

# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Fotodinamik Tedavi ile Fotodinamik Tedavi ve İntravitreal Ranibizumab Kombine Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları

The Long Term Results of Photodynamic Therapy and Combined Photodynamic Therapy with Intravitreal Ranibizumab in the Age-Related Macular Degeneration

Damla ERGİNTÜRK ACAR<sup>1</sup>, Nurten ÜNLÜ<sup>2</sup>, Dicle HAZIROLAN<sup>1</sup>, Güner ÜNEY<sup>3</sup>, Mehmet Akif ACAR<sup>4</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) fotodinamik tedavi (FDT) ile FDT ile kombine intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2005-Ocak 2010 tarihleri arasında ek-südatif tip YBMD'ye sekonder subfoveal koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tanısı konulan 55 hastanın 56 gözü çalışmaya dahil edildi. Uygulanan tedavi şekline göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I'deki 20 göze FDT ile kombine intravitreal ranibizumab uygulanırken, Grup II'deki 36 göze FDT uygulaması yapıldı. Ayrıca Grup I'deki 5 hastaya (%25) 2. doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine bakıldı, binoküler fundus muayenesi, flöresein anjiyografi ve optik kohorens tomografi (OKT) tetkikleri yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi Grup I'de  $21.80 \pm 11.16$  ay, Grup II'de  $17.47 \pm 7.42$  aydı. Grup I ve Grup II'de tedavi öncesi ortalama en iyi görme keskinliği (EİDGK) sırasıyla logMAR  $0.90 \pm 0.40$  ve logMAR  $0.98 \pm 0.43$ , tedavi sonrası 12. ayda sırasıyla logMAR  $0.58 \pm 0.30$  ve logMAR  $1.18 \pm 0.59$  ölçüldü. Tedavi öncesine göre 12. ayda, OKT'deki santral fovea kalınlığında (SFK) Grup I'de  $113 \mu\text{m}$ , Grup II'de  $120 \mu\text{m}$  azalma oldu. On iki ayda Grup I'de ortalama 1.25 seans FDT, Grup II'de ortalama 1.86 seans FDT tedavisi uygulandı.

**Sonuç:** YBMD'ye sekonder KNV'nin tedavisinde FDT monoterapisine göre FDT ile kombine İV ranibizumab uygulaması hem mevcut görmenin korunması hem de görme artışı yönünden daha etkin bir yöntemdir. Kombinasyon tedavisi, görsel başarıyı sağlamak için uygulanan monoterapi sıklığını ve sayısını da azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fotodinamik tedavi, koroid neovasküler membran, ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

## ABSTRACT

**Purpose:** To compare the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) monotherapy with PDT combined with intravitreal (IV) ranibizumab in age-related macular degeneration (AMD).

**Material and Methods:** Fifty six eyes of 55 patients with the diagnosis of choroidal neovascularization (CNV) secondary to AMD between January 2005-January 2010 were included the study. The patients were divided into groups according to the treatment modality. Group I included 20 eyes treated with combination of PDT and IV ranibizumab and Group II included 36 eyes that were treated with PDT. In Group I five patients (25%) had second intravitreal ranibizumab injection. All patients were evaluated prior to the treatment including best corrected visual acuity testing (BCVA), binocular funduscopy, fluorescein angiography, optical coherence tomography (OCT).

**Results:** The mean follow-up was  $21.80 \pm 11.16$  months in Group I and  $17.47 \pm 7.42$  months in Group II. The BCVA before the treatment in Group I and Group II was  $0.90 \pm 0.40$  logMAR and  $0.98 \pm 0.43$  logMAR respectively. The visual acuity was  $0.58 \pm 0.30$  logMAR and  $1.18 \pm 0.59$  logMAR respectively ( $p < 0.05$ ) at 12<sup>th</sup> month. In 12<sup>th</sup> months according to pretreatment measurements central foveal thickness was decreased  $113 \mu\text{m}$  in Group I and  $120 \mu\text{m}$  Group II. In 12<sup>th</sup> months, the mean PDT sessions number was 1.25 in Group I, 1.86 in Group II.

**Conclusion:** Combination of IV ranibizumab with PDT is more effective than PDT monotherapy in the treatment of CNV secondary to AMD. Combination treatment decreases the frequency and number of treatment sessions for an improved visual prognosis.

**Key Words:** Photodynamic therapy, choroidal neovascular membrane, ranibizumab, age related macular degeneration.

Ret-Vit 2011;19:250-256

Geliş Tarihi : 26/07/2011

Kabul Tarihi : 15/09/2011

Received : July 26, 2011

Accepted : September 15, 2011

- 1- S.B., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Uz. Dr.
- 2- S.B., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
- 3- S.B., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Uz. Dr.
- 4- S.B., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D., Ankara Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ERGİNTÜRK ACAR D., erginturk@yahoo.com  
HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ÜNLÜ N., unlunurten@yahoo.com
- 3- M.D., Ankara Training and Research Hospital, 2<sup>nd</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ÜNEY G., guner\_ozkan@yahoo.com
- 4- M.D. Associate Professor, Ankara Training and Research Hospital, 2<sup>nd</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ACAR M.A., macar06@hotmail.com

**Correspondence:** M.D., Damla ERGİNTÜRK ACAR  
4. Caddesi No: 90/7 Emek, Ankara /TURKEY

## GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) 65 yaş ve üzeri popülasyonda ciddi görme kaybının önemli nedenlerinden birini teşkil eder.<sup>1</sup> Özellikle gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansı artış göstermekte ve bu da günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır. YBMD, neovasküler (yaş veya eksüdatif) ve nonneovasküler (kuru veya atrofik) olmak üzere iki gruba ayrılır.

Neovasküler form tüm olguların ancak %10-20'sinde görülmekle birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90'ından sorumludur.<sup>2</sup> KNVM gelişimindeki multifaktöriyel patogeneze nedeniyle tedavi üç ana unsuru içermelidir. Bunlar enflamasyonun baskılanması, mevcut KNVM'nin yok edilmesi ve ileride KNVM gelişimini engellemek için anjiyojenik uyarının inhibe edilmesidir.<sup>3</sup>

Bu özellikleri ve tüm bu etki mekanizmalarına sahip etkili ve güvenli tek bir monoterapi rejimi yoktur. Bunun için bu üç farklı etki mekanizmasını içinde barındıran, sınırlı ve az sayıda uygulama gerektiren ve birbirinin etkisini sinerjik olarak arttıran kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir.<sup>3</sup>

Verteporfin ile FDT, retina tabakalarını hasarlamadan koroidal neovaskülarizasyonu tıkayarak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlayabilmektedir.<sup>4</sup> Anti-VEGF tedavisi ise; hem retina ve vitreusda bulunan hem de FDT sonrası yoğun bir şekilde salınan VEGF'yi inhibe ederek yeni KNVM gelişimini engellemesi yönünden önemlidir.<sup>3,5</sup>

Bu çalışmada YBMD sekonder KNVM tedavisinde FDT monoterapisi ile FDT ile kombine anti-VEGF ranibizumab tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2005-Ocak 2010 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Klinikleri Retina Birimi'ne başvuran, eksüdatif tip YBMD'ye sekonder KNVM tedavisi uygulanan ve en az bir yıllık düzenli takibi yapılan 55 hastanın 56 gözü dahil edildi. Uygulanan tedavi yöntemine göre hastalar iki gruba ayrıldı.

Grup I'deki 20 hastanın 20 gözüne FDT ile kombine intravitreal anti-VEGF ranibizumab uygulaması yapılırken, Grup II'deki 35 hastanın 36 gözüne FDT monoterapisi uygulandı. Grup I'de, intravitreal anti-VEGF olarak, olgulara 0.5 mg ranibizumab (Lucentis, Novartis) enjeksiyonu yapıldı. Her iki gruptaki bütün hastaların 1., 3., 6. ve 12. ay takipleri eksiksiz olarak yapıldı. Görme sonuçları değerlendirilirken daha doğru bir analiz yapabilmek için olguların 12. ay takip sonuçları esas alındı.

Bütün hastaların tedavi öncesi muayenesinde; ETDRS ve Snellen eşelleri ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü. Ayrıntılı ön ve arka segment muayeneleri yapıldı.

Tedavi öncesi bütün hastalara Flöresein anjiyografi (FA), (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) ve optik koherens tomografi (OKT), (Stratus OCT with Stratus 4.0 software, Carl Zeiss Meditec) tanısal tetkikleri uygulandı. Lezyon boyutu FA ile saptandı. FDT uygulanacak olguların boyuna ve ağırlığına göre vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) hesaplanarak, gerekli olan ilaç dozu hesaplandı. Hesaplanan miktarda Verteporfin (Visudyne, Novartis) içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde %5'lik dekstroz içerisinde katıldı. İlaç intravenöz olarak 3 ml/dakika infüzyon hızında uygulandı. Lazer uygulama aşamasında, uygulanacak lazerin spot büyüklüğü lezyonun en büyük lineer boyutundan 1000 µm daha büyük olacak şekilde ayarlandı. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany), 600 mW/cm<sup>2</sup> enerji ve 50 j/cm<sup>2</sup> doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalara 48 saat süre ile doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları konusunda bilgilendirildi ve koruyucu gözlük kullanmaları önerildi.

Grup I'deki hastalara FDT'yi takiben 48-72 saat sonra tedaviyi kabul etmeleri halinde yazılı izin belgesi alındıktan sonra ameliyathanede gerekli saha temizliği ve steril drape ile örtülmeyi takiben topikal anestezi ile intravitreal anti-VEGF ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. İşlem sonrası 1 hafta boyunca devam edecek şekilde günde 5 kez Ofloksasin %0.3 (Exocin® Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş., İstanbul) ile topikal antibiyotik tedavisi verildi. Her iki gruptaki hastalar tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1., 3., 6., 12. ayda ve daha sonra 3 ayda bir kontrol muayeneleri yapıldı. Takip muayenelerinde ETDRS ve Snellen eşelleri ile EİDGK ölçüldü. Ayrıntılı oftalmik muayenelerinin ardından OKT çekimleri yapıldı. Ayrıca 3 ayda bir FA tekrarlandı.

Olgular EİDGK değişimine göre ETDRS'de şu şekilde sınıflandırıldı:

- EİDGK'da artma; 5'in üzerinde harf artışı.
- EİDGK'da azalma; 5'in üzerinde harf azalışı.
- EİDGK'da değişim olmaması; ±5 harf arasında kalması.

Tedavi sonrası kontrollerde;

FA'da sızıntı tespit edilen, EİDGK'da >5 ETDRS harf azalması olan, OKT'de >100 µ subretinal veya intraretinal sıvı artışı tespit edilen ve fundus muayenesinde yeni subretinal veya intraretinal hemoraji tespit edilen olgularda yapılan tedavi tekrarlandı. GK'ni etkileyecek başka bir retinal hastalığı, kornea patalojisi ya da katarakt olan, patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNVM'si olan, eksüdatif olmayan YBMD, KNVM lezyonunun %50'sinden fazlasını gölgeleyen fibrozis, hemoraji, RPE yırtığı, pigment epitel dekolmanı (PED) olan, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında intraoküler cerrahi geçiren, porfiria ve diğer porfirin sensitivitesi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Tablo 1:** Tedavi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellikler	FDT+IV anti-VEGF (Grup I) n=20	FDT (Grup II) n=36
Ort. Yaş±SD (en az-en çok) (yıl)	72.75±7.38 (59-85)	70.97±9.00 (51-88)
Kadın	9	17
Erkek	11	18
Ort. Takip süresi±SD (en az-en çok) (ay)	21.80±11.16 (12-45)	17.47±7.42 (12-36)

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi.

Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi. Gruplar içerisinde LogMAR düzeyleri arasındaki farkın önemliliği Tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi yöntemiyle değerlendirildi.

Zamana göre OKT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı ise Friedman testiyle değerlendirildi. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları tespit edildi.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu onayı ile hasta dosyaları ve takip kartlarının geriye dönük olarak incelenmesi suretiyle yapılmıştır.

### BULGULAR

YBMD'na bağlı subfoveal KNVM'si olan 55 hastanın 56 gözü (Grup I'de 20 göz, Grup II'de 36 göz) çalışmaya dahil edildi. Olguların tedavi öncesi demografik özellikleri Tablo 1'de izlenmektedir.

Grup I'deki FDT+IV anti-VEGF tedavisi uygulanan 20 gözün; 18'i (%90.0) baskın klasik, 2'si (%10.0) minimal klasik tipte KNV idi. Grup II'deki FDT monoterapisi uygulanan 36 gözün; 32'si (%88.89) baskın klasik, 3'ü (%8.33) gizli, biri (%2.78) minimal klasik tipte, KNV'ye sahipti. Grup I'deki hastalara ortalama 1.25 (1-2) seans FDT uygulanırken Grup II'deki hastalara 1.86 (1-4) seans FDT uygulandı.

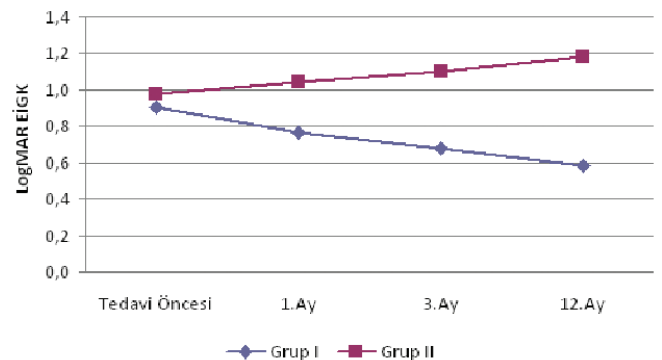
Grup II'deki hastaların %61.11'ine (22 hasta) ikinci

seans, %16.67'sine (6 hasta) üçüncü seans, %8.33'üne (3 hasta) dördüncü seans FDT uygulandı. Grup I'deki hastaların sadece %25'ine (5 hasta) ikinci seans FDT uygulandı.

Grup II'de Grup I'e göre FDT uygulama tekrarının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ( $p=0.006$ ). Ayrıca Grup I'deki 5 hastaya (%25) 2. doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Grup I'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİDGK LogMAR  $0.90 \pm 0.40$ , tedavi sonrası 1. ayda LogMAR  $0.76 \pm 0.33$ , 3. ayda LogMAR  $0.68 \pm 0.30$  ve 12. ayda LogMAR  $0.58 \pm 0.30$  olarak tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 12. aydaki ortalama EİDGK irdelendiğinde zamanla ortalama EİDGK'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma olduğu tespit edildi. ( $p=0.003$ )

Grup II'deki olguların tedavi öncesi ortalama EİDGK LogMAR  $0.98 \pm 0.43$ , tedavi sonrası 1. ayda LogMAR  $1.04 \pm 0.53$ , 3. ayda LogMAR  $1.10 \pm 0.60$  ve 12. ayda LogMAR  $1.18 \pm 0.59$  olarak tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1., 3. ve 12. aydaki ortalama EİDGK irdelendiğinde zamanla ortalama EİDGK'da istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalma olduğu görüldü ( $p=0.086$ ).

Çalışma grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama EİDGK açısından irdelendiğinde; tedavi sonrası bütün takip zamanlarında tedavi öncesine göre Grup I'de artma, Grup II'de azalma göze çarpmaktadır (Grafik). Tedavi öncesine göre 12. ayda Grup I'de ortalama LogMAR  $0.32 \pm 0.31$  sırası artış, Grup II'de ortalama LogMAR  $0.20 \pm 0.52$  sırası azalma olduğu tespit edildi.



**Grafik:** Gruplarda zamana göre ortalama LogMAR EİDGK değişimi.

**Tablo 2:** Gruplar içerisinde takip zamanlarına göre ETDRS harf açısından görme keskinliği değişimine ait frekans dağılımları.

İzlem Zamanı	Sonuç	Grup I (n=20)	Grup II (n=36)	P
1. Ay	GK Azalma	3 (%15)	9 (%25)	0.592
	GK Değişim Yok	10 (%50)	18 (%50)	
	GK Artış	7 (%35)	9 (%25)	
3. Ay	GK Azalma	1 (%5) <sup>a</sup>	12 (%33.3) <sup>a</sup>	0.005
	GK Değişim Yok	5 (%25)	14 (%38.9)	
	GK Artış	14 (%70) <sup>b</sup>	10 (%27.8) <sup>b</sup>	
12. Ay	GK Azalma	0 (%0) <sup>c</sup>	14 (%38.9) <sup>c</sup>	<0.001
	GK Değişim Yok	3 (%15) <sup>a</sup>	17 (%47.2) <sup>a</sup>	
	GK Artış	17 (%85) <sup>c</sup>	5 (%13.9) <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ), <sup>b</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.01$ ), <sup>c</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ).

Gruplarda zaman içerisindeki görme keskinliği değişimi tablo 2'de izlenmektedir. Grup I'de EİDGK' deki artış oranı bütün kontrol aylarında Grup II'ye göre daha yüksek olarak tespit edildi ve bu fark 3. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı iken, 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup II'de EİDGK'deki azalış oranı bütün kontrol aylarında Grup I'e göre daha yüksek olarak tespit edildi ve bu fark 3. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı iken, 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sadece FDT uygulanan Grup II'de 12. ayda ağır görme kaybı (6 sıra ve üzeri kayıp) %11.11 olarak bulundu. Grup I'de ise hiçbir olguda ağır görme kaybı gelişmedi. ETDRS'de 3 sıra ve üzerindeki harf artışı sağlanan olguların oranı Grup I ve Grup II'de sırasıyla 1. ayda %15 ve %13,9, 3. ayda %35 ve %5,6, 12. ayda %40 ve %5,6 olarak tespit edildi. Grup I'de tedavi başarı oranı bütün kontrol aylarında Grup II'ye göre daha yüksek olarak tespit edildi ve bu fark 3. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı iken, 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

ETDRS'de 3 sıra ve üzerinde harf azalışı ile sonuçlanan olguların oranı Grup I ve Grup II'de sırasıyla 1. ayda %0 ve %16,7, 3. ayda %0 ve %22,2, 12. ayda %5 ve %30,6 olarak tespit edildi (Tablo 3). Olguların tedavi öncesi ve sonrası OKT değişim değerleri tablo 4'de izlenmektedir. Her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası SFK'daki azalma 1. ay ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 12. ay OKT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ortalama membran boyutu Grup I'de  $2635.55 \pm 1032.54 \mu\text{m}$  iken Grup II'de  $2885.83 \pm 1086.87 \mu\text{m}$  idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmaya dahil edilen olguların %82.14'ünde (46 hasta) membran boyutu  $3600 \mu\text{m}$ 'un altında, %17.86'sında (10 hasta)  $3600-5400 \mu\text{m}$  arasında tespit edildi. Membran boyutu  $5400 \mu\text{m}$ 'nin üzerinde hasta bulunmamaktaydı. Membran boyutu ile GK ilişkisi değerlendirildiğinde; membran boyutu büyüdükçe sonuç LogMAR EİDGK düzeyinin arttığı görüldü ( $p=0.015$ ).

**Tablo 3:** Gruplar içerisinde takip zamanlarına göre ETDRS harf açısından görme keskinliği yönünden başarıya ait frekans dağılımları.

İzlem Zamanı	Sonuç (ETDRS'de EİDGK)	Grup I (n=20)	Grup II (n=36)	p
1. Ay	3 sıra ve üzeri azalış	0 (%0)	6 (%16.7)	0.095
	3 sıradan az azalış	20 (%100)	30 (%83.3)	
	3 sıra ve üzeri artış	3 (%15)	5 (%13.9)	
3. Ay	3 sıra ve üzeri azalış	0 (%0)	8 (%22.2)	0.002
	3 sıradan az azalış	20 (%100)	28 (%77.8)	
	3 sıra ve üzeri artış	7 (%35) <sup>a</sup>	2 (%5.6) <sup>a</sup>	
12. Ay	3 sıra ve üzeri azalış	1 (%5) <sup>b</sup>	11 (%30.6) <sup>b</sup>	<0.001
	3 sıradan az azalış	19 (%95)	25 (%69.4)	
	3 sıra ve üzeri artış	8 (%40) <sup>c</sup>	2 (%5.6) <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.01$ ), <sup>b</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ), <sup>c</sup>: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4:** Tedavi gruplarına göre OKT değişimi.

Zaman	Grup I (N=20)	Grup II (N=36)
Tedavi Öncesi OKT	334.45±87.86	357.27±82.34
1. Ay OKT	252.25±80.57	289.27±79.65
3. Ay OKT	278.65±117.64	290.94±122.93
12. Ay OKT	221.05±46.01	237.58±62.26
P değeri	P<0.0025	P<0.0025

Üç sıradan az görme kaybı, Grup I'de lezyon çapı 3600  $\mu\text{m}$ 'den küçük lezyonlarda %100, 3600  $\mu\text{m}$ 'den büyük lezyonlarda %50 olarak tespit edilirken, Grup II'de 3600  $\mu\text{m}$ 'den küçük lezyonlarda %85.71, 3600  $\mu\text{m}$ 'den büyük lezyonlarda %50 olarak tespit edildi.

Lezyon tipine göre sonuç görme keskinliği ilişkisi denek sayılarının dağılımı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

## TARTIŞMA

Günümüzde insanların artan yaşam süreleri ile birlikte yaşam kalitelerinin de devamını sağlamak amacıyla YBMD'nun tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmakta ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bu alternatiflerden biri de verteporfin ile FDT'dir. FDT aslında kansere karşı geliştirilmiş, daha sonraları subfoveal KNVM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>6</sup>

Subfoveal KNVM'de verteporfin ile FDT ile ilgili çalışmalar 1996 sonlarında başlatılmış ve 1999'da yayınlanan ilk sonuçlarla etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>7,8</sup> İlk sonuçları 1999'da yayınlanan TAP ve VIP çalışmaları ile FDT'nin güvenlik ve etki profili detaylı bir şekilde araştırılmıştır.<sup>9,10</sup> Randomize prospektif bir çalışma olan TAP<sup>9</sup> çalışmasında 50 yaş üzerinde, baskın klasik veya minimal klasik tip KNVM'si olan olgularda 12. ve 24. ayda GK'de 3 sıradan az kayıp FDT grubunda sırasıyla %67.3, %59.1, plasebo grubunda ise %39.8, %31.3 olarak bulunmuştur.

24. ayda 3 sıra ya da daha fazla görme artışı FDT grubunda %9, plasebo grubunda %4'dür. 6 sıra ya da daha fazla görme kaybı FDT grubunda %15, plasebo grubunda ise %36 olarak bulunmuştur. Çalışma süresinde uygulanan ortalama tedavi sayısı FDT grubunda 5.6 seans, plasebo grubunda 6.5 seans'dır.

VIP çalışmasında YBMD'ye bağlı subfoveal yerleşimli klasik komponent içermeyen gizli KNVM'li gözler alınmıştır.<sup>10,11</sup> Çalışmanın 12. ay ve 24. ay sonuçlarına göre, GK'de 3 sıranın altında azalma FDT grubunda sırasıyla %49 ve %45, plasebo grubunda ise sırasıyla %45 ve %32 bulunmuştur.

VIP çalışmasının alt grup analizi yapıldığında, lezyon çapı küçük (4 MPS disk alanına eşit ya da küçük) ve başlangıç GK 20/50 snellen eşdeğeri veya daha düşük olan hastalarda daha iyi görme sonuçları elde edildiği görülmüştür.

Bu grup hastalarda görme stabilizasyonu (3 sıradan daha az kayıp) 12. ay ve 24. ayda FDT grubunda sırasıyla %54 ve %51, plasebo grubunda sırasıyla %39 ve %25 olarak bulunmuştur. VIP çalışmasında, 24. ayda ciddi görme kaybı (6 sıra ve daha fazla görme kaybı) riski verteporfin ile tedavi edilen grupta %29 iken, plasebo grubunda bu oran %47 olarak saptanmıştır.

FDT, doğrudan KNVM'yi hedefleyerek; lezyon atrofik hale geldiğinde kalıcı etki yaratmaya yönelik etkin bir tedavi sunmaktadır. FDT sonrası birinci haftada parsiyel oklüzyon oluşturması ile neovasküler kompleksin perfüzyonunda belirgin azalma gözlenmekte ancak kısa süre içinde reperfüzyon oluşturması ve neovasküler dokunun yeniden ortaya çıkması ile tekrar tedaviye gereksinim duyulmaktadır.<sup>12</sup> Tekli FDT'nin başarısız kalmasında VEGF ekspresyonunun ve oluşan inflamatuvar mediatör ajanların rolü vardır.

KNVM gelişimindeki multifaktöriyal patogeneze den dolayı, YBMD tedavisinin temel olarak üç ana unsuru içermesi gerektiğini savunan araştırmacılar mevcuttur.<sup>3,13</sup> Bu tedavi protokolü; enflamasyonun baskılanması (kortikosteroid ile), mevcut KNVM'nin yok edilmesi (FDT ile) ve ileride tekrar KNVM gelişimini engellemek için anjiyojenik uyarının inhibe edilmesini (anti-VEGF ile) içerir. Kombine tedavilerle sağlanabilecek bu tedavi rejimi, hem lezyona hem de anjiyojenik sıklusa aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttıracaktır. Anti-VEGF ilaçların (pegabtanib, ranibizumab, bevacizumab) FDT ile kombine kullanımının, potansiyel olarak tedavi sıklığını azaltacağı ve uzun süreli sinerjik bir etkiye yol açacağı düşünülebilir. Daha az uygulama ile etkin bir tedavi ekonomik olduğu kadar, hasta memnuniyetini de arttıracaktır.<sup>3</sup>

Literatür incelendiğinde hangi kombinasyon uygulamasının en uygun tedavi seçeneği olduğu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar FDT+İVTA veya FDT+antiVEGF ikili kombinasyon uygulamasını tercih ederken, bazı araştırmacılar da FDT+İVTA+anti-VEGF üçlü kombinasyonunu tercih etmişlerdir.<sup>14-16</sup> Ayrıca FDT kombine İVTA veya anti-VEGF uygulamasının zamanlaması hakkında da tartışmalar vardır.

Chan ve ark.,<sup>14</sup> çalışmasında FDT'ye kombine İVTA enjeksiyonu FDT'den 5 dakika sonra, Augustin ve ark.,<sup>17</sup> çalışmasında FDT'ye kombine intravitreal deksametason ve bevacizumab enjeksiyonu FDT'den 16 saat sonra, Ahmadieh ve ark.,<sup>18</sup> çalışmasında FDT'ye kombine İVTA ve bevacizumab enjeksiyonunu FDT'den 48 saat sonra, FOCUS çalışma grubu<sup>19</sup> FDT'ye kombine ranibizumab enjeksiyonunu FDT'den 1 hafta sonra ve Dalha ve ark.,<sup>16</sup> FDT'ye kombine intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu FDT'den 2 hafta sonra yapmışlardır.

Biz, çalışmamızda, YBMD'ye sekonder KNVM'nin tedavisinde FDT'ye kombine intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladık. Anti-VEGF enjeksiyonunu FDT'den 48-72 saat sonra uyguladık.

FDT'den 48-72 saat sonra intravitreal ranibizumab uygulaması ile FDT'den hemen sonra artmaya başlayan ve anjiyojenetik siklusu uyaran VEGF'nin inhibisyonunu hızlı bir şekilde engellenmeyi amaçladık.

FDT ile kombine ranibizumab tedavisinin etkinliği prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz I/II araştırması olan FOCUS<sup>19,20</sup> (Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Çalışmaya toplam 162 hasta (106 hasta FDT ile kombine ranibizumab, 56 hasta FDT monoterapisi) dahil edilmiştir. Ranibizumab uygulanan gruba FDT ortalama 7 gün önce uygulanmıştır. Çalışmaya lezyon çapı 5400 µm'nin altında baskın klasik tip ve minimal klasik tip KNVM'li hastalar dahil edilmiştir. GK değişimi kıyaslandığında, FDT+ranibizumab grubunda (1. yıl ve 2. yılda aynı) ortalama 5 harf artış, FDT grubunda ortalama 8 harf azalma olduğu görülmüştür. Çalışmanın 1.yılında 3 sıradan daha az kayıp FDT+ranibizumab grubunda %91, FDT grubunda %68, 2 yıl sonunda sırasıyla %88 ve %75 saptanmıştır.

Çalışmanın 1. yılında 3 sıra ve üzeri görme artışı FDT+ranibizumab grubunda %24, FDT monoterapi grubunda %5.5, 2.yılında sırasıyla %25 ve %7 bulunmuştur. Ağır görme kaybı (6 sıra ve üzeri kayıp) açısından gruplar karşılaştırıldığında 1. yılda FDT+ranibizumab grubunda %1, FDT grubunda %9, 2. yılda sırasıyla %2 ve %12.5 saptanmıştır. Görme artışı ve korunması açısından tek başına FDT'ye oranla ranibizumab ile kombine FDT'nin çok belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu bulmuşlardır.<sup>19,20</sup>

Gesoğlu ve ark., yaptığı çalışmada fotodinamik tedavi ile kombine pegaptanib sodyum uygulanan olgular ile sadece pegaptanib uygulanan olguların görme keskinlikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>21</sup> Erdokur ve ark., yaptığı bir çalışmada YBMD subfoveal neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan alternatif yöntemler karşılaştırıldığında IV bevacizumab tedavisi ve FDT ile kombine tedavisinin görme keskinliğinin korunması açısından daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>22</sup>

Ünlü ve ark., yaptığı çalışmada FDT ile ranibizumab tedavisi uygulanan olgularda görme keskinliği %50.0 olguda stabilize olurken, %20,0 olguda ise 15 harf ve üzerinde görme azalması tespit edilmişti.<sup>23</sup> Biz çalışmamızda YBMD'ye bağlı KNVM tedavisinde FDT monoterapisi ile FDT'ye kombine intravitreal ranibizumab tedavisininin GK üzerine etkisini ve tedavi sıklığını ve OKT bulgularını karşılaştırdık. Görme stabilizasyonu (3 sıradan az kayıp) FDT+anti-VEGF ve FDT uyguladığımız gruplarda; 12. ayda sırasıyla %95 ve %69 olarak tespit ettik. On ikinci ay sonunda FDT'ye kombine anti-VEGF uyguladığımız grupta görme stabilizasyon oranımız FOCUS çalışmasına benzerdir.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda GK'da FDT anti-VEGF grubunda sırasıyla ortalama 0.22 logMAR, 0.32 logMAR sırası azalma olurken, FDT grubunda sırasıyla ortalama 0.12 logMAR ve 0.20 logMAR sırası artış tespit ettik ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda, GK'da 3 sıra ve üzeri artışı FDT+ anti-VEGF ve FDT gruplarında sırasıyla 12. ayda %40 ve %5,6 saptadık ( $p<0.001$ ).

FOCUS çalışmasında, FDT grubundaki hastaların %91'ne ek FDT yapılırken, yaklaşık %30'una ortalama 4 kez FDT yapılmıştır. Kombine FDT+0.5 mg ranibizumab uygulanan (ayda bir enjeksiyon) gruptaki hastaların ise sadece %27.5'ine 2. kez FDT yapılmıştır.<sup>19</sup> Chan ve ark., yaptığı çalışmada ise ortalama tedavi sayısı kombine FDT+İVTA grubu ve FDT grubunda sırasıyla 1.50 ve 1.96 seanstır.<sup>14</sup> Bu iki çalışmayla bizim çalışmamız uygulanan tedavi sıklığı yönünden karşılaştırıldığında; kombine tedavi uyguladığımız grupta daha az tedavi gereksinimi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda FDT grubunda ortalama 1.86 seans FDT, kombine FDT+anti-VEGF grubunda ortalama 1.25 seans FDT uygulaması yapılmıştır.

YBMD tedavisinde verteporfin ile FDT, neovasküler damarlarda oklüzyon yaparak mevcut KNVM yok eden tek tedavi rejimidir. TAP ve VIP çalışmalarında; klasik tip lezyonlarda ve 4 MPS disk alanından küçük, görmesi 20/50'nin altında olan gizli tip lezyonlarda FDT ile GK stabilizasyonu (3 sıradan daha az kayıp) sağlanabildiği bildirilmiştir.<sup>9,10</sup> Biz, çalışmamızda 3 sıradan az görme kaybını, Grup I'de lezyon çapı 3600 µm'den küçük lezyonlarda %100, 3600 µm'den büyük lezyonlarda %50 olarak tespit ederken, Grup II'de 3600 µm'den küçük lezyonlarda %85.71, 3600 µm'den büyük lezyonlarda %50 olarak tespit ettik.

FDT, temel olarak ağır görme kaybı riskini doğal seyrine göre %50 azaltan bir tedavi şeklidir.<sup>11</sup> Bununla beraber TAP ve VIP çalışmalarında, birinci yılda ortalama 3.4 seans tedavi sıklığına rağmen GK'da ortalama 3 sıralık kayıp izlenmiştir. Görme artışı ise nadirdir.<sup>11</sup> Verteporfin ile FDT'nin neovasküler damarlara selektivitesi yüksek olmasına rağmen, nadirde olsa retina ve koriokapillaris etkileyerek geçici tromboz oluşturabilmektedir.<sup>13</sup> YBMD patogenezi ile ilişkisi olan ve FDT sonrası koriokapillarisdeki geçici trombotik oklüzyona sekonder erken dönemde indüklenen enflamatuar yanıt ve VEGF ekspresyonu, nükslerin sık görülmesine neden olmaktadır.<sup>24</sup> Daha az sayıda FDT uygulaması, daha iyi görsel sonuç verirken; muhtemelen sık uygulanan FDT'ye bağlı koriokapillaris ve RPE'deki irreversible hasar, görsel sonuçları giderek kötüleştirir.<sup>24</sup>

Bizim çalışmamızda FDT monoterapisi uyguladığımız olguların 12. ayında %69 görme stabilizasyonu tespit ettik. On ikinci ayda ağır görme kaybını (6 sıra ve üzeri kayıp) %11.11 olarak bulduk. Kombine tedavi uyguladığımız grupta ise hiçbir olguda ağır görme kaybı gelişmedi.

Çalışmamızda Grup I'deki hiçbir olguda tedaviye bağlı oküler ve sistemik yan etki gözlenmezken, Grup II'deki olgulardan birinde (%2.78) FDT sonrası geçici ani görme kaybı gelişti.

Sonuç olarak YBMD de intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları umut verici gelişmelere neden olmuştur. YBMD tedavisinde FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiyojenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle anti-VEGF ilaçlar ile birlikte kombine olarak uygulanması günümüzde daha çok tercih edilir hale gelmiştir.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group.: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477-485.
2. Hymann L.: Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. *Age-related macular degeneration: Principles and practice.* Raven Pres: New York. 1992:1-35.
3. Augustin AJ, Puls S, Offermann I.: Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina.* 2007;27:133-140.
4. Meyer CH, Lapolice DJ, Fekrat S.: Functions changes after photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:214-215.
5. D'Amico D.J, Patel M, Adamis AP, et al.: VEGF inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) clinical trial group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113:992-1001.
6. Moan J, Peng O.: An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Reseach.* 2003;23:3591-3600.
7. Bergh H.: Photodynamic therapy of age-related macular degeneration: History and principles. *Semin Ophthalmol.* 2001;16:181-200.
8. Miller JW, Gragoudas ES.: History of photodynamic therapy for ocular disorders. in photodynamic therapy of ocular disease. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia:2004:1-9.
9. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.: Photodynamic therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: One year results of two randomized clinical trials-TAP Report No.1. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.
10. Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Twoyears results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-VIP Report No.2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-560.
11. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups.: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularisation secondary to agerelated macular degeneration-TAP and VIP Report No.1. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:407-418.
12. Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al.: Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:651-655.
13. Schmidt-Erfurth U, Neimeyer M, Geitzenauer W, et al.: Time course and morphology of vascular effect associated with photodynamic therapy. *Ophthalmology.* 2005;112:2061-2069.
14. Chan WM, Lai TYY, Wong AL, et al.: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:337-341.
15. Kwaak N, Okamoto N, Wood JM, et al.: VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3158-3164.
16. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et al.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:988-993.
17. Gillies, MC, Simpson JM, Luo W, et al.: A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:667-673.
18. Ahmadieh H, Taei R, Soheilian M, et al.: Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2007;7:10.
19. Heier J, Boyer D, Ciulla T, et al.: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. (FOCUS) Year 1 Results. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1532-1542.
20. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al., on behalf of the FOCUS Study Group: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 results. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:862-874.
21. Gesoğlu P, Batoğlu F, Özmer E.: Yaşa bağlı maküla dejeneresansında gelişen koroid neovasküler membranların tedavisinde intrvitreal pegaptanib sodyumun etkinliği. *MN Oftalmol.* 2008;15:251-257.
22. Erdokur O, Tetikoğlu M, Öztürk M, ve ark.: Yaşa bağlı maküla dejeneresansında gelişen subfoveal neovaskülerizasyonların tedavisinde kullanılan alternatif yöntemlerin karşılaştırmalı sonuçları. *Ret-Vit.* 2009;17:245-250.
23. Ünlü N, Acar MA, Hazırolan D, ve ark.: Yaşa bağlı maküla dejeneresansına ikincil koroid neovaskülerizasyonlarının tedavisinde anti-VEGF uygulaması ile fotodinamik tedavi ile anti-VEGF kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırılması. *T Off Derg.* 2010;40:343-348.
24. Schmidt-Erfurth U, Scholtzer-Schredard U, Cursiefen C, et al.: 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;44:4473-4480.