

# Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde Uygulanan İntravitreal Bevasizumab Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Tercihli Yüksek Keskinlik Perimetrisinin Yeri

## Importance of Preferential Hyperacuity Perimeter for Evaluating the Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab Therapy for Age-Related Macular Degeneration

Dr. Rifat RASİER,<sup>a</sup>  
Dr. Özgür ARTUNAY,<sup>a</sup>  
Dr. Erdal YÜZBAŞIOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Alper ŞENGÜL,<sup>a</sup>  
Dr. Halil BAHÇECİOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
İstanbul Bilim Üniversitesi,  
Avrupa Florence Nightingale Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Rifat RASİER  
İstanbul Bilim Üniversitesi,  
Avrupa Florence Nightingale  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
rifatrasier@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Tercihli yüksek keskinlik perimetrisi (PHP)'nin yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'nda intravitreal bevasizumab tedavisi sonrası fonksiyonel iyileşme açısından takibinde yararını ortaya koymaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma kapsamına YBMD olan 23 hastanın 38 gözü alındı. Tüm hastalara floresein anjiyografi (FA), optik koherens tomografi (OKT) ve PHP tetkikleri uygulandı. Otuz sekiz gözün 12'si minimal klasik tip, 7'si baskın klasik tip ve 19'u gizli tip YBMD larak tespit edildi. Yirmi üç hastanın 38 gözüne YBMD tedavisi amacıyla intravitreal bevasizumab (altuzan) enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon sonrası 3. haftada hastaların tekrar görme keskinlikleri ölçüldü, OKT ve PHP testleri tekrarlandı. Post-enjeksiyon 3. hafta OKT sonuçları ile PHP sonuçları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya katılan 23 hastanın 12 (%52.2)'si erkek, 11 (%47.8)'i kadındı ve çalışma kapsamına 23 hastanın 38 gözü alındı. Ortalama yaş  $66.7 \pm 8.3$  yıl idi. Enjeksiyon sonrası yapılan OKT sonuçlarına göre  $20 \mu\text{m}$ 'den fazla artış tespit edilen 8 gözün 6'sında PHP'de bölgesel skotomlarda artış izlendi, 2 hastanın sonuçları değişmemiş olarak bulundu.  $20 \mu\text{m}$  artma veya azalma (değişiklik olmayan) tespit edilen 8 gözün 1'inde PHP'de bölgesel skotomlarda azalma gözlenirken, 7 hastanın sonuçları değişmemiş olarak bulundu. OKT sonuçlarına göre santrala makula kalınlığında  $20 \mu\text{m}$ 'den fazla azalma tespit edilen 22 gözün tamamında PHP'de bölgesel skotomlarda azalma gözlemlendi. **Sonuç:** Günümüzde anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonların aylık kullanımı yerine OKT sonuçlarına göre kişiye özel enjeksiyon zamanlamasının yapıldığı pro re nata (PRN) uygulama şekli benimsenince görmeyi en yüksek derecede kazanmak için gereken tedavi ve tekrar tedavi kararlarını etkileyen faktörler de önem kazanmaktadır. Bu noktada, PHP anti-VEGF tedavisine bağlı fonksiyonel cevabı belirlemede OKT ile uyumlu pratik bir araç olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bevasizumab; koroidal neovaskülarizasyon; makuler dejenerasyon

**ABSTRACT Objective:** The purpose of this study was to assess the ability of the preferential hyperacuity perimeter (PHP) to monitor the functional improvement after intravitreal bevacizumab injection. **Material and Methods:** The study included 38 eyes of 23 patients who had age-related macular degeneration (ARMD). Intravitreal bevacizumab (altuzan) was administered to 38 eyes of 23 patients. The visual acuity was measured and optical coherence tomography (OCT) and PHP tests were performed before and 3 weeks after the treatment. Minimally classic wet ARMD was seen in 12 patients, predominantly classic type was seen in 7 patients and occult type was seen in 19 patients. **Results:** The study population (n= 23) included 12 men and 11 women. The mean age was  $66.7 \pm 8.3$  years. At third week after injection, according to postinjection OCT central macular thickness results, the zonal defect size was changed as follows; 8 eyes with  $> 20 \mu\text{m}$  increase in macular thickness, the zonal defect size on PHP was observed to be increased in 6 eye, and not changed in 2 eyes. In 8 eyes with no change in macular thickness, the zonal defect size was observed to be decreased in 1 eye, and not changed in 7 eyes. In all 22 eyes with  $>20 \mu\text{m}$  decrease in macular thickness, the zonal defect size was found to be decreased. **Conclusion:** As the anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents are primarily used in customized dosing schedule according to OCT results, which is called pro re nata (PRN) dosing schedule instead of monthly injections, the factors influencing the treatment and re-treatment decisions become very important to maximize vision gain. At that point, PHP appears to be a OCT compatible practical tool to determine the functional response to anti-VEGF treatment.

**Key Words:** Bevacizumab; choroidal neovascularization; macular degeneration

**E**ndüstrileşmiş batı ülkelerinde YBMD kalıcı görme kaybının önde gelen nedenlerinden-  
dir.<sup>1-5</sup> Hastaların %18'inde 5 yıl içinde gelişen koroid neovaskülarizasyonu (KNV) YBMD'de görme kaybının ana nedendir.<sup>6,7</sup> YBMD'ye bağlı KNV'nin doğal ilerleyişi sırasında neovaskülarizasyon boyut olarak günlük ortalama 10-18 µm kadar büyüklüğünü artırmakta ve bu artış olguların yarısından fazlasında foveanın merkezine doğru büyüme şeklinde olmaktadır.<sup>8-10</sup>

Neovasküler YBMD'ye ilerlemiş olgularda günümüzde kullanılan bazı tedavi şekilleri; lazer fotokoagülasyon, fotodinamik terapi, submakuler cerrahi, antianjiyojenik ilaçlar ve kombine tedavi seçenekleridir.<sup>7,11-13</sup> YBMD nedeni ile oluşan hasar günümüzde birçok tedavi şekliyle tamamen düzelenmemekte ve çoğu olguda görme keskinliği seviyesi artırılamamaktadır. Tedavi şekilleri ile ilgili olarak günümüz için geçerli olan KNV'si olan YBMD hastalarında bu tedavi şekillerinin görme keskinliğini artırmaktan ziyade görme keskinliğinde azalma riskini azaltmakta daha etkili olmaktadır.<sup>12-15</sup>

VEBF neovaskülarizasyonu tetikleyen başlıca faktörlerdendir. VEBF 1989 yılında kapiller permeabiliteyi artıran ve endotel hücreleri için mitojen gibi fonksiyon gören protein olarak tanımlanmıştır. VEBF gelişimsel damar büyümesinde ciddi role sahiptir.<sup>16-18</sup> VEBF damar gelişiminde düzenleyici rolü nedeni ile kanser ve oftalmolojik hastalıkların tedavisinde hedef haline gelmiştir. Bevasizumab (Altuzan, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) insan vasküler endotelial büyüme faktörüne özgün olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant monoklonal antikordur. Bu ilaçla metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve diğer solid tümörlerde umut verici tedavi sonuçları alınmıştır.<sup>19,20</sup>

Son çalışmalar ile kistoid makula ödemi tedavisinde, neovasküler YBMD ve neovasküler glomkomda iki olgu sunumunda olmak üzere intravitreal bevasizumab kullanımının sonuçları bildirilmiştir.<sup>21-29</sup> Bu çalışmalar sonucunda intravitreal bevasizumab (altuzan) uygulamasının oküler dokularda neovasküler aktiviteyi baskıladığı ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir.

YBMD'nin fotodinamik terapi ile tedavisi "Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP)" ve Fotodinamik tedavide vertoporfirin "Vertoporphirin in photodynamic therapy (VIP)" çalışmaları göstermiştir ki, tedavi sırasında daha küçük lezyonları olan hastaların ortalama görme keskinlikleri ilk tedaviden sonraki 2 yıl içinde daha iyi seviyelerde olmaktadır.<sup>30</sup> Fonksiyonel görme kaybını azaltmak için farklı evrelerdeki YBMD'nin mümkün olan en erken evrede tanımak tedavi sonrası görme keskinliğini göreceli olarak iyi seviyelerde tutmak açısından son derece önemlidir.

PHP (PreView PHP, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) farklı seviyelerdeki YBMD'leri tanımak ve yakalamak amacıyla dizayn edilmiştir. PHP'nin fonksiyonel görme değişikliklerini tespit edebilme yeteneği vardır.<sup>31-33</sup> YBMD'de oluşan retina pigment epiteli (RPE)'ndeki elevasyon, fotoreseptörlerin normal yerinden başka bir yere yer değiştirmesine yol açmaktadır. RPE'deki bu yer değişikliği RPE'nin kaymış olarak başka bir yerde algılanması PHP tarafından kaydedilir ve bu kayma sonucu oluşabilecek olan metamorfopsinin anatomik açıklaması olarak testin rapor kısmında izlenebilir.

PHP testi, OKT'nin verdiği anatomik seviye-deki iyileşme bilgisinin her zaman fonksiyonel iyileşme ile uyumlu olmaması nedeni ile görme keskinliği dışında objektif olarak bilgi verebilecek bir testtir. Bu çalışmadaki amacımız, verebilecek PHP testinin intravitreal anti-VEBF tedavisi sonrası fonksiyonel iyileşme açısından takipte yararını ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak 2008-Temmuz 2008 tarihleri arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya 12'si erkek, 11'i kadın 23 hastanın 38 gözü dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil olma kriterlerine uyan, çalışmaya katılmayı kabul eden hasta grubumuzun çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onamları alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak düzenlendi.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri şunlardır: En az 49 yaşında olunması, düzeltilmiş görme keskinliğinin en az 2/10 olması; PHP testini yapabilecek mental ve fiziksel yeteneğe sahip olma; intravenöz floresan anjiyografisini tolere edilebilme; çalışma şartlarını kabul etme ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayabilme yeteneğidir (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise şunlardır: Zihinsel ve fiziksel olarak PHP yapabilme yeteneğinin olmaması; YBMD'den başka bir makula hastalığının bulunması; makula bölgesine daha önce herhangi bir cerrahi veya lazer girişiminin olması; biyomikroskop ve ya fundus floresan anjiyografi ile tespit edilmiş makula bölgesinin net görünümünü engelleyen herhangi bir medya opasitesinin bulunması; çalışmadan önce 3 ay içinde oküler cerrahi geçirilmiş olmasıdır (Tablo 2).

Çalışmaya dâhil edilen 23 hastaya rutin oftalmolojik muayene uygulandı. Tüm hastalara FA, OKT ve PHP tetkikleri yapıldı. Otuz sekiz gözün 12'si minimal klasik tip, 7'si baskın klasik tip ve 19'u gizli tip YBMD olarak tespit edildi. Hastaların makula kalınlık ölçümleri OKT'de (SLO OCT, OTI) santral makular kalınlık haritası kullanılarak yapıldı. Yirmi üç hastanın 38 gözüne YBMD tedavisi amacıyla intravitreal bevasizumab (altuzan) enjeksiyonu uygulandı. İntravitreal bevasizumab etkinliğini değerlendirmede 3. ve 4. haftalar en uygun zaman olarak görüldüğünden ve aylık enjeksiyonlar yapıldığından enjeksiyon sonrası 3. haftada hastaların tekrar görme keskinlikleri ölçüldü, OKT ve PHP testleri tekrarlandı (Tablo 3). Enjeksiyon sonrası 3. hafta OKT sonuçlarına göre hastalar santral makula kalınlığında 20 µm'den fazla artış gösteren,

**TABLO 1:** Çalışmaya dâhil edilme kriterleri.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri
En az 49 yaşında olunması
Düzeltilmiş görme keskinliğinin en az 2/10 olması
PHP testini yapabilecek mental ve fiziksel yeteneğe sahip olunması
İntravenöz floresan anjiyografinin tolere edilebilmesi
Çalışma şartlarını kabul edebilme ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayabilme yeteneği

PHP: Tercihli yüksek keskinlik perimetrisi.

**TABLO 2:** Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.

Mental ve fiziksel olarak PHP uygulayabilme yeteneğine sahip olamama
Yaşa bağlı makula dejenerasyonu dışında makula hastalığı olma
Önceden makula bölgesine lazer veya cerrahi girişim
Makulanın görülmesini engelleyecek ciddi medya opasitesi olma
Çalışmadan önceki 3 ay içinde oküler cerrahi geçirme

PHP: Tercihli yüksek keskinlik perimetrisi.

20 µm artma veya azalma gösteren (değişmeyen) ve 20 µm'den fazla azalma gösteren olarak üçe ayrıldı (Tablo 4).

PHP, bir bilgisayar ekranına 50 cm uzaklıktan hastanın refraksiyonu ayarlanarak uygulanmaktadır. Maksimal kontrastı sağlayan siyah zeminde beyaz noktalardan oluşan hayali çizgi sinyal olarak perifoveal 7 derecelik alana kadar değişik makula bölgelerinde hareket ettirilir. Sinyallerin sırası düzensizdir. Böylece çizgiler ile kaplanan toplam alan 14 x 14 derecelik bir görme alanıdır. Testi yapılan hasta noktalı çizginin merkezinde olan fiksasyon noktasını cihazın bir parçası olan kalem benzeri işaretleyici ile işaretlemektedir ve bilgisayar düğmesine basılarak yeni sinyalin yeri değişmektedir. PHP'nin çalışma prensibi Şekil 1'de gösterilmiştir. Her sinyal çizgisi farklı boyutlarda yapay bir çarpıklık (düz çizgide bombeleşme) içermektedir ve bu çarpıklık gösterilen çizgilerde oluşabilecek herhangi bir patolojik çarpıklığa karşı rakip bir uyarın görevi görmektedir. Hastanın patolojik çarpıklık boyutu PHP test cihazının yapmış olduğu gittikçe azalan boyutlardaki yapay çarpıklık boyutunu geçtiği zaman hasta artık tercihli bakış ile daha büyük olan patolojik çarpıklığı işaret etmektedir. Örnek olarak, hastada bir patolojik çarpıklık görülürse, hastanın beyinde patolojik çarpıklık ile yapay çarpıklık arasında dikkat rekabeti yaşanmaktadır. Genelde beyin daha büyük bir uyarın olduğu zaman küçük uyarını yok saymaktadır. Her seferinde azalan büyüklüklerde yapay çarpıklıklar gösterilerek hastaların yanıtlarına göre patolojik çarpıklıkların seviyesi belirlenmeye çalışılmaktadır. Hasta yanıtlarına göre bir görme alanı oluşturulmakta, analiz edilmekte ve normatif veriler ile karşılaştırılarak görülen çarpıklığın kantitatif olarak boyutları ortaya çıkarılabilmektedir (Şekil 2).

**TABLO 3:** İntravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası ZD büyüklüğüne göre görme keskinliği ve OKT ile ölçülen santral retina kalınlıkları sonuçlarının karşılaştırılması.

Yaş	66.7 ± 8.3			
Cinsiyet (E:K)	12: 11			
Önceden tedavi	Yok			
	ZD artmış	ZD değişmemiş	ZD azalmış	Toplam
Görme keskinliği	(n= 6)	(n= 9)	(n= 23)	(n= 38)
Bazal	0.59 ± 0.13	0.52 ± 0.19	0.50 ± 0.19	0.52 ± 0.18
Hafta-3	0.53 ± 0.10	0.43 ± 0.20	0.40 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.22 <sup>b</sup>
	ZD artmış	ZD değişmemiş	ZD azalmış	Toplam
Santral retinal kalınlık (µm)	(n= 6)	(n= 9)	(n= 23)	(n= 38)
Bazal	428.33 ± 85.06	420.44 ± 81.26	379.96 ± 80.03	397.18 ± 81.78
Hafta-3	428.67 ± 80.81	283.33 ± 58.67 <sup>c</sup>	245.87 ± 57.92 <sup>d</sup>	283.61 ± 88.99 <sup>e</sup>

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir. <sup>a</sup> p= 0.036; <sup>b</sup> p= 0.006; <sup>c</sup> p= 0.021; <sup>d</sup> p< 0.001; <sup>e</sup> p< 0.001, bazale göre.

ZD: Zonal defekt, OKT: Optik koherens tomografi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerle ilgili veriler ortalama ± standart deviasyon ve medyan şeklinde kategorik değişkenlerle ilgili veriler sayı ve yüzde kullanılarak ifade edilmiştir. Karşılaştırmalar için non-parametrik test (Wilcoxon test) kullanılmıştır. Kategorik parametreler ise ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (versiyon 12.0) paketi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p< 0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 23 hastanın 12 (%52.2)'si erkek, 11 (%47.8)'i kadındı ve çalışma kapsamına 23 hastanın 38 gözü alındı. Ortalama yaş 66.7 ± 8.3 yıl (aralık, 50-81) idi.

Çalışma kapsamına alınan 23 hastanın hepsine rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Olguların ortalama düzeltilmiş görme keskinliği başlangıçta 0.52 ± 0.18 (aralık 2/10-9/10) seviyesindeydi. Hastaların tümüne FFA, PHP ve OKT testleri uygulandı. FFA uygulanan 23 hastanın 38 gözünde de koroid neovaskülarizasyonuna bağlı hiperfloresans tespit edildi. Otuz sekiz gözün 12'si minimal klasik tip, 7'si baskın klasik tip ve 19'u gizli tip YBMD olarak tespit edildi. Fundus muayenesi ve FFA ile tespit edilen lezyonlara OKT ve PHP testleri uygulandı. Olguların OKT ile tespit edilen ortalama makula kalınlığı başlangıçta 397.18 ± 81.78 µm idi.

**TABLO 4:** Enjeksiyon sonrası 3. haftada ZD büyüklüğüne göre OKT ile ölçülen santral retina kalınlıkları sonuçlarının karşılaştırılması.

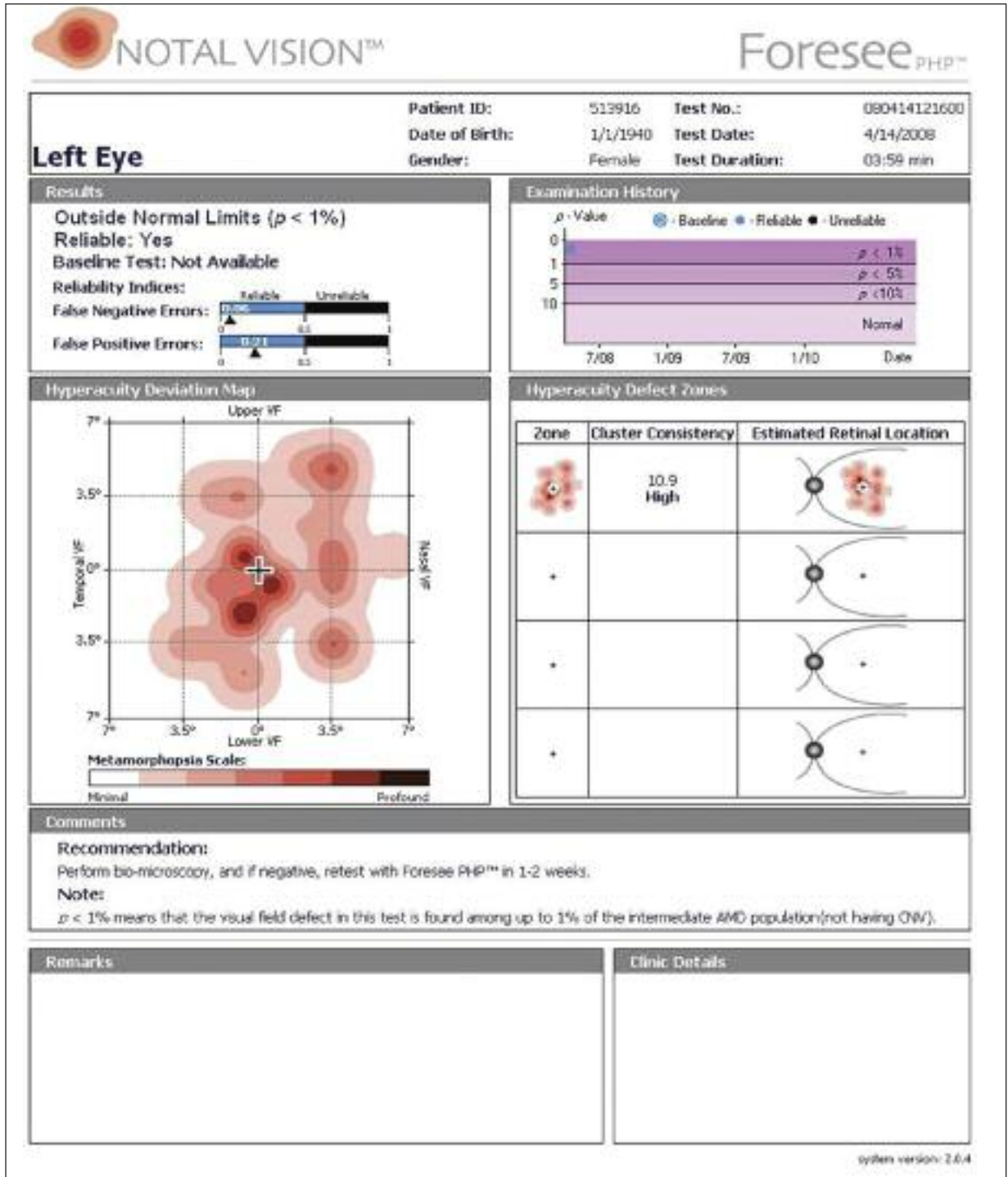
ΔOKT (µm)	ZD artmış	ZD değişmemiş	ZD azalmış
20 ≤ ΔOKT	6	2	0
-20 ≤ ΔOKT < 20	0	7	1
ΔOKT < -20	0	0	22

Değerler n (%) olarak ifade edilmiştir.

ZD: Zonal defekt, OKT: Optik koherens tomografi.

PHP testi uygulanan 23 hastanın hepsinde bölgesel skotomlar izlendi. Yapılan 38 PHP testinin güvenilirlik skorları, PHP testinde noktalı çizginin merkezinde olan fiksasyon noktasının görüldüğü zaman veya görülmediği zaman işaretlenmesine bağlı olarak ortaya çıkan yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları dikkatle değerlendirildi ve yapılan tüm PHP'lerde testlerin güvenilir sınırlar içinde olduğundan emin olundu. Skotom saptanan hastalarda da OKT'de tespit edilen makula kalınlık artışı bölgeleri PHP'de görülen skotom bölgeleri ile birbir uyumlu olmamakla birlikte bazı bölgelerde uyumlu olduğu bazı bölgelerde ise OKT'de tespit edilen kalınlık artışı bölgelerinin PHP'de tespit edilemediği görüldü.

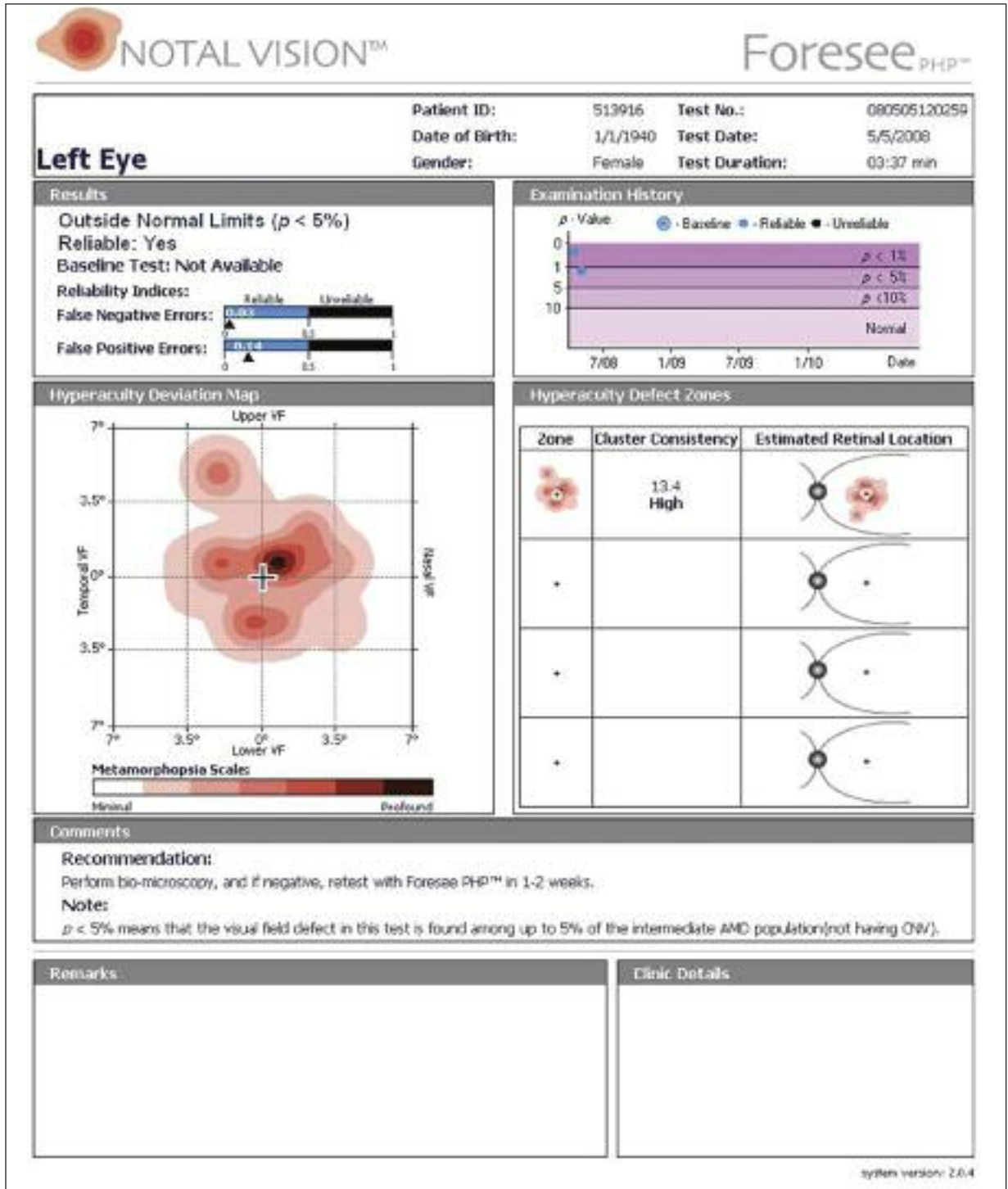
Yirmi üç olgu 4 hafta izlendi. İzleme dönemi sırasında enjeksiyon sonrası 3. haftada hastaların OKT ve PHP testleri bir kez daha tekrarlandı, görme keskinlikleri tekrar ölçüldü. Enjeksiyon sonra-



**ŞEKİL 1:** İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu öncesi 1. PHP raporu. Yüksek keskinlikli görme alanında iki ayrı küme şeklinde bölgesel skotomların izlendiği deviasyon haritası görülmektedir. Sonuçlar bölümünde hastanın sol gözünün normal sınırlar dışında olduğu ve yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar açısından testin güvenilir olduğunu görmekteyiz.

sı yapılan OKT sonuçlarına göre 20  $\mu\text{m}$ 'den fazla artış tespit edilen 8 gözün 6'sında PHP'de bölgesel skotomlarda artış izlendi, 2 hastanın sonuçları değişmemiş olarak bulundu. 20  $\mu\text{m}$  artma veya azal-

ma (değişiklik olmayan) tespit edilen 8 gözün 1'inde PHP'de bölgesel skotomlarda azalma gözlenirken, 7 hastanın sonuçları değişmemiş olarak bulundu. OKT sonuçlarına göre 20  $\mu\text{m}$ 'den fazla



**ŞEKİL 2:** İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası 2. PHP raporu. Yüksek keskinlikli görme alanında 1. PHP sonucu ile karşılaştırıldığında bölgesel skotom büyüklüğünde azalma görülmektedir. Sonuçlar bölümünde hastanın normal sınırlar dışında olduğu ve yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar açısından testin güvenilir olduğunu görmekteyiz.

azalma tespit edilen 22 gözün tamamında PHP'de bölgesel skotomlarda azalma gözlemlendi. PHP'lerini tekrarladığımızda önceden bölgesel skotomları tes-

pit ettiğimiz hastalarda intravitreal bevasizumab (altuzan) enjeksiyonu sonrasında 6 gözün PHP sonuçlarında bölgesel skotomlarda artış izlendi, 9

gözde bölgesel skotomlar stabil olarak izlendi ve 23 gözde ise tekrarlanan PHP testinde bölgesel skotomlarda gerileme izlendi. Yapılan PHP testlerinin sonuç raporunda skotom görülsün veya görülmesinin test güvenilir sınırlar dışında tespit edildiği her durumda test tekrar edildi. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların fazlalığı nedeni ile güvenilir olmayan test sonuçlarının görülme nedeni testin doğru bir şekilde yapılması için gereken öğrenme eğrisidir.

İzleme süresi sonunda hastaların ölçülen ortalama düzeltilmiş görme keskinlikleri  $0.43 \pm 0.22$  (aralık 2/10- 10/10) seviyesindeydi ( $p=0.006$ ). Yine izleme süresi sonunda hastaların ölçülen santral makula kalınlığı ortalama  $283.61 \pm 88.99 \mu\text{m}$  seviyesindeydi ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

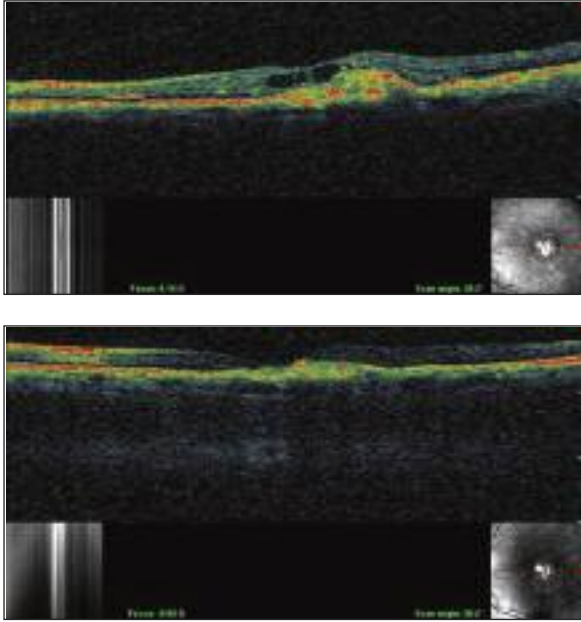
Tercihli yüksek keskinlikli perimetri testinde, siyah zeminde beyaz noktalardan oluşan hayali çizgi sinyal olarak perifoveal 7 derecelik alana kadar değişik makula bölgelerinde hem yatay hem de dikey olarak hareket ettirilir. Sinyallerin sırası düzensizdir. Hastanın test sırasındaki yanıtlarına göre 23 yatay ve 23 dikey olmak üzere minimum 46 sinyal ve maksimum 102 sinyal gösterilmektedir. Sinyal monitörde 11.2 cm uzunluğundadır ve hastanın gözü 50 cm uzaklıkta olduğu için bu sinyal hastanın görme alanında 14 derecelik bir alanı kapsamaktadır. Böylece çizgiler ile kaplanan toplam alan 14 x 14 derecelik bir görme alanıdır.

Testi yapılan hasta noktalı çizginin merkezinde olan fiksasyon noktasını cihazın bir parçası olan kalem benzeri işaretleyici ile işaretlemektedir ve bilgisayar düğmesine basılarak yeni sinyalin yeri değişmektedir. Yeni çizgi görüldükten sonra, yeni sinyal yeri yeni fiksasyon hedefi olmuş ve defekt algılanan bölge için referans noktası haline gelmiş olur. Noktalı çizgilerden oluşan sinyal 160 milisaniye ile gösterilir. Her sinyal çizgisi farklı boyutlarda yapay bir çarpıklık (düz çizgide bombeleşme) içermektedir ve bu çarpıklık gösterilen çizgilerde oluşabilecek herhangi bir patolojik çarpıklığa karşı rakip bir uyarı görevi görmektedir. Hastanın patolojik çarpıklık boyutu PHP test cihazının yap-

mış olduğu gittikçe azalan boyutlardaki yapay çarpıklık boyutunu geçtiği zaman hasta artık tercihli bakış ile daha büyük olan patolojik çarpıklığı işaret etmektedir. Örnek olarak, hastada bir KNV lezyonuna bağlı patolojik çarpıklık görülürse, hastanın beyinde patolojik çarpıklık ile yapay çarpıklık arasında dikkat rekabeti yaşanmaktadır. Genelde beyin daha büyük bir uyarı olduğu zaman küçük uyarı yok saymaktadır. Her seferinde azalan büyüklüklerde yapay çarpıklıklar gösterilerek hastaların yanıtlarına göre patolojik çarpıklıkların seviyesi belirlenmeye çalışılmaktadır. Hasta yanıtlarına göre bir görme alanı oluşturulmakta, analiz edilmekte ve normatif veriler ile karşılaştırılarak görülen çarpıklığın kantitatif olarak boyutları ortaya çıkarılabilmektedir.

Neovasküler YBMD'de ilerleyişi fark etmek amacıyla Amsler grid (AG) kullanımı tavsiye edilse de, birçok çalışma fiksasyon zorluğu ve kortikal tamamlama (örneğin; optik sinir nedeni ile olan görme alanımızdaki kör noktanın beyin tarafından algılanmaması) gibi nedenlerle neovasküler YBMD'de gidişi yakalamada kendini test etmeyi sağlayan bu yöntemin yetersiz olduğu gösterilmiştir.<sup>34-36</sup>

PHP testinin yetersiz olduğu durumlarda vardır: OKT'de tespit edilen makula kalınlık artışı bölgeleri PHP'de görülen skotom bölgeleri ile birebir uyum göstermediği ve bazı bölgelerde ise OKT'de tespit edilen kalınlık artışı bölgelerinin PHP'de normal retina bölgeleri olarak görüldüğü tespit edildi. PHP testinin hastalar tarafından güvenilir sınırlar içinde yapılabilmesi için belli bir öğrenme eğrisinin tamamlanmasının gerekliliği, diğer tanı testlerinde olduğu gibi kullanım ve sonuçların yorumlanabilmesi için deneyim kazanılması diğer yetersiz olduğu yanlardır. Ayrıca her bir göz için test süresi ortalama 6 dakika olarak görülse de PHP'de çalışma uzaklığını tanımlamak için yapılan refraktif düzeltme, test yapılan kişiye uygun pozisyon verilmesi, test sırasında komutların tekrar söylenmesi, sonuçların yazıcıdan çıkartılması, sonuçların yorumlanması, test edilen hastanın bir gözü için toplamda 10-15 dakika gibi bir süre almaktadır.



**RESİM 1:** İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası OKT sonuçları. OKT’de tespit edilen üstte sol göz intravitreal bevasizumab enjeksiyonu öncesinde ilk çekilen OKT raporu izlenmekte olup KNV ve kistoid makula ödemeine bağlı kalınlık artışı görülmekte iken altta enjeksiyon sonrası çekilen OKT raporunda kalınlıktaki azalma görülmektedir.

“Preferential Hyperacuity Perimeter” araştırma grubuna göre çalışmaya dahil edilen KNV’si olan hastaların çoğu oftalmoloğa yeni bir belirti veya bulgu sonucunda gitmektedir. Bu çalışmamızda, intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası hastaların bulgu ve belirtilerinin özellikle metamorfopsi şikâyetlerinin OKT’da morfolojik iyileşme olmasa dahi artıp azalabildiğini, bu metamorfopsi şikâyetlerinin objektif olarak PHP ile takip edilebileceğini gösterdik (Resim 1).

Oftalmologların anti-VEBF tedavisinin ve enjeksiyon tekrarının kararında hem anatomik hem de fonksiyonel kriterleri göz önünde bulunmaları gerekmektedir. Joeres ve ark. intravitreal bevasizumab enjeksiyonunun kısa dönem morfolojik etkilerini OKT sonuçları ile göstermişlerdir.<sup>37</sup> Fonksiyonel etkileri göstermek içinse görme keskinliği gibi subjektif bir değerlendirme yanında objektif sonuç elde edebileceğimiz PHP testi kullanılabilir bir testtir. Çalışmamızın sonuçları ışığında da, YBMD tedavisi için uygulanan intravitreal enjeksiyon sonrası kısa dönem fonksiyonel etkileri gözlemlenmek ve sonraki enjeksiyon kara-

rının verilmesi için PHP, OKT sonuçları ile uyumlu objektif sonuç veren yararlı bir testtir.

Brown ve ark. eğer aylık enjeksiyon protokollü uygulanmıyorsa anatomik cevabın değerlendirilmesinde OKT’nin en duyarlı ve pratik test olduğunu fakat klinik muayene ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini rapor etmişlerdir.<sup>38</sup>

Erken evre YBMD lezyonu subfoveal ise ve görme keskinliğinde fazla değişiklik yapmıyorsa PHP ile periyodik kontrolü, YBMD’nin gelişimini tanıma açısından yararlı olacaktır. FFA invaziv bir test, AM testinin yetersizlikleri nedeni ile daha ucuz ve noninvaziv bir test olan PHP’nin intravitreal enjeksiyon sonrası takip testi olarak KNV gelişimi riski olan YBMD hastalarında kullanışlı bir test olabileceğini düşünmekteyiz. PHP yalnızca makuladaki çarpık görülen alanları tespit etmeyip bu alanların yüksekliği, çapı ve kümeleşme eğiliminde tespit eden ayrıntılı çıktılar verebilmektedir.

YBMD’de intravitreal enjeksiyon gibi tedavi seçeneklerinin erkenden uygulanabilmesi ve bu sayede daha iyi sonuç alınması PHP gibi özellikle erken evrede YBMD’yi AG kartlarına göre daha yüksek duyarlılık ile tanıyan tanınal aletler ile sağlanabilmektedir.

## SONUÇ

YBMD özellikleri görülmeyen hastalarda seri PHP testleri neovasküler YBMD olduğunu ifade eden metamorfopsi gibi bir şikâyeti ortaya çıkararak FA’ya ihtiyaç olduğunu gösterebilir. Günümüzde anti-VEBF enjeksiyonların aylık kullanımı yerine gittikçe uygulama şekli olarak daha çok benimsenen OKT sonuçlarına göre kişiye özel enjeksiyon zamanlamasının yapıldığı PRN uygulama şeklinde tedavi ve intravitreal enjeksiyonun tekrarı kararlarının verilmesinde OKT kadar PHP sonuçlarının da morfolojik düzelme ile uyumsuz fonksiyonel düzelme gösteren hastaları OKT ile uyumlu olarak tanımak açısından önemli ve yararlı olduğunu göstermiş olduk.

OKT’nin ve PHP testinin birlikte değerlendirilmesi anti-VEBF tedavisinde en yüksek yarar sağlarken enjeksiyon nedeni ile oluşabilecek risklerin en aza indirilmesi yönünde rehber olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325(20): 1412-7.
2. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103(3):357-64.
3. Ergin A, Ersoy F, Edirne T. [Age related macular degeneration]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21(5):438-40.
4. Ergin M, Koçak N.[The epidemiology and etiopathogenesis of age-related macular degeneration]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(41):1-6.
5. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):653-8.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10): 1439-52.
7. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol* 1993;111(9):1189-99.
8. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96(9):1422-6.
9. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96(9):1416-9.
10. Bressler NM, Frost LA, Bressler SB, Murphy RP, Fine SL. Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(11):1537-42.
11. Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005;25(2):119-34.
12. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* 2004;111(11):1993-2006.
13. 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* 2004;351(27):2805-16.
14. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):198-207.
15. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541-60.
16. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(5):391-400.
17. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
18. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293(4):865-81.
19. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(5):391-400.
20. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
21. 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* 2005;36(4):336-9.
22. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29(1):33-7.
23. 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* 2005;36(4):331-5.
24. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-372.e5.
25. Krebs I, Lie S, Stolba U, Zeiler F, Felke S, Binder S. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for early and advanced neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2008. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01312.x.
26. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37(2):144-6.
27. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26(3):354-6.
28. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sara GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(6):1054-6.
29. Batioglu F, Astam N, Ozmert E. Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2008;28(1):59-61.
30. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, et al. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
31. Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, Leibovitch I, Barak A, Baruch E, et al. Replacing the Amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*.2003;110(5):966-70.
32. Goldstein M, Loewenstein A, Barak A, Pollack A, Bukelman A, Katz H, et al. Preferential Hyperacuity Perimeter Research Group. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina* 2005;25(3):296-303.

33. Enoch JM, Williams RA, Essock EA, Barricks M. Hyperacuity perimetry. Assessment of macular function through ocular opacities. *Arch Ophthalmol* 1984;102(8):1164-8.
34. Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, Prestia PA, Starr JS, Fine SL. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):513-4.
35. Schuchard RA. Validity and interpretation of Amsler grid reports. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):776-80.
36. Achard OA, Safran AB, Duret FC, Ragama E. Role of the completion phenomenon in the evaluation of Amsler grid results. *Am J Ophthalmol* 1995;120(3):322-9.
37. Joeres S, Kaplowitz K, Brubaker JW, Updike PG, Collins AT, Walsh AC, et al. Quantitative comparison of optical coherence tomography after pegaptanib or bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115(2):347-354.e2.
38. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4): 627-37.