Inc., Torrance, U.S.A) ve Optik Koherens Tomografi (OKT) (OTI Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada) görüntüleme teknikleri ile konulmuştu. Çalışmaya baskın klasik tip KNV' li hastalar dahil edildi. Görme keskinliği ölçümünde ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) ve Snellen eşeli ile logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition) skorlaması kullanıldı. Bu sistemde, en iyi görme 0 ile başlayarak azalan görmelerde logaritmik olarak artan değerler bulunmaktadır. Bu yöntemle her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) tespit edildi. Tüm hastalara yarıklı ışık biyomikroskopisi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapılmış, göz içi basınçları non-kontakt tonometre ile ölçülmüş, santral makula kalınlığı OKT ile ölçülmüştü. Hastalar 1 ile 3 ay arasında değişen aralıklarla kontrol edilmişlerdi.

YBMD grubu için FDT uygulama kararı; foveal avasküler zonuna içine alacak şekilde sadece baskın klasik KNV bulunması, KNV' nin en büyük lineer çapının (GLD) 9 MPS disk alanından (makula fotokoagülasyon çalışma grubu disk alanı) küçük olması (ortalama 5400µm), tedavi edilecek gözün tahihli görme keskinliğinin 1/10 ile 5/10 (Snellen eşeli ile) seviyeleri arasında olması ile verilmişti. YBMD dışı olgularda ise FDT endikasyonu FFA' da KNV tipinden bağımsız olarak aktif sızıntı varlığında verilmişti.¹⁵

FDT tedavisinde FFA' ya göre en geniş lezyon çapı belirlenmiş ve buna 1000µm eklenerek laser spot çapı hesaplanmıştı. Hastanın boy ve kilosundan vücut kitle indeksi (BSA) hesabı yapılmıştı. Doz : 6 mg/m² olduğundan; BSA, 6 ile çarpılıp, sonuç ikiye bölünerek verilecek miktar hesaplanmıştı. 15 mg Visudyne 7cc steril su ile çözüldükten sonra, 2mg/ml solüsyon şekline getirilmiş ve 50 cc'lik enjektöre aktarılmıştı. %5 dekstrozu ile volümü 30 ml'ye tamamlanmış ve enjektör pompaya yerleştirilmişti. Laser cihazının geri sayım kronometresi 15 dk'ya, infüzyon pompası ise 30cc 10dk içinde (180 ml/st) antekübital venden intravenöz infüzyonla gidecek şekilde ayarlanmıştı. İnfüzyon bitiminden sonra kalan 5 dk'lık zamanda hasta laser biyomikroskopüne alınmış, geri sayım bitince, 15 dakika sonunda 689 nm diod laser ile 50 J/cm² enerji, 600 mW/cm² güç kullanılarak 83 sn süre uygulama yapılmıştı.

FDT'yi takiben 48-72 saat sonra Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc, San Francisco, CA, USA) enjeksiyonu ameliyathane ya da ofis koşullarında standart protokollere uygun olarak pars planadan 30 G iğne ve insülin enjektörü ile 1.25mg/0.05ml dozda vitreus içine verilmesi şeklinde yapılmıştı.

Tüm hastalara ilk 3 ay aylık daha sonra PRN (Pro Re Nata regimen) protokolünde enjeksiyonlara devam edilmişti. ETDRS eşelinde 5 harf ya da daha fazla EİDGK'de azalma, fundus muayenesinde yeni oluşan KNV, hemoraji, OKT'de yeni oluşan ya da sebat eden subretinal, intraretinal sıvı varlığı, santral maküla kalınlığında 100 µ ya da üzerinde artış tespit edilmesi, FFA'da başlangıç lezyonunun sınırlarını taşan sızıntı varlığı ve %50'den fazla sızıntı olması tekrar tedavi ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir.¹⁶

Hastaların demografik verileri, enjeksiyon sayıları, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, göz içi basınç ölçüm değerleri arasındaki değişim incelendi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde t-test yöntemi kullanıldı. P>0,05 bulunan analizler istatistiksel olarak anlamsız, p<0,05 bulunan analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Otuz bir hastanın 32 gözü çalışmaya dahil edildi. Grup 1 (YBMD bağlı KNV)'de 21 hastanın 22 gözü, grup 2'de (YBMD dışı KNV) ise 10 hastanın 10 gözü incelendi. Grup 2'de KNV etyolojileri şu şekildeydi: patolojik miyopi (n=3; %30), anjioid streak (n=4; %40), idiopatik (n=2; %20) ve travmatik (n=1; %10).

Grup 1'in yaş ortalaması 72.86±7.67 iken grup 2'de ise 45.7±11.08 tespit edildi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.00)

Hastaların cinsiyet, sağ veya sol göz tutulum oranları, eşlik eden sistemik hastalık sıklığı, katarakt operasyonu sıklığı tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortalama takip süresi grup 1'de 14.59±10.34 ay grup 2'de 11.1±6.38 aydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.33). Grup 1'de ortalama enjeksiyon sayısı 5.5±3.11 iken grup 2'de 4.80±1.87 olarak belirlendi ve iki grup arasında ortalama enjeksiyon sayısı açısından istatistiksel fark gözlenmedi (p=0.52).

Grup 1'de başlangıç görme keskinliği ortalama 1.06±0.61 logMar iken son muayenede ortalama 0.86±0.59 logMar'a yükselmişti. Grup 1'de FDT ve İVB kombinasyon tedavisi sonrası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (p=0.01).

Grup 2'de başlangıç görme keskinliği ortalama 1.02±0.73 logMar iken son muayenede ortalama 0.62±0.51 logMar'a yükselmişti. Grup 2'de de kombinasyon tedavisi sonrası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (p=0.04). Grup 1'de maksimum görme keskinliği ortalama 0.74±0.56 logMar, grup 2'de ise 0.58±0.54 logMar'dı. Grup 1 ve grup 2 maksimum görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.48). Görme keskinliği ölçümlerinde grup 1'de ortalama 1.18±1.79 sıra artışı mevcutken grup 2'de ortalama 2.20±2.49 sıra artışı izlendi ve iki grup arasında görme keskinliğindeki artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.20), (Tablo 2,3).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası ortalama GİB, tedavi öncesi ve sonrası GİB artış değerleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası ortalama GİB ölçümü açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grup 1, p=0.07; Grup 2, p=0.32). Her iki grup tedavisi öncesi ve sonrası GİB artışı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (p=0.86).

TARTIŞMA

YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde Verteporfin ile yapılan FDT 2000 yılında FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayı almış olup TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) ve VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışmalarıyla etkinlik ve güvenilirlik profili detaylı bir şekilde incelenmiştir.^{15,17} YBMD dışı KNV tedavisinde ise VIP çalışması ile FDT'nin patolojik miyopiye bağlı KNV'de etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Angioid streak nedeniyle meydana gelen KNV tedavisinde FDT uygulamasının etkinliği ile ilgili yapılan vaka sunumları, retrospektif ve prospektif çalışmalarda ise birbirleriyle farklılık gösteren sonuçlar mevcuttur.¹⁹ Anti-VEGF ajanların etkinlik ve güvenilirliğinin kanıtlanmasından önce ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV tedavisinde laser fotokoagülasyonu; subfoveal KNV'de ise FDT kullanılmaktaydı. Günümüzde anti-VEGF tedaviler subfoveal ve jukstafoveal KNV'nin ilk basamak tedavisinde tercih edilmektedir.^{17,20} FDT, doğrudan KNV'yi hedefleyerek; lezyon atrofik hale geldiğinde kalıcı etki yaratmaya yönelik etkin bir tedavi sunmaktadır ancak FDT sonrası reperfüzyon oluşması ve neovasküler dokunun yeniden ortaya çıkması ile tekrar tedaviye gereksinimi duyulabilmektedir.²¹

Tablo 1: Hastaların cinsiyet, sağ-sol göz tutulumu, katarakt ameliyatı sıklığı, eşlik eden sistemik hastalık sıklığı.

Cinsiyet		Tutulan Göz		Katarakt Ameliyatı		Sistemik Hastalık		
Kadın	Erkek	Sağ	Sol	Var	Yok	DM ve/veya HT	Romatojik Hastalık	Yok
%56.2	%43.8	%53.2	%46.8	%19.3	%80.7	%31.2	%5.8	%63

DM: Diyabetes mellitus HT: Hipertansiyon

Tablo 2: Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, maksimum görme keskinliği ve sıra artışı değerleri.

	GKön (LogMar)	GKson (LogMar)	GKmaks (LogMar)	Sıra artışı
Grup 1	1.06±0.61	0.86±0.59	0.74±0.56	1.18±1.79
Grup 2	1.02±0.73	0.62±0.51	0.58±0.54	2.20±2.49

GKön: Tedavi öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği. GKson: Tedavi sonrası ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği. GKmaks: Tedavi süresince elde edilen ortalama en yüksek görme keskinliği

Tablo 3: Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değişimi, maksimum görme keskinliği ve sıra artışının p değerleri.

	Grup 1 GK değişimi	Grup 2 GK değişimi	Maksimum GK	Sıra artışı
p değeri	0.01*	0.04*	0.48	0.2

GK: Görme keskinliği. P*: p<0.05

Tablo 4: Grup 1 ve 2 tedavi öncesi, sonrası ortalama GİB ve GİB artış oranları.

	Tedavi öncesi ortalama GİB (mmHg)	Tedavi sonrası ortalama GİB (mmHg)	GİB artış oranı (mmHg)
Grup 1	14.23±2.20	15.14±2.14	1.05±2.17
Grup 2	14.80±2.15	15.7±2.45	1.20±2.74

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, Calif., USA; Roche, Basel, Switzerland)); VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinan hümanize monoklonal antikordur. 149 kDA molekül ağırlığıyla yüksek derecede anti-VEGF etki gösterir. Çalışmaların çoğu YBMD'ye bağlı KNV'ye odaklanmışken YBMD dışı KNV'de de intravitreal bevacizumab'ın etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. İntravitreal bevacizumab komplikasyonları az olan, önemli bir tedavi seçeneğidir ancak etki süresi kısadır ve tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir.^{17,22, 23,24}

Kombinasyon tedavisinde asıl amaç var olan KNV'yi FDT ile yok etmek, anti-VEGF tedavi ile yeni KNV oluşumunu engellemek ve enjeksiyon sayısını azaltmaktır. FDT uygulaması sonucu artmış VEGF salınımının anti-VGF tedavi ile engellenebileceği düşünülmektedir. Kombinasyon tedavileri ile ciddi bir güvenlik sorunu izlenmeden artmış görme keskinliği, azalmış enjeksiyon sayısı, anjiyografide azalmış floresein sızıntısı, koroid neovaskülarizasyon boyutunda ve retina kalınlığında azalma tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁷ Özellikle patolojik miyopiye bağlı KNV'de tekrarlayan enjeksiyonlar ile retina dekolman riski artabilir bu yüzden FDT ile enjeksiyon sayısının azaltılması önem taşıyabilir.²⁸

Ancak literatürde bazı çalışmalar anti-VEGF ve FDT ile yapılan kombine tedavinin KNV'de ek bir faydası olmadığını bildirmektedir. Rudnisky ve ark.,²⁹ YBMD tanılı hastalarda İVB ve kombine tedaviyi retrospektif olarak karşılaştırmış ve 1 yıl sonunda iki grup arasında görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı açısından fark tespit etmemişlerdir. Lim ve ark.,³⁰ da 1 yıllık retrospektif çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Şekeryapan ve ark.,³¹ 53 YBMD hastasını prospektif olarak ortalama 12,3 ay izlemiş ve İVB tedavisi ile kombine tedavi arasında görme keskinliği ya da tekrarlayan tedaviler açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kombinasyon tedavisi ile her iki grupta da görme keskinliğinde anlamlı artış tespit edilmiştir (Grup1, p=0.01; grup 2, p=0.04).

VIP ve TAP çalışmalarında kadın cinsiyet % 60-70 gibi bir oranla baskındır. Ayrıca bu çalışmalarda AMD grubunda yaş ortalaması 75 yıl ve VIP çalışmasında patolojik miyopi olgularında yaş ortalaması 51 yıldır.^{9,18} Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyeti baskındı (%56.2). YBMD hastalarını içeren grup ortalama yaşı 72.86±7.67 olan hastalardan oluşurken YBMD dışı grup ise daha genç hasta popülasyonundan (ortalama 45.7±11.08) oluşmaktaydı ve literatür ile uyumlu bulundu.

TAP ve VIP çalışmalarında FDT tedavisi YBMD dışı grupta YBMD grubundan daha başarılı bulunmuştur.¹⁵ Bizim kombine tedavi ile yaptığımız çalışmamızda iki grup karşılaştırıldığında sıra kazancı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.20). Ancak literatürde kombine tedavinin YBMD grubunda ya da YBMD dışı grupta daha başarılı olduğunu araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun süreli bevacizumab kullanımı ile ani GİB artışı arasında bağlantı bulunmuştur. Good ve ark.,³² YBMD nedeniyle intra-vitreale bevacizumab uygulanan 101 gözün %9.9'unda GİB basıncında artış (>21mmHg ya da 6mmHG üstü artış) saptamıştır. Bizim çalışmamızda da %9.3 hastada belirtilen şartlara uyan ani GİB yükselmesi tespit edildi ve 21mmHG üzerinde GİB ölçümü saptanan tüm hastalarda tek anti-glokomatöz ilaç ile normal göz içi basınç ölçümlerine ulaşıldı. Ayrıca çalışmamızda GİB ölçümleri açısından her iki grubun kendi içinde ve birbirleriyle yapılan karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda FDT ile İVB kombinasyon tedavisi literatürle uyumlu olarak görme keskinliği artışı sağlayan, anlamlı GİB artışına sebep olmayan bir yöntem olarak tespit edilmiştir ancak literatürde YBMD ve YBMD dışı KNV'ye olan etki birbiriyle karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda iki grup görme keskinliği artışı ve enjeksiyon sayısı açısından birbirine üstün bulunmamıştır ancak; prospektif ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların düzenlenmesinin uygun olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol. 1973;90:206-17.
2. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004;122:598-614.
3. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-2.
4. Cohen SY, Laroche A, Leaugen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularisation in young patients. Ophthalmology. 1996;103:1241-4.
5. Martin OF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. Ophthalmology 2012;119:1388-98.
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1258-67.

7. Veritti D, Sarao V, Lanzetta P. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2012;227:11-20.
8. Chan CK, Meyer CH, Gross JG et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:541-51.
9. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117(10):1329-45.
10. 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 Feb;119(2):198-207.
11. Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES, Lewis H, Schmidt-Erfurth U, Slakter JS, Bressler SB, Manos K, Hao Y, Hayes L, Koester J, Reaves A, Strong HA; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes--TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol*. 2002 Nov;120(11):1443-54.
12. Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Haynes LA, Lewis H, Miller JW, Monés JM, Potter MJ, Pourmaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenburg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong A, Vannier S; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1307-14.
13. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):541-60.
14. Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-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.
15. Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants; Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators; Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina*. 2002 Feb;22:6-18.
16. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
17. Jian L, Panpan Y, Wen X. Current Choroidal Neovascularization Treatment. *Ophthalmologica* 2013;230:55-61.
18. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001 May;108:841-52
19. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:81-89.
20. Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2009; 29:1062-6.
21. Abraham-Marín ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:651-55.
22. Salehipour M, Vafi N, Doozande A, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to non-age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* 2010;5:10-9.
23. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. Intravenous bevacizumab causes regression of choroidal neovascularization secondary to diseases other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:257-66.
24. Lai TY, Luk FO, Lee GK, Lam DS. Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. *Eye* 2012;26:1004-11.
25. Ladas ID, Kotsolis AI, Papakostas TD, Rouvas AA, Karagiannis DA, Vergados I. Intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:891-6.
26. Kaiser PK, Boyer DS, Garcia R, Hao Y, Hughes MS, Jabbour NM, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:747-55.
27. Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, Sasamoto Y, Suzuki M, Tsujikawa M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:48-54.
28. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010;30:418-24.
29. Rudnisky CJ, Liu C, Ng M, Weis E, Tennant MT. Intravitreal bevacizumab alone versus combined verteporfin photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: visual acuity after 1 year of follow-up. *Retina* 2010;30:548-54.
30. Lim J, Lee S, Kim JG, Lee JY, Chung H, Yoon YH. Intravitreal bevacizumab alone versus in combination with photodynamic therapy for the treatment of neovascular maculopathy in patients aged 50 years or older: 1-year results of a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol* 2012;90:61-7.
31. Şekeryapan B, Özdek Ş, Özmen MC, Gürelik G, Hasanreisioğlu B. Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration with Intravitreal Bevacizumab Monotherapy or Combination with Photodynamic Therapy: 12 Month Results. *Ret-Vit* 2011;19:97-102.
32. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-4.