

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansındaki Subfoveal Koroid Neovaskülarizasyonların Tedavisinde Kullanılan Alternatif Yöntemlerin Karşılaştırmalı Sonuçları

Results of Comparison in Use to Alternative Therapy Methods for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Osman ERDOKUR¹, Mehmet TETİKOĞLU¹, Muzaffer ÖZTÜRK², Mustafa ELÇİOĞLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) sonucu oluşan koroid neovaskülarizasyonu (KNV) tedavisinde oküler fotodinamik tedavi (FDT), intravitreal bevacizumab (İVB) ve kombine tedavinin etkinlerinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Yaşa bağlı makula dejeneresansına bağlı gelişen koroid neovasküler membran sebebi ile tedavi edilen 88 hastanın 109 gözü dahil edildi. Hastalar sadece fotodinamik tedavi (grup 1), sadece intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyon tedavisi (grup 2) ve FDT ile birlikte İVB enjeksiyon tedavisi uygulanan gözler (grup 3) olarak ayrıldı. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), flöresein anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) bulguları ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 69.65 ± 7.98 yılı. Grupların 12 aylık sonuçları değerlendirildi. 1. grupta 34 hastanın 41 gözü, 2. grupta 25 hastanın 32 gözü, 3. grupta ise 29 hastanın 36 gözü incelendi. FDT gurubunda 12. ayda EİDGK anlamlı olarak daha düşüktü. İVB grubunda, EİDGK'de anlamlı olarak artış 1. ay ve 12. ayda devam etmiştir. Kombine tedavi gurubunda ise sadece 1. aydaki bu artış anlamlıydı. Kombine tedavi gurubunda ortalama nüks süresi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna bağlı olarak tekrar tedavi ihtiyacı en az bu grupta bulunmuştur. En fazla tedavi tekrarının İVB grubunda yapıldığı izlenmiştir.

Tartışma: Çalışmamızın sonucuna göre İVB tedavisi ve kombine tedavinin görme keskinliğinin korunması açısından daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca YBMD zemininde gelişen KNV olgularında kombine tedavinin erken dönemde monoterapiye göre nüks sıklığı ve görme keskinliği açısından daha etkili ve güvenilir olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejeneresansı, fotodinamik tedavi, subfoveal koroid neovaskülarizasyonu, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment, photodynamic therapy (PDT) and combination therapy in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD)

Material and Methods: This study included a total of 109 eyes of 88 patient with CNV secondary to AMD. We had three groups; PDT monotherapy (group 1), intravitreal bevacizumab monotherapy (group 2) and PDT with IVB combination therapy (group 3). Best corrected visual acuity (BCVA), lesion types, remission time and macular optical coherence tomography (OCT) results were assessed.

Results: The mean age was 69.65 ± 7.98 years, the mean follow-up time was 12 months. 41 eyes of 34 patients in group 1, 32 eyes of 25 patients in group 2, 29 eyes of 36 patients in group 3 were examined. In group 2 the mean BCVA was statistically significant higher at 1 month and 12 months follow-up than pre-treatment values. In group 3 the mean BCVA was statistically significant higher only at 1 month follow-up than pre-treatment values. In group 3 the remission time was statistically significant longer than the other groups. In group 3 the mean treatment number was statistically significant lower than the group 2.

Conclusion: IVB treatment seems to be safe, effective and low-cost for the CNV secondary to AMD. For decreasing the number of IVB, the combined therapies are also applied frequently in nowadays.

Key Words: Age-related macular degeneration, photodynamic therapy, subfoveal choroidal neovascularization, intravitreal bevacizumab.

Ret-Vit 2009;17:245-250

Geliş Tarihi : 22/06/2009

Kabul Tarihi : 20/10/2009

Received : June 22, 2009

Accepted : September 20, 2009

- 1- S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Asist. Dr.
- 2- S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Uz. Dr.
- 3- S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., Okmeydanı Research and Education Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY ERDOKUR O., osmanerdokur@gmail.com TETİKOĞLU M., drtetikoglu@yahoo.com
- 2- M.D., Okmeydanı Research and Education Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY ÖZTÜRK M.,
- 3- M.D. Professor, Okmeydanı Research and Education Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY ELÇİOĞLU M.N., melcioglu@gmail.com

Correspondence: M.D., Osman ERDOKUR
Okmeydanı Research and Education Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya neovasküler) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler YBMD, koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olarak tanımlanan retina altında fibrovasküler bir dokunun gelişmesi ile karakterize tiptir. Hastalık birincil olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini (RPE) etkiler. Buna karşın görme kaybı, tipik olarak eş zamanlı sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ve fibrozis ile birlikte giden atrofi veya KNV sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır.¹

Neovasküler YBMD tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur.² Koroid neovaskülarizasyonun yerleşimi, büyüklüğü ve flöresein anjiografideki (FA) karakteristikleri prognoz ve tedavi alternatifleri açısından son derece önemlidir. Flöresein anjiyografi bulguları açısından lezyonlar klasik, baskın klasik, minimal klasik veya gizli olarak sınıflandırılırken, yerleşim açısından ise ektrafoveal, juktafoveal ve subfoveal olarak ayrılmaktadır.³

Bir kısım subfoveal lezyonların tedavisinde standart tedavi fotodinamik tedavi (FDT) olmakla birlikte, baskın klasik lezyonlarda orta düzeyde görme azalmasını önlemede plaseboya üstün gibi gözükse de görme artışı sağlama şansı düşüktür.⁴⁻⁶

Bununla birlikte laser fotokoagülasyon ve FDT, mevcut neovaskülarizasyonu tahrip etmeyi amaçlamakta olup patofizyolojiye yönelik değildir. Ayrıca YBMD'nin patofizyolojisinde, yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı bilgisine dayanarak anjiogenezi engelleme fikri ortaya atılmıştır.⁶ Bu düşünce ile anjiogenezi engelleyen farmakolojik ajanlardan steroidler, steroid deriveleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu tür Anti-VEGF ilaçlardan; pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumab koroid neovaskülarizasyonlu YBMD hastalarında intravitreal yolla uygulanmaktadır.⁷ Bevacizumab (Avastin/Altuzan, Genentech) nonspesifik VEGF inhibitörüdür. Bevacizumab, rekombinant hümanize edilmiş monoklonal Ig G1 antikorudur.⁸

Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi giderek yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir.^{9,10} Diğer intravitreal anti-VEGF ilaçlara göre hem daha ucuz hem de daha uzun etki süresinin olması hem de lokal ya da sistemik toksik etkilerinin gözlenmemesi İVB tedavisinin en önemli avantajıdır.^{11,12} Farklı çalışmalarda İVB tedavisi, FDT.¹³ ve intravitreal steroid enjeksiyonu.¹⁴ ile kombine edilerek uygulanmış ve YBMD tedavisinde kombinasyon tedavilerinin de başarılı olduğu gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize Haziran 2005-Ocak 2008 tarihleri arasında YBMD'na bağlı KNV teşhisi konularak tedavi uygulanan 88 hastanın 109 gözü retrospektif olarak incelendi. Görme azalması nedeni ile başvuran, yapılan oftalmolojik muayenesinde KNV saptanan, OKT ve FA tetkikleriyle de tanısı desteklenen YBMD'lı hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya 50 yaş üstü, primer, lezyon tipinden bağımsız olarak neovasküler tip YBMD tanısı almış, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) >20/200 olan hastalar dâhil edildi. Olgular FA'deki boyanma paternine (lezyon tipine) göre sınıflandırıldı.

Olgulardan takip süresi 12 aydan kısa olanlar ve pigment epitel dekolmanı tespit edilen olgular çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma 3 gruptan oluşmaktadır. 1. grubu sadece FDT uygulanmış olan gözler oluştururken, 2. grubu sadece İVB uygulanmış gözler oluşturmakta ve 3. grubu ise FDT ile kombine olarak İVB tedavisi uygulanan gözler oluşturmaktadır.

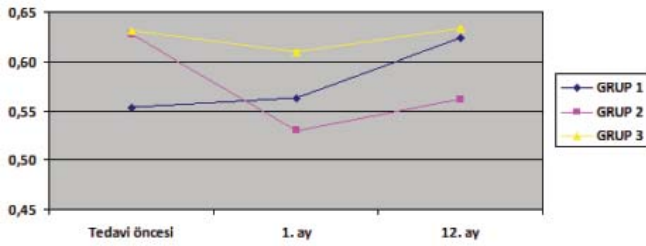
YBMD dışındaki subfoveal KNV'lar çalışma dışında tutuldu. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. aylardaki takiplerinde EİDGK'leri, fundus muayeneleri yapıldı. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) eşelinde en az 2 sıralık fark, görme keskinliğinde artma veya azalma olarak değerlendirildi. OKT, FA'leri, takip süresi boyunca nüks sıklığı (remisyon-da kalma süresi) ve tedavi tekrar sayıları retrospektif olarak incelendi.

Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) eşelinde en az iki sıra EİDGK'nde azalma, OKT'de subretinal, intraretinal sıvı ve seröz pigment epitel dekolmanı varlığı, FA'de (membran sızıntısı değerlendirilirken, TAP çalışması sızıntı sınıflandırması kullanıldı) başlangıç lezyonunun sınırlarını taşan sızıntı varlığı ve %50'den fazla sızıntı olması tekrar tedavi ihtiyacı olarak değerlendirildi. EİDGK'nde artma veya değişiklik olmaması, OKT'de intraretinal ve subretinal sıvının olmaması, FA'de membran sızıntısının iyice azalmış olması veya skar boyanması başarı olarak kabul edildi.

Takiplerde yukarıdaki kriterler ışığında aktivasyon saptanması durumunda 5-6 hafta ara ile tekrarlayan enjeksiyonlar yapılmıştır. FDT uygulanan olgularda ise aktivasyon durumunda 3 ay aralıklarla tekrarlayan tedavi uygulandı. Görme keskinliğinin korunması veya artması ile birlikte ince, düz fibröz skar oluşması tedavinin istenilen sonucuydu.

FDT ile birlikte İVB enjeksiyonu uygulanan hastalarda, İVB enjeksiyonu, FDT'den sonraki bir hafta içinde yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, değişkenlere ilişkin gruplar arası karşılaştırmalarda student's t testi kullanıldı, ayrıca grup içinde görme keskinliğinde zaman içindeki değişimler incelenirken paired t-testi kullanılarak yapıldı. İki deneme grubun kar-



Grafik 1: Gruplara göre EİDGK değerlerinin (logMAR) tedavi öncesi ve sonrası değişimleri.

şılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Post Hoc testlerinden Tukey testi uygulandı. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

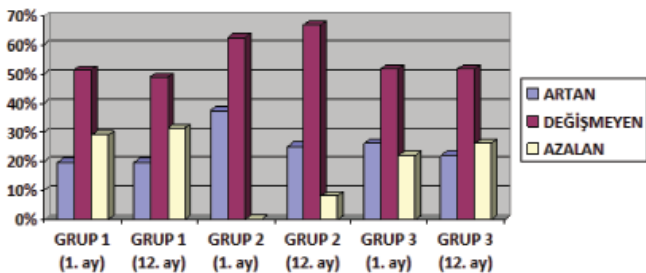
BULGULAR

Çalışmaya 88 hastanın toplam 109 gözü dâhil edildi. Hastaların 47'i kadın, 41'i erkek idi. 1. grupta 34 hastanın 41 gözü, 2. grupta 25 hastanın 32 gözü, 3. grupta ise 29 hastanın 36 gözü incelendi. Hastaların yaş ortalaması 69.65 ± 7.98 (57-88) idi. Gruplar arasında, lezyon tiplerine göre bakıldığında kendi aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı izlenmiştir ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi EİDGK, 1. grupta 0.67 ± 0.23 logMAR, 2. grupta 0.73 ± 0.21 logMAR, 3. grupta ise 0.75 ± 0.19 logMAR olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Gruplar tedaviye verdikleri yanıt açısından kendi içinde değerlendirildiğinde; FDT gurubunda 1. ay ve 12. aydaki ortalama EİDGK tedavi öncesine göre düşük bulunurken, İVB gurubunda ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Kombine tedavi gurubunda ortalama EİDGK, 1. ayda tedavi öncesine göre yüksek bulunurken, 12. ayda ise tedavi öncesi seviyesine tekrar gerilemiş olduğu izlenmiştir.

Ortalama EİDGK'de ETRS eşelindeki değişikliklere göre gruplara bakıldığında ise; FDT gurubunda 1. ayda ortalama 0.04 sıra, 12 ayda ise 0.63 sıra tedavi öncesine göre gerileme olduğu izlendi. İVB gurubunda 1. ayda ortalama 1.04 sıra, 12. ayda ise 0.66 sıra artış tespit edilmiştir. Kombine tedavi gurubunda ise 1. ayda 0.29



Grafik 2: Tüm gruplarda tedavi sonrası 1. ay ve 12. ayda, tedavi öncesine kıyasla logMAR eşelinde 2 sıra ve daha fazla görme değişikliği olan veya değişiklik izlenmeyen olguların dağılımı.

sıra, 12. ayda ortalama 0.04 sıra görme keskinliğinde artış olduğu izlenmiştir. Ancak görme keskinliğindeki bu değişiklikler, FDT gurubunda sadece 12. ay ($p < 0.05$); İVB gurubunda ise 1. ay ve 12. ayda ($p < 0.05$, $p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (Grafik 1).

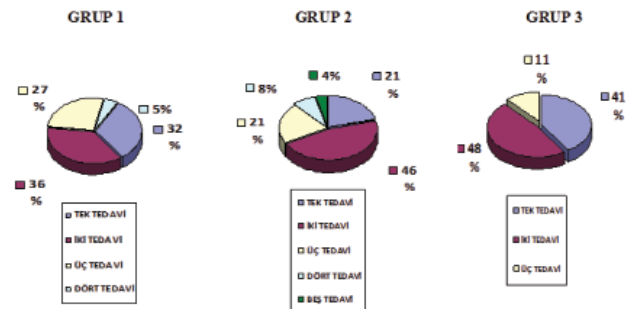
Görme keskinliğindeki değişikliklerin, olgu sayısına göre dağılımına bakıldığında ve grupları kendi aralarında kıyasladığımızda; İVB gurubunda 1. ayda EİDGK'de artış tespit edilen olgu sayısı diğer 2 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca İVB gurubunda, 1. ayda EİDGK'de azalma olan olgu sayısı diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.05$). Yine İVB gurubunda, EİDGK değişmemiş olarak tespit edilen olgu sayısı 1. ay ve 12. ayda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$), (Grafik 2).

Bu değerlere oransal olarak bakıldığında ise 12 ay sonunda; FDT gurubunda olguların %19.5'da EİDGK'nde artma, %31.5'inde azalma olurken büyük oranda (%51) görme keskinliğinin korunduğu izlenmiştir.

İVB gurubunda olguların %25'inde EİDGK'nde artma, %8'inde azalma ve %67'sinde ise EİDGK'nin korunmuş olduğu izlenirken, kombine tedavi gurubunda ise olguların %22'sinde EİDGK'nde artma, %26'sında azalma ve %52'sinde de EİDGK'nin korunduğu izlenmiştir.

Ortalama tedavi sayısı gruplara göre irdelendiğinde, ortalama tedavi sayısı; 1. grupta 2.05 ± 0.89 (1-4) FDT, 2. grupta 2.29 ± 1.04 (1-5) İVB enjeksiyonu, 3. grupta ise 1.74 ± 0.71 (1-3) FDT+İVB enjeksiyonu olarak hesaplandı. İntravitreal bevacizumab gurubunda uygulanan tedavi sayısı, kombine tedavi gurubunda uygulanan tedavi sayısına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ($p < 0.05$).

Olgulara uygulanan, tekrarlayan tedavi sayılarının gruplara göre dağılımına bakıldığında; kombine tedavi gurubunda uygulanan tek tedavi sayısının, İVB grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Yine kombine tedavi gurubunda yapılan üç kez tedavi uygulanan olgu sayısı, FDT gurubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir ($p < 0.05$).



Grafik 3: Olgulara uygulanan tekrarlayan tedavi sayılarının gruplara göre dağılımı.

Ayrıca çalışmamızda, ortalama remisyonunda kalma sürelerine göre gruplara bakıldığında; FDT grubunda 6.95 ± 3.04 ay, İVB grubunda 6.06 ± 3.32 ay, kombine tedavi grubunda 7.94 ± 3.48 ay olarak tespit edildi. Bu fark sadece İVB grubu ile kombine tedavi grubu arasında anlamlı idi ($p < 0.05$).

Komplikasyon olarak sadece İVB uygulanan gruptaki bir olgumuzda akut endoftalmi gelişmiş olup pars plana vitrektomi ve intravitreal antibiyotik tedavisi sonrası hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Ayrıca sadece FDT uyguladığımız bir hastada tedavi sonrası 1. haftada subretinal ve vitreus içi hemoraji gelişen hastaya pnömatik retinopeksi yapılmış olup hastanın takiplerinde görme kaybı olmadığı izlenmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde neovasküler YBMD'de uygulanan alternatif tedavi çeşitleri artmış olup, subfoveal KNV'lerde konvansiyonel tedavi olan FDT artık yerini yeni tedavi yöntemlerine bırakmaktadır. Bizde çalışmamızda bu tedavi yöntemlerinin sonuçlarını inceledik.

Yaşa bağlı makula dejeneresansına bağlı KNV'de verteporfin kullanılarak FDT uygulanması Nisan 2000 tarihinde FDA onayı alarak uygulamaya girmiştir. Yaşa bağlı makula dejeneresansı ve YBMD-dışı KNV'lerde etkinliği bir çok çalışmada kanıtlanmıştır.²⁶⁻³⁰

Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) çalışmasında 50 yaşın üzerinde YBMD sonucu yeni ya da nüks subfoveal KNV bulunan hastalar dahil edilmiştir. Toplam takip süresi 24 ay olan bu çalışmada, çalışma süresinde ortalama tedavi sayısı FDT grubunda 5.6, plasebo grubunda 6.5'dir. Fotodinamik tedavi grubunda birinci yıl içinde ortalama tedavi sayısı 3.4 iken, ikinci yılda bu rakamın 2.2'ye gerilediği vurgulanması gereken önemli bir bulgudur.¹⁵

Bizim çalışmamız daha önce tedavi almamış hastalardan oluşmakta idi. 12 aylık takip sonrası FDT grubunda 2.05 ± 0.89 (1-4) FDT ortalama tedavi sayısı olarak bulunurken, bevacizumab grubunda 2.29 ± 1.04 (1-5) İVB enjeksiyonu ve kombine tedavi grubunda ise 1.74 ± 0.71 (1-3) FDT+İVB enjeksiyonu olduğu izlenmiştir.

Bevacizumab için küçük, az sayıda kontrol grubu bulunmayan, standardize olmayan klinik çalışmalar mevcuttur. İntravitreal enjeksiyon 1-3 mg doz aralığında, genellikle 1.25 mg/0.05 ml olarak 4-6 hafta aralarla periyodik olarak veya gerektiği sıklıkta kullanılır. Bir grup araştırmacı, enjeksiyonları KNV'ye eşlik eden sıvı kaybına kadar uygulayıp izlemeyi ve eğer sıvı yeniden oluşursa enjeksiyonları tekrarlamayı önerirken, diğer bazı yazarlar sıvı çekilse de ilk 3 enjeksiyonu 4-6 hafta aralarla yükleme dozu şeklinde verip gerekirse yeniden tedaviyi önermektedir. Tedavinin etkinliğini arttırmak ve enjeksiyon sıklığını azaltmak için FDT ile kombine edilebilmektedir.^{10,16,19,20}

Spaide ve ark. büyük ve gizli KNV ve minimal klasik lezyonlarda ya da daha önce diğer tedavilerle başarılı olunamayan 266 göze 1'er ay ara ile 3 kez 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. 3 ay sonunda olguların %38.3'ünde görme artışı, %4.7'sinde azalma saptarken, santral fovea kalınlığında da anlamlı azalma gözlemlenmiştir.¹⁰

Bashur, FDT uygulamaları kriterleri dışında olan veya FDT ile başarı sağlanamayan 17 olguya 1'er ay ara ile 3 kez 2.5 mg bevacizumab enjekte ederek 3 ay izlemiştir. Bu çalışmada görme artışı %88, sıvı emilimi ise %76 olarak bildirilmiştir.²⁰

Pegaptanib'in Faz III çalışması olan VISION'ın (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) 2 yıllık sonuçları mevcuttur. Lezyon tipi ve büyüklüğüne bakılmaksızın tüm anjiografik alt lezyon grupları çalışmaya alınmıştır. 0.3 mg pegaptanib yapılan hastaların %70'inde görme keskinliğinde en az 3 sıralık kayıp görülmüştür.²¹ Bizim çalışmamızda monoterapi yapılan İVB grubunda (grup 2), olguların sadece %8'inde en az 2 sıralık kayıp olduğu izlenmiştir.

Deneyisel çalışmalar FDT'den hemen sonra başlayan damar tıkanması ve bunun sonucunda oluşan yaygın RPE iskemisi ve oksidatif stres ile enflamatuar bir süreç gelişmektedir. Enflamasyon ile RPE'den VEGF ve diğer enflamatuar mediatörlerin salınımı arttığından kan retina bariyeri bozulmaktadır, bu da FDT sonrası erken dönemde retina içi ve retina altı sıvı artışıyla açıklanmaktadır. Fotodinamik tedavinin seçici endotel hasarı ve neovasküler yapıdaki damar oklüzyonu hastalığın altta yatan anjiyojenik stimulusunu ortadan kaldırmaktadır. Subfoveal KNV'in patofizyolojisini inceleyen çalışmalarda enflamatuar ve oksidatif olayların rol aldığı ve bu olaylar sonucunda anjiyojenik faktörlerin artıp anti-anjiyojenik faktörlerin azaldığı gösterilmiştir.²²⁻²⁴ Bu nedenle günümüzde, anti-enflamatuar ve anti-anjiyojenik etkileri olan değişik ilaçların FDT ile kombinasyonu gündeme gelmiştir.

Kombine tedaviler, zor olgular ya da monoterapilerdeki başarısızlıklar için uygulanabilirlerse de günümüzde başlı başına bir tedavi protokolü olarak da önerilmektedir. Kombine tedavinin amacı, hem lezyona hem de anjiyojenik siklusa aynı anda etki ederek tedavinin etkinliğini arttırmak ve bir monoterapideki başarıyı yakalamak için gereken tedavi sıklığı ve sayısını azaltmaktır.

Fotodinamik tedavi ile birlikte 1.25 mg İVB enjeksiyon tedavisinin, tek başına FDT ve tek başına 1.25 mg İVB ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, tek doz kombinasyon tedavisinin tek doz FDT veya İVB'ye göre hem daha iyi klinik düzelme sağladığı hem de bu düzelenin 3 ay sürdüğü gösterilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda ise ortalama remisyonunda kalma süresi gruplara göre; FDT grubunda 6.95 ± 3.04 ay, İVB grubunda 6.06 ± 3.32 ay, kombine tedavi grubunda 7.94 ± 3.48 ay olarak tespit edildi.

Dhalla, disk alanından küçük, önceden tedavi edilmiş baskın klasik veya gizli KNV'li 24 olguya 3'er ay ara ile FDT ve 1.25 mg bevacizumab enjekte etmiştir. Kombine tedavi 15 göze 1 kez, 8 göze 2 kez, 1 göze 3 kez yapılmış ve hastalar 7 ay izlendikten sonra görmenin %67 gözde 2 sıra arttığı ve tüm KNV'lerin inaktif olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Çalışmamızda ise 12 aylık takip sonunda bu oran kombine tedavi grubunda %41 olarak tespit edilirken sadece FDT uygulanan grupta %32 ve sadece İVB uygulanan grupta %21 olduğu izlenmiştir.

Ranibizumab ile yapılan FOCUS (The Phase II Rhu-Fab V2 Ocular treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate Safety) çalışmasında standart FDT'yi takiben 1 hafta sonra 0.5 mg ranibizumab verilmiş, 12. ay sonunda tek başına FDT ile kıyaslandığında görme keskinliğinde stabilizasyon kombine tedavide %90 iken yalnız FDT yapılanlarda %68 olarak bulunmuştur. Kombinasyon tedavisinde ortalama %24'ünde 3 sıralık görme keskinliği artışı olurken, FDT monoterapisinde bu oran %5 düzeyinde kalmıştır. Fotodinamik tedavi gereksinimi monoterapi ile 3.4 iken kombinasyon tedavisinde ise 2.4'e düşmüştür.²⁵ Çalışmamızda 12 ay sonunda, sadece FDT yapılan grupta görme keskinliğinde stabilizasyon %70.5 oranında iken kombine tedavi grubunda ise %74 idi. Ayrıca kombine tedavi grubunda, en az 2 sıralık görme keskinliği artışı olan olguların oranı %22 iken FDT grubunda ise %19.5 idi. Fotodinamik tedavi gereksinimi, FDT grubunda $2.05 \pm 0.89^{1-4}$ iken, kombine tedavi grubunda ise $1.74 \pm 0.71^{1-3}$ olduğu izlenmiştir.

Fotodinamik tedavi ile intravitreal steroidlerin kombine edildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan FDT ile FDT ve İVTA kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, 12 ay sonunda kombinasyon grubunda sıra kaybının istatistiksel olarak daha az olduğu, ancak uygulanan tedavi sayısı açısından fark olmadığı gösterilmiştir.¹⁷ Ancak Spaide ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, kombinasyon tedavisinin, tek başına FDT ile ilgili bildirilmiş yayınlara göre çok daha az tedavi tekrarı gerektirdiği gösterilmiştir.¹⁸

Fotodinamik tedavi, İVB ve intravitreal deksametazonun birlikte kullanıldığı bir çalışmada ise 10 aylık takip süresi sonunda hastaların büyük çoğunluğunda tek bir tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavisi yapılan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında, tedavi sonuçları ve uygulanan tedavi sayısı açısından tek başına 2.5 mg İVB tedavisine göre ortalama tedavi sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülürken buna karşılık İVB grubunda görme keskinliğinin artması ve korunması yönünden FDT grubuna göre anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) çalışmasının 24 aylık sonuçlarına bakıldığında verteporfin grubunun %32'sinde EİDGK artışı ya da azalışı bir sıranın altında olmuştur.

Aynı oran plasebo grubunda %18 idi. Üç sıranın üzerinde görme artışı FDT grubunda sadece %9 iken aynı oran plasebo grubunda %4'dü. Orta derecede görme kaybı verteporfin grubunda %47, plasebo grubunda %62 idi ($p < 0.001$).¹⁵

Bizim çalışmamızda 12 ay sonunda; FDT grubunda olguların %19.5'de EİDGK'nde artma, %31.5'inde azalma olurken büyük oranda (%51) görme keskinliğinin korunduğu izlenmiştir. İVB grubunda olguların %25'inde EİDGK'nde artma, %8'inde azalma ve %67'sinde ise EİDGK'nin korunmuş olduğu izlenirken, kombine tedavi grubunda ise olguların %22'sinde EİDGK'nde artma, %26'sında azalma ve %52'sinde de EİDGK'nin korunduğu izlenmiştir. Ortalama EİDGK'ndeki değişmeye bakıldığında ise; FDT grubunda 12 ay sonunda 0.63 sıra azalma olurken, İVB grubunda ortalama 0.66 sıra artış tespit edilmiş ve kombine tedavi grubunda ise ortalama 0.04 sıra artış olduğu izlenmiştir.

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.

İntravitreal anti-VEGF tedavisinin ve FDT ile kombine uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavisinin, görme keskinliği giderek azalan, neovasküler YBMD'li hastalarda görmenin korunmasında etkili bir tedavi yöntemleri olduğu görülmüştür.

Retrospektif çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonucuna göre bevacizumab tedavisinde sabit doz aralığı uygulamasından çok aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanması daha doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu yaklaşım ile uygulanan tedavi sayısı ve dolayısıyla oluşabilecek komplikasyonlar da azalacaktır.

Kombine tedavinin görme keskinliğinin korunması açısından daha etkili olduğu görülmüş olup bunun nedeni olarak intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası lezyon boyutlarının küçülmesi sonrası FDT sonucu gelebilecek olan skarın daha küçük olmasına bağlanmıştır.

Ayrıca YBMD zemininde gelişen KNV olgularında kombine tedavinin erken dönemde İVB monoterapisine göre nüks sıklığı ve FDT monoterapisine göre de görme keskinliğinin korunması açısından daha etkili ve güvenilir olması nedeniyle daha avantajlı olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Young RW.: Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 1987;31:291-306.
2. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:367-374.
3. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1253-1268.
4. 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;120:1307-1314.
5. 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 (VIP) report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-560.
6. Ng EW, Adamis AP: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-368.
7. VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two year results of the two prospective multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113:1001-1006.
8. Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc., September 2006.
9. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, et al.: Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27:432-438.
10. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:383-390.
11. Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al.: Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina.* 2006;26:882-888.
12. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al.: Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006;26:262-269.
13. Lazic R, Gabric N.: Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114:1179-1185.
14. 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.
15. 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 trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
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. Chan WM, Lai TY, 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.
18. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2003;110:1517-1525.
19. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): Results of a phase I dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4569-4578.
20. Bashur ZF, Bazarbachi A, Schakal A.: Intravitreal bevacizumab for the management of neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1-9.
21. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E, et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl Med.* 2004;351:2805-2816.
22. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U.: Verteporfin therapy and triamcinolone acetate: convergent modes of action for treatment of neovascular age related macular degeneration. *Eur J Ophthalmology.* 2006;16:824-834.
23. Michels S, Schmidt-Erfurth U.: Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Visc Sci.* 2003;44:2147-2154.
24. Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard 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 Visc Sci.* 2003;44:4473-4480.
25. Heier JS, Bayer DS, Ciulle TA, et al.: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin.* 2006;124:1532-1542.
26. Karaçorlu S, Özdemir H, Karaçorlu M.: Patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olgularında fotodinamik tedavi. *T Off Gaz.* 2002;32:769-774.
27. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H.: Klasik koroid neovaskülarizasyonlu ve gizli koroid neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularındaki fotodinamik tedavi uygulamasının 12 aylık takip sonuçları. *Ret-Vit.* 2003;11:13-18.
28. Yetik H, Müftüoğlu G, Akar S, ve ark.: Oküler fotodinamik tedavi 24 aylık sonuçlarımız. *Ret-Vit.* 2005;13:173-178.
29. Akar S.: Koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde fotodinamik tedavi. *Ret-Vit.* 2005;13:9-12.
30. Menteş J.: Fotodinamik tedavi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri.* 2006;2:30-37.