

## DERLEME REVIEW

## Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Lazer Tedavisi, Fotodinamik Tedavi ve Radyasyon Tedavisi

## Laser Treatment, Photodynamic Therapy and Radiation Therapy in Wet-Form (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration

Fatih Çakır GÜNDOĞAN \*

\* Doçent Doktor, Özel Kayseri Maya Göz Hastanesi, Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 30.05.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatih Çakır GÜNDOĞAN / Özel Kayseri Maya Göz Hastanesi, Köşk Mahallesi Talas Bulvarı No: 41, Melikgazi / Kayseri Tel./Phone: +90 352 231 6868 Faks/Fax: +90 352 231 6867 E-posta/E-mail: fgundogan@yahoo.com

## ÖZET

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde legal körlüğün önde gelen nedenidir. Santral görmenin azalması, metamorfopsi ve santral skotomun ortaya çıkması hastaların okuma kapasitesini erken dönemde dahi etkilemektedir. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisi ile ilgili süreçte koroid neovasküler membrana yönelik olarak lazer tedavisi, radyasyon tedavisi ve fotodinamik tedavisi uygulanmıştır. Günümüzde vasküler endotelial büyüme faktörünü inhibe eden ilaçlar gündemdedir. Biz bu yazıda daha çok vasküler endotelial büyüme faktörlerini inhibe eden ilaçların öncesi dönemlerinde yaygın kullanılan tedavilere değineceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu; radyasyon tedavisi; fotodinamik tedavi; lazer tedavisi.

## ABSTRACT

Age-related macular degeneration is the leading cause of legal blindness in the developed countries. The decrease in central vision, metamorphopsia, and central scotoma affects the reading capacity even in the early stages of the disease. In the historical point of treatment for age-related macular degeneration, laser treatment, radiation treatment, and photodynamic therapy have been used. Today, drugs that inhibit the vascular endothelial growth factor are used widely. In this article, we will discuss the treatment modalities that were used widely before the era of anti-vascular endothelial growth factor drugs.

**Keywords:** Age-related macular degeneration; radiation therapy; photodynamic therapy; laser treatment.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının ana nedenidir. [1-5] YBMD retina pigment epitelin (RPE), Bruch membranını ve koryokapillarisini etkilemektedir. YBMD'de ciddi görme kaybının en önemli nedeni koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimine bağlı fotoreseptör hasarı ile subretinal kanama, RPE dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar gelişmesine bağlıdır [yaş (yaş-YBMD) ya da eksüdatif-YBMD]. Konu ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmışsa da hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve tedavi seçenekleri kısıtlıdır. [1]

Maküla Fotokoagülasyon Çalışması, KNV'nin iki temel anjiyografik tipini tanımlamıştır. [6] Klasik ve okkült.

a. Klasik KNV: Anjiyografinin erken fazlarında sınırları iyi belirlenmiş koroidal hiperfloresans görülmektedir.

b. Okkült KNV: Bu durum ya fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ya da kaynağı belirlenemeyen bir yerden geç dönemde ortaya çıkan sızıntıdır.

YBMD'ye bağlı ortaya çıkan tedavi edilmemiş KNV'nin doğal seyri Maküla Fotokoagülasyon Çalışmasında ortaya konulmuştur. Bu da bu hastalarda zamanla artan görme kaybı gelişmesidir. Görme kaybının derecesi KNV'nin lokalizasyonuna

bağlıdır. Maküla Fotokoagülasyon Çalışmasında kullanılan KNV lokalizasyon tanımları Tablo 1'de görülmektedir.

Lezyonun lokalizasyonu ve tipine bağlı olarak (klasik ya da okkült) etkinlikleri ispatlanmış tedavi modaliteleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Maküla fotokoagülasyon çalışmasında kullanılan KNV sınıflandırması

|   | KNV Lokalizasyonu | Fovea merkezine uzaklık |
|---|-------------------|-------------------------|
| 1 | Ekstrafoveal      | 200-2500 mikron         |
| 2 | Juxtafoveal       | 1-199 mikron            |
| 3 | Subfoveal         | 0 mikron                |

Bu yazıda yaş-YBMD tedavisinde lazer tedavileri ile radyasyon tedavisinin kullanım alanları, etkinliği ve güvenilirliğinden bahsedilecektir.

## 1. TERMAL LASER

KNV için lazer tedavisi uzun yıllar standart tedavi olmuştur. Klasik KNV'de lazer tedavisinin etkinliğini ortaya koyan en büyük çok merkezli çalışma Maküla Fotokoagülasyon Çalışma-

Tablo 2. KNV'nin mevcut tedavi modaliteleri (KNV: Koroid neovaskülarizasyonu / FDT: Fotodinamik tedavi)

|   | KNV lokalizasyonu                        | KNV tipi         | İspatlanmış tedavi                                                               |
|---|------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ekstrafoveal                             | Klasik           | Termal lazer                                                                     |
|   |                                          | Okkült           | İspatlanmış tedavi yok                                                           |
| 2 | Jukstafoveal                             | Klasik           | Termal lazer                                                                     |
|   |                                          | Okkült           | İspatlanmış tedavi yok                                                           |
| 3 | Subfoveal                                | Klasik           | FDT, termal lazer                                                                |
|   |                                          | Klasik ve okkült | Klasik komponenti %50'den fazlasını klasik komponentin oluşturduğu olgularda FDT |
|   |                                          | Okkült           | FDT                                                                              |
| 4 | Yoğun subretinal kanaması olan lezyonlar |                  | İspatlanmış tedavi yok                                                           |
| 5 | Fibröz doku komponenti olan lezyonlar    |                  | İspatlanmış tedavi yok                                                           |

sıdır. Bu tedavinin temeli lazer ışığına bağlı olarak RPE proliferasyonunun ortaya çıkması, RPE proliferasyonunun KNV'yi çevrelemesi ve subretinal sıvıyı absorbe etmesidir.<sup>[7]</sup> Tedavide hedef KNV'nin sınır bölgesinden başlayarak tüm alanında tek tipte beyaz bir yanık oluşturmaktır. Argon yeşili ya da kripton kırmızısı lazer kullanılabilir. Bu dalga boylarındaki lazer tedavisinin kullanılması sonucunda koroidal kanama ve maküler kırışıklık gibi komplikasyonların insidansının azaldığı ortaya konulmuştur.

Maküla Fotokoagülasyon Çalışması başlangıçta ekstrafoveal ve jukstafoveal idyopatik, yaşa-bağlı ve histoplazmozise bağlı KNV tedavisinde lazer fotokoagülasyonunun etkinliğini araştırmıştır.<sup>[8,9]</sup> Bu çalışmada 2 tip lazer kullanılmıştır. Ekstrafoveal KNV'de argon lazer, jukstafoveal KNV'de kripton lazer. 1986'da, Maküla Fotokoagülasyon Çalışması KNV'nin foveal avasküler zonun (FAZ) altına kadar uzandığı (subfoveal) olguları çalışmıştır. Maküla Fotokoagülasyon Çalışmasının bu çalışması 'Foveal Study' adını almış olup yeni ya da önceden yapılmış lazer fotokoagülasyona sekonder gelişen KNV'li olgular dahil edilmiştir. Maküla Fotokoagülasyon Çalışması 1982 ve 1997 arasında bir seri makale ile sonuçlarını açıklamıştır. Bazı major bulgular şu şekildedir.

1. Okkült KNV'lerde yüksek rekürrens oranları tespit edilmiş ve uzun süreli fayda görülmemiştir.<sup>[10]</sup>

2. Ekstrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda tedaviden 5 yıl sonra bir miktar fayda tespit edilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

3. YBMD'den dolayı yeni KNV tedavisinde fayda tespit edilmiştir. Çoğunluğu ilk yılda olmak üzere 3 yıl içinde hastaların yarısında rekürrens/persistans ortaya çıkmıştır.<sup>[13,14]</sup>

4. YBMD'den dolayı rekürren subfoveal KNV'de fayda tespit edilmiştir. 3 yıl sonunda bu hastaların yarısında rekürrens/persistans saptanmıştır.<sup>[13,14]</sup>

5. Subfoveal KNV tedavisinde tedavi sonrası hemen ortalama 3 sıralık bir görme kaybı ortaya çıkmaktadır. 3. ayda görme keskinliği tedavi edilmeyen gruba göre daha kötü idi, 6. ayda ise görme keskinliği tedavi edilmeyen grupla benzer idi.<sup>[13]</sup>

6. Küçük ve daha düşük başlangıç görme keskinliği olan KNV'de lazer tedavisi daha başarılıdır.<sup>[14]</sup>

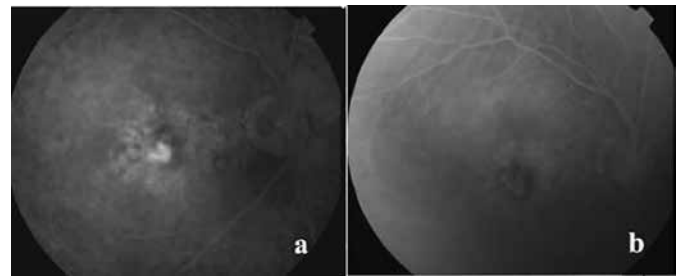
7. Sigara içme ve hipertansiyon tedavi sonrasında KNV rekürrensinde risk faktörleridir.<sup>[11,15-17]</sup>

Termal lazer tedavisi sonucunda rekürrens riskini artıran faktörler tek-tipte bir beyaz laser alanının oluşturulamaması, sigara kullanımı,<sup>[17]</sup> hipertansiyon<sup>[17]</sup> ve açık pigmentli KNV'dir.<sup>[18]</sup> Termal lazer tedavisinin ciddi görme kaybı ihtimalini azalttığı gösterilmiştir, ancak özellikle subfoveal KNV'de olmak

üzere laser tedavisinin hemen sonrasında görme kaybı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca lazer tedavisi klasik KNV komponenti olan küçük ve iyi sınırlanmış az sayıda bir hasta grubunda etkindir.<sup>[1]</sup>

## 2. FOTODİNAMİK TEDAVİ

Fotodinamik tedavide ilaçlarla ışığa duyarlılaştırılmış dokulara uygulanan düşük şiddette laser tedavisi (689 nm, 50 J/cm<sup>2</sup>, 83 s süre ile, verteporfin FDT) ile dokularda fotokimyasal etkilerin ortaya çıkarılmasıdır.<sup>[1]</sup> Tedavide kullanılacak şekilde birçok fotosensitizan madde bulunmaktadır, ancak sadece verteporfin KNV tedavisinde onaylanmıştır. Bu tedavide verteporfinin intravenöz infüzyonu sonrasında KNV'yi içeren maküla bölgesi argon ya da kripton laser şiddetinin binde biri kadar bir laser enerjisi ile tedavi edilir. Verteporfinin KNV içerisinde konsantrite olduğu ve laser enerjisi ile uyarılması sonucunda KNV damarlarında trombüs oluşumuna ve oklüzyona neden olduğu düşünülmektedir. Bu tedavi 2 yıl boyunca her 3 ayda bir tekrarlanabilmektedir.<sup>[8]</sup>



Şekil 1. Klasik koroid neovasküler membranı olan bir olguda fotodinamik tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) görünüm

Fotodinamik tedavi sonrasında nörosensöryel retina korunarak KNV selektif bir şekilde hasar görmektedir (Şekil 1). FDT tedavisinde laser tedavisi gibi ani görme kaybı ortaya çıkmaz. 'Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) study group' ve 'The Verteporfin In Photodynamic therapy (VIP) study group' çalışmalarında YBMD'de subfoveal KNV'ye bağlı ortaya çıkan görme kaybının tedavisinde etkinliği araştıran iki büyük çalışmadır. TAP çalışmasında 1 yıl sonunda verteporfin ile tedavi edilen gözlerde 15 harften daha az görme kaybı olan hastaların oranı %61 iken placebo grubunda bu oran %46 olduğu gösterilmiştir.<sup>[19]</sup> Subgrup analizleri sonucunda predominant klasik KNV (klasik component >%50) li gözlerde en büyük faydanın ortaya çıktığı

gösterilmiştir. VIP çalışmasında ise subfoveal okkült KNV'si olan gözlerde 2 yılın sonunda orta derecede görme kaybı tedavi grubunda %54 iken kontrol grubunda aynı oran %67 olarak bulunmuştur. Yani FDT ciddi görme kaybını önleyebilse de görme keskinliğinde artış nadiren ortaya çıkmıştır.<sup>[20]</sup>

### 3. RADYASYON TEDAVİSİ

#### A. Radyasyon tedavisinin etkileri:

Neovasküler YBMD tedavisinde radyasyon tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar genellikle radyasyonun 'vazotoksikite' etkisi üzerinde durmuşlardır.<sup>[21]</sup> Bu önemlidir, çünkü KNV tedavisi üzerine geliştirilen diğer hiçbir tedavi yönteminde KNV gelişimindeki olaylar zinciri üzerine işaret edilmemektedir. Radyasyon spesifik olarak antianjiyojenik, anti-inflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahiptir.<sup>[22-24]</sup>

Radyasyonun antianjiyojenik etkileri aslında mevcut tedavilerin (vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) doğrudan inhibe eden tedavilerin) yerine geçebilme potansiyeline sahiptir.<sup>[25,26]</sup> KNV'nin kendisini çevreleyen sağlıklı damarlardan farklı olduğunu anlamak önemlidir. Çünkü, KNV, 1) kontrol edilemez bir büyüme göstermektedir, 2) anormal yönlenime sahiptir, 3) anormal bir yerdedir ve 4) permeabilitesi artmıştır.<sup>[27]</sup> VEGF inhibitörleri KNV'nin vasküler permeabilitesini sınırlandırma konusunda etkilidir, ancak KNV'nin regresyonuna neden olmazlar. Bu nedenle, anti-VEGF tedavileri KNV'yi ortadan kaldırmazlar. Radyasyon tedavisi ise endotelial hücre apoptozisi yoluyla KNV'yi doğrudan yok etme potansiyeline sahiptir.<sup>[28]</sup> Radyasyon tedavisinin son özelliği antifibrotik özelliğidir.<sup>[29]</sup> Bu özellik anti-VEGF döneminde dahi önemli bir özelliktir, çünkü KNV; sürekli olarak anti-VEGF inhibisyonu olmadığında büyümeye devam etmekte, artan görme kaybına, vasküler involüsyona ve sonuçta diskiform skara neden olmaktadır.<sup>[16,17,19,30-33]</sup> Radyasyon tedavisi hem doğrudan KNV metaplasizini inhibe etmekte (tedavi ile hedeflenen endotel hücrelerinde apoptozis ortaya çıkmakta) ve fibrotik glia dokusuna dönüşmesini engellemektedir.<sup>[34]</sup>

Radyasyon tedavisinde önemli olan nokta tedavi ile KNV endotel hücreleri hedeflenirken retina ve koryokapillarisin sağlıklı endotel hücrelerinde hasar ortaya çıkmamasını temin etmektir. Radyasyon ile tümör tedavilerinde vazotoksik etkinin tedavinin terapötik doz aralığına uyulduğunda sadece mitotik olarak aktif olan (KNV gibi) endotel hücrelerinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.<sup>[21]</sup> Yani, normal damarların mitotik olarak inaktif endotel hücreleri ve sağlıklı retina hücreleri neovasküler ve neoplastik dokuların endotel hücreleri ile kıyaslandığında büyük oranda radyo-insensitiftir. Oküler malignansilerin tedavisinde anti-VEGF tedavileri ile kombine radyasyon tedavileri uygulanmaktadır. KNV tedavisinde de anti-VEGF tedavisi ve sonrasında uygulanan radyasyon tedavileri ile tedavi açısından sinerjistik bir durum ortaya çıkmakta KNV'li dokuda vazotoksik etki artarken sağlam dokularda toksik etki azalmaktadır.<sup>[35]</sup>

#### B. Tedavi Uygulamaları:

YBMD tedavisinde geçmişte radyasyon tedavisi onkolojide uygulandığı gibi 2 şekilde uygulanmıştır. 1. Eksternal ışın radyoterapisi, 2. Brakiterapi. Eksternal radyoterapide vücut dışındaki bir kaynaktan vücuttaki bir hedefe yönelik olarak radyasyon verilmektedir. Brakiterapide ise radyasyon kaynağı kişinin vücudunda hedef dokuya yakın bir yere yerleştirilmektedir.

Literatürde radyasyon tedavisinin KNV tedavisinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda makale bulunmaktadır. Ancak buna rağmen bu tedavi modalitesi için kesin tanımlanmış bir sonuç ortada yoktur. Literatürdeki çalışmaların yorumlanması kullanılan tedavi protokollerinin çok çeşitli olması nedeniyle zordur. Literatür çalışmaları değerlendirilirken şu değişkenlerin göz önünde tutulması gerekmektedir. İlki, foton (X-ışını) ve proton olmak üzere iki tip radyasyon kullanılmaktadır. Foton tedavisi ile ilgili daha fazla çalışma mevcuttur fakat proton tedavisinin farklı avantajları mevcuttur.<sup>[8]</sup> Proton ışınları bazı hastalıkların stereotaktik tedavisinde kullanılmaktadır ve bu radyasyon dozunun ilgili dokuya çok spesifik bir şekilde verilmesini sağlar ki bu da eksternal ışın radyoterapisine olan üstünlüğüdür.<sup>[36,37]</sup> İkinci değişken radyasyonun verilme şeklidir. Yukarıda da bahsedildiği gibi fotonlar eksternal yolla ya da maküla üzerindeki sklera bölgesine radyoaktif plak (stronsiyum-90) yerleştirilerek kullanılabilir. Bir diğer değişken kullanılan dozdur (total doz ve uygulama başına doz). Tedavi seansı başına düşen doza bağlı olarak, 30 Gy total doz kısa dönemde güvenli bir miktardır. Eksternal ışın fotonlarının enerjisi de değişken olmakla birlikte genellikle 6 mV civarındadır. Diğer bir değişken radyasyonun verildiği alanın büyüklüğüdür. Takip süresi değişkenliği (3 ay-55 ay) ve birçok çalışmanın kontrolsüz olması da bir diğer faktördür.

Radyasyon tedavisi ile ilgili bilinen randomize çalışma sayısı kısıtlıdır.<sup>[38-41]</sup> Bergink ve ark.larının yaptıkları randomize çalışmada 12 ay sonunda herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubunda 3 ya da daha fazla sıra görme kaybı hastalarının %52.2'sinde ortaya çıkarken bu oran radyasyon grubunda %32.0 olarak saptanmıştır. Altı ve daha fazla sıra görme kaybı kontrol grubunda %40.9 hastada, radyasyon grubunda ise %8.8 hastada saptanmıştır.<sup>[38]</sup> Tholen ve ark.ları ise yaptıkları çalışmada okkült KNV nedeni ile 10 Gy radyoterapi ile tedavi edilen olgularda ciddi görme kaybını %41.6 hastada tespit ederken aynı seviyede görme kaybını tedavi verilmeyen kontrol grubunda %38.5 olarak saptamışlardır. Klasik KNV nedeni ile 10 Gy ile tedavi edilen hastalarda ise aynı oranlar sırası ile %33 ve %57 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 10 Gy radyoterapi dozu ile floresein anjiyografide klasik ve okkült KNV'nin büyümesinin durdurulmadığı ve fakat 36 Gy doz ile büyümenin gecici olarak durduğu bulunmuştur.<sup>[39]</sup>

İlginç olan nokta şudur ki çalışma dizaynı düzeldikçe radyasyonun etkinliği konusunda daha az olumlu sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Kontrolsüz çalışmalar %70'in üzerinde radyasyon tedavisinin etkinliğini gösterirken, randomize olan 4 çalışmadan sadece bir tanesinde<sup>[38]</sup> radyasyon tedavisinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda 10 Gray'den daha az eksternal ışın radyoterapi dozlarında sıklıkla fayda görülmemektedir.<sup>[42-46]</sup> 30 Gray'e kadar olan yüksek dozlarda bazı çalışmalarda KNV'nin stabilize olduğu hatta regrese olduğu da belirtilmiştir.<sup>[38,42,47]</sup> 30 Gray ve daha yüksek dozlarda ise optik nöropati, retinopati, koroidopati, katarakt ve kuru göz gibi önemli yan etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>[39]</sup> Radyasyona sekonder tümör gelişimi hiçbir çalışmada değerlendirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration.

Adv Drug Deliv Rev 2005;57(14):1994-2009.

2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.

3. Munoz B, West SK, Rubin GS, Schein OD, Quigley HA, Bressler SB et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Archives of ophthalmology* 2000;118(6):819-25.

4. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunier LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of ophthalmology* 1980;24(Suppl):335-610.

5. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7-21.

6. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of ophthalmology* 1991;109(9):1242.

7. Miller H, Miller B, Ryan SJ. The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science* 1986;27(11):1644-52.

8. Stokkermans TJ. Treatment of age-related macular degeneration. *Clin Eye Vis Care* 2000;12(1-2):15-35.

9. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related macular degeneration. *St. Louis: Mosby; 1999.*

10. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1996;114(4):400-12.

11. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Archives of ophthalmology* 1991;109(8):1109-14.

12. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials *Archives of ophthalmology* 1994;112(4):500-9.

13. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Archives of ophthalmology* 1993;111(9):1200-9.

14. 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 initial visual acuity. *Archives of ophthalmology* 1994;112(4):480-8.

15. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1997;115(6):741-7.

16. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Archives of ophthalmology* 1990;108(6):816-24.

17. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1986;104(4):503-12.

18. Sorenson JA, Yannuzzi LA, Shakin JL. Recurrent subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1985;92(8):1059-74.

19. 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: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Archives of ophthalmology* 1999;117(10):1329-45.

20. 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. *American journal of ophthalmology* 2001;131(5):541-60.

21. Silva RA, Moshfeghi AA, Kaiser PK, Singh RP, Moshfeghi DM. Radiation treatment for age-related macular degeneration. *Seminars in ophthalmology* 2011;26(3):121-30.

22. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *American journal of ophthalmology* 1999;127(2):170-7.

23. Finger PT, Berson A, Sherr D, Riley R, Balkin RA, Bosworth JL. Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103(6):878-89.

24. Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004, DOI: 10.1002/14651858.CD004004.pub2(4):CD004004.

25. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300(5622):1155-9.

26. Imaizumi N, Monnier Y, Hegi M, Mirimanoff RO, Ruegg C. Radiotherapy suppresses angiogenesis in mice through TGF-betaRI/ALK5-dependent inhibition of endothelial cell sprouting. *PloS one* 2010;5(6):e11084.

27. Kakolyris S, Fox SB, Koukourakis M, Giatromanolaki A, Brown N, Leek RD et al. Relationship of vascular maturation in breast cancer blood vessels to vascular density and metastasis, assessed by expression of a novel basement membrane component, LH39. *British journal of cancer* 2000;82(4):844-51.

28. Buchi ER, Lam TT, Suvaizdis I, Tso MO. Injuries induced by diffuse photodynamic action in retina and choroid of albino rats. Morphologic study of an experimental model. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1994;14(4):370-8.

29. Ivanov VN, Zhou H, Ghandhi SA, Karasic TB, Yaghoubian B, Amundson SA et al. Radiation-induced bystander signaling pathways in human fibroblasts: a role for interleukin-33 in the signal transmission. *Cellular signalling* 2010;22(7):1076-87.

30. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006;355(14):1419-31.

31. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR, Group VISIONCT. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2004;351(27):2805-16.

32. Macular Photocoagulation Study Group. Laser Photocoagulation of Subfoveal Recurrent Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of ophthalmology* 1991;109(9):1232.

33. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *American journal of ophthalmology* 2008;145(2):239-48.

34. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD004004.pub3(5):CD004004.

35. Nieder C, Wiedenmann N, Andratschke N, Molls M. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32(5):348-64.

36. Levy RP, Schulte RW, Slater JD, Miller DW, Slater JM. Stereotactic radiotherapy--the role of charged particles. *Acta Oncol* 1999;38(2):165-9.

37. Archambeau JO, Mao XW, Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen E, Teichman S et al. What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998;40(5):1125-36.

38. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1998;236(5):321-5.

39. Tholen AM, Meister A, Bernasconi PP, Messmer EP. [Radiotherapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A pilot study using low- versus high-dose photon beam radiation]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1998;95(10):691-8.

40. Anders N, Stahl H, Dorn A, Walkow T, Hosten N, Wust P et al. [Radiotherapy of exudative senile macular degeneration. A prospective controlled study]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1998;95(11):760-4.

41. Char DH, Irvine AI, Posner MD, Quivey J, Phillips TL, Kroll S. Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 1999;127(5):574-8.

42. Chakravarthy U, Houston RE, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *The British journal of ophthalmology* 1993;77(5):265-73.

43. Schleicher UM, Andreopoulos D, Wolf S, Schmachtenberg A, Ammon J, Reim M. Radiotherapy of macular degeneration. Experience with two fractionation schemes. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:253-8.

44. Sasai K, Murata R, Mandai M, Takahashi M, Ogura Y, Ngata Y et al.

Radiation therapy for ocular choroidal neovascularization (phase I/II study): preliminary report. International journal of radiation oncology, biology, physics 1997;39(1):173-8.

45. Valmaggia C, Bischoff P, Ries G, Seelentag W, Niederberger H, Speiser P. Low dose radiation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A pilot study: radiotherapy for age-related macular degeneration. Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology 1997;93(4):317-26.

46. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. Ophthalmology 1998;105(1):24-30.

47. Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Lored LN, Ing J, Archambeau JO et al. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. International journal of radiation oncology, biology, physics 1996;36(4):867-71.



### Doç. Dr. Fatih Çakır GÜNDOĞAN

1999 yılında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nden mezun olan Dr. Fatih Çakır GÜNDOĞAN, 2005 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları AD'da uzmanlık eğitimi tamamlamıştır. Aynı kurumda ve Etimesgut Asker Hastanesi'nde Göz Hastalıkları Uzmanlığı yapmıştır. 2012 yılında doçent olmuştur. 2013-2016 yılları arasında öğretim üyesi olarak görev yapmış olup halen Özel Kayseri Maya Göz Hastanesi'nde çalışmaktadır. Medikal retina ve vitreoretinal cerrahi ile oküler elektrofizyoloji ilgi duyduğu çalışma alanlarıdır. Ulusal ve uluslararası çok sayıda makalesi bulunmaktadır. Evlidir, 2 kızı vardır.