T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR BERRAK URGANCIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA 2007

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berati Hasanreisoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Şengül Özdek'e, birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum tüm arkadaşlarıma ve desteklerinden dolayı eşime teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. GİRİŞ.....5

II. GENEL BİLGİLER.....9

III. GEREÇ VE YÖNTEM.....31

IV. BULGULAR.....36

V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....44

VI. ÖZET.....51

VII. KAYNAKLAR.....53

KISALTMALAR

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

KNV: Koroidal neovaskülarizasyon

FFA: Fundus flöresein anjiografi

FDT: Fotodinamik tedavi

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

FDA: Amerikan besin ve ilaç idaresi

İVB: İntravitreal bevacizumab

RPE: Retina pigment epiteli

FAZ: Foveal avasküler zon

PEDF: Pigment epitel kaynaklı faktör

OCT: Optik koherens tomografi

İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid

TTT: Transpupiller termoterapi

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ICGA: İndosiyanin yeşil anjiografi

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzerinde santral görme kaybının ve körlüğün en yaygın sebebidir (17, 19, 87). YBMD neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya neovasküler) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler olmayan YBMD, druzen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ile karakterize iken neovasküler YBMD koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanan retina altında yeni damar oluşumlarından meydana gelmektedir. Neovasküler YBMD tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte yasal körlüklerin %80'inden sorumludur (14,52). KNV'nin yerleşimi, büyüklüğü ve fundus flöresein anjiografideki (FFA) karakteristikleri prognoz ve tedavi alternatifleri açısından son derece önemlidir. FFA bulguları açısından lezyonlar klasik, baskın klasik, minimal klasik veya gizli olarak sınıflandırılırken, yerleşim açısından ise ekstrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal olarak ayrılmaktadır (97,149). Bu şema KNV'de standart tedavi seçenekleri olan argon laser fotokoagülasyon ve verteporfirinli fotodinamik tedavi (FDT) için temel oluşturmaktadır.

Neovasküler YBMD'de lezyon yerleşimi ekstrafoveal ve jukstafoveal olduğunda standart tedavi yöntemi termal laser fotokoagülasyondur. Laser fotokoagülasyon, var olan lezyonun yerleşimine ve boyutuna göre değişmekle birlikte hastaların yaklaşık %15'inde etkili bir yöntemdir (94-96, 98). Ancak argon laser fotokoagülasyon, en sık rastlanan lezyon tipi olan subfoveal lezyonlarda uygulandığında geri dönüşsüz fotoreseptör hasarına neden olarak santral skotom ile sonuçlanabilmektedir (96).

Günümüzde bazı subfoveal lezyonların tedavisinde standart tedavi FDT olmakla birlikte, baskın klasik lezyonlarda orta düzeyde görme azalmasını önlemede plaseboya üstün gibi gözükse de görme artışı sağlama şansı düşüktür (106, 150-152, 155).

Bununla birlikte laser fotokoagülasyon ve FDT, mevcut neovaskülarizasyonu tahrip etmeyi amaçlamakta olup patofizyolojiye yönelik değildir. Son dönemlerde YBMD'nin patofizyolojisinde yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı bilgisine dayanarak anjiogenezi bloke etme fikri ortaya atılmıştır (113). Bu düşünce ile anjiogenezi bloke eden farmakolojik ajanlardan steroidler, steroid deriveleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Anti-VEGF ilaçlardan pegaptanib ve ranibizumab koroidal neovaskülarizasyonlu YBMD hastalarında intravitreal yolla uygulanmaktadır. Pegaptanib sodyum'un (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals) tüm neovasküler YBMD tiplerinde kullanımı onaylanmış olup, bununla birlikte tedavi alan hastalarda görme kaybı devam edebilmektedir (61, 154). Bevacizumab (Avastin/Altuzan, Genentech) ve ranibizumab (Lucentis, Genentech) ise nonspesifik VEGF inhibitörleridir. Bevacizumab, rekombinant hümanize edilmiş monoklonal Ig G1 antikorudur, ranibizumab ise bevacizumabın Fab kısmıdır. 2006 yılında YBMD'nun tüm alt tiplerinde uygulanmak için Amerikan besin ve ilaç idaresi (FDA) onayı alan ranibizumab, bevacizumabın yaklaşık olarak üçte biri büyüklüğündedir (48'e 149 kilodalton) ve daha kısa sistemik yarı ömürlüdür (4 saate 20 saat) (116,117). Teorik olarak intravitreal enjeksiyondan sonra retinaya daha iyi penetre olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar ranibizumabın VEGF bağlama afinitesi daha yüksek olsa da bevacizumab 2 kat fazla VEGF bağlayabilmektedir (29, 50, 116, 117). Ancak iki ilaç arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların kliniğe

yansıması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda, ranibizumab'ın aylık uygulanan enjeksiyonlarla her tip lezyonda 24 ay sonunda belirgin derecede görme artışı sağladığı gösterilmiştir (23, 124).

Ülkemizde Altuzan adı ile ruhsatlandırılmış olan bevacizumab kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmakta iken (111) neovasküler YBMD hastalarında intravenöz kullanımının olumlu sonuçları ile gündeme gelmiştir (103). Ancak antianjiogenik ilaçların sistemik kullanımının yan etki görülme riski taşıması nedeniyle ilacın intravitreal enjeksiyonlar şeklinde kullanılması fikri ortaya atılmıştır. İntravitreal verilen dozun sistemik doza göre çok daha az olması ve ilacın maliyetinin diğer anti-VEGF tedavilerle kıyaslandığında çok düşük olması bevacizumabın göz içi uygulanması için destek oluşturmaktadır. İntravitreal pegaptanib enjeksiyonu da dahil olmak üzere uygulanan tüm tedavi seçeneklerine rağmen neovasküler lezyonda büyüme görülen ve görme kaybı devam eden bir hastaya tek doz intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi verilmiş ve sonuçlar sistemik bevacizumab ve intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarıyla benzer bulunmuştur (126). Bu çalışmaların olumlu sonuçlarının bildirilmesi ile tüm dünyada YBMD'nin tedavisinde İVB tedavisi kullanılmaya başlanmış ve tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (1, 3, 5, 8, 11, 28, 46, 48, 58, 60, 79, 81, 90, 107, 122, 138, 159). Aynı şekilde patofizyolojisinde yine VEGF'in suçlandığı, retinal iskemi ve neovaskülarizasyon ile seyreden, laser tedavisine yanıtsız diabetik retinopati (66, 100, 137) ve retina ven tıkanıklıklarında (4, 76, 119, 125), neovasküler glokomun tedavisinde (9, 74), patolojik myopi (71,157), üveit (36) ve hatta gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin en önemli nedeni olan prematürite retinopatisinin tedavisinde (31, 148) İVB enjeksiyonu kullanım alanı bulmuştur. 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 (49, 54, 135). Farklı çalışmalarda İVB tedavisi FDT (42, 91) ve intravitreal steroid enjeksiyonu (7) ile kombine edilerek uygulanmış ve YBMD tedavisinde kombinasyon tedavilerinin de başarılı olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada koroidal neovaskülarizasyonlu YBMD hastalarında intravitreal bevacizumab uygulamasının hem ilk tedavi seçeneği hem de FDT'ye yanıt vermeyen olgularda son çare tedavi seçeneği olarak etkinliğinin araştırılmasına ek olarak FDT ile kombine edilmiş intravitreal bevacizumab tedavisinin sonuçlarının belirlenmesi planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere 50 yaş üstü geri dönüşü olmayan santral görme kaybının en sık nedenidir (17, 19, 87). Prevalansı yaşla birlikte artmakla birlikte 55-64 yaş arası %14.4, 65-74 yaş arası %19.4, 74 yaş üzerinde %28 olarak saptanmıştır (84). Klinik olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır; neovasküler olmayan (kuru veya atrofik), ve neovasküler (yaş veya neovasküler) form. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD druzen ve retina pigment epiteli (RPE) anomalilerini, geç YBMD ise jeografik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir. Lezyonların %90'ını neovasküler olmayan form, %10'luk kısmını ise neovasküler form oluşturmaktadır. Geri dönüşü olmayan görme kayıplarının %90 sebebini neovasküler form oluşturmaktadır (14, 52).

Neovasküler olmayan formun karakteristik bulgusu olan druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birinkintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman maküla dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir,

kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmiş retina pigment epiteli veya jeografik atrofi alanları ortaya çıkabilir (21).

Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Sert druzen, fundoskopik olarak çapı 63µm'dan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir (62, 85).

Yumuşak druzen 63µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğiliminde olup 1000µm üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanır. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminer veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, KNV gelişmesi açısından büyük risk taşır. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (21, 85).

Neovasküler olmayan YBMD'nin druzen dışındaki diğer bulguları ise RPE değişiklikleridir. Bunlar fokal hiperpigmentasyon, jeografik ve jeografik olmayan atrofilerdir.

YBMD'de maküler neovaskülarizasyon genellikle retina altındaki koroidal dolaşımdan ortaya çıkmaktadır ve koroidal neovaskülarizasyon olarak adlandırılmaktadır. Neovaskülarizasyonun intraretinal komponentinin olduğu alt grup lezyon tipini tanımlarken ise retinal anjiomatöz proliferasyon terimi kullanılmaktadır (72, 158).

Klinikte KNV santral seröz retina dekolmanı, retina ödemi, sert eksuda, pigment epitel dekolmanı, retina veya RPE altı hemorajiler ve fibrozis şeklinde kendini gösterebilir. Tarihsel olarak KNV terimi YBMD'ye sekonder tüm maküler neovaskülarizasyon formlarını tarif etmek için kullanılmıştır. Ancak neovasküler lezyonlar, özellikle uygulanacak tedavide belirleyici olduğu için flöresein anjiografi ve indosiyanin yeşil anjiografi (ICGA) yardımı ile çeşitli tiplere ayrılmaktadır (63, 149). En sık kullanılan sınıflandırma şeması, lezyonların flöresein anjiografiye göre klasik, baskın klasik, minimal klasik ve gizli olarak ayrıldığı şemadır.

Klasik tip KNV, anjiografinin erken döneminde dantel tarzında boyanma gösteren keskin sınırlı membran varlığı ile karakterizedir. Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik tip lezyonun yüzdesine göre eğer klasik bileşen %0 ile %50 arasında ise minimal klasik, eğer en az %50 oranında ise baskın klasik olarak adlandırılır. Gizli KNV ise anjiografide geç dönemde sızdırma paterni gösteren, belirsiz sınırlara sahip membran ile karakterizedir. Neovasküler lezyon aynı zamanda, foveal avasküler zon (FAZ) ile olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır. FAZ merkezine 200µm den uzak olan ekstrafoveal KNV, FAZ merkezini tutan subfoveal KNV, FAZ merkezine 200µm den yakın olan ancak merkezi tutmayan jukstafoveal KNV olmak üzere üç tiptir (52, 149).

Ciddi sosyal ve ekonomik bir sorun olan YBMD'de yaşam kalitesi oldukça düşmektedir. YBMD'li hastalarda majör depresyon belirtileri %33 olarak belirlenmiştir (13, 22).

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmış faktörler, ırk, yaş, aile hikayesi, hipertansiyon ve sigara içimidir (86). Güneşe maruziyet ve elastik doku dejenerasyonu da YBMD ile ilişkili bulunmuştur ve KNV gelişimi için risk faktörüdür (16,143).

Antioksidanların ve çinko takviyesinin hastalığın ileri evrelere ilerlemesini önlediği (2), balık tüketilmesinin ise hem hastalığın ortaya çıkışını hem de ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (30). Ek olarak kompleman aktivasyonu, enflamasyon, Sitomegalovirus ve Chlamydia Pneumonia kronik enfeksiyonları YBMD gelişiminde suçlanan faktörler arasındadır (78, 82, 105).

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNUN PATOGENEZİ

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensöryel retina altında ve içerisinde gelişmesi koroid neovaskülarizasyonu olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır.

Yeni damarların gelişmesi Bruch membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranındaki yaşla ilgili yarılmalar ve enflamatuar olaylara bağlanmaktadır. VEGF de dahil olmak üzere birçok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir. Anjiogenetik ve antianjiogenetik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır. KNV'ye ait besleyici damar Bruch membranını gectiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Neovasküler lezyonların tamiri bağ dokusu ve RPE

proliferasyonu ile olmakta ve sonuçta fibrotik ve kısmen vaskülarize bir skar dokusu ile üzerindeki nörosensoryel retinanın dejenerasyonu gelişmektedir (17, 20, 130).

ANJİOGENEZ

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir (43). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (56, 77).

Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır ancak anjiogenez sürecinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, tahmini oküler histoplazmosis, dejeneratif myopi ve travmaya bağlı olabilir (38).

Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks ve hücresel komponentlerin kompleks etkileşimleri ile kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir (44).

Anjiogenezin ilk basamağı damarlarda dilatasyon ve permeabilite artışıdır. Çevredeki matriksin degradasyonu ile birlikte endotel hücreleri göç etmek ve tüpler oluşturmak

üzere aktifleşir ve çoğalırlar (35). Tomurcuklanan yeni damarların çevredeki diferansiye olmuş peri-endotel hücrelerinden ve matriksden destek aldığı düşünülmektedir. Takiben maturasyon ve yeniden şekillenme fazı ile birlikte yeni bir damar ağı oluşur. Endotel hücre göçü ve invazyonu ürokinaz tip plazminojen aktivatörü, matriks metalloproteinazları ve muhtemelen sistein proteinaz sistemlerinin ortak aktivitesini gerektirir (104). Proteaz genlerinin ekspresyonu sitokinler ve fibroblast büyüme faktörü ve VEGF-A gibi anjiogenik faktörlerle artarken proteolizis artışı bir taraftan pro-proteinazların aktive olmasıyla, diğer taraftan plazminojen aktivatörü inhibitörleri, metalloproteinaz doku inhibitörleri ve sistatinlerin downregülasyonu ile sağlanır. Aktive olmuş endotel hücreleri αυβ3 gibi integrinleri eksprese ederek yıkılmış olan matriks içinde yayılır ve daha sonra çoğalmaya başlar. Takiben yeni oluşmuş kapillerlerin endotel hücreleri yeni bazal membran sentezler. Yeni kapillerlerin sağlamlığını ise perisit ve düz kas hücrelerinin sağladığı düşünülmektedir (37). Bu süreç platelet kaynaklı büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir (70).

Çok aşamalı anjiogenez, pozitif ve negatif etkili birçok dinamik faktörün etkisi ile dengededir (Tablo I).

Tablo I: Anjiogenezde rol alan faktörler

Anjiogenez aktivatörleri	**Anjiogenez inhibitörleri**
•**VEGF** •Fibroblast büyüme faktörü-2 •İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 •Anjiopoetinler •Anjiotensin-2 •Nitrik oksit •Ekstraselüler proteinazlar•Matriks metalloproteinazlar•Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü •İntegrinler	•Pigment epitel kaynaklı faktör •Anjiostatin •Endostatin •Trombospondin-1 •Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri

VEGF

Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk olarak 1980'lerin başında deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısında izole edilmiştir (134). Molar cinsinden, vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk kez klonlandığı ve eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vitro endotelyal hücre büyüme stimülatörü ve in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir (146). Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olarak adlandırılmıştır.

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D kanserde anjiogenez ve lenfanjiogenezde araştırma konusudur. VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır (51).

VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir. VEGF165'in murindeki karşılığı VEGF164'dür. İzoformların heparine olan afiniteleri farklılık göstermekte olup heparine olan artmış afinite hücre yüzeyi ve bazal membranlardaki heparan sülfatla etkileşme

yeteneği anlamına gelir. VEGF121 heparin afinitesi en düşük olan dolayısıyla daha çok intraselüler yerleşim gösteren ve salındığında uzak mesafelere yayılabilen formdur. Heparin afinitesi en yüksek olan VEGF206 ve yine yüksek heparin afiniteli VEGF189 hücre yüzeyi ve bazal membranlarda depolanan formlardır. VEGF 165 izoformunun da heparin afinitesi düşüktür ve anjiogenezin güçlü bir aktivatörüdür (27, 118).

VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotelyal hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli mettalloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır (83).

Temelde parakrin etki ile endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm enflamatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflamatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür (153). Yeni elde edilen veriler enflamatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir (75). Tüm izoformlar içinde VEGF165 (164)'in en potent form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur. VEGF164 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde farelerde gerek VEGF164 gen eksikliği gerekse VEGF164 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir (75).

KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON VE VEGF

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (88) ve eksize edilen KNV membranlardaki

transdiferansiye olmuş RPE hücrelerinde gösterilmiştir (89, 93). YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (156). VEGF RPE hücrelerinin koryokapillarise bakan bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, RPE ve koriokapillaris arasında parakrin sinyal iletiminde ve koriokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar (47). Hipoksi durumundaysa bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillariste VEGF'nin de endotelde lökositlerin endotele adezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmiş olan Bruch membranı erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (15).

Ortaya atılan başka bir senaryoya göre SMD hastalarında Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillarise ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine yol açar. Bu şekilde Bruch membranından artıkların temizlenmesi azalacaktır. Bu feed-forward mekanizma hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle edecek ve KNV oluşumuna yol açacaktır (73, 120).

Hayvan modellerinde de VEGF'in KNV gelişimindeki önemi ortaya konmuştur. Yapılan iki deneysel çalışmada, RPE'de VEGF-A üretiminin indüklenmesinin KNV gelişimi için yeterli olduğu gösterilmiştir (38, 142).

KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır

KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON VE ANTİANJİOGENİK AJANLAR

Squalamin

Squalamin anjiostatik özellikleri olan, intravenöz yolla uygulanan bir aminosteroldür. VEGF'i ve integrin ekspresyonunu inhibe ederek büyüme faktörünün endotel hücreleri üzerine etkisini durdurur. Ek olarak hücresel iskeleti de bozar. Bu etkiler sonucunda endotel hücreleri inaktifleşir ve apoptozise gider. Lezyon tipinden bağımsız KNV'li 40 gözde yapılan bir prospektif faz 2-3 çalışmada, 4 haftada bir olacak şekilde ilacın intravenöz uygulamasının, 4 y sonunda gözlerin %26'sında en az 3 sıra görme artışına neden olduğu, %74'ünde ise görmenin değişmediği gösterilmiştir (55). Squalaminin mevcut olan lezyona etki etmeden, yeni damar oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle lezyon tipine bağlı olarak, squalamin diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilebilir. Nitekim squalamin ve FDT kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (33) kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre görme keskinliği üzerine daha olumlu olduğu gösterilmiştir.

AdPEDF

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ilk kez 1989'da nöroprotektif ve nörotrofik bir faktör olarak tanımlanmış olup (25, 147), daha sonra anormal kan damarlarında regresyona neden olduğu gösterilmiştir (109). PEDF güçlü bir anjiogenezisin güçlü bir inhibitörüdür ve koroidal ve retinal neovasülarizasyonu önleyebilir. PEDF eksprese eden adenoviral vektörün perioküler enjeksiyonla verildiği bir preklinik çalışmada, intraoküler PEDF düzeylerinin belirgin şekilde arttığı ve KNV inhibisyonuna yol açtığı görülmüştür (57). PEDF'nin skleradan difüzyonu gösterilmiş olup bu vektörün göz içine verilmesiyle oluşabilecek potansiyel vektör aracılı toksisitelerden de uzaklaşılmış olunacaktır. Yine yapılan diğer çalışmalarda potansiyel toksik doz belirlenmiş olup bu dozun altında

intravitreal kullanımla neovasküler YBMD hasta grubunda faz 1 çalışması sonuçlarının olumlu olduğu bildirilmiştir (24).

Combretastatin A4 prodrug

Combretastatin A4 prodrug bir ön ilaç olup intravenöz uygulama sonrasında vücutta aktif forma dönüşerek immatür endotel hücreleri tarafından alınır, tubuline bağlanarak endotel hücresinin düz şeklini bozar, şekil değiştirmiş hücreler kapiller akımı tıkar. Yapılan bir preklinik çalışmada VEGF aracılı KNV oluşumunu engellediği saptanmıştır (112).

Celexocib

Celexocib selektif bir siklooksijenaz-2 enzim inhibitörü olup antiinflamatuar etkisinin yanında deneysel çalışmalarda anjionezisi inhibe edici etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (10). FDT ile kombine edilerek KNV'li hastaların tedavisinde etkilerinin karşılaştırıldığı faz 2 çalışması tamamlanmıştır.

ANTİ VEGF TEDAVİ MODALİTELERİ

Tüm bu bilgiler ışığında KNV tedavisinde çeşitli anti-VEGF tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Bunlar;

1 Selektif VEGF inhibitörü
   - Pegaptanib

2 PanVEGF inhibitörü antikor
   - Ranibizumab
   - Bevacizumab

3 Steroidler
   - Triamsinolon
   - Anekortav asetat

Pegaptanib Sodyum (Macugen)

Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals), intravitreal enjeksiyonu 2004'de FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF olup, insan gözündeki en önemli patolojik izoform olan VEGF165'i bağlayan bir RNA aptameridir. Aptamerler kimyasal olarak sentezlenen tek zincirli nükleik asit zincirleri olup üç boyutlu kompleks yapıları sayesinde küçük bir molekülden karmaşık bir proteine kadar geniş aralıktaki hedeflere, yüksek spesifite ve afinite ile bağlanmaktadırlar.

Pegaptanib, 28 bazlı bir oligonükleotid ve polietilen glikol kompleksinden oluşmaktadır. Yük ve üç boyutlu uyumu ile ekstraselüler VEGF165'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanarak VEGF reseptör stimülasyonunu engellemektedir (129).

Pegaptanib ile yapılmış olan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü, 1208 neovasküler YBMD hastasının dahil edildiği Faz 2/3 çalışması VISION'ın (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) sonuçları 2004 yılında açıklanmıştır (61). Tüm anjiografik lezyon tiplerinin dahil edildiği çalışmada 54 haftanın sonunda 1 yıl boyunca 6 haftada bir pegaptanib tedavisi alan grupta plaseboya göre ciddi görme kaybı (30 harf veya daha fazla) riskinin anlamlı olarak az olduğu (%10-%22) bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre 0.3mg pegaptanib sodyum neovasküler YBMD tedavisinde tüm anjiografik alttipler için kullanım onayı almıştır. Bununla birlikte pegaptanib tedavisine rağmen görme kaybının devam ettiği bildirilmektedir.

Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab 2006 yılında tüm neovasküler YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikor parçasıdır ve tüm VEGFA izoformlarını inhibe etmektedir (117). Faz 1-2 klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun

gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD'de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz 3 çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışması, çok merkezli, 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup, minimal klasik veya gizli lezyonları olan hastalar 24 aylık 0.3mg veya 0.5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. 24 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin, sadece ciddi görme kaybını önlemekle kalmayıp, görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak kazanç sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre ranibizumab tedavisi, pegaptanib tedavisine göre görme kazancı sağlama konusunda daha üstün görünmektedir (124).

Baskın klasik lezyonların tedavisinde kullanım için FDA onayı almış FDT ile aynı tip lezyonlarda ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration) çalışması da çok merkezli, çift kör bir çalışma olup, 1 yıllık sonuçlarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (23).

Bu çalışmaların sonucunda, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yan etki açısından güvenli bulunmakla birlikte, intraoküler enflamasyon sıklığı dikkat çekicidir. 0.5mg dozda daha belirgin olmak üzere, her iki dozda da iridosiklit, vitritis ve üveit gibi yan etkiler %10-15 oranında ortaya çıkmaktadır (23).

Bevacizumab (Avastin/Altuzan)

Bevacizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden humanize edilmiş total uzunlukta murin monoklonal antikorudur (154). Kanser tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk antianjiogenik ilaçtır. Metastatik kolorektal kanserlerde terminal döneme kadar iki haftada bir 5mg/kg dozda kullanılmaktadır (111). Uygulamalar sırasında en sık bildirilen yan etki hipertansiyondur. Tümör dokusunda oksijenizasyon ve besin yoksunluğuna yol açarak ve anormal damarlanma üzerinde geçici bir düzelme sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon ve ödemle giden oküler hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmüştür. Aynı özelliklere sahip ancak VEGF-A'nın sadece bir bölümünü bağlayan ranibizumabın da öncü molekülüdür (116, 154). Ranibizumabın KNV tedavisinde sağladığı başarılar bevacizumabın klinik kullanımı için cesaretlendirici olmuştur.

Bevacizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. 2004 yılında başlatılan SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışmasının sonuçlarına göre 24 hafta sonunda bevacizumabın sistemik kullanımı hem görme keskinliği, hem de anjiografi ve optik koherens tomografi (OCT) bulgularına göre etkili gibi gözükmektedir. Tek görülen yan etki antihipertansif ile kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon olarak bildirilmiştir (103).

Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hem de sistemik yan etkiler konusundaki çekinceleri ortadan kaldırabileceği konusunda araştırmacıları ümitlendirmiştir. İlk kez 2005 yılında sistemik uygulamanın 400'de 1'i olan 1-1.5 mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, önceki tedavilere

rağmen progresyon gösteren neovasküler YBMD'li bir olguda 1mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme sağlandığı bildirilmiştir (126).

Benzer şekildeki olgu bildirimlerini, daha geniş çaplı ve intravitreal bevacizumab tedavisinin yaygınlaşmasında önemli olan çalışmalar takip etti. Çoğunluğu retrospektif olan bu klinik çalışmalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyon tedavisinin hem önceki tedavilere rağmen progresyon gösteren, hem de yeni tanı almış KNV'lerde etkili olduğunu göstermektedir (1, 3, 5, 8, 11, 28, 46, 48, 58, 60, 79, 81, 90, 107, 122, 138, 159). Aynı zamanda ucuz ve diğer anti-VEGF ajanlara göre daha uzun yarı ömürlü olması en büyük avantajıdır (116, 117).

Deneysel çalışmalar, bevacizumab molekülünün retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir (108). Ancak yapılan klinik çalışmaların tümünde bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye ulaştığını düşündürmektedir. Belki de hasta bir retina büyük moleküllere karşı daha geçirgen bir hale gelmektedir. Yeni yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre intravitreal enjeksiyon sonunda bevacizumab maymun retinasına penetre olabilmektedir (68).

Bevacizumab ve ranibizumab Genentech firması tarafından üretilmektedir. Ancak sadece ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş olup, bevacizumabın intravitreal uygulaması ile ilgili firma destekli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bevacizumab ile ilgili elde edilen verilerin büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Ancak, geçtiğimiz günlerde Ulusal Sağlık Entitüsü (NIH- National Institutes of Health) tarafından bevacizumab ile ranibizumabın karşılaştırıldığı bir çalışma başlatılmıştır. Ülkemizde bevacizumabın intravitreal kullanımına, Sağlık

Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç kullanımı adı altında, çeşitli şartlara bağlanarak Haziran 2007'den beri izin verilmektedir.

Triamsinolon Asetonid

İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), santral retina ven tıkanıklığına sekonder kronik maküla ödemi, diffüz diabetik maküla ödemi, proliferatif diabetik retinopati, kronik üveit ve kronik psödofakik kistoid maküla ödemi gibi intraoküler proliferatif, ödematöz ve neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir steroiddir. Proinflamatuar ve anjiojenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF'e bağlı permeabilite artışını da inhibe etmektedir (6, 53).

Yapılan çalışmalarda neovasküler tip YBMD'de 4mg veya 25mg İVTA enjeksiyonunun, mevcut GK'nin korunmasında ve düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (40, 80). Ancak bir çalışmada subfoveal ve jukstafoveal memranlarda 4mg İVTA enjeksiyonunun ağır görme kaybı gelişme riskini azaltmadığını göstermiştir (59). En sık bildirilen yan etki %25 gibi bir oranla göz içi basınç artışıdır. Nadir de olsa görülebilen diğer yan etkiler; vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi ve psödohipopiyon gelişimidir (40). İVTA enjeksiyonu yapılan geniş bir hasta serisinde endoftalmi riskinin %0.87 olduğu ancak prognozun iyi olduğu rapor edilmiştir (110).

Anekortav Asetat (Reteane)

Anekortav asetat anjiostatik bir steroid olup kortizen olarak sınıflandırılan derive ilaç grubudur. Kortikosteroid olan kortizol asetatın modifikasyonu ile elde edilir. Bu modifikasyon sayesinde kortikosteroidlerin anjiostatik etkisi korunurken glukokortikoid ve antienflamatuar etkileri görülmemektedir (34).

Anekortav asetat anjiogenezin matriks metalloproteinaz indüksiyonu, ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi ve endotel hücre migrasyonu basamaklarını inhibe etmektedir. Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay ara ile posterior jukstaskleral uygulanan 15mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (39). Baskın klasik lezyonlarda anekortav asetat ile FDT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki tedavinin başarısı benzer bulunmuştur (136).

NEOVASKÜLER TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Argon Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Laser ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir ve ısıya çevrilir. Amaç neovaskülarizasyonu koagülasyon nekrozu oluşturarak harap etmektir. Maküler fotokoagülasyon çalışması (MPS) Grubu ekstrafoveal ve jukstafoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tedavi kriterlerine uymamaktadır ve çoğunluğu subfovealdir. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur (94, 96).

Radyasyon Tedavisi

Anjiogenezisi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'deki KNV'lerin gelişmesi ve ilerlemesini engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik

çalışmada kullanılan iki teknik, eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ne yazık ki radyasyon tedavisinde, KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedav grubundaki sonuçların daha köt olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'de anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerde istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (144).

Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapide (TTT) biomikroskopa monte edilmiş 810nm bir diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10°C kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksk doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal abzorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az abzorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir. Yapılan çalışmalarda daha çok gizli koroid neovaskülarizasyonlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (121, 114, 115).

Cerrahi Tedavi

Maküla Translokasyonu

Maküla translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır,

retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360° periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte, 360° periferik endolaser uygulanmakta ve daha sonra silikon tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır (45).

Bu amaçla kullanılan diğer teknik ise sınırlı maküla translokasyonudur. Tam maküler translokasyonda 360° retinotomi yapılmaktadır. Sınırlı maküla translokasyonunda ise retina dekole edilerek sklera üst ya da alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır. Bundan sonra retina yeniden yatıştırılmakta ve fovea, skleral kısalık nedeniyle asıl foveadan uzakta (sağlam olduğu kabul edilen) bir alana oturtulmaktadır. Sınırlı translokasyonda fovea ancak 1000-1500 mikron yer değiştirebilirken tam maküla translokasyonunda bu mesafe üç misline kadar çıkabilmektedir (45, 92).

Bugüne kadar birçok grup hem 360° retinotomi hem de skleral kısaltma teknikleri ile tedavi edilen hastalarda başarılı sonuçlar bildirmiştir, ancak bunların hepsi randomize olmayan, kontrolsüz çalışmalardır. Ayrıca cerrahi proseür sonuçlarının önceden tam olarak tahmin edilememesi ve potansiyel komplikasyonlar nedeniyle tekniğin mükemmel olduğu söylenemez. En önemli sorunlardan biri de bu cerrahiler sonrasında membran nükslerinin çok sık görülmesidir.

Submaküler Cerrahi

De Juan ve Machemer YBMD olan hastalarda submaküler membranektomiyi 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur.

1991 yılında Thomas ve Kaplan submaküler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik myopi gibi) çıkartılmasnda geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır (41, 145).

1993 yılında çok merkezli prospektif bir çalışma (Submacular Surgery Trials, SST) başlatılmıştır. Termal laser ile karşılaştırıldığında submaküler cerrahinin YBMD'ye sekonder subfoveal nüks KNV'lerde herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı gösterilmiştir (18).

Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle ilk yılda olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nrosensöryel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasarıdır (18).

Pnömotik Yer Değiştirme

YBMD olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 1 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir (67).

FOTODİNAMİK TEDAVİ

Fotodinamik tedavi, sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma ile neovasküler membranda selektif vazooklüzyon oluşturulması esasına dayanmaktadır (132).

Uygulama esnasında verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya 6mg/m^2 dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması ise enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır (106).

Verteporfin, enjeksiyonu takiben plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, kısa ömürlü tekli oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanan bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon meydana gelir (131, 132).

Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, verteporfin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır. Herhangi bir ilaç etkileşimi gösterilmemiştir. Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir (32).

Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir (151, 155).

FDT, YBMD'ye bağlı baskın klasik lezyonlarda birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Ancak tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve ilk yılda ortalama 3.6 kez tedavi yapılmaktadır. TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmalarında Klasik tip KNV'de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (150-152). TAP ve VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde; minimal klasik ve gizli lezyonlarda ise son dönemde hastalık progresyonu varlığında, lezyon boyutu 4 disk çapının altında veya GK 0.4'ün altında olan lezyonlarda plaseboya göre olumlu sonuçları bildirilmiştir (150-152, 155).

KOMBİNE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Fotodinamik tedavinin sık tekrarlanma gereksinimi ve bir yan etki olarak anjiogenik uyarıya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açması nedeniyle bu etkileri ortadan kaldıracak ilaçların kombine edilmesi düşünülmüştür. Kortikosteroidlerin antipermeabilite ve antianjiogenik etkileri bilinmektedir. Bu amaçla FDT ile İVTA kombinasyon tedavileri uygulanmış olup, kombinasyon tedavisinin olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir (26, 139).

FDT ile ranibizumab enjeksiyonunun kombine edildiği FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) çalışmasında baskın klasik lezyonlarda kombinasyon tedavisinin tek başına FDT'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir (69).

FDT ile intravitreal bevacizumab tedavisi (42, 91) ve intravitreal steroid enjeksiyonu (7) kombinasyonlarının da neovasküler YBMD tedavisinde tedavi sayısını azaltma konusunda başarılı olduğu gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA DİZAYNI:

Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu tarafından onaylanmış prospektif bir faz 3 çalışmasıdır. Planlanan hasta sayısı 65, planlanan takip süresi ise 6 aydır.

Hastaların tümüne tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapıldı. Ek olarak, her hastadan renkli fundus fotoğrafı alınırken, OCT ile santral foveal kalınlık ölçümü ve diğer anatomik değişiklikler kaydedildi. FFA ile lezyonun lokalizasyonu ve tiplendirilmesi sağlanarak, tüm bu işlemler tedavi sonrası 1., 2., 3, ve 6. aylarda tekrarlanarak tedaviye cevap değerlendirildi.

Bu çalışmaya lezyon tipine bakılmaksızın, YBMD'a sekonder gelişen KNV'li gözler dahil edildi. Çalışmanın 3 gruptan oluşması planlandı. 1. ve 2. gruba daha önce tedavi almamış yeni tanı KNV'li gözler, 3. gruba KNV nedeniyle daha önce en az bir kez FDT, TTT, argon lazer fotokoagülasyon veya intravitreal steroid enjeksiyon gibi tedavilerden biri uygulanmış ancak tedaviye yanıt alınamamış gözler dahil edildi. Daha önce tedavi almamış yeni tanı alan gözler İVB enjeksiyon tedavisi (grup 1) veya FDT ile birlikte İVB enjeksiyon tedavisi (grup 2) uygulanmak üzere randomize edildi. 3. gruba ise son çare tedavi olarak İVB enjeksiyon tedavisi uygulandı.

ÇALIŞMA HASTALARININ SEÇİMİ

GÜTF Göz Hastalıkları A.D. Retina birimine, görme azalması şikayeti ile başvuran, yapılan oftalmolojik muayenesinde KNV saptanan, OCT ve FFA tetkikleriyle de tanısı desteklenen YBMD'lı hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm hastaların yaşları, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik öyküsü,

alerji hikayeleri ve oküler hastalık öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Çalışmaya 50 yaş üstü, primer veya rekürren, lezyon tipinden bağımsız olarak eksudatif tip YBMD tanısı almış, EİDGK≥20/800 olan ve yapılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınması planlanan gizli membranlarda hastalıkta son dönemde ilerlemeyi gösteren kriterlerden son 3 aydır görme keskinliğinde en az 1 sıra azalma veya neovasküler membranda en az %10'luk bir büyüme olması veya yeni oluşmuş maküler hemoraji veya eksuda varlığı arandı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler, katarakt vb) varlığı,
2. Patolojik myopi, anjioid steraks veya oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV'li gözler,
3. Floresein alerjisi, porfiri ve diğer porfirin sensitivitesi öyküsü olan hastalar,
4. Kontrolsüz hipertansiyon, kanama profilinde bozukluk, renal disfonksiyon, tromboembolik hastalık hikayesi olan hastalar,
5. Takibi zorlaştıran medikal problemleri olan (felç, ciddi myokard enfarktüsü, terminal dönem kanser), idrarda gebelik testi pozitifliği olan ve emziren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildikten ve aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra, görüşme tanığı huzurunda imza alındı.

Çalışma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar arasından 17 hastanın 18 gözü 1. gruba, 22 hastanın 22 gözü 2. gruba, 26 hastanın 27 gözü ise 3. gruba

dahil edildi. 1. gruba randomize edilen ancak çeşitli kişisel ve sosyal nedenlerle çalışmadan çıkan 3 hasta nedeniyle gruplar arasında sayı farkı oluştu.

UYGULANAN TEDAVİLER

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılırken öncelikle göze ameliyathane şartlarında topikal anestetik ve %5 povidon-iyot damlatılmıştır. Takiben steril bir blefarosta (göz kapağı spekulumu) takıldı. 4 mL'lik 100 mgr bevacizumab içeren şişeden 0.15mL ilaç 1mL'lik steril polipropilen tüberkülin enjektörüne çekildi. Kulak pamuğunun ucuna topikal anestetik emdirildikten sonra pars planadan giriş alanına bastırılmak suretiyle topikal anestezi desteklendikten sonra 2.5mg/0.1ml bevacizumab, 27G iğne ile pars planadan vitreus içine enjekte edildi. Hastalara uygulama sonrası topikal levofloksasin damla enjeksiyon günü saat başı, takip eden 4 gün 3x1 dozda kullanmaları önerilmiştir. Hastalar endoftalmi semptomları hakkında bilgilendirildikten sonra herhangi bir belirti durumunda hemen gelmek koşuluyla 1. hafta sonunda ilk muayenelerine çağrıldı.

FDT uygulanan hastalarda ilk olarak Verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edildi ve solüsyonun tamamı 30ml'ye tamamlandı. Hastalara, 6mg/m^2 dozunda verteporfin içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edildi. 689nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışını uygulanması infüzyondan 15 dakika sonra 83 saniye boyunca yapıldı. Hastalara tedavi sonrası güneş ve floresan ışıktan korunmaları ve özel güneş gözlükleri kullanmaları tembihlendi.

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

HASTA TAKİP VE TEKRAR TEDAVİ KRİTERLERİ

Tedavi sonrası hastalar aylık muayene, FFA ve OCT ile takibe alındı. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt, EİDGK ve 4 parametrenin incelendiği aktivite skorlaması adını verdiğimiz derecelendirme yöntemiyle değerlendirildi (Tablo II). Bu skorlama sistemi tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki tüm kontrollerde uygulandı.

Bu parametreler (Tablo II);

1) Lezyon boyutunda değişiklik (tedavi öncesi duruma 2 birim verilmiştir)
2) OCT'de intra/subretinal sıvı miktarının hesaplanmasıyla belirlenen santral fovea kalınlığındaki değişiklik (tedavi öncesi duruma 2 birim verilmiştir)
3) Subretinal hemoraji varlığı/miktarındaki değişiklik
4) FFA'daki boyanma paterni ve sızıntı

Tablo II: Aktivite skorlama sistemi

	KNV boyutu		**FFA boyanma şekli**		**İntra/subretinal sıvı**		**Hemoraji miktarı**	
Skorlama	Kaybolmuş:	0	Boyanma yok:	0	Yok:	0	Hemoraji yok:	0
	Küçülmüş:	1	Skar boyanması:	1	Azalmış:	1	<1DÇ	1
	Değişmemiş:	2	Parlak boyanma:	2	Değişmemiş:	2	1-3 DÇ	2
	Büyümüş:	3	Sızıntı:	3	Artmış:	3	>3 DÇ	3

KNV: Koroidal neovasküler membran, FFA: Fundus flöresein anjiografi, DÇ: Disk Çapı

Tedaviden sonraki kontrollerde aktivite skorunda değişiklik olmaması veya artması veya görme keskinliğinde en az 2 sıra azalma olması tedaviye yanıtsızlık veya aktivasyon belirtisi olarak kabul edildi.

Takiplerde yukarıdaki kriterler ışığında aktivasyon saptanması durumunda tekrarlayan enjeksiyonlar yapılmıştır. FDT uygulanan olgularda ise aktivasyon durumunda 3 ay aralıklarla tekrarlayan tedavi uygulandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Olguların verileri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, yüzde değerleri kullanılarak tablo ile gösterim yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için t-testi kullanıldı, 0.05 altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

‘Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Bevacizumab Tedavisi’ başlıklı bu tez çalışması Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün B.10.0.İEG.0.11.00.01 sayılı kararı ile başlatılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 65 hastanın toplam 67 gözü dahil edildi. Hastaların 25'i kadın, 40'ı erkek idi. 1. grupta 17 hastanın 18 gözü, 2. grupta 22 hastanın 22 gözü, 3. grupta ise 26 hastanın 27 gözü incelendi. Hastaların yaş ortalaması 70.56 ± 8.46 (53-87) idi. Yaş ortalaması gruplar içinde tek tek değerlendirildiğinde 1. grupta 71.00 ± 6.74 (58-81), 2. grupta 71.32 ± 10.26 (54-87), 3. grupta ise 69.65 ± 8.04 (53-85) idi.

Tüm hastalarda lezyonların anjiografik özellikleri tablo III ve tablo IV'de izlenmektedir.

Tablo III: Lezyonların FFA'daki boyanma şekillerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Toplam**
Klasik	4 (%22.2)	7 (%31.8)	3 (%11.1)	14 (%20.9)
Baskın klasik	2 (%11.1)	2 (%9.1)	3 (%11.1)	7 (%10.4)
Minimal klasik	1 (%5.6)	3 (%13.6)	3 (%11.1)	7 (%10.4)
Gizli	11 (%61.1)	10 (%45.5)	18 (%66.7)	39(%58.3)

Tablo IV: Lezyonların FFA'daki yerleşim yerlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Toplam**
Ekstrafoveal	1 (%5.6)	4 (%18.2)	9 (%33.3)	14 (%20.9)
Jukstafoveal	3 (%16.7)	1 (%4.5)	6 (%22.2)	10 (%14.9)
Subfoveal	14 (%77.7)	17 (%77.3)	12 (%44.5)	43 (%64.2)

3. gruptaki hastalarda İVB enjeksiyon tedavisinden önce uygulanmış tedaviler Tablo V'de görülmektedir. Uygulanmış en son tedavi ile ilk İVB enjeksiyonu arasındaki süre ortalama 9.8 ay olarak hesaplandı.

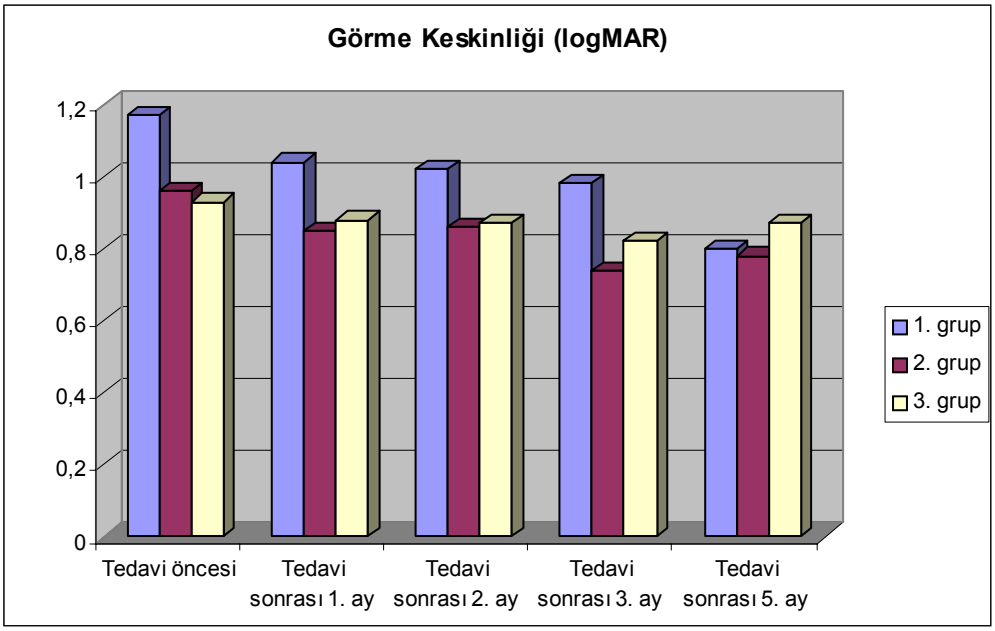
Tablo V

3. grupta uygulanmış önceki tedaviler

Tedavi adı	Tedavi sayısı
FDT	45
TTT	5
İVTA	3
Argon laser fotokoagülasyon	2

FDT: Fotodinamik Tedavi, TTT: Transpupiller Termoterapi, İVTA: İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Tedavi öncesi EİDGK, 1. grupta 1,17 ± 0,37 logMAR, 2. grupta 0,96 ± 0,47 logMAR, 3. grupta ise 0,93 ± 0,41 logMAR olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.395, independent t-test). Gruplar tedaviye verdikleri yanıt açısından kendi içinde değerlendirildiğinde tüm gruplarda 1., 2., 3., ve 6. ay ortalama görme keskinlikleri tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Ancak görme keskinliğindeki bu artış, 1. ve 3. grupta sadece 3. ay (p=0.028 ve p=0.020, sırasıyla, paired t-test); 2. grupta ise sadece 1.ayda (p=0.041, paired t-test) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi (Grafik I).



Grafik I: Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri (logMAR)

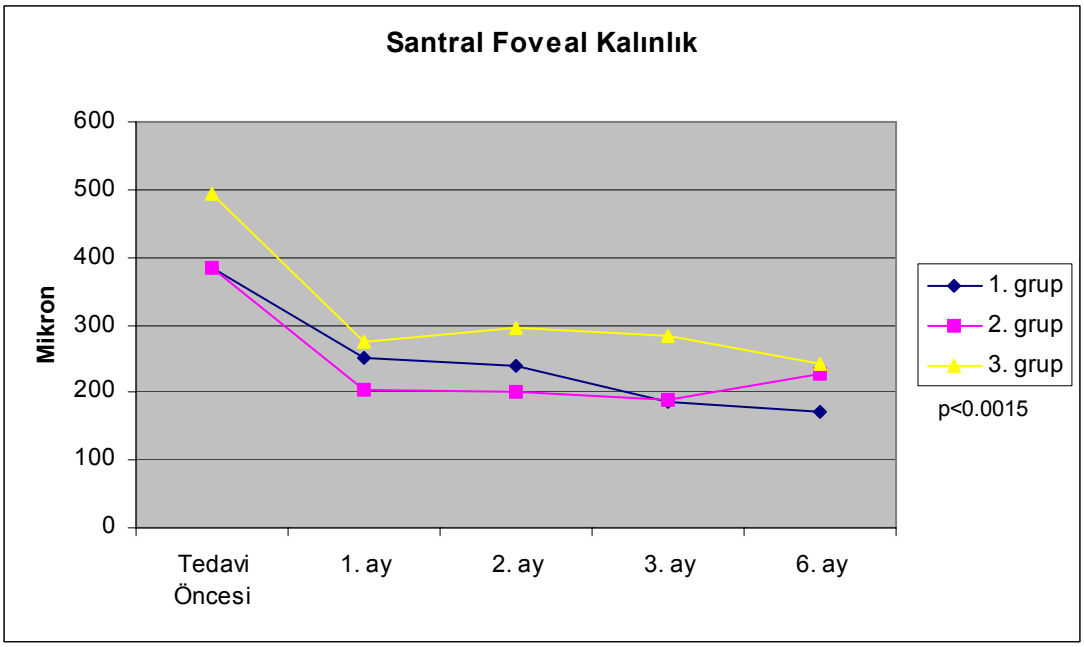
Görme keskinlikleri aynı zamanda Snellen görme eşeline göre de değerlendirildi. Buna göre 6 ay sonunda gözlerin %92.5'inde görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon izlendi. 1. grupta gözlerin hiçbirinde görme keskinliğinde azalma izlenmezken, 2. grupta 4 gözde (%18.2), 3. grupta ise 1 gözde (%3.7) görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla kayıp saptandı. 1. ve 2. grup arasında '$\geq$ 2 sıra azalma yüzdeleri' açısından fark anlamlıydı ($p<0.05$, kikare) (Tablo VI).

Tablo VI

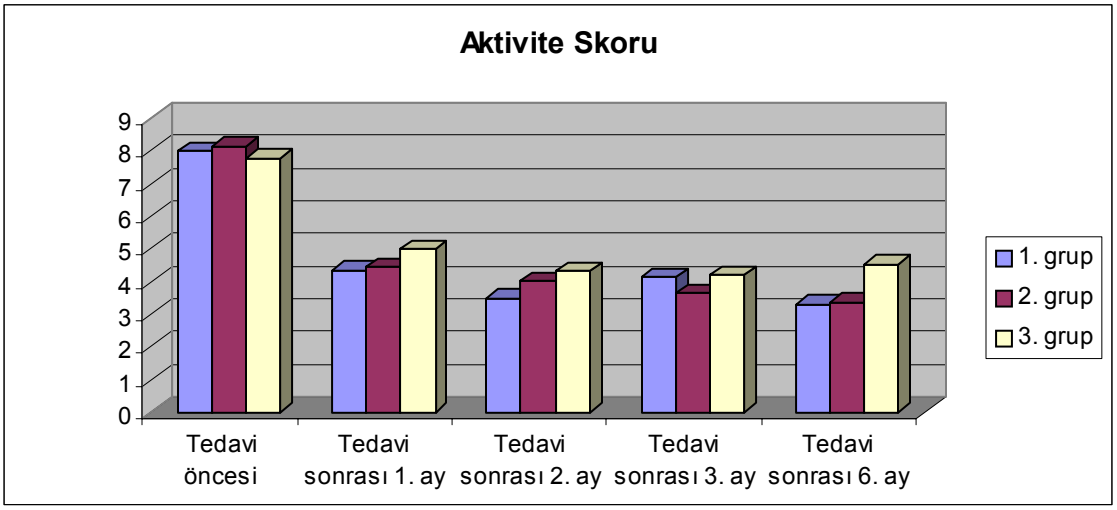
Snellen Görme Keskinliği	1. grup	2. grup	3. grup	Toplam
$\geq$ 2 sıra artış	6 (%33.3)	3 (%13.6)	2 (%7.4)	11 (%16.4)
Değişiklik yok	12 (%66.6)	15 (%68.2)	24 (%88.9)	51 (%76.1)
$\geq$ 2 sıra azalma	0	4 (%18.2)	1 (%3.7)	5 (%7.5)

Ortalama santral foveal kalınlık tedavi öncesinde 1. grupta 384±117 mikron, 2. grupta 385±160 mikron, 3. grupta ise 495±248 mikron olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$, independent t-test). Gruplar tedaviye verdikleri yanıt açısından kendi içinde değerlendirildiğinde ise tüm gruplarda 1., 2., 3., ve 6. ay değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük idi ($p<0.015$, paired t-test) (Grafik II).

Grafik II: Tedavi öncesi ve sonrası santral foveal kalınlık (OCT)



Tedavi öncesi aktivite skoru, 1. grupta 8.0 ± 1.3, 2. grupta 8.1 ± 1.0, 3. grupta ise 7.7 ± 1.3 olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.480, independent t-test). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde tüm gruplarda 1., 2., 3., ve 6. ay ortalama aktivite skorları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.02, paired t-test) (Grafik III)

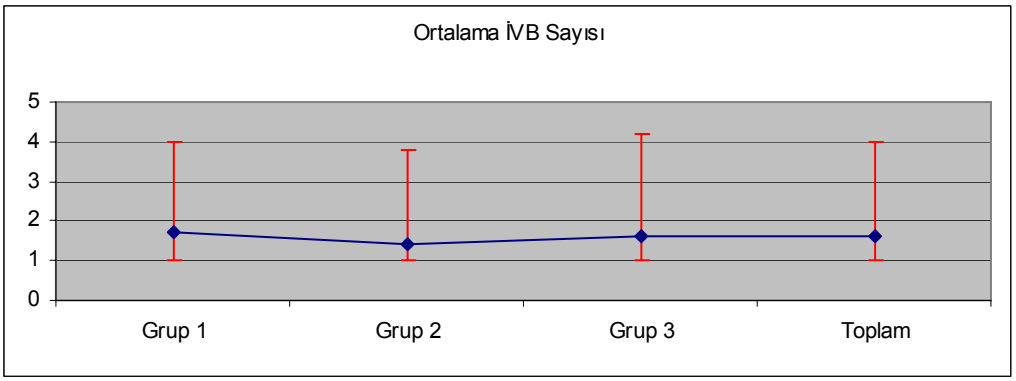


Grafik III: Tedavi öncesi ve sonrası aktivite skoru

Tüm hastaların ortalama takip süresi 4.91 ± 1.79 ay (2-6 ay) olarak saptandı. 1. gruptan 10 göz, 2. gruptan 13 göz, 3. gruptan ise 25 göz 6 aylık takibi tamamladı.

Hasta başına tedavi sayısı tüm hastalarda, 1.6 ± 0.9 (1-4), 1. grupta 1.7 ± 0.9 (1-4) İVB enjeksiyonu, 2. grupta 1.4 ± 0.8 (1-4) İVB enjeksiyonu ve 1.1 ± 0.3 (1-2) FDT, 3. grupta ise 1.6 ± 0.9 (1-4) İVB enjeksiyonu, olarak hesaplandı (Grafik IV). 1. gruptaki tek enjeksiyon sayısı 10 (%55.5), 2. gruptaki tek enjeksiyon sayısı ise 16 (%72.7) olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$, kikare).

Grafik IV



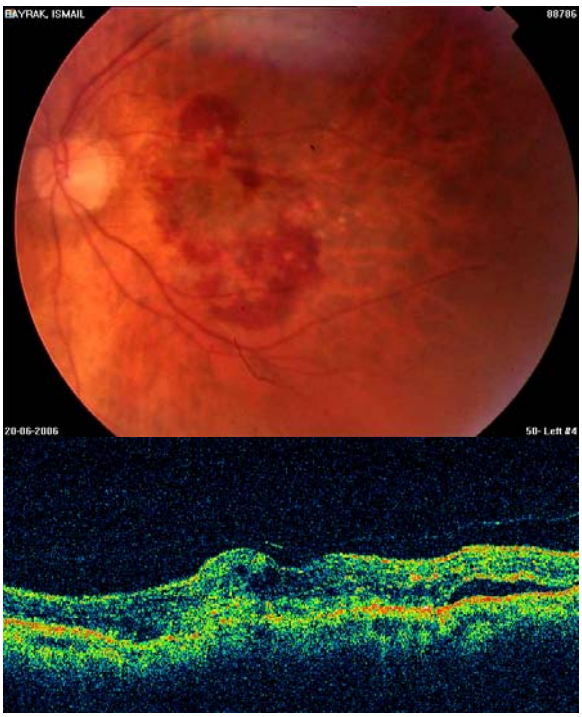
Tedavi sayısının lezyon tipine göre dağılımına bakıldığında ise, gizli ve minimal klasik lezyonlarda, klasik ve baskın klasik lezyonlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla İVB enjeksiyonu uygulanmış olduğu izlendi ($p=0.034$, independent t-test). Daha önce tedavi almamış gözlerin randomize edildiği grup 1 ve grup 2, lezyonların dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında hem klasik ve baskın klasik lezyonlar, hem de minimal klasik ve gizli lezyonlar açısından fark olmadığı izlendi ($p=0.43$ ve $p=0.84$, sırasıyla, ki-kare) (Tablo VII).

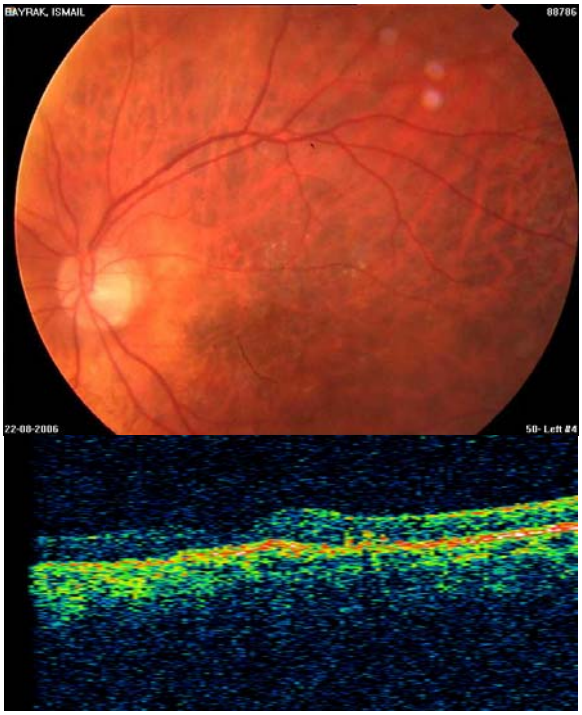
Tablo VII:

	Grup 1 (Grup İçi Yüzde)	Grup 2 (Grup İçi Yüzde)	
Klasik ve Baskın Klasik	6 (%33,3)	9 (%41)	p=0.43
Gizli ve Minimal Klasik	12 (%66,7)	13 (%59)	p=0.84
	p=0.15	p=0.39	

Şekil 1'de subfoveal KNV nedeniyle tek doz İVB enjeksiyonu uygulanmış 1. gruptan bir olgunun tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında çekilmiş renkli fundus fotoğrafı ve OCT'si izlenmektedir. 6 ay sonunda hemorajiler tamamen çekilirken, OCT'de normal anatomik yapı izlenmektedir. İşlem öncesinde 20/800 olan EİDGK, 6 ay sonunda değişmemekle birlikte, olgu subjektif iyilik tarif etmektedir.

Şekil 1:





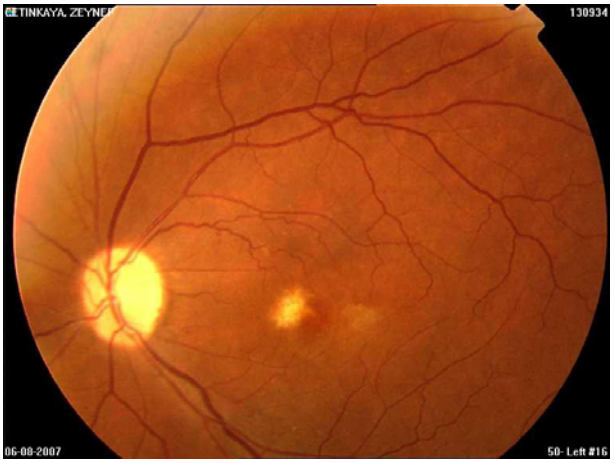
A: Olgunun İVB enjeksiyonu öncesi renkli fundus fotoğrafı ve OCT görünümü

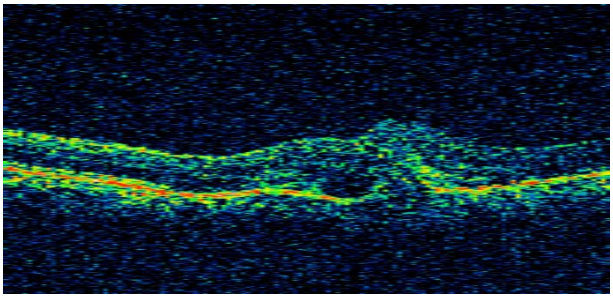
B: Tek doz İVB enjeksiyonundan sonraki 6. ay kontrolünde renkli fundus fotoğrafı ve OCT görünümü

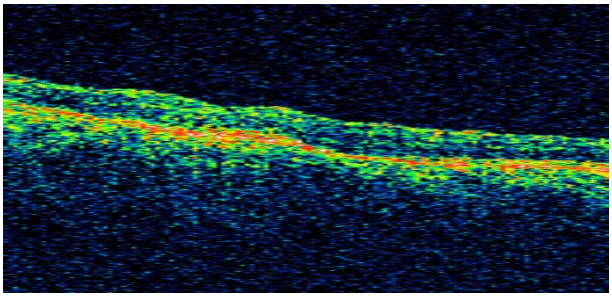
Şekil 2'de ise subfoveal KNV nedeniyle tek doz İVB+FDT kombinasyon tedavisi uygulanmış 2. gruptan bir olgunun tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında çekilmiş renkli fundus fotoğrafı ve OCT'si izlenmektedir. 6 ay sonunda eksudaların ve hemorajilerin tamamen çekildiği, lezyonun kaybolduğu ve OCT'nin düzeldiği izlenmektedir. İşlem öncesinde 20/800 olan EİDGK, 6 ay sonunda 20/400'e yükselmiştir.

Şekil 2:









A: Olgunun İVB enjeksiyonu öncesi renkli fundus fotoğrafı ve OCT görünümü
B: Tek doz İVB enjeksiyonundan sonraki 6. ay kontrolünde renkli fundus fotoğrafı ve OCT görünümü

Olguların hiçbirinde İVB enjeksiyonuna bağlı, üveitik reaksiyon, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı veya glokom gibi komplikasyonlar gelişmedi. Yine olguların hiçbirinde sistemik yan etki olarak yeni ortaya çıkan veya artan hipertansiyon, inme veya myokard enfarktüsü izlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Moleküler yapısının KNV tedavisinde etkili olan ranibizumab'a benzer olması ve diğer anti-VEGF ilaçlara göre belirgin olarak düşük maliyeti, kolorektal kanserlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bevacizumabı neovasküler YBMD tedavisinde ilgi odağı haline getirmiştir. İlk olarak, Michels ve arkadaşları tarafından, sistemik (5mg/kg intravenöz) bevacizumab tedavisinin 24 ay sonunda görme keskinliğinde ve santral retina kalınlığında anlamlı derecede düzelme sağladığı, tedavi uygulanan gözlerin hiçbirinde görme kaybı olmadığı gösterilmiştir (103). Ancak kan basıncında anlamlı derecede artışa neden olması ve olası yan etkileri nedeniyle intravitreal yolla kullanımı gündeme gelmiştir. 2005 yılında pegaptanib tedavisine yanıtsız bir olguda 1.0mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun bir hafta içinde OCT bulgularında ve görme keskinliğinde düzelme sağladığı bildirildikten sonra (126), bevacizumab, neovasküler YBMD başta olmak üzere patolojik myopi, proliferatif diabetik retinopati, neovasküler glokom, diabetik maküla ödemi, retina ven tıkanıklıkları, prematürite retinopatisi ve üveitlerin tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (1, 3-5, 8, 9, 11, 28, 31, 36, 46, 48, 58, 60, 66, 71, 74, 76, 79, 81, 90, 100, 107, 119, 122, 125, 137, 138, 148, 157, 159). Yapılan çalışmaların ortak vardıkları nokta, intravitreal bevacizumab tedavisinin hem görme keskinliğinde artış, hem de subretinal sıvı ve/veya maküla ödeminde gerilemeye neden olarak, santral fovea kalınlığında azalma sağladığı yönündedir.

İVB ile ilgili doz aralığını belirleyen yayınlanmış çalışmaların olmaması ve en uygun tedavi sayısının standardize edilememesi, uygulanan ilacın dozu konusunda çeşitlilik yaratmaktadır. Neovasküler YBMD tedavisinde en sık kullanılan doz 1.25 mg'dır ve genel olarak yapılan çalışmalarda her 4-6 haftada bir olmak üzere, progresyon

bulgularının varlığı ve araştırıcının sağduyusuna göre enjeksiyonların tekrarlandığı bildirilmiştir. Literatürde bildirilmiş çalışmaların sadece ikisinde sabit doz aralığı uygulanmıştır (11, 138). Bu çalışmalardan birinde 1,25mg diğerinde ise 2,5mg İVB sabit doz aralığı (3 ay boyunca aylık enjeksiyon) olacak şekilde uygulanmıştır. 2,5mg uygulanan rejimde tedavi sonunda istenmeyen bir etkiyle karşılaşılmadığı bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda İVB dozu 2.5mg (0.1 ml) olacak şekilde ayarlanmıştır. Enjeksiyon aralıkları aktivite skoru adını verdiğimiz ve hastalıkta aktivasyon ve progresyonun objektif göstergesi olan bir derecelendirme sistemine göre yapılmıştır. 2.5mg İVB enjeksiyonunun tavşan retinasına toksik olmadığı ve enjeksiyondan sonraki 1. günde saptanabilen tam kat retinal penetrasyonun 4. haftada kaybolduğu gösterilmiştir (135). Ranibizumab için doz kısıtlayıcı toksisite bulgusu intraoküler enflamasyondur ve maksimum tolere edilebilen doz 0.5mg'dır (128). Bevacizumab'ın ise 2.5mg dozla bile güvenilir olması daha az immünojen olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle daha uzun yarı ömrüne rağmen, düşük afinitesi ve büyük moleküler yapısı nedeniyle subretinal mesafede daha düşük konsantrasyonlarda bulunacağından bevacizumabın 2.5mg'lık intraoküler dozda uygulanması daha iyi bir neovaskülarizasyon kontrolü sağlayabilir. Nitekim bizim çalışmamızda tüm hastalar için değerlendirildiğinde 6 aylık takip süresi boyunca hasta başına uygulanan enjeksiyon sayısı 1.6 olarak saptandı. Gözlerin 43'ünde (%64.17) tek enjeksiyon yeterli olurken, sadece 4'üne (%5.9) 4 kez enjeksiyon yapıldı. Ayrıca 2. grupta 1 göze ek olarak 1 kez FDT, 2 göze de 1 kez FDT+İVB kombinasyonu uygulandı. Tedavi sayısının lezyon tipine göre dağılımına bakıldığında ise, gizli ve minimal klasik lezyonlarda, klasik ve baskın klasik lezyonlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla İVB enjeksiyonu uygulanmış olduğu izlendi. 6 ay takip

sonunda, yapılmış olan toplam enjeksiyon sayısının hasta başına 1.6 olması, 2.5mg İVB tedavisinin daha önce belirtildiği gibi 3 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde sabit doz aralığında uygulanmasından çok takiplerde aktivite skorundaki değişiklikler göz önüne alınarak uygulanmasının daha uygun bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

KNV patogenezinin çok faktörlü olması tedavide tek bir yaklaşımın yeterli olmayacağı fikrini ortaya atmıştır. Yaşlanmayla birlikte Bruch membranda ve koriokapillariste meydana gelen değişiklikler, koroid kapillerlerinde boyut olarak azalmaya ve sonuç olarak hipoksiye neden olmaktadır (12, 99). Koroidal vasküler atrofiyle birlikte enflamasyonun kuru tip YBMD gelişiminde en önemli neden olduğu düşünülmektedir (12). Aynı zamanda YBMD hastalarında gösterilmiş olan kompleman faktör H polimorfizminin de enflamatuar süreci ağırlaştırdığı düşünülmektedir (78, 64). Yine yapılan çalışmalarda KNV ile Chlamydia pneumonia (82) ve Sitomegalovirus (105) kronik enfeksiyonları arasında bağlantı gösterilmiştir. Sonuç olarak, KNV'de hem yaşlanmaya hem de kronik enfeksiyona bağlı gelişen doku iskemisi ve enflamasyonunun VEGF salınımını tetiklediği düşünülmektedir.

Bu nedenle ideal tedavinin, mevcut KNV'yi ortadan kaldırdığı gibi, enflamasyonu azaltıp, VEGF salınımını da azaltarak yeni KNV oluşumunu da engelleyen bir tedavi olması gerektiği düşünülmektedir. Başka bir deyişle KNV'nin hem vasküler hem de ekstravasküler bileşenini hedef alan bir tedavi en uygun tedavi olacaktır. Ancak tek başına uygulanan tedavilerin, bu süreci ve güvenilirliği sağlayabilmesi zor gibi görünmektedir, ayrıca monoterapilerle yapılan çalışmalarda özellikle birden fazla defa tedavi gereksinimi ve yeterli sonuç alınamaması, kombinasyon tedavisi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Anti-VEGF tedavisinin ortaya çıktığı onkoloji alanında, kombinasyon

tedavileri sık kullanılmaktadır. Anti-VEGF tedavisi bazı kanser türlerinde, ancak kemoterapi ile kombine edildiğinde, başarılı sonuçlar vermiştir. (141)

Neovasküler YBMD'de kombinasyon tedavileri FDT intravitreal steroid ve/veya intravitreal anti-VEGF ajanların eklenmesi şeklinde uygulanmaktadır (7, 26, 42, 69, 91, 139). Verteporfin ile FDT yeni oluşmuş damarların endotel hücrelerini zedeleyerek damarın tıkanmasına neden olmaktadır. Bu şekilde var olan KNV'yi yok ederek GK kaybının nedenini yok etmektedir. Ancak bu yolla KNV yok olurken, enflamatuar bir yanıtı ve VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin salınımını da beraberinde getirmektedir (133). Anti-VEGF tedavinin eklenmesi ile, KNV patogenez sürecinde ortaya çıkan ve verteporfinli FDT'nin indüklediği VEGF'in etkilerinin engellenmesi planlanmaktadır. Bu nedenle verteporfinli FDT ile intravitreal steroid ve/veya anti-VEGF kombinasyonunun hem var olan hem de gelişmekte olan KNV'yi yok etmek konusunda potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak FDT ve anti-VEGF ajanlar KNV'nin vasküler bileşenini yok etmeye yönelikken, termal lazer fotokoagulasyon, radyasyon ve intravitreal steroidler ekstravasküler bileşeni hedef almaktadır (141). FDT ile birlikte 1.25mg İVB enjeksiyon tedavisinin, tek başına FDT ve tek başına 1.25mg 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 düzelmenin 3 ay sürdüğü gösterilmiştir (91). Başka bir çalışmada ise, 7 aylık takip süresi sonunda, 1.25mg İVB ile FDT kombinasyonunun uygulandığı hastaların %63'ünde tek bir tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir (42).

FDT 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 (26). Ancak başka bir çalışmada ise, kombinasyon tedavisinin, tek başına FDT ile ilgili bildirilmiş yayınlara göre çok daha az tedavi tekrarı gerektirdiği gösterilmiştir (139). FDT, İVB ve intravitreal deksametazonun birlikte kullanıldığı bir çalışmada ise 10 aylık takip süresi sonunda hastaların büyük çoğunluğunda tek bir tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir (42).

Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavisi grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında, tedavi sonuçları ve uygulanan tedavi sayısı açısından fark bulunmamıştır. Başka bir deyişle benzer gruplarda (grup 1 ve grup 2), kombinasyon tedavisinin, tek başına 2.5mg İVB tedavisine üstün olmadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda FDT ve anti-VEGF tedavinin birlikte kullanıldığında, KNV'nin vasküler bileşenine 2 kat fazla etki ettiği ancak ekstravasküler bileşen üzerine etki etmediği gösterilmiştir (141). Farklı olarak FDT intravitreal steroidlerle kombine edildiğinde ise hem vasküler bileşen üzerine olan etki iki katına çıkmakta, hem de ekstravasküler komponent etkilenmektedir (140). Belki de KNV tedavisinde FDT ve İVB kombinasyonu yerine yan etkileri de göz önüne alınarak İVB ve İVTA kombinasyonunun uygulanması daha etkili olabilecektir.

Aynı zamanda İVB tedavisi daha önceki tedavilere rağmen (PDT, argon lazer fotokoagülasyon, intravitreal steroid veya pegabtanib enjeksiyonu) hastalıkta progresyonun görüldüğü durumlarda son çare tedavisi olarak da kullanılabilmektedir. KNV nedeniyle daha önce tedavi almış ve almamış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada İVB enjeksiyonu ile 4 aylık takip süresi sonunda her iki grup arasında görme keskinliği ve OCT bulguları açısından fark olmadığı izlenmiştir. Daha önce tedavi almış gruba yapılan enjeksiyon sayısı hasta başına 3.6 iken ilk kez tedavi uygulanan grupta 2.6

olarak hesaplanmış, bununla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı belirtilmemiştir (60).

Bizim çalışmamızda son çare tedavi uyguladığımız grup ile diğer gruplar arasında 6 aylık takip süresi sonunda, enjeksiyon sayısı, görme keskinliği ve santral foveal kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Her ne kadar sonuç aktivite skoru, diğer iki gruptan yüksek olsa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

6 ay sonunda santral foveal kalınlık ve aktivite skorunda sağlanan düzelme görme seviyelerine de %92.5'inde artış veya stabilizasyon olması şeklinde yansımıştır Gözlerin %76.1'inde başlangıç görme keskinliği korunurken, %16.4'ünde görme keskinliğinde en az iki sıra artış izlenmiştir.

Bevacizumab'ın yan etkileri, internet kullanılarak yapılan bir güvenilirlik araştırması sonucunda elektronik posta kullanılarak yapılan anketlerle belirlenmiştir (54). 12 ülkeden 70 merkezin katıldığı bu ankette 5228 göze uygulanan 7113 enjeksiyon bildirilmiştir. Korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemoraji, kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi yan etkilerin bildirilmesi istenmiştir. Bu yan etkilerin hiç biri benzer popülasyondaki hastalarda beklenen oranın üzerine çıkmamıştır ve bu ankette %0,06 oranında RPE yırtığı olduğu bildirilmiştir. Yapılan ilk retrospektif çalışmalarda her ne kadar belirgin oküler ve sistemik yan etkisinin olmadığı bildirilse de son zamanlarda literatürde İVB sonrası RPE yırtığı gelişen olgular giderek artan sayıda bildirilmektedir (65, 101, 102, 123). Literatürdeki olguların biri hariç tamamında altta yatan PED bulunmaktadır.

Neovasküler YBMD için uygulanan anti-VEGF tedavilerin (pegaptanib ve ranibizumab) incelendiği çok merkezli klinik çalışmalarda PED bulunan gözler çalışma dışı bırakılmaktadır. Bu nedenle, klinik çalışmalarda intravitreal pegaptanib ve ranibizumab tedavileri ile gelişen RPE yırtığı oranları İVB'ye göre daha az gibi görünmektedir (23, 127, 154).

Anti-VEGF tedavisi sonrası RPE yırtığı gelişimi için yüksek riskli olan hasta grubunun belirlenmesi tedavi öncesinde atılması gereken önemli bir adımdır. Vaskülarizasyon gösteren, büyük, çentikli, düzensiz PED izlenmesinin (klinik veya FFA, ICGA, OCT tetkilerinde), RPE yırtığı veya görme kaybı için yüksek risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Günümüzde yüksek riskli lezyonlar için anti-VEGF tedavisinden başka seçenek olmasa da, hastalar tedavi öncesinde bilgilendirilerek, tedaviye rağmen ciddi görme kaybının gelişebileceği anlatılmalıdır.

Her ne kadar kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmüş ve neovasküler YBMD tedavisinde kullanımı ruhsatsız olsa da, bu amaçla kullanım için FDA onayı almış ranibizumab'a göre 40 kat düşük maliyetli olması ve en az ranibizumab kadar etkili olduğunun gösterilmesi, klinisyen ve araştırmacıları bevacizumab kullanımı konusunda cesaretlendirmektedir. Ranibizumab ile yapılan çalışmaların sonucunda, 2 sene boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde kullanılmasının etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Her ne kadar literatürde bevacizumab ile yapılmış yeterli sayıda prospektif çalışma olmasa da, 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.

Sonuç olarak neovasküler YBMD tedavisinde İVB tedavisi tek başına tüm lezyon tiplerinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Her ne kadar henüz ruhsatlandırılmamış olmasından kaynaklanan sorunlar nedeniyle prospektif, randomize çalışmaların azınlıkta olması, İVB ile uzun takip süreli çalışmaların yapılmasını zorlaştırsa da, şu anda neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkin, güvenilir ve en düşük maliyetli seçenektir.

ÖZET

Neovasküler YBMD gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzerinde santral görme kaybının ve körlüğün en yaygın sebebidir. Bu çalışmada neovasküler YBMD hastalarında bir anti-VEGF ajan olan bevacizumabın intravitreal uygulamasının hem ilk tedavi seçeneği hem de FDT'ye yanıt vermeyen olgularda son çare tedavi seçeneği olarak etkinliğinin araştırılmasına ek olarak FDT ile kombine edilmiş intravitreal bevacizumab tedavisinin sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Prospektif olarak yürütülen faz 3 çalışmaya lezyon tipine bakılmaksızın, YBMD'a sekonder gelişen KNV'li gözler dahil edildi. 1. ve 2. gruba daha önce tedavi almamış yeni tanı KNV'li gözler, 3. gruba KNV nedeniyle daha önce en az bir kez FDT, TTT, argon lazer fotokoagülasyon veya intravitreal steroid enjeksiyon gibi tedavilerden biri uygulanmış ancak tedaviye yanıt alınamamış gözler dahil edildi. Daha önce tedavi almamış yeni tanı alan gözler İVB enjeksiyon tedavisi (grup 1) veya FDT ile birlikte İVB enjeksiyon tedavisi (grup 2) uygulanmak üzere randomize edildi. 3. gruba ise son çare tedavi olarak İVB enjeksiyon tedavisi uygulandı. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt, EİDGK ve aktivite skorlaması ile değerlendirildi.

Çalışmaya 65 hastanın 67 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 70.56 ± 8.46 yıl, ortalama takip süresi 4.91 ± 1.79 ay idi. 1. grupta 17 hastanın 18 gözü, 2. grupta 22 hastanın 22 gözü, 3. grupta ise 26 hastanın 27 gözü incelendi. Tüm gruplarda tedavi sonrası ortalama aktivite skorları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Tüm gruplarda 1., 2., 3., ve 5. ay ortalama görme keskinlikleri tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Görme keskinliği Snellen görme eşeline göre değerlendirildiğinde 6 ay sonunda gözlerin %92.5'inde artış veya stabilizasyon izlendi. 2. grupta 4 gözde 3. grupta ise 1 gözde görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla kayıp saptandı. 1. ve 2. grup arasında '$\geq$ 2 sıra azalma yüzdeleri' açısından fark anlamlıydı ($p<0.05$). Hasta başına enjeksiyon sayısı 1.6 idi. Gözlerin 43'ünde (%64.17) tek enjeksiyon yeterli olurken 4'üne (%5.9) 4 kez enjeksiyon yapıldı. 1. gruptaki tek enjeksiyon sayısı 10 (%55.5), 2. gruptaki tek enjeksiyon sayısı ise 16 (%72.7) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Her ne kadar literatürde bevacizumab ile yapılmış yeterli sayıda prospektif çalışma olmasa da, 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. Sonuç olarak intravitreal bevacizumab tedavisi, şu anda neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkin, güvenilir ve en düşük maliyetli seçenektir.

ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of severe vision loss in people 50 years of age and older. In this study it was aimed to evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to AMD, as a primary or secondary treatment, in addition to as a combination therapy with photodynamic therapy (PDT).

This prospective, phase 3 study included patients with CNV secondary to AMD in 3 parallel groups. Treatment naive patients randomized to group1 and group 2; intravitreal bevacizumab monotherapy and PDT with IVB combination therapy, respectively. Previously treated patients formed the 3rd group and recieved IVB treatment as a 'salvage' therapy. Best corrected visual acuity (BCVA) and activity score (AS) results were assessed.

A total of 67 eyes of 65 patients included. The mean age was 70.56 ± 8.46 years, the mean follow-up time was 4.91 ± 1.79 months. 18 eyes of 17 patients in group 1, 22 eyes

of 22 patients in group 2, 27 eyes of 26 patients in group 3 were examined. In all groups, post-treatment AS values were significantly lower than pre-treatment values ($p<0.05$). In all groups the mean BCVA was higher at 1-, 2-, 3- and 5 months follow-up than pre-treatment values. The mean number of IVB treatment among all patients was 1.6. 43 eyes (64.17%) recieved 1 injection, 4 eyes (5.9%) recieved 3 additional injections. Number of single injection was 10 (55.5%) and 16 (72.7%), in group 1 and group 2, respectively. The difference between two groups was not statistically significant ($p>0.05$).

Activity scoring scheme may be useful for assessing the response and the need for re-treatment. IVB treatment seems to be safe, effective and low-cost for the CNV secondary to AMD.

KAYNAKLAR

1. Abrahám-Marin ML, Cortés-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. 245:651-655,2007
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 119:1417–1436,2001
3. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Dec 1; [Epub ahead of print]

4. Ahmadieh H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. Int Ophthalmol. 26:191-193,2005
5. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 245:941-948,2007
6. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 231:34-40,1993
7. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. Retina 27:133-140,2007
8. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 113:363-372,2006
9. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina. 26:352-354,2006
10. Ayalasomayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model. Eur J Pharmacol 458: 283–289,2002

11. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 142:1-9,2006
12. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 45:115-134,2000
13. Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. Int Psychogeriatr. 18:415-428,2006
14. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 39:367-374,1995
15. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, Alitalo K, Kroon ME, Kijlstra A, van Hinsbergh VW, Schlingemann RO. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol. 155:421-428,1999
16. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. Ophthalmology 93:552–558,1986
17. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 32:375-413,1988

18. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. Am J Ophthalmol. 130:387-407,2000
19. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA 291:1900-1901,2004
20. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ, Patz A. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. Am J Ophthalmol. 93:157-163,1982
21. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 108:1442-1447,1990
22. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 108:1893-1900,2001
23. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355:1432-1444,2006

24. Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, Klein ML, Holz E, Frank RN, Saperstein DA, Gupta A, Stout JT, Macko J, DiBartolomeo R, Wei LL. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. Hum Gene Ther. 17:167-176,2006
25. Chader GJ. PEDF: Raising both hopes and questions in controlling angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 2122–2124,2001
26. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. 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. 90:337-341,2006
27. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, Boocock CA, Smith SK. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. Biol Reprod. 48:1120-1128,1993
28. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. Am J Ophthalmol. 143:510-512,2007
29. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. J Mol Biol. 293:865-881,1999

30. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 124:981–986,2006
31. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 245:1727-1730,2007
32. CIBA Vision. VisudyneTM. Product monograph. 1st ed. Bülach: CIBA Vision AG, 2000
33. Ciulla TA, Regillo C, Desai A. A phase II, multi-center, randomized, controlled, masked study of the effects of squalamine lactate in combination with Visudyne in patients with subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:E-Abstract 2363
34. Clark AF. AL-3789: a novel ophthalmic angiostatic steroid. Expert Opin Investig Drugs. 6:1867-1877,1997
35. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res. 49:507-521,2001
36. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. Ophthalmology. 114:1574-1579,2007
37. Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study. Exp Mol Pathol. 13:51-65,1970

38. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:3974-3979,1994
39. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. Ophthalmology. 110:2372-2383,2003
40. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. Retina. 20:244-250,2000
41. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 105:25-29,1988
42. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina. 26:988-993,2006
43. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. Histol Histopathol 9:807-843,1994
44. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. Int Rev Immunol 21:33-49,2002
45. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 237:313-325,1999

46. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 27:439-444,2007
47. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. J Cell Biol. 140:947-959,1998
48. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tammewar AM, Freeman WR. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina. 27:701-706,2007
49. Feiner L, Barr EE, Shui YB, Holekamp NM, Brantley MA Jr. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. Retina. 26:882-888,2006
50. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 3:391-400,2004
51. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. Curr Top Microbiol Immunol. 237:1-30,1999
52. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 102:1640-1642,1984
53. Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. Ann Surg. 206:374-383,1987

54. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol. 90:1344-1349,2006
55. Garcia CA, Quiroz-Mercado H, Uwaydat S. A phase I/II trial of intravenous squalamine lactate for treatment of choroidal neovascularization in age related macular degeneration (ARMD). Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45: E-Abstract 2362
56. Garner A. Ocular angiogenesis. Int Rev Exp Pathol 28:249-306,1986
57. Gehlbach P, Demetriades AM Periocular injection of an adenoviral vector encoding pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. Gene Ther. 10:637-646,2003
58. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. Eur J Ophthalmol. 17:230-237,2007
59. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. Arch Ophthalmol. 121:667-673,2003
60. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Retina. 27:432-438,2007

61. Gragoudas ES**,** Adamis AP**,** Cunningham ET Jr**,** Feinsod M**,** Guyer DR**;** VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group**.** Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 351:2805-2816,2004

62. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology 92:615-627,1985

63. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, Schwartz SG, Hirschfeld JM, Orlock DA. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. Ophthalmology. 103:2054-2060,1996

64. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 308:419-421,2005

65. Hannan SR, Madhusudhana KC, Lotery AJ, Newsom RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 91:977-978,2007

66. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina. 26:999-1005,2006

67. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elner SG. Management of submacular hemorrhage with

intravitreous tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. Ophthalmology. 106:1900-1906,1999

68. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U; Tübingen Bevacizumab Study Group. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48:2814-2823,2007
69. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. Arch Ophthalmol. 124:1532-1542,2006
70. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, Betsholtz C. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. J Cell Biol. 153:543-553,2001
71. Hernández-Rojas ML, Quiroz-Mercado H, Dalma-Weiszhausz J, Fromow-Guerra J, Amaya-Espinosa A, Solís-Vivanco A, Reyna-Castelán E, Abraham-Marín M, Martínez-Castellanos MA, Aiello LP. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. Retina. 27:707-712,2007
72. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol. 137:504-510,2004

73. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. Arch Ophthalmol. 112:402-406,1994

74. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol. 142:1054-1056,2006

75. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 44:2155-2162,2003

76. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina. 26:279-284,2006

77. Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. Surv Ophthalmol 38:519-540,1994

78. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age-related macular degeneration. Exp Eye Res 73:887–896,2001

79. Jonas JB, Harder B, Spandau UH, Kamppeter BA, Libondi T, Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 16:774-775,2006

80. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 87:462-468,2003
81. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, Sauder G, Spandau UH. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. Acta Ophthalmol Scand. 85:563-565,2007
82. Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW. Identification of Chlamydia pneumoniae within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 243:1080–1090,2005
83. Klagsbrun M, D'Amore PA.Vascular endothelial growth factor and its receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 7:259-270,1996
84. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 104:7-21,1997
85. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophhalmology 99:933-943,1992
86. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 137:486–495,2004
87. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci 36:182-191,1995

88. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol. 81:154-162,1997
89. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 37:1929-1934,1996
90. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 245:68-67,2007
91. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Ophthalmology. 114:1179-1185,2007
92. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. Am J Ophthalmol. 128:135-146,1999
93. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 37:855-868,1996
94. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 109:1109-1114,1991

95. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 112:1176-1184,1994
96. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 111:1200-1209,1993
97. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 109:1242-1257,1991
98. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and visual acuity. Arch Ophthalmol 112:480-488,1994
99. Marshall J. The ageing retina:physiology or pathology. Eye 1:282-295,1987
100. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 142:685-688,2006
101. Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, Meyer CH. Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab injections. Acta Ophthalmol Scand 85:689-690,2007
102. Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal

revascularization secondary to age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 90:1207–1208,2006

103. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 112:1035-1047,2005

104. Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. Enzyme Protein. 49(1-3):117-137,1996

105. Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, Dubovy SR, Sũner IJ, Sedmak DD, Dix RD, Cousins SW. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 138:323–328,2004

106. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, Zografos L, Piguet B, Donati G, Lane AM, Birngruber R, van den Berg H, Strong A, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM, Gragoudas ES. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 117:1161-1173,1999

107. Mones JM, Lopez MA, Prieto JA, Rodriguez JP. Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 38:226-228,2007

108. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, Allen PC, Valverde CR, Meng YG, Fei DT, Fourre KM, Ryan AM. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. Toxicol Pathol. 27:536-544,1999

109. Mori K, Gehlbach P, Ando A, et al. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium– derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 43:2428–2434,2002

110. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, Scott IU, Belmont J, Beer PM, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 36:24-29,2005

111. Mulcahy MF, Benson AB III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. Expert Opin Biol Ther 5:997-1005,2005

112. Nambu H, Nambu R. Combretastatin A-4 phosphate suppresses development and induces regression of choroidal neovascularization. IOVS 2003

113. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol. 40:352-368,2005

114. Ozdek S, Bozan E, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. Can J Ophthalmol 42:95-100,2007

115.Ozdek S, Hondur A, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up: TTT for myopic CNV. Int Ophthalmol 26:127-133,2005

116.Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc., September 2006

117.Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc., June 2006

118.Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. J Neurooncol. 35:365-372,1997

119.Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina. 27:419-425,2007

120.Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 35:2857-2864,1994

121.Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA.Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 106:1908-1914,1999

122.Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 26:495-511,2006

123. Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY, Corcostegui IA, Blumenkranz MS, Deramo VA, Elner SG, Fastenberg DA, Johnson MW, Lopez M, Mateo C, Moshfeghi DM, Navarro R, Rosenblatt BJ, Sanislo SR, Saxe SJ, Zacks DN. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 27:535-540,2007

124. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 355:1419-1431,2006

125. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 36:336-339,2005

126. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 36:331-335,2005

127. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trials results. Ophthalmol Clin N Am 19:361–372,2006

128. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, Greene WL, Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 112:1048-1053,2005

129.Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, Claesson-Welsh L, Janjić N. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. J Biol Chem. 273:20556-20567,1998

130.Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. Br J Ophthalmol. 57:951-965,1973

131.Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. Ophthalmology. 101:1953-1961,1994

132.Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 45:195-214,2000

133. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 44:4473-4480,2003

134.Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science. 219:983-985,1983

135.Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A. Electrophysiologic and retinal penetration

studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina. 26:262-269,2006

136. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan J, Sullivan EK, Robertson SM, Slakter JS, Sullins G, Zilliox P; Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 113:3-13,2006

137. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina. 26:275-278,2006

138. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 26:383-390,2006

139. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. Ophthalmology. 110:1517-1525,2003

140. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. Ophthalmology. 112:301-304,2005

141. Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 141:149-156,2006

142. Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. Am J Pathol. 157:135-144,2000

143. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 110:1701–1708,1992

144. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 106:2239-2247,1999

145. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. Am J Ophthalmol. 111:1-7,1991

146. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, Crisp T, Fiddes JC, Abraham JA. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. Biochem Biophys Res Commun. 165:1198-1206,1989

147. Tombran-Tink J, Johnson L. Neuronal differentiation of retinoblastoma cells induced by medium conditioned by human RPE cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 30:1700–1707,1989

148. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 38:233-237,2007

149.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. 121:1253-1268,2003

150.Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report 1. Arch Ophthalmol 117:1329-1345,1999

151.Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy 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 119:198-207,2001

152.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 120:1307-1314,2002

153.Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, Moore T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima DT, Adamis AP. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 45:368-374,2004

154. VEGF Inhibiton 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. Ophthtalmology 113:1001-1006,2006

155. 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 131:541-560,2001

156. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. Br J Ophthalmol. 80:363-366,1996

157. Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, Yates PA, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. Br J Ophthalmol. 91:157-160,2007

158. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Orlock D, Borodoker N. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina. 21:416-434,2001

159. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. Retina. 26:994-998,2006