



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

EKSUDATİF YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONU HASTALARINDA
İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONU SONRASI
MİKROPERİMETRİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. BEGÜM DİRİCAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. ÖZLEM ŞAHİN

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Tez çalışmaları ve uzmanlık eğitimim sırasında kıymetli bilgilerini ve tecrübelerini paylaşıp bana bir hoca olarak yol gösteren her zaman yanımda olduğunu hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Şahin'e öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesinden mezun olan bir öğrenciden sorumluluk alabilen bir uzman doktorluğa geçiş döneminde kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile öğrenimime, değerli kişilikleri ve etik anlayışları ile eğitimime katkıda bulunan öğretim üyeleri **Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu, Prof. Dr. Ebru Toker, Prof. Dr. Ahmet Temel, Prof. Dr. Osman Çekiç, Yard. Doç. Dr. Muhsin Eraslan, Yard. Doç. Dr. Eren Çerman'a** ve **Uzm. Dr. Hande Çeliker'e** ayrı ayrı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her biriyle tanışmakla kendimi şanslı hissettiğim ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, her biri ayrı özel olan mesai arkadaşlarıma ve her zaman bana destek olarak yanımda olan başta sevgili dedem Behram Çakıroğlu olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Begüm Dirican

İstanbul 2016

İçindekiler

1. 1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. 2.GENEL BİLGİLER	2
3. 2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı:	2
4. 2.1.1. Görülme Sıklığı:.....	2
5. 2.1.2. Risk faktörleri:	2
6. 2.1.3. Klinik Özellikler:	3
7. 2.1.3.a. Erken evre YBMD.....	3
8. 2.1.3.b. İleri evre YBMD.....	4
9. 2.2. YBMD'nin Patofizyolojisi.....	5
10. 2.2.1. Erken Evre YBMD Patogenezi	5
11. 2.2.2. İleri Evre YBMD Patogenezi	5
12. 2.3. YBMD'de VEGF'in Rolü	7
13. 2.4. YBMD'de Semptomlar ve Bulgular	8
14. 2.4.1. Semptomlar	8
15. 2.4.2. Bulgular :.....	9
16. 2.5. YBMD'de OCT bulguları	10
17. 2.6. Mikroperimetri	13
18. 2.6.3 Mikroperimetrinin tarihçesi	15
19. 2.6.4 Günümüzde kullanılan mikroperimetri cihazları ve özellikleri:	16
20. 2.6.5. MAIA mikroperimetride kullanılan parametreler	18
21. 2.6.5.a PRL (Preferred retinal loci, tercih edilen retina sahaları)	19
22. 2.6.5.b BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area).....	22
23. 2.6.5.c Makuler bütünlük	23
24. 2.6.5.d Ortalama Retina Duyarlılığı	23
25. 2.7. YBMD tedavisi	24
26. 2.7.1. Pegaptanib (Macugen)	26
27. 2.7.2. Ranibizumab (Lucentis)	26
28. 2.7.3. Aflibercept (Eylea)	26
29. 3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
30. 4. BULGULAR	31
31. 5. TARTIŞMA	38
32. 5.1. YBMD'de Anti-VEGF Tedavisi ve Görme Keskinliği	38
33. 5.2. YBMD'de anti-VEGF Tedavisinin OCT'de Merkezi Makula Kalınlığı Üzerine Etkisi	40
34. 5.3.YBMD'de Anti-VEGF Tedavisinin Mikroperimetrik Değişiklikler Üzerine Etkisi	41
35. 5.3.1. Ranibizumab ve Bevacizumabın Mikroperimetrik Değerlere Etkisi	41

36. 5.3.2. Afliberceptin Mikroperimetrik Değişimlere Etkisi	43
37. 6. SONUÇLAR	44
38. KAYNAKLAR:	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal ve YBMD'li hastalarda Amsler grid testinin görülüşü.....	8
Şekil 2. Diskiform skarın renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü.....	9
Şekil 3. YBMD'de FFA, renkli fundus resmi ve makuler OCT görüntüsü.....	10
Şekil 4. Erken evre YBMD'nin renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü.....	10
Şekil 5. Druzenoid PED'in renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü	11
Şekil 6. YBMD'ye sekonder santral coğrafik atrofi görüntüleri	11
Şekil 7. Makuler OCT'de retinal kalınlaşmayla birlikte kistik intraretinal sıvı.....	12
Şekil 8. Makuler pigmenter değişikliklerin izlendiği fundus resmi ve OCT'de seröz PED.....	12
Şekil 9. Hemorajik PED'in renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü	12
Şekil 10. Fibravaskuler PED'in OCT görüntüsü.....	13
Şekil 11. YBMD'de mikroperimetrik değişiklikler.....	15
Şekil 12. MAIA mikroperimetride elde edilen örnek görüntü.....	19
Şekil 13. Sağlıksız makulada PRL-High ve PRL-Low yerleşimi.....	21
Şekil 14. Sağlıklı makulada PRL-High ve PRL-Low yerleşimi.....	21
Şekil 15. Sağlıksız makulada fiksasyon kaymaları	22
Şekil 16. BCEA'nın mikroperimetrik görüntüsü.....	22
Şekil 17. Makuler bütünlük değerlendirme renkli skalası	23
Şekil 18. Duyarlılık değerlendirme renkli skalası ve SLO görüntüsü	24
Şekil 19. Geçmişten günümüze kullanılan anti VEGF molekülleri.....	25
Şekil 20. MAIA mikroperimetri cihazı.....	29
Şekil 21. Görme keskinliği analizi	31

Şekil 22. Santral makuler kalınlık analizi	32
Şekil 23. Tedavi öncesi ve sonrası makuler OCT görüntüleri	33
Şekil 24. Ortalama retinal duyarlılık analizi	33
Şekil 25. BCEA 95 analizi	34
Şekil 26. BCEA 63 analizi	35
Şekil 27. P1 analizi	35
Şekil 28. P2 analizi	36
Şekil 29. Makuler bütünlük analizi	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Anti-VEGF moleküllerinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri	28
Tablo 2. LogMAR-Snellen Dönüşümü.....	

KISALTMALAR:

Ang	Angiopoietin
ARS	Average Retinal Sensitivity
BCEA	Bivariate Contour Ellipse Area
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
dB	Desibel
EIDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EDI	Enhanced Depth Imaging
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluorescein Anjiografi
FES	Framingham Eye Study
FGF	Fibroblast Growth Factor

FS	Fiksasyon stabilitesi, Fixation Stability
IL	Interleukin
KNVM	Koroideal Neovaskuler Membran
MAIA	Macular Integrity Assesment
MB	Makuler Bütünlük
MI	Macular Integrity
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MP	Mikroperimetri
MPS	Macular Photocoagulation Study
OCT	Optical Coherence Tomography
ORD	Ortalama Retinal Duyarlılık
PDT	Photodynamic Therapy
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
PEDF	Pigment Epithelium Derived Factor
PIGF	Placental Gowth Factor
PRL	Preferred Retinal Loci
PRN	Pro Re Nata
RPE	Retina Pigment Epiteli
SAP	Standard Automated Perimetry
SLO	Scanning Laser Ophthalmoscopy
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vasculer Endothelial Growth Factor
VIEW	VEGF TRAP-EYE Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ÖZET

AMAÇ: Mikroperimetri cihazı yardımıyla eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında intravitreal aflibercept enjeksiyonunun makula fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Eksudatif YBMD'li 25 hastanın 26 gözü çalışmaya dahil edildi. Aktif submakuler koroideal membranı olan 26 göze 4 hafta aralıklarla 3 adet 2 mg aflibercept enjeksiyonu uygulandı. Her gözde başlangıçta, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. aylarda Snellen tablosuyla düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EIDGK), MAIA (Macular Integrity Assessment) mikroperimetriyle ortalama retinal duyarlılık (ORD), P1, P2, BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area) ve makuler bütünlük (MB), optik koherens tomografiyle (OCT) foveal morfolojik değişiklikler değerlendirildi.

SONUÇLAR: Ortalama düzeltilmiş EIDGK başlangıçta 0.54 ± 0.29 logMAR idi. 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 0.54 ± 0.33 , 0.50 ± 0.34 ve 0.52 ± 0.35 logMAR izlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Ortalama santral makuler kalınlık başlangıçta 485.84 ± 135.04 iken 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 374.4 ± 159.15 , 293.24 ± 152.2 ve 261.76 ± 147.04 mikron bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). Mikroperimetriyle değerlendirilen merkezi 10 derecenin ORD'si başlangıçta 10.49 ± 8.03 dB iken birinci, ikinci ve üçüncü enjeksiyon sonrasında sırasıyla 13.76 ± 8.28 , 15.32 ± 6.88 ve 15.51 ± 7.01 dB bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). Çalışmanın başında ortalama BCEA95 36.03^{02} (median 26.70) idi. 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 32.31^{02} (median 25.80), 30.13^{02} (median 25.20) ve 31.56^{02} (median 18.40) bulundu ($p=0.019$). Başlangıçta P1 değerinin ortalama yüzdesi 39.04 ± 31.08 iken; 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 40.87 ± 29.65 , 47.29 ± 32.44 ve 49.33 ± 30.68 bulundu ($p=0.002$). Ortalama P2 değeri başlangıçta 65.41 ± 26.78 iken; 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 65.75 ± 25.86 , 71.04 ± 28.55 ve 69.91 ± 28.59 bulundu ($p=0.03$). MB ortalaması, başlangıçta 99.3 ± 0.28 iken 1., 2., ve 3. enjeksiyon sonrasında sırasıyla 95.85 ± 18.25 , 99.9 ± 0.31 ve 95.81 ± 19.65 saptandı ($p > 0.05$).

SONUÇ: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan gözlere yapılan 3 intravitreal aflibercept enjeksiyonu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde anlamlı artış ve santral retinal kalınlıkta anlamlı azalma sağlamıştır. İntravitreal aflibercept tedavisi 3 aylık süre boyunca retinal duyarlılık ortalamalarında, BCEA, P1 ve P2 değerlerinde anlamlı artış sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Aflibercept, eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu, mikroperimetri, makuler fonksiyon, BCEA

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the effect of intravitreal aflibercept on macular function in the cases of exudative age-related macular degeneration (AMD) with help of microperimetry device.

METHODS: A total of 26 eyes of 25 patients with exudative AMD were included in this study . Three intravitreal injections of 2.0 mg of aflibercept were administrated to 26 eyes with active submacular choroidal neovascularization at the four week intervals. In each eye; at baseline and 1, 2 and 3 months after intravitreal aflibercept injections, best corrected visual acuity (BCVA) with Snellen chart, average retinal sensitivity (ARS), P1, P2, BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area) and macular integrity (MI) by MAIA microperimetry and optical coherence tomography (OCT) foveal morphologic changes were assessed.

RESULTS: The mean BCVA at baseline was 0.54 ± 0.29 logMAR. After the first, second and third injection, it was found 0.54 ± 0.33 , 0.50 ± 0.34 and 0.52 ± 0.35 logMAR, respectively and this increase was statistically significant ($p < 0.001$). While mean central macular thickness was 485.84 ± 135.04 micron at baseline, after the first, second and third injection, it was found 374.4 ± 159.15 , 293.24 ± 152.2 and 261.76 ± 147.04 micron, respectively and the reduction was statistically significant ($p < 0.0001$). ARS of the central 10-degree area assessed by microperimetry was 10.49 ± 8.03 dB at baseline, after the first, second and third injection, it was found 13.76 ± 8.28 dB, 15.32 ± 6.88 dB and 15.51 ± 7.01 dB, respectively and the increase was statistically significant ($p < 0.0001$). At the beginning of the study, average BCEA₉₅ was 36.03^{02} (median 26.70). After the first, second and third injection, it was found 32.31^{02} (median 25.80), 30.13^{02} (median 25.20) and 31.56^{02} (median 18.40) respectively ($p = 0.019$). While average percentage of P1 value was $\%39.04 \pm 31.08$ at baseline; after the first, second and third injection injection, it was found $\%40.87 \pm 29.65$, $\%47.29 \pm 32.44$ and $\%49.33 \pm 30.68$ ($p = 0.002$), respectively. While average P2 value was $\%65.41 \pm 26.78$ at baseline, after the first, second and third injection injection, it was found $\%65.75 \pm 25.86$, $\%71.04 \pm 28.55$ and $\%69.91 \pm 28.59$ ($p = 0.03$), respectively. While average MI was $\%99.3 \pm 0.28$ at the beginning; after the first, second and third injection it was found $\%95.85 \pm 18.25$, $\%99.9 \pm 0.31$ and $\%95.81 \pm 19.65$, respectively ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Three intravitreal aflibercept injections in eyes with neovascular age-related macular degeneration resulted in significant improvement of BCVA and reduction of central

retinal thickness. Intravitreal aflibercept therapy also induced a significant increase in ARS, BCEA, P1 and P2 value during 3 month treatment.

Key words: Aflibercept, exudative age-related macular degeneration, microperimetry, macular function, BCEA.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 65 yaşı üzeri geri dönüşümsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Hastalık yaşam kalitesi ve günlük aktiviteleri olumsuz etkileyerek, pek çok hastanın, ileri yaşlarda bağımsızlığını kaybetmesine yol açar. YBMD'nin Amerika'da 8 milyondan fazla insanı etkilediği bilinmektedir ve bu hastaların 1,75 milyonu ileri evrededir. Yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen 2050 yılında hastalığın görülme sıklığının, 97% oranında artması beklenmektedir. Obezite, güneş ışığı maruziyeti, antioksidanlar gibi beslenme faktörleri, YBMD görülme sıklığı ve ilerlemesini etkileyebilir. Son yirmi yılda ciddi ilerlemeler kaydedilse bile bu hastalığın nedenleri ve mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır.[1]

Vakaların %85'ini oluşturan kuru ya da eksudatif olmayan tip YBMD için mevcut kanıtlanmış tek tedavi antioksidan/mineral desteğidir ve bu yöntemle hastalığın ilerlemesi 5 yılda 25% azalmaktadır. [1] Yaş veya eksudatif tip YBMD'de ise anti-vaskular endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ciddi görme kaybını engellemede oldukça etkili olmuştur. VEGF 165 ise patolojik neovaskularizasyondan sorumlu temel VEGF alt tipidir. VEGF 165'i inhibe etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu, bir veya daha fazla VEGF izoformuna karşı monoklonal antikor, oligonukleotid veya VEGF reseptörüne bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir. Aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gibi diğer anti-VEGF moleküllerinin aksine sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PIGF) de etkisizleştirir ve VEGF'e bağlanma kapasitesi ranibizumaba göre 200 kat fazladır. [1]

Makula hastalıklarının seyrinde ortaya çıkan görsel kayıp sadece görme keskinliğindeki azalma ile sınırlı olmayıp, fiksasyon özelliklerindeki bozulma ve retina hassasiyetindeki azalmayı da kapsamaktadır. Bu durum; santral fiksasyon kaybı, fiksasyon stabilitesinin bozulması ve retina hassasiyetindeki azalma sonucunda ortaya çıkan skotom alanı ile kendini gösterir ve bu değişimlerin sadece görme keskinliği ölçümü ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Görme keskinliği ile sadece santral 2 derecedeki görme fonksiyonu değerlendirilebilir. Dahaayrıntılı değerlendirme için mikroperimetiler kullanıma girmiştir. İçinde kızıl ötesi görüntü alma tekniği bulunan tarayıcı laser oftalmoskopların (Scanning Laser Ophthalmoscope-SLO) geliştirilmesi ile birlikte kullanıma başlanan SLO mikroperimetiler (Rodestock) ilk mikroperimetilerdir. Günümüzde artık üretilmeyen SLO mikroperimetilerde çekim esnasında çekimi yapan kişi ekrandan fundusun kızıl ötesi görüntüsünü takip eder ve fiksasyon hedefini yönlendirebilir. Böylece çekimi yapan kişi

fiksasyon noktasını ve fiksasyonun stabilitesini değerlendirebilir. SLO mikroperimetri klinik çalışmalarda kullanıma girmeleriyle birlikte özellikle makula hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. [2]

Bu çalışmada amacımız, göz takip sistemiyle çalışan SLO mikroperimetri yardımıyla, eksudatif tip YBMD hastalarında aflibercept ile yapılan intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrasındaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri araştırmaktır. Bu konuda daha önce Türkiye’de az sayıda çalışma yapılmıştır. [3] Biz de bu çalışmada YBMD’de afliberceptle oluşan mikroperimetrik değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejeneransı:

YBMD, Otto Haab tarafından ilk kez 1885’te 50 yaş üzerinde merkezi görmeyi giderek bozan makula bölgesindeki atrofik ve pigmenter değişiklikler olarak tanımlanmıştır. [1]

2.1.1. Görülme Sıklığı:

65 yaş üzeri hastalarda yasal körlüğün en önemli nedenidir. [4] Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study, ve Blue Mountains Eye Study’den elde edilen verilere göre ileri YBMD prevalansı 55–64 yaş arasında 0.2% iken, 85 yaş üzerinde bu oran % 13’e çıkmaktadır. Framingham Eye Study (FES)’te 5 yıllık YBMD geliştirme insidansı 65, 70 ve 75 yaşlar için sırasıyla 2.5%, 6.7% ve 10.8% bulunmuştur. Beaver Dam Eye Study’de 43–54 yaş arası erken ve ileri evre YBMD insidansı 3.9% iken, 75 yaş ve üzerinde 22.8%’e çıktığı izlenmiştir. [5]

2.1.2. Risk faktörleri:

Yaş, makula dejenerasyonu için en önemli risk faktörüdür ve yapılan tüm populasyon tabanlı çalışmalarda beyaz ırkta yaş ilerledikçe hastalığın sıklığının arttığı izlenmiştir. [6] 75 yaş üzerinde kadın cinsiyeti bir risk faktörü olabilir [7] ve yaşla eşleştirilmiş erkek hastalara göre neovasküler YBMD görülme riski 2 kat fazladır. [8] Günde içilen sigara sayısı ile ileri YBMD görülme sıklığı arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır. [9] Klaver ve arkadaşları ileri evre YBMD’li hastaların çocuklarında orta dereceli YBMD görülme sıklığının 5 kat, ileri evre görülme sıklığının ise 20 kat arttığını ve ileri evre YBMD’nin %23’ünün genetik bileşenler yüzünden ortaya çıktığını göstermişlerdir. [10] Makular fotokoagülasyon çalışma grubu (MPS) diğer gözde koroideal neovasküler membran (KNVM) gelişebilmesi için 4 adet risk faktörü belirlemiştir. Bunlar; 5 veya daha fazla drusen

varlığı, fokal hiperpigmentasyon, bir ya da daha fazla büyük druzen (> 63 µm) ve sistemik hipertansiyon varlığıdır. [11]

2.1.3. Klinik Özellikler:

Makular dejeneratif değişiklikler; her ikisi de görme kaybına yol açabilen, yaş (eksudatif veya neovasküler) ve kuru (erken) olmak üzere iki klinik biçimde sınıflandırılmıştır. Yaş tip aynı zamanda eksudatif, ileri veya neovasküler form olarak da adlandırılır. [1]

2.1.3.a. Erken evre YBMD

1990'lı yıllarda hastalık, erken ve geç makulopati olarak ikiye ayrılmıştır. 'International Epidemiological Age-related Maculopathy' çalışma grubu erken evre makulopatiyi; yumuşak druzen, druzenle ilişkili hiperpigmentasyon sahaları ve druzenle ilişkili hipopigmentasyon sahalarından herhangi birinin varlığı olmasıyla tanımlamıştır. [12] YBMD'de makula altında yer alan retina pigment epitelinde (RPE) yaygın değişiklikler görülür. Anormal RPE bazal membranının iç kısmında bazal laminar dış kısmında ise bazal lineer birikimler görülür. Bazal lineer birikimler YBMD için spesifik yumuşak druzene dönüşür. Fotoreseptör dış segmentlerinin yaşla birlikte fagositozunun azalmasıyla lipofuscin birikimi oluşur. Yaşla birlikte özellikle periferik RPE hücrelerinin kaybı gerçekleşir ve Bruch membranının kalınlığı artar (ilk dekada 2 µm iken 10. dekada 4.7 µm). Druzenler klinik olarak; sert, yalancı yumuşak, yumuşak (granular, sıvı, membranöz), retiküler ve gerileyen olmak üzere 5 gruba ayrılır. Küçük sert druzenler, hyalin materyali birikimleridir. RPE bazal membranı ile Bruch membranı arasında izlenir. Patolojik çalışmalarda az sayıda küçük sert druzenin YBMD gelişimi için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Druzenler sıklaşıp birbirine yaklaştıkça oluşan küme, klinik olarak yumuşak, büyük, tek bir druzen olarak izlenir (yalancı yumuşak druzen) ve boyutları 250 µm a ulaşabilir. Yumuşak druzenin alt formu olan membranöz druzen, yüksek koroideal neovasküler membran (KNVM) riski ile ilişkilidir. Üzerindeki RPE işlevini yitirdiğinde druzenler de zamanla gerileyebilir ve yama şeklinde multifokal RPE atrofi sahaları izlenir. Kuru tipin erken ve orta evresinde görme kaybı nadirdir ve olursa dahi aşamalı seyredir. Oftalmoskopide druzen adı verilen subretinal birikimler, hipopigmente veya hiperpigmente RPE düzensizlikleri izlenir. [1]

2.1.3.b. İleri evre YBMD

İleri evre YBMD'nin üç tipi görme kaybına neden olur. Bunlar; kan damarlarının Bruch membranının içine veya Bruch membranındaki çatlaklar aracılığıyla ilerlediği koroideal neovasküler membran (KNVM), retina pigment epiteli (RPE) ve Bruch membranı arasında sıvının biriktiği retina pigment epitel dekolmanı (PED), fotoreseptör ve RPE kaybının görüldüğü coğrafik atrofidir. [1]

Coğrafik atrofi, en az 175 µm çapında, keskin sınırlı ve neovaskularizasyon olmaksızın görülebilir koroid damarlarının olduğu retinal depigmentasyonun olmasıdır. Coğrafik atrofi, RPE'nin sürekli kaybı sonucu gelişir ve sonuçta fokal total retina alanlarının, RPE ve epitelin hemen altındaki küçük kan damarlarının kaybı izlenir. Hastalık genellikle yavaş bir şekilde ilerler. Santral coğrafik atrofi makulanın merkezini içerir. Büyük druzenler birleşerek druzenoid RPE dekolmanlarına neden olabilir. Bu dekolmanlar genellikle, makulanın merkezinde coğrafik atrofiye (ileri kuru form) yol açarak görme kaybına neden olur. [1]

Neovasküler YBMD ise RPE veya sensöryel retinanın seröz veya hemorajik dekolmanı, subretinal fibröz doku veya minimal subretinal fibrozis ile karakterizedir. Retina altında gelişen neovaskularizasyon sıvı sızdırabilir veya kanayabilir. Neovasküler YBMD ciddi santral görme kaybının en önemli nedenidir. [13] Her 10 hastadan birinde ileri evre YBMD gelişir. [14] Yaş tipte görme kaybı ani gerçekleşir ve KNVM, pigment epiteli altına veya retina altına sıvı ya da kan sızdırır. Tedavi edilmezse görme keskinliği, hastalığın başlangıcından 12 ay sonra genellikle 20/200 veya daha düşük seviyede bulunur. [1] Daha önce uygulanan termal lazer fotokoagülasyon veya cerrahi gibi tedavilerin, özellikle hastalık merkezi foveayı içeriyorsa sınırlı faydası bulunmaktadır. Son zamanlarda YBMD tedavisi giderek özel moleküler yolakları hedeflemektedir. YBMD'de ve neovaskularizasyonda bulunan çok sayıda gen ve molekül farmakoterapi için önemli hedeflerin bulunmasını sağlamıştır. [1]

2.2. YBMD'nin Patofizyolojisi

2.2.1. Erken Evre YBMD Patogenezi

Koryokapillarisin yapısının, temel olarak RPE tarafından koroide doğru yönlendirilen VEGF ekspresyonu ile sağlandığına inanılır. YBMD ile birlikte koryokapillaris kaybı ve daralması görülür. Yaşla birlikte Bruch membranının kalınlaşmasının, koroide doğru sıvı akışının azalması ve sıvının, retina altı alanda birikerek PED oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür. KNVM de dahil olmak üzere YBMD'nin hemen özelliği yaşla ilişkilidir. Lizozomlar tarafından fotoreseptör dış segmentlerinin sindirimi sonrasında gelişen atık ürün olan lipofuscin, yaşlanma sonucu lizozomal faaliyetin azalmasıyla birlikte artar. Lipofuscinin gittikçe artan birikiminin, RPE işlevinde soruna yol açtığı düşünülmektedir. Yaşlanan RPE hücreleri, pigment epiteli tarafından üretilen büyüme faktörü (PEDF) gibi antianjiyojenik moleküllerin üretimini azalmasına yol açabilir.[1]

Klinik çalışmalarda fotoreseptör kaybının erken evrede olduğu gösterilmiştir. Fotoreseptör dış segmentlerinin kısalması, RPE' deki fagozomlarda lipit yıkımının azalması nedeniyle elde edilen lipit miktarının azalmasına bağlıdır. Yumuşak druzen, sert druzenin aksine KNVM ile önemli derecede ilişkili ve predispozan bir özelliktir. Bazal laminar birikimler RPE'nin plazma ve bazal membranı arasında oluşur. Bazal lineer birikimler ise Bruch membranının iç kollajen zonunun kalınlaşmasıyla oluşur ve bu iki birikim türü KNVM ile önemli bağlantılara sahiptir. RPE ve Bruch membranı arasındaki birikimlerin, koryokapillaristen gelen oksijen ve besinlerin RPE ve fotoreseptörlere geçişini engellediği öne sürülmüştür. Bu lokalize hipoksi, VEGF gibi anjiyojenik moleküllerin fazla üretilmesiyle birlikte nihayetinde koroideal damar yapılarında neovaskularizasyona yol açar. Aynı zamanda bu birikimler bağışıklık sistemini tetikleyerek inflamasyonu başlatır. Sonuç olarak hastalık retinanın dış katmanları, RPE, Bruch membranı ve daha az oranda koryokapillaristeki değişikliklerle karakterizedir. [1]

2.2.2. İleri Evre YBMD Patogenezi

İleri evre YBMD'de neovaskularizasyon, eksudatif değişiklikler veya diskiform skar görülebilir. Atrofik tip YBMD'de neovaskularizasyon olmaksızın RPE kaybı veya koryokapillaris incilmesi izlenir. [15]

Neovaskuler YBMD'de yeni damar oluşumu sırasında kapiller endotel hücreleri, var olan kan damarlarından çoğalırlar. Aktif endotel hücreleri, bazal membranı eriten proteolitik

enzimler salgılar ve yeni bir kapiller tomurcuk oluşturur. Tomurcuklar, uzayarak ve kıvrılarak lümenli tüneller ve sonrasında anastomoz yaparak düğümler oluşturur.[1]

Hipoksi, yeni damar oluşumu için temel uyandır ve transcription factor hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) nin ubiquitin yardımıyla proteozomal yıkımını önler. Stabil HIF-1 α ise VEGF genine bağlanarak anjiogenezi uyarır. [1]

Reaktif oksijen molekülleri gibi serbest radikaller de pek çok vasküler hastalığın patogenezinde rol oynar. Bu moleküller anjiogenik cevabı uyararak tamir yanıtını başlatır. Oksidatif stres ve inflamasyon YBMD'nin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Artan serbest radikaller, RPE tarafından büyüme faktörlerinin salınımı, proinflamatuvar bir durumun ortaya çıkışı ve Bruch membran hasarına yol açar. [1]

KNVM'de aktif endotel hücreleri Bruch membranı boyunca yol alır ve bu durum ya sağlam Bruch membranında bir bozulma ya da Bruch membranındaki bir çatlak yoluyla büyüme sonucu gerçekleşir. Klinik ve patolojik çalışmalar klasik KNVM'lerin çoğunlukla retina altı yerleşimli, gizli KNVM'lerin ise RPE altı yerleşimli olduğunu göstermiştir. Bruch membranındaki çatlaklar matriks metalloproteinazları (MMP) ve onların inhibitörleri arasındaki dengenin proteoliz yönünde bozulmasıyla ortaya çıkabilir. MMP'ler, neovasküler tomurcukların önündeki ekstrasellüler matriksin parçalanmasında önemli rol oynar. [1]

Druzen içerisinde kompleman öğelerine rastlanmıştır. Kompleman faktör H'taki Y402H polimorfizmi, yaş tip YBMD gelişiminde artmış riskle ilişkili bulunmuştur. Aktif makrofajlar, KNVM gelişimine yol açabilecek inflamatuvar sitokinlerin [tumor necrosis factor- α (TNF- α) ve interleukin-1 β (IL-1 β) gibi] salınımını artırır ve bu sitokinler RPE'de VEGF ekspresyonunu artırarak anjiogenezi tetikler. Mikroglialar, hasarlı ve ölü hücrelerin sindiriminde rol oynarlar. Yaşlanmayla birlikte fagositoz işlevinin bozulması artık ürünlerin birikimine yol açarak inflamasyonu uyarır. [1]

Yüksek oranda vasküler KNVM'lerde yapılan histolojik çalışmalarda, ekstrasellüler matriksten zengin bir stroma içerisinde endotel hücreleri tarafından oluşturulan kanallar, RPE hücreleri ve makrofajlar izlenmiştir. RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonu görülmüş ve YBMD ile ilişkili KNVM'de bu hücrelerin proanjiogenik rolü olduğu saptanmıştır. [1]

KNVM oluşumu, proanjiogenik and antianjiogenik büyüme faktörleri arasında dengesizlik varlığında ortaya çıkmaktadır. VEGF, anjioproteinler (Ang 1, Ang 2) gibi RPE hücreleri veya diğer retinal hücreler tarafından üretilen proanjiogenik büyüme faktörleri

KNVM gelişimine neden olurken; koroideal yeni damar oluşumu thrombospondin-1 ve PEDF gibi antianjiogenik büyüme faktörleri tarafından engellenir. KNVM lezyonları sızdırma ve kanama özelliklerine sahiptir. Bunun sonucunda KNVM etrafında fibrovasküler membran gelişir ve diskiform skar izlenir. Zamanla yeni gelişen damarlar olgunlaşır ve RPE'nin perivasküler büyümesi sonrasında daha az sızdırma gösterir.[1]

2.3. YBMD'de VEGF'in Rolü

VEGF geni 6. kromozom üzerinde 7 intron ile birbirinden ayrılan o ekzondan oluşur. [16] VEGF, platelet kökenli büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir [17] ve farklı alt gruplara ayrılan ilişkili moleküller topluluğudur. (VEGF-A VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, ve plasental büyüme faktörü.) VEGF A izoformları anjiogenezde temel olan süreçlerin çoğunluğundan sorumludur. (endotel hücre bölünmesi, göçü, metalloproteaz aktivasyonu ve tight junction fosforilasyonu) VEGF-A geninin alternatif bölünmesi 5 dominant VEGF-A izoformunu oluşturur. (VEGF-A121, VEGF-A145, VEGF-A165, VEGF-A189, ve VEGF-A206) Bu izoformlar aminoasit sayısı, moleküler ağırlık, reseptör bağlanma bölgeleri açısından birbirinden farklıdır. Bu 5 major izoform dışında VEGF-A geninin bölünmesiyle başka VEGF-A varyantları da oluşur. Ancak bu izoformların AMD patofizyolojisindeki yeri bilinmemektedir. VEGF-A121'in çözünebilirliği yüksekken VEGF-A189 ve VEGF-A201'nin çözünebilirliği düşüktür ve dokuya bağlı bulunur. [18] VEGF-A165 insan gözündeki neovaskularizasyonda rol oynayan temel izoformdur ve diğer izoformlara göre orta derecede çözünebilirliğe sahiptir

VEGF-A 165 gözde bulunan ve patolojik neovaskularizasyondan sorumlu moleküldür [19] ; ancak VEGF-A 121 ise normal retinal vasküler fonksiyondan sorumludur. [20] Ortaya çıkan veriler diğer izoformların koryokapillerinin devamlılığı gibi homeostazda, [21] retina glial dokusunda hücre hacminin kontrolünde [22] etkili olduğunu göstermiştir

VEGF reseptörleri endotel hücre yüzeyinde yer alır ve VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 olmak üzere üç farklı tirozin kinaz reseptörüne bağlanır. VEGF A ise sadece VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanır. [23] VEGFR-3'e yalnızca VEGF-C ve VEGF-D bağlanabilir. [24]

VEGF reseptör sinyal iletimi kovalent olarak bağlanmış VEGF dimerlerinin ekstraselüler reseptör parçasına bağlanmasıyla başlar. Bu, iki reseptör monomerinin dimerizasyonu ve fosforilasyonu ile sonuçlanır. Net etki, çeşitli hücresel yolları aktive ederek anjiogenezin uyarılmasıdır. [25] VEGFR-1 ve VEGFR-2 aktivasyonunun farklı

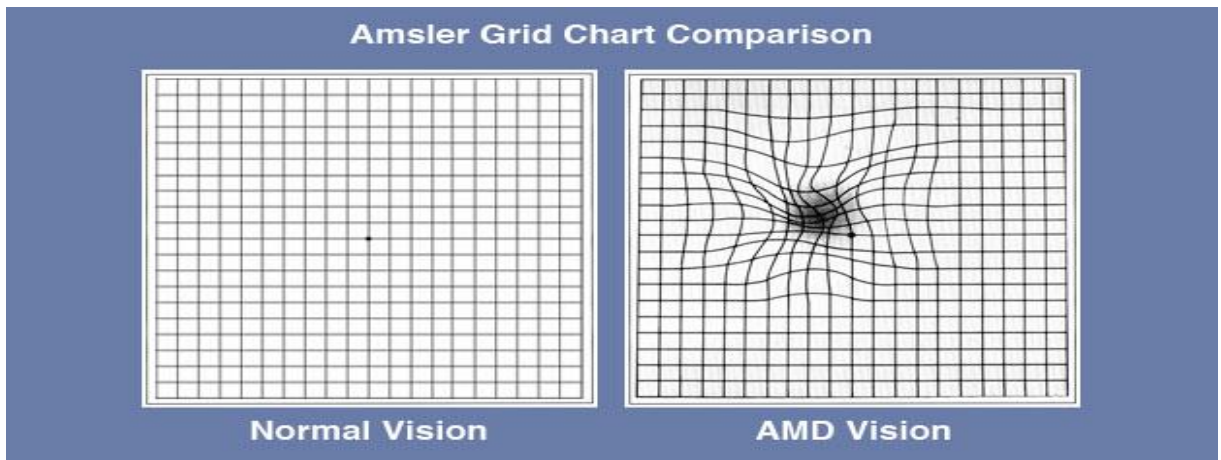
biyolojik etkileri bulunmaktadır. [23] VEGFR-2'nin mitogenez, vasküler geçirgenlik, mikrovasküler remodelling gibi hücrel cevaplarda etkili olurken, VEGF-1'in fonksiyonu daha az anlaşılabilmiştir. Ancak VEGFR1 reseptörü, VEGFR2'nin fonksiyonunu VEGF moleküllerini VEGFR2'den uzaklaştırarak düzenleyebilir. Ayrıca çalışmalarda iskemi ve hipoksi gibi durumlarda VEGFR-1 ve -2'nin aynı derecede uyarılmadığı gösterilmiştir. [26]

Retinada RPE, Müller hücreleri, perisit, glial hücreler ve ganglion hücrelerinde VEGF upregülasyonu, inflamasyon ve çeşitli büyüme faktörleri salınımı sonrasında gerçekleşir. [27] Ancak koryoretinal dokuda VEGF düzenleyicisi temel olarak hipoksidir. Düşük oksijen konsantrasyonu, VEGF sentezini uyarır. Reaktif oksijen molekülleri RPE'yi uyararak VEGF sentezini artırır. Hipoksik RPE hücrelerinin KNVM'de de yer aldığı tespit edilen plasental büyüme faktörünü ürettikleri gösterilmiştir. [28]

2.4. YBMD'de Semptomlar ve Bulgular

2.4.1. Semptomlar

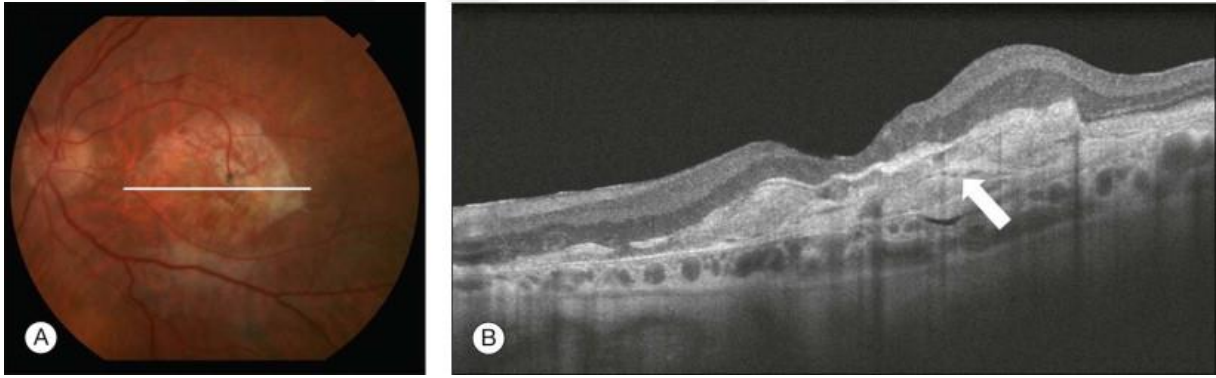
Eksudatif YBMD'li hastaların şikayetleri metamorfopsi, santral veya parasantral skotomdan ani nonspesifik görme azalmasına kadar değişebilir. Ancak her hasta bu şikayetlerle başvurmayabilir. [29] Bu nedenle asemptomatik olsa bile 50 yaş üzerinde büyük, yumuşak, konfluent druzeni olan ve KNVM için risk faktörleri bulunan hastalar periyodik olarak muayene edilmelidir. Bunun için hastaların günlük olarak kontrol için kullanabilecekleri Amsler grid testi bulunmaktadır. [30] (Şekil 1) Bu test fiksasyonun çevresindeki santral 10°'lik görme alanını test eder ve her bir kare bir derecelik görme alanını temsil eder. Eğer hasta bozulmuş, kayıp alanlar veya siyah noktalar görüyorsa doktora başvurmalıdır.



Şekil 1. Normal ve YBMD'li hastalarda Amsler grid testinin görülüşü

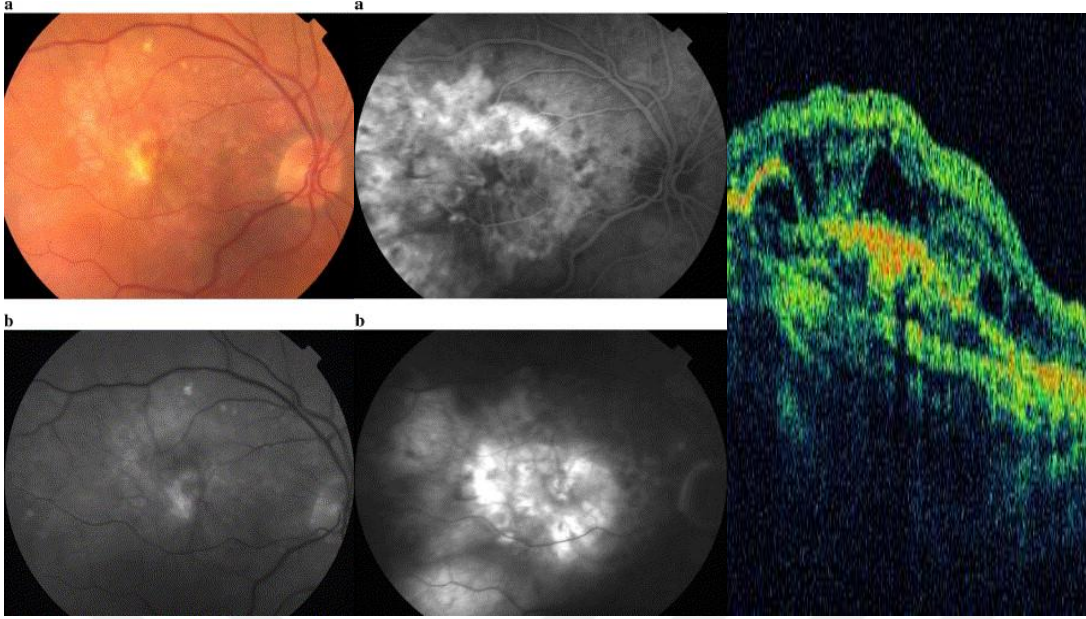
2.4.2. Bulgular :

Her hastaya kontakt veya nonkontakt lens yardımıyla fundus muayenesi yapılmalıdır. Erken evre YBMD’de druzen adı verilen sarı retina altı birikimler, hipo ve hiperpigmentasyon sahaları içerebilen retina pigment epitel düzensizlikleri görülür. İleri evre bulguları ise subretinal sıvı ile birlikte gri-yeşil subretinal lezyonlar, sub-RPE sıvı, kanama, kistik retinal değişiklikler ve retina pigment epitel değişikliğidir. Bunlardan biri veya birkaçı birlikte görülebilir. Bazen retina veya RPE altındaki kanama diğer tüm bulguların görülmesini engelleyebilir. YBMD’ye sekonder KNVM olgularında eşlik eden veya etmeyen çevresel subretinal lipid birikimiyle birlikte subretinal veya sub-RPE sıvı izlenir. KNVM’nin doğal sürecinde lezyon içerisinde RPE altında fibrovasküler ve pigment proliferasyonu ile birlikte diskiform skar gelişimi izlenir. [1] (Şekil 2)



Şekil 2. Diskiform skarın renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. Retina altında büyük, hiperreflektif lezyon izlenmekte (bknz ok) [1]

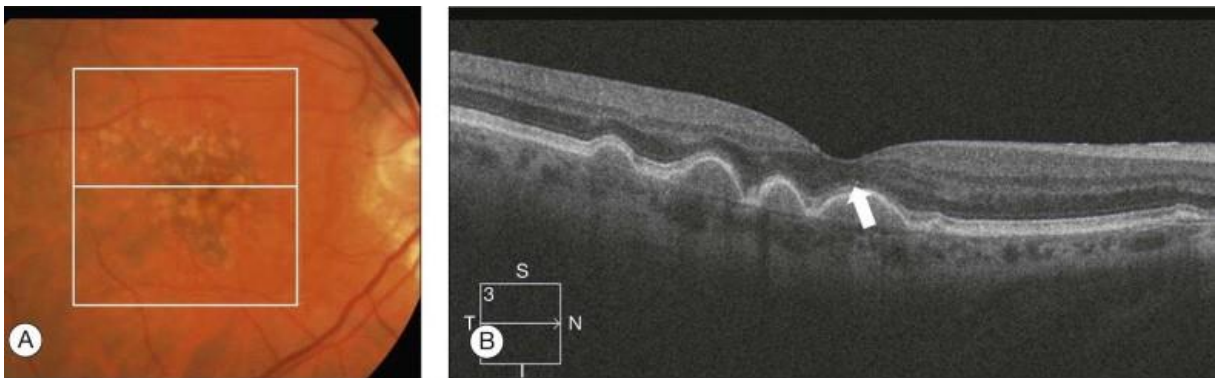
KNVM’nin kanıtlanmasını sağlayan test, flurosein anjiografidir. (FA) Aynı zamanda tedavinin yönlendirileceği lokalizasyonu belirlemede de yardımcı olur. Son zamanlarda optik koherens tomografi de (OCT) yaş tip YBMD’de görülen farklı lezyonları belirlemede önemli bir araç haline gelmiştir. OCT, retina içi veya retina altı sıvının, intraretinal kistik lezyonların ve RPE dekolmanlarının belirlenerek niteliksel olduğu kadar niceliksel bir değerlendirme yapılmasını da sağlar. [31] (Şekil 3)



Şekil 3. YBMD’de FFA, renkli fundus resmi ve makular OCT görüntüsü. Soldaki panelde retina altı sıvı, diskiform skar, RPE atrofisi ve druzenin izlendiği renkli ve gri fundus foto görüntüsü izlenmektedir. Orta panelde erken faz FA’da RPE atrofisi olan bölgede pencere defekti ve makula superiorunda geç fazlarda skar boyanması ile birlikte subretinal boya birikimi izlenmektedir. Sağdaki panelde ise makular OCT’de retina altı sıvı, RPE hipertrofisi , KNVM ve skar görüntüsü izlenmektedir. [1]

2.5. YBMD’de OCT bulguları

Erken evre YBMD RPE, Bruch membranı ve koroiddeki değişikliklerle karakterizedir. Druzenler retinanın iç katmanlarında görülen sarı-beyaz birikimlerdir. Şekil, sayı ve dağılımları değişiklik gösterebilir. OCT’de druzen alanları farklı yansıtıcılık alanları sergileyen RPE yükselti sahaları olarak izlenir. (Şekil 4) Büyük druzenlerde (veya druzenoid RPE’lerde) yükselti alanı daha fazladır ve kubbe şeklinde izlenir. (Şekil 5) Büyük druzenler birleşerek KNVM olmaksızın sıvı birikimiyle birliktelik gösterebilir. Fotreseptör tabakasında incelme vakaların 97%’sinde izlenir. Genellikle iç tabaka katmanlarının kalınlığında önemli değişim izlenmez. [1]

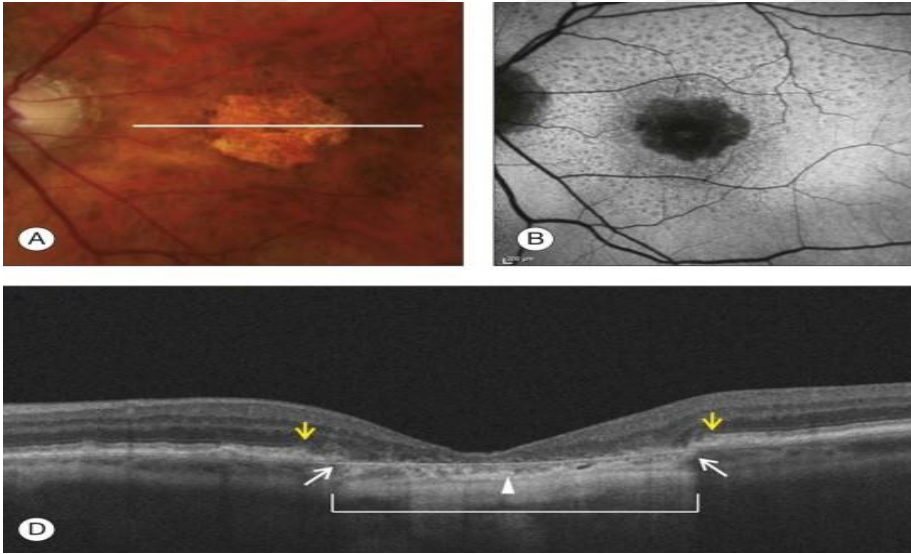


Şekil 4. Erken evre YBMD’nin renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. OCT’de druzene komşu fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin bileşkesinin kesintiye uğradığı izleniyor. [1]



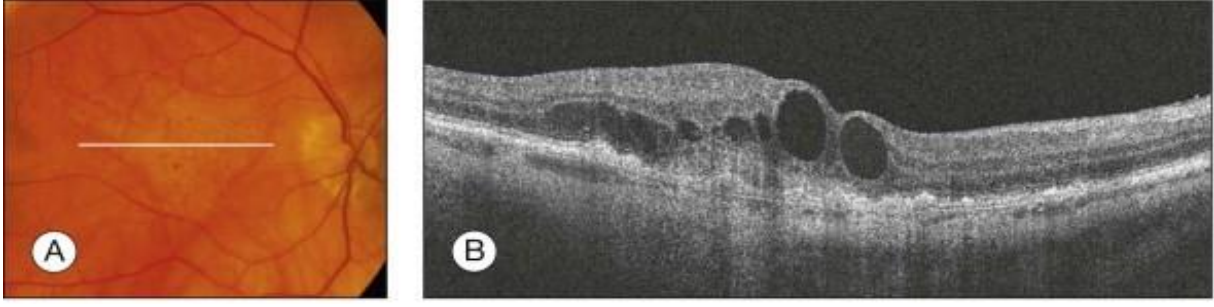
Şekil 5. Druzenoid PED'in renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. Okla gösterilen retina içine pigment epitel göçü [1]

Coğrafik atrofide retinal atrofi ve fotoreseptör kaybı görülür. Spectral domain-OCT enhanced depth imaging (EDI) ile koroid daha detaylı incelenebilir. EDI-OCT ile koroid kalınlığının yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir.[1] Coğrafik atrofi sahası, makulanın atrofik olması sonucu koroide daha fazla ışığın girmesiyle OCT'de daha parlak bir alan olarak izlenir. (Şekil 6)



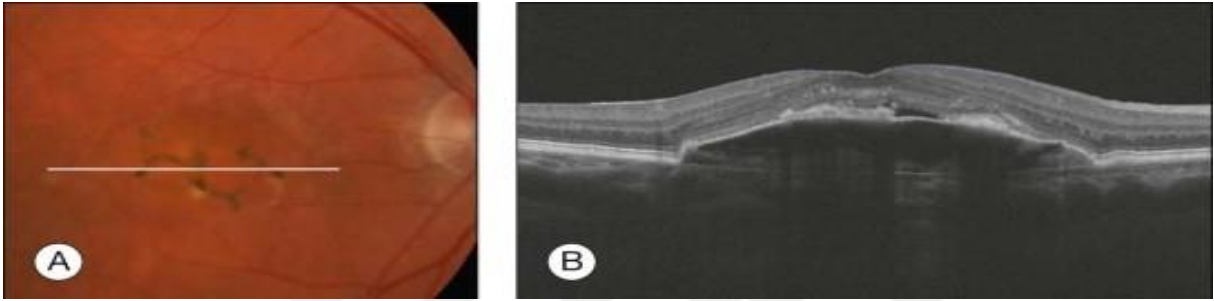
Şekil 6. YBMD'ye sekonder santal coğrafik atrofi görüntüleri. Sol üstte renkli fundus resmi, sağ üstte santral hipofloresans izlenen fundus otofloresans resmi, altta RPE kaybı (beyaz oklar arasındaki saha) ve fotoreseptör kaybının (sarı oklar arasındaki saha) olduğu OCT görüntüsü izlenmektedir. [1]

KNVM, RPE ve koryokapillaris (yansıtıcı tabaka) tabakasında kalınlaşma ve parçalanma olarak izlenir. Neovaskularizasyon sürecinde bu yansıtıcı tabakada değişiklikler izlenir. Klasik KNVM, keskin sınırlı fusiform görüntüye sahipken; gizli KNVM sınırları belirsiz değişken görüntülere sahiptir. [31] KNVM'ye sekonder retina altı ve retina içi sıvı retina kalınlığında değişiklik veya elevasyon olarak görülür ve elde edilen görüntüden ölçülebilir. (Şekil 7)



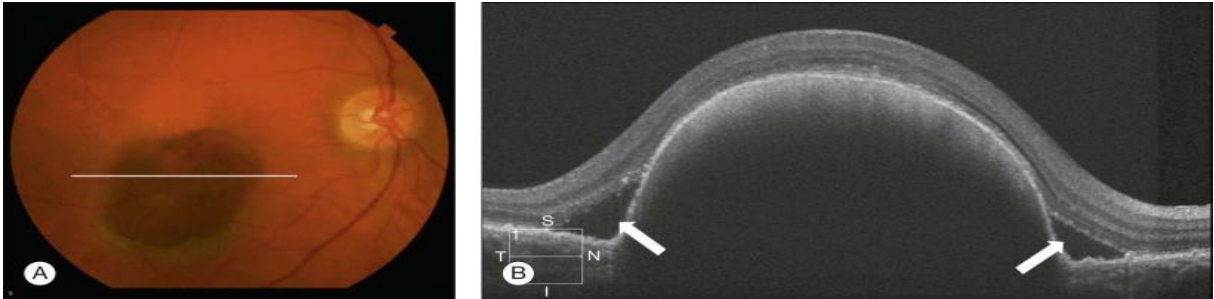
Şekil 7. Makular OCT’de retinal kalınlaşmayla birlikte kistik retina içi sıvı görünümü. Soldaki resimde aynı gözün renkli fundus resmi izlenmektedir. [1]

KNVM ile ilişkili pigmenter değişiklikler, yumuşak druzen, RPE dekolmanı ve nörosensoryel retina dekolmanının OCT’de spesifik görüntüleri izlenir. (Şekil 8)

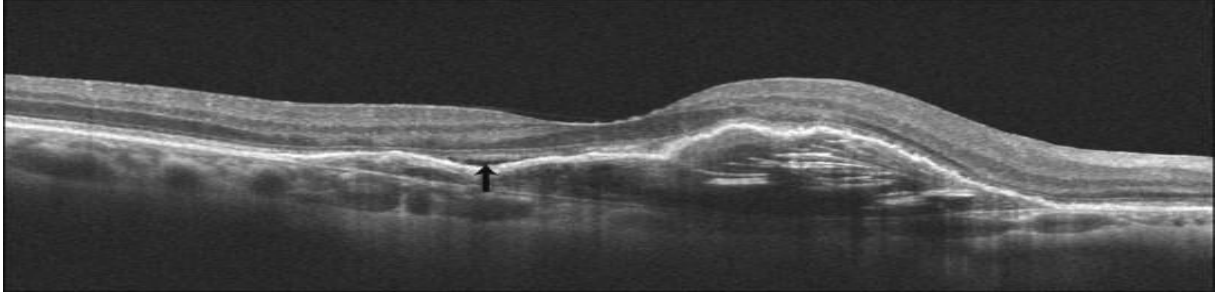


Şekil 8. Makulada pigmenter değişikliklerin izlendiği renkli fundus fotosu ve homojen, hiporeflektif bir boşluğun üzerinde seyreden RPE yükseltisiyle birlikte pigment epitel dekolmanı (PED) üzerinde yer alan retina altı sıvının OCT görüntüsü izlenmekte [1]

Ancak fibrovasküler veya hemorajik PED’de altta yer alan koroid maskelenebilir. (Şekil 9-10)



Şekil 9. Hemorajik PED’in renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. OCT’de kubbe şeklinde seröz PED’lere benzeyen bir görüntü izlenir. RPE altındaki kan, hiperreflektif görünür ve alttaki koroid dokusunun görüntülenmesini engeller. Retina altı sıvı RPE üzerinde hiporeflektif sahalar olarak izlenir. (bkz oklar) [1]



Şekil 10. Fibrovasküler PED'in OCT görüntüsü. RPE altındaki boşlukta hiporeflektif bölmelerle ayrılan katı hiperreflektif tabakalar izlenmektedir. [1]

Böylece OCT, eksudatif YBMD'de pek çok lezyonu ayırt etmede yardımcı olurken aynı zamanda bu lezyonların tedavi sonrası özellikle kistik ve retina altı sıvıların görülerek KNVM'den sızıntının takibini sağlayıp, retinal değişikliklerin kontrolünü sağlar.

Farmakolojik tedavi ve yeniden tedavi endikasyonunun belirlenmesi, OCT'de izlenen retina içi ve retina altı sıvının gösterilmesine giderek bağlı olmaktadır. Ancak lazer tedavisinin planlanmasında KNVM'nin yeri ve büyüklüğünü belirlemeyi sağlayan FA'ya göre avantajlı değildir. [34]

2.6. Mikroperimetri

2.6.1 Mikroperimetri Genel Bilgiler:

Perimetri, görme alanının ölçümü, oftalmolojide önemli bir tanısal muayene yöntemidir. Maküler fonksiyon yalnızca santral görme keskinliğiyle ilişkili değildir. Tek başına görme keskinliğini ölçmek, hastanın kendi görme fonksiyonunu değerlendirmede etkili olan parasantal veya santral skotomların göz ardı edilmesine neden olur. Makula hastalıklarının detaylı incelenmesinde geleneksel perimetrik yöntemler yetersiz kalmaktadır. Çünkü geleneksel görme alanı değerlendirilmesi, test süreci boyunca fiksasyonun stabil kaldığı ve merkezi foveolada yer aldığını öngörmektedir.

Retinadaki gerçek test lokalizasyonunun kesin olarak belirlenmesinin kolaylaşması ve göz hareketlerinin telafisiyle mikroperimetri (fundus perimetri), stabil olmayan ve makula patolojilerine bağlı eksantrik fiksasyonu olan hastalarda görme alanı değerlendirilmesinin tek güvenilir metodudur.

Mikroperimetri (MP), standart otomatize perimetriye (SAP) göre reziduel görme fonksiyonunun değerlendirilmesinde giderek daha ilgi çeken bir metot haline gelmiştir. [35] SAP uygulanırken bir noktanın retina duyarlılığı, çapı 5 derece kadar olabilen bir fiksasyon alanındaki çok sayıda noktanın ortalaması alınarak hesaplanır. MP yapılırken ise bir noktanın

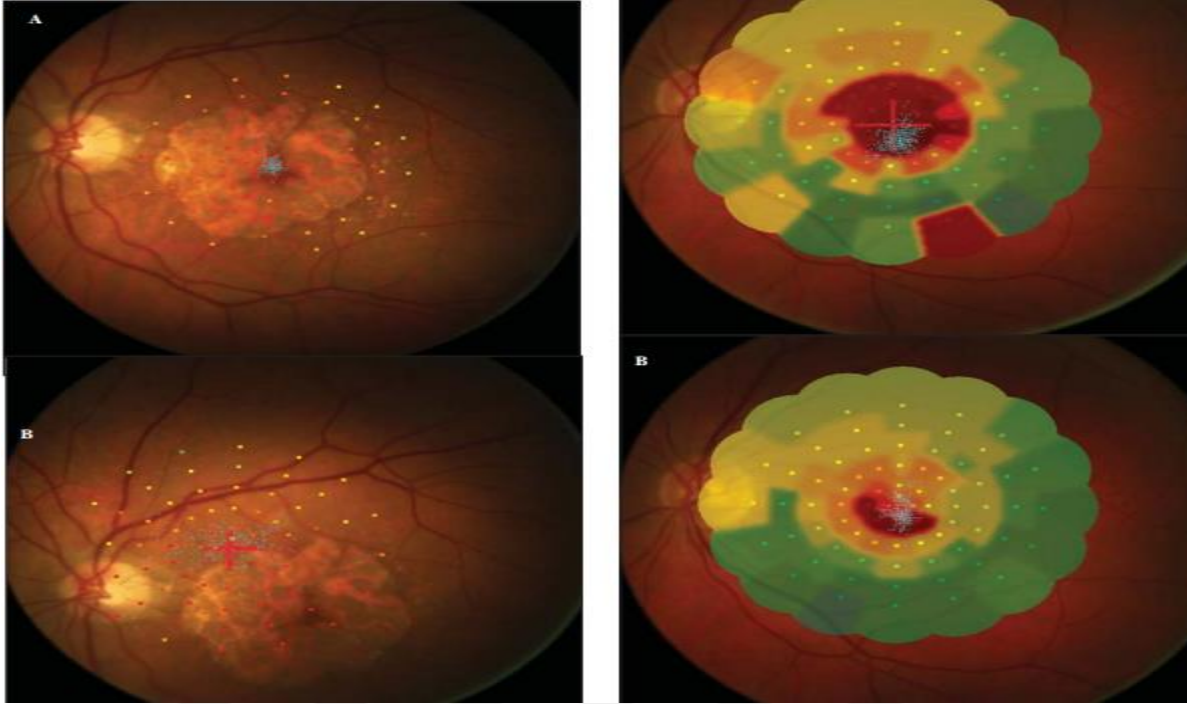
retinal duyarlılığının değerlendirilmesi çapı yarım derece veya daha küçük bir retinal fiksasyon sahasına göre belirlenir. Bu, retinal duyarlılığı değerlendirmede SAP ile MP arasındaki temel farkı oluşturur. SAP uygulanırken uyarılar gözün önüne yerleştirilen bir ekrana yansıtılır, ve kabul edilebilir fiksasyon stabilitesi doğal kör nokta boyutuyla ilişkilidir. MP yapılırken ise uyarılar direkt olarak retina üzerine yansıtılır, ve aynı noktanın doğru test etme ve yeniden test edilmesi göz takip teknolojisiyle gözlemlenir.

Öncelikle MP tarafından elde edilen bir gerçek skotomla SAP tarafından elde edilen efektif skotom arasındaki ayırım yapılmalıdır. Efektif skotom büyüklüğü gerçek skotomdan $\frac{1}{2}$ oranında daha küçüktür. [36] Yayınlanan veriler göstermiştir ki retinal duyarlılığı göstermede MP, en az SAP kadar değerlidir [37] ve erken görme kaybını göstermede ise SAP'a göre üstündür. [38]

2.6.2 Mikroperimetri Kullanım Alanları:

MP sayesinde özellikle fiksasyonunu kaybetmiş ileri dönem YBMD hastalarında retina hassasiyeti ölçümü yapılabilmektedir. Bu sayede sadece görme keskinliği ile açıklanamayan hasta şikayetleri konusunda önemli bilgiler elde etme olanağı ortaya çıkmıştır. Skotom alanının hastanın okuma yeteneğini etkileyen önemli bir parametre olduğunu ve bunun bazı hastalarda görme keskinliğinden tamamen bağımsız olduğunu unutmamak gereklidir. Mikroperimetri sayesinde hastaların skotom alanlarındaki ve skotom yoğunluklarındaki değişiklikler hassas bir şekilde ölçülebilmekte ve takip edilebilmektedir. [39] YBMD'deki lezyon özelliklerinin retina hassasiyetine etkisi araştırılabilir. [40] Ayrıca hastaların fiksasyon özellikleri de detaylı bir şekilde ortaya çıkarılır.

Mikroperimetri sayesinde YBMD'ye sekonder gelişen KNVM tedavisi sürecindeki değişiklikleri de takip etmek mümkündür. Görme keskinliği ile sadece santral retinada 2 derecelik alandaki fonksiyon değişiklikleri takip edilirken mikroperimetri ile çok daha geniş bir alandaki retinanın tedaviye yanıtı izlenebilmektedir. Uygulanan tedavi ile skotom alanının ya da fiksasyonun düzeltilmesi ya da en azından korunabilmesi hastaların günlük görme performanslarını ile ilişkilidir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonları sonrası 6 aylık takiplerde skotom alanlarında düzelme dahi gözlenmiştir. Bazı olgularda görme keskinliği aynı seviyede gitse dahi retina hassasiyetindeki düzelme sayesinde hastaların daha rahat görebildikleri izlenmiştir. [3] (**Şekil 11**)



Şekil 11. YBMD’de mikroperimetrik değişiklikler. YBMD olgularında hastalığın seyri sırasında fiksasyon özelliklerinin takibi açısından mikroperimetri değerli bir yöntemdir. Non-eksüdatif YBMD olan bir olguda fiksasyon santralde ve stabil iken (A), zaman içinde santral retinanın tamamıyla tahrip olmasıyla birlikte fiksasyon lezyonun üstene taşınmış ve stabilitesini kaybetmiştir . Sağdaki panelde, bazı YBMD olgularında intravitreal anti VEGF tedavisi sonrası görme keskinliğinde artış olmamasına rağmen tedavi öncesine göre (A) merkezi skotom alanı küçülmekte ve retina hassasiyeti artmaktadır (B). Bu sayede hastanın görme keskinliği artmasa dahi hastalar daha rahat gördüklerini ifade edebilmektedir. [76]

2.6.3 Mikroperimetrinin tarihçesi

Görme alanı testi ile birlikte fundus görüntüsü elde etme fikri aslında 1970’li yılların sonunda ortaya çıkmıştır. Test sırasında uygulanan uyarının fundus görüntüsü üzerindeki yeri ilk olarak klasik fundus kameralarından elde edilen görüntüler vasıtasıyla sağlanmaya çalışılmıştır. Ancak bu yöntem klasik fundus kamera görüntüsü elde etmek için gereken yüksek aydınlanma seviyesi nedeniyle istenilen ölçüde etkili olmamıştır. Bu parlak aydınlatma ile hastalara hassas görme alanı testi yapılamamıştır. Fundusun gözlemlenmesinde retinal retroiluminasyon için çok yüksek seviyede ışık gereksinimi, kızılötesi ışık kaynaklarının kullanılmasıyla ortadan kalkmıştır. Kızıl ötesi fundus kameraların geliştirilmesi mikroperimetri cihazlarının önündeki bu önemli engeli aşmayı sağlamıştır. Kızıl ötesi fundus kameraları düşük bir aydınlanma seviyesinde dahi kaliteli fundus görüntüleri elde etmeyi sağlamıştır. İçinde kızıl ötesi görüntü alma tekniği bulunan tarayıcı laser oftalmoskopların (Scanning Laser Ophthalmoscope-SLO) geliştirilmesi ile birlikte kullanıma giren SLO mikroperimetri (Rodestock) ilk mikroperimetri (2)

Günümüzde artık üretilmeyen bu ilk SLO mikroperimetride çekim esnasında çekimi yapan kişi ekrandan fundusun kırmızı ötesi görüntüsünü takip eder ve fiksasyon hedefini yönlendirebilir. Böylece çekimi yapan kişi fiksasyon noktasını ve fiksasyonun stabilitesini değerlendirebilir.[2] SLO mikroperimetride klinik çalışmalarda kullanıma girmeleriyle birlikte özellikle makula hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Ancak SLO mikroperimetride sağladığı bunca avantaja rağmen özellikle yazılım programları açısından istenilen teknolojik ilerlemelerin bir türlü sağlanamaması nedeniyle bu mikroperimetri yöntemi popülerliğini kaybetmiş ve artık üretimden kalkmıştır. [2]

SLO sistemiyle birlikte göz takip sistemini kullanan yeni nesil cihazlar üretilmiştir. Retinal patoloji ile fonksiyonel değişikliğin arasındaki bağlantıyı tam olarak gösterebilmek amacıyla eş zamanlı fundus kontrolüyle birlikte perimetri yapmayı sağlayan cihazlar icat edilmiştir. [41-42] Tarayıcı lazer oftalmoskopun (SLO) icadıyla simultane olarak fundusla ilişkili fonksiyonel testler yapılırken, fundusun ve göz hareketlerinin görüntülenmesi de mümkün olmuştur. Timberlake ve çalışma arkadaşlarının 20 yıldan fazla süre önce tarayıcı lazer oftalmoskopu icadından sonra bu tekniğin değeri ve makular hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilecek fundus fonksiyon testleri başka araştırmacılar tarafından incelenmiştir. [43-44]

2.6.4 Günümüzde kullanılan mikroperimetri cihazları ve özellikleri:

2.6.4.a The Nidek MP-1:

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda diğer araştırmacılar tarafından kullanılan mikroperimetridir. [3, 40]

MP çekimi sırasında eğer referans alan kayacak olursa uyarılar da kaydırılır. Eğer referans alan artık bulunamıyorsa uyarı referans alan bulunana kadar sonlandırılır. Bu aktif göz hareketi takip edebilme sistemi sayesinde MP-1 mikroperimetri ile fiksasyonu olmayan hastalarda dahi perimetrik değerlendirme yapılabilir. Perimetri sonunda renkli fundus görüntüsü alınır ve makine mikroperimetri ile gerek statik gerekse kinetik perimetri yapma olanağı vardır ve görme alanı sonuçlarını fundus görüntüsü üzerine yerleştirir. Bu sayede skotom alanının göz dibinde nereye denk geldiği kolayca izlenebilir. MP-1 mikroperimetride retina hassasiyetini gösteren değerler desibel cinsinden rakamsal olarak, şematik olarak ya da renk eşeli ile birlikte sunulabilir.

MP-1 mikroperimetri retinada istenilen bir bölgenin hassasiyetini belirlemesi yanında gözün fiksasyon özellikleri hakkında da çok önemli bilgiler verebilir. Fiksasyon

özellikleri iki farklı açıdan incelenir: Fiksasyon lokalizasyonu ve fiksasyon stabilitesi. Fiksasyon özelliklerinin belirtilmesinde kullanılan bu iki parametrenin tespiti testin başlangıcında hastaya fiksasyon belirtecine bakması söylendiği sırada saptanan retinal alanın her 40 msn'de (25 Hz) yer değişikliklerini belirleyip test süresince kaydedilmesi ile sağlanır. Fiksasyon lokalizasyonu tanımlamasında foveal avasküler zonun santrali ile hastanın saptanan fiksasyon lokalizasyonu arasındaki ilişki belirleyici olurken, fiksasyon stabilitesi hastanın fiksasyon noktasını test süresince devam ettirebilme yeteneği olarak değerlendirilir.

Günümüzde birçok çalışmada fiksasyon özellikleri belirlenirken Fujii ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve foveanın santralindeki 2°'lik (yaklaşık 700 mikron) dairesel alanın (standart fiksasyon alanı) göz önüne alındığı sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Buna göre fiksasyon noktalarının %75 ve daha fazlasının 2°'lik daire içinde olması "stabil fiksasyon"; 2°'lik dairesel alan içinde %75'den az, fakat 4°'lik dairesel alan içinde %75 ve daha fazla fiksasyon noktası bulunması "rölatif stabil olmayan fiksasyon", 4°'lik dairesel alan içinde %75'den az fiksasyon noktası bulunması ise "stabil olmayan fiksasyon" olarak kabul edilir. [45] Fiksasyon özellikleri standart fiksasyon halkasının foveal avasküler zonun santraline yerleştirildikten sonra MP-1 mikroperimetrimin bilgisayar yazılımında mevcut olan program ile otomatik olarak hesaplanmasıyla tespit edilir. Yine standart fiksasyon alanı göz önüne alınarak fiksasyon lokalizasyonu belirlenir. Buna göre test süresince kaydedilen fiksasyon noktalarının %50'den fazlası santral standart fiksasyon alanının içinde yer alıyorsa "baskın santral fiksasyon", %50-25'i santral standart fiksasyon alanı içinde ise "zayıf santral fiksasyon", %25'den azı santral standart fiksasyon alanı içinde ise "baskın eksantrik fiksasyon" varlığından bahsedilir.

2.6.4.b The Optos OCT SLO:

Bu cihazda SD-OCT ile konfokal SLO birleştirilmiştir. Fiksasyon stabilitesi Nidek MP-1'dekine benzer şekilde belirlenir. Bu cihaza özgün olarak, yapısal değişikliklerle fonksiyonel değişiklikler birbirleriyle doğru şekilde ilişkilendirilebilir. Retinal duyarlılık ölçümleriyle yapısal anomaliler arasındaki bağlantı, hastalığın topografik tanımlaması ve yaygınlığını belirlemeyi sağlar. Uyarı aralığı 0-20 dB'dir.

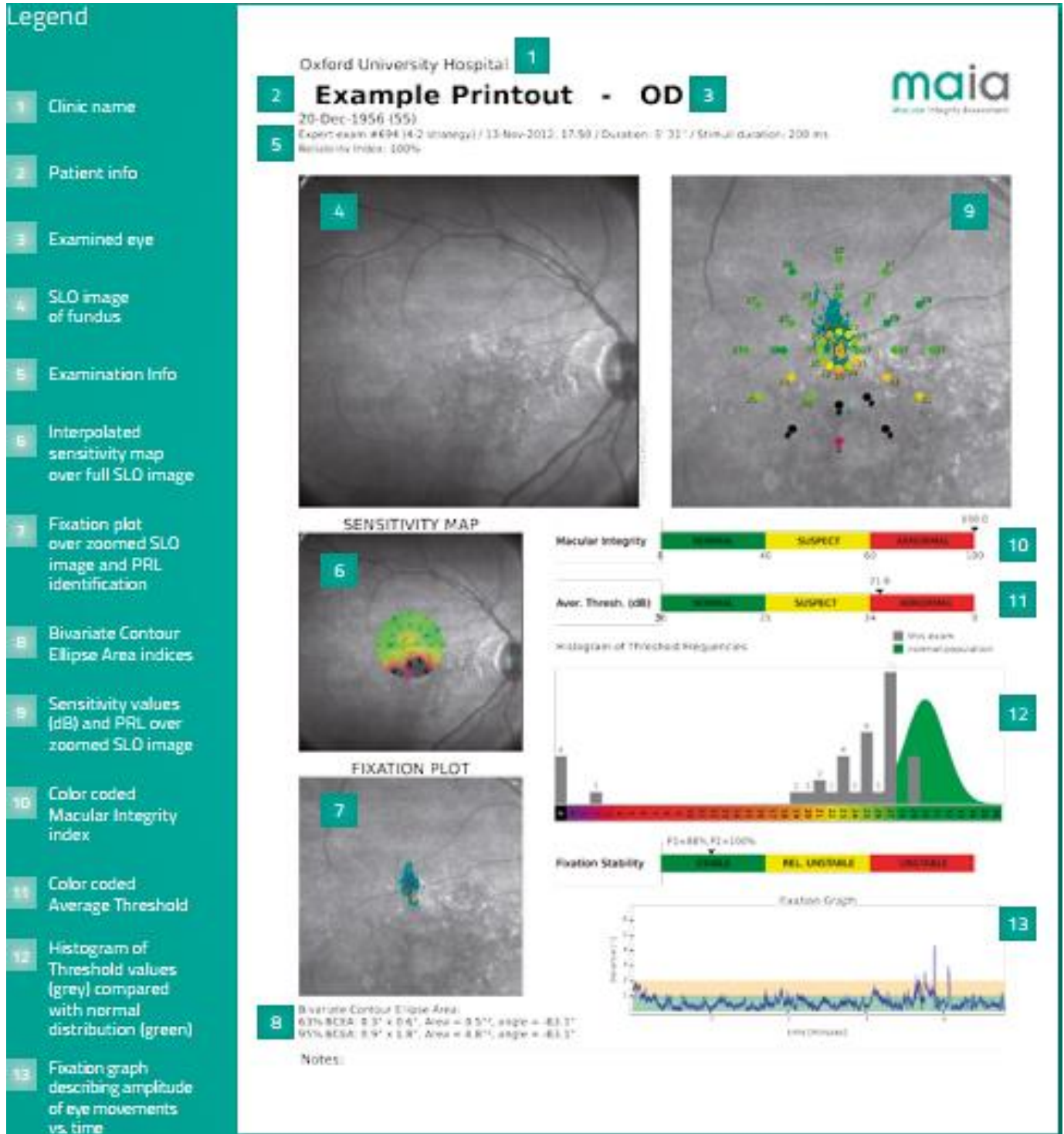
2.6.4.c MAIA:

Bizim de çalışmamızda kullandığımız 2009'da kullanılmaya başlanan en son mikroperimetri olan MAIA (macular integrity assesment) cihazında yüksek frekanslı (25/saniye) göz takip sistemiyle konfokal SLO birleştirilmiştir.

Göz takip sistemiyle horizontal ve vertikal kaymaları hesaplanır. Fiksasyon noktalarının oluşturduğu alan fiksasyon stabilitesinin ölçütü olarak kabul edilir. Tercih edilen retinal sahalar (Preferred retinal loci, PRL) cihazın yazılımı tarafından otomatik belirlenir ve ekran görüntüsü üzerinde işaretlenir. Bu cihazda aynı zamanda kendine özgü makuler bütünlük değerlendirme programı da mevcuttur. Bu yazılım sayesinde normal veri tabanı ile yaşla ilişkili duyarlılıktaki azalmayı patolojik retinal durumlardan ayırabilir. MAIA, MP-1 cihazına göre daha geniş uyarı aralığına sahiptir.(0-36 dB vs 0-20 dB). MP-1 cihazından farklı olarak MAIA'da elde edilen görüntü siyah beyazdır sadece statik perimetri yapılabilir ve OCT ile entegre edilemez. MAIA cihazı kullanılarak işitsel biofeedback özelliğiyle yeni bir fiksasyon sahası oluşturma çalışması yapılabilir. İstenilen retina bölgesi belirlenir ve operatör tarafından hastanın fiksasyon noktasıyla bu bölgeyi birleştirmesi istenir. İstenilen yeni retina bölgesi ile fiksasyon hedefi yaklaştıkça cihazın oluşturduğu sesin frekansı artar ve fiksasyon hedefi ile birleştiğinde ise devamlı bir ses duyulur. Bunun amacı az gören hastalarda fiksasyon stabilitesini artırarak kalan görmenin etkili kullanımını sağlamaktır.

2.6.5. MAIA mikroperimetride kullanılan parametreler

Elde edilen mikroperimetri çıktısı üzerinde klinik ismi, hasta adı –soyadı, doğum tarihi ve çekim yapılan göz, fundusun SLO görüntüsü, çekim türü, SLO görüntüsü üzerine eklenmiş duyarlılık haritası, renkli ORD değeri skalası (dB), SLO görüntüsü üzerinde fiksasyon bölgesi ve PRL tespiti, Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA) göstergeleri, renkli MB göstergesi, P1 ve P2 yüzdeleri, göz hareketlerinin amplitüdünü gösteren fiksasyon grafiği yer alır. (Şekil 12)



Şekil 12. MAIA mikroperimetri ile elde edilen çekim sonucunu gösteren örnek görüntü

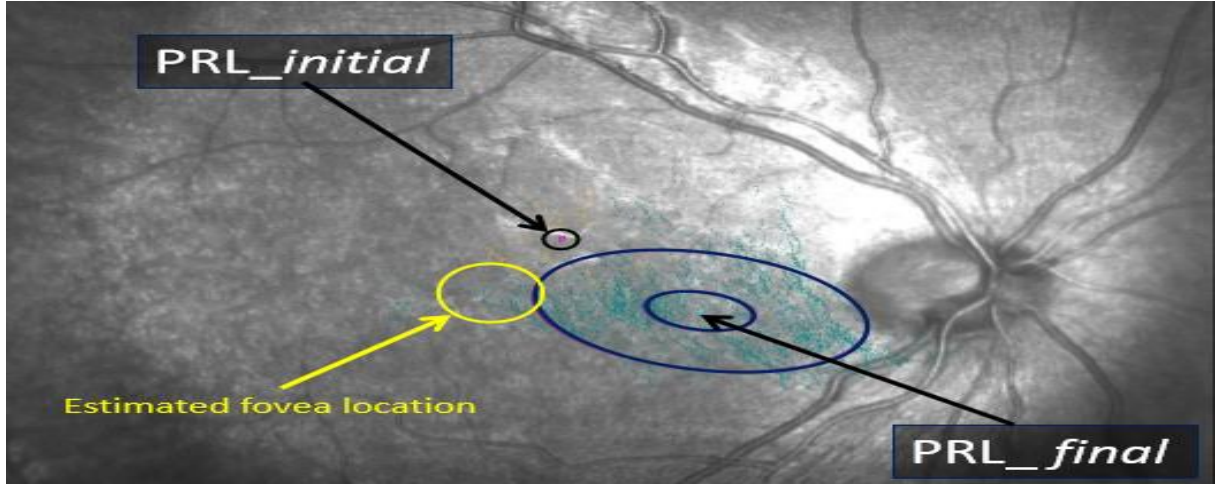
2.6.5.a PRL (Preferred retinal loci, tercih edilen retina sahaları)

Makular hastalıklar geri dönüşümsüz retinal hasar ve merkez görme kaybına neden olur. Görme kaybı sonrasında pek çok hastada fonksiyonel adaptasyon gerçekleşir. Santral görme kaybı sonrasında erken dönemde sonuçta oluşan hasarın etkisini azaltmak için adaptif mekanizmalar, doğal olarak gelişir. Bu şartlar altında oluşan adaptif mekanizmalar kalan

görme fonksiyonunun artmasıyla sonuçlanır. Bu adaptif mekanizmalardan biri eksantrik fiksasyon bölgelerinin gelişimidir. Yüksek retinal duyarlılık ve foveolaya fiziksel olarak daha yakın olan bölgeler, retinal fonksiyonu yeniden sağlayabilecek başlıca noktalardır. Bu noktalar retinanın diğer hiçbir bölgesi tarafından karşılanmayacak kadar iyi bir görsel fonksiyon sağlayabilir. Bu bölgeler, 'preferred retinal loci'(PRL, tercih edilen retina bölgeleri) olarak adlandırılır, retinanın herhangi bir bölgesinde yerleşebilir, tek veya çok sayıda olabilir. [46] Çok sayıda PRL, hastalığın erken evresiyle veya skotomala ilgili olabilir. [47] Başlangıç adaptasyon evresinden sonra tek bir fonksiyonel retinal bölge oluşur. Bu nedenle PRL'ler değerlendirildiğinde görme kaybından mevcut zamana kadar geçen süre göz önünde bulundurulmalıdır.[46]

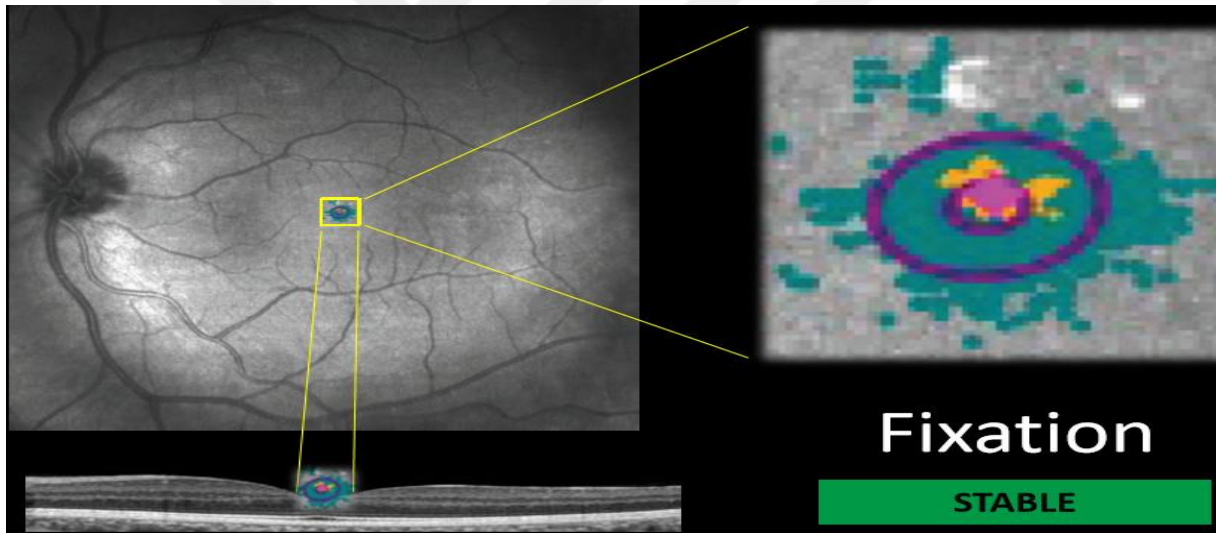
Mikroperimetri cihazları PRL'nin yerini belirlemek için fiksasyon noktalarından oluşan bir kapalı alan sunar. PRL merkezinin koordinatları ortalama horizontal ve vertikal göz hareketleri değerlendirilerek bulunur. Normal kişilerdeki foveal yerleşim ile karşılaştırılarak (15.5 ± 0.86 horizontal ve 1.33 ± 0.71 vertikal) yeni PRL bölgesinin koordinatları hesaplanabilir. [48] Sonuçlar, eksantrisite derecesi olarak ifade edilir.

Göz takip sistemi anatomik mihenk noktalarına göre gözün pozisyonunu değerlendirerek uyarının gönderileceği noktayı telafi eder. Retinanın canlı görüntüleri, tüm görüntü üzerinde anatomik mihenk noktalarını belirlemeyi ve göz hareketlerinin niceliksel ölçümünü sağlar. Göz takip sistemi, gözün vertikal ve horizontal hareketlerini değerlendirerek çekim sırasında fiksasyon noktalarını haritalar. Fiksasyon noktalarının oluşturduğu alan fiksasyon stabilitesinin bir ölçütüdür. Eski foveolaya göre fiksasyon noktalarının temsili noktası, tercih edilen retinal alanlar olarak değerlendirilir. Testin ilk on saniyesinde cihaz 250 fiksasyon noktasını dikkate alarak PRL'yi belirler. Bu, hastaya hiçbir uyarın gösterilmezken fiksasyon noktasına en fazla dikkat ettiği anda yapılır ve PRL-High olarak isimlendirilir. PRL noktasının ikinci bir hesaplaması ise testin sonunda tüm test edilen noktaların referans noktası olan PRL-Low belirlenir. PRL-Low; P1 ve P2 olarak 1° ve 2° 'lik dairelere bölünür (**Şekil 13**)



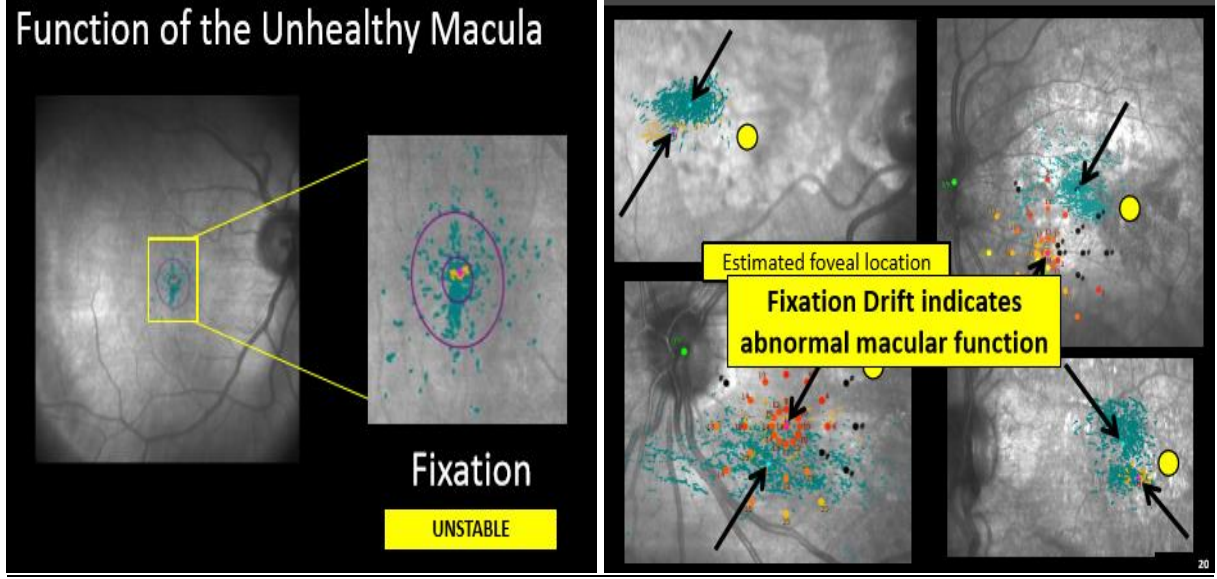
Şekil 13. Sağlıksız makulada PRL-High ve PRL-Low yerleşimi. Sarı halka tahmini fovea konumunu, küçük siyah halka PRL-High, iç ve dıştaki mavi halka PRL-Low'un P1 ve P2 konumunu temsil etmektedir. [77]

P2, fiksasyon stabilitesinin referans noktası olarak değerlendirilir. Stabil fiksasyonu olan hastalarda her iki PRL aynı anatomik lokalizasyonda ve makula üzerindedir. (Şekil 14)



Şekil 14. Sağlıklı makulada ve PRL-High ve Low yerleşimi. İçteki halka PRL-High'ı, dıştaki halka PRL-Low'u temsil etmektedir. [77]

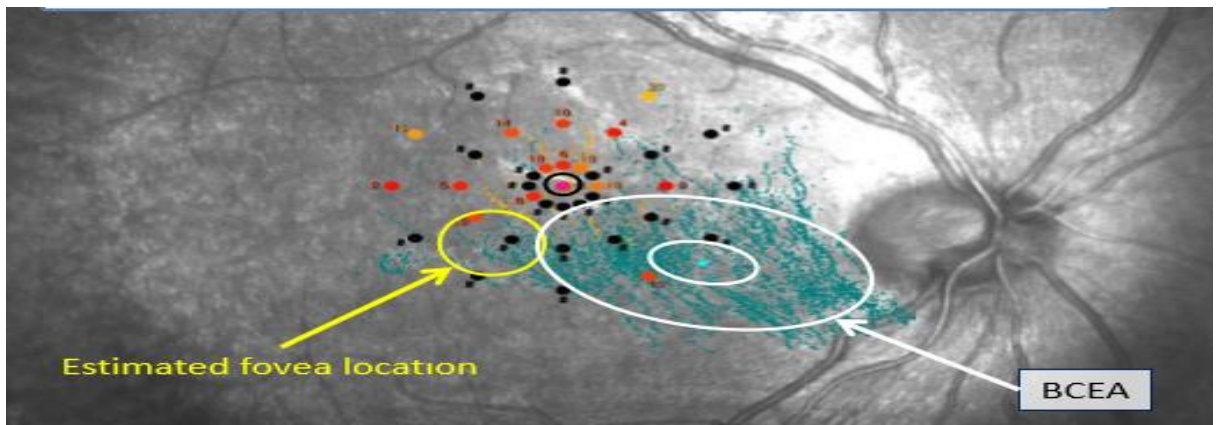
Fiksasyon stabilitesi, fiksasyonu stabil ($P1$ ve $P2 > 75\%$), rölatif stabil olmayan (eğer $P1 < 75\%$ fakat $P2 > 75\%$) ve stabil olmayan (hem $P1$ hem de $P2 < 75\%$ ise) olarak değerlendirilir. $P1$ ve $P2$ 'nin arasındaki mesafenin artışı ise düşük görme keskinliği ve fiksasyon instabilitesini gösterir. (Şekil 15)



Şekil 15. Sağlıksız makulada PRL-High ve Low yerleşimi. Sağlıksız bir makuladaki anormal fiksasyon (soldaki resim), makula işlev bozukluğuna bağlı fiksasyon kaymalarını (sağdaki resim) gösteren mikroperimetri görüntüleri [77]

2.6.5.b BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area)

Daha iyi bir görme keskinliği elde edebilmek için kullanılan diğer adaptasyon mekanizması PRL’de daha iyi bir fiksasyon stabilitesi oluşturmaktır. Fiksasyon noktalarıyla oluşturulan alanın büyüklüğü fiksasyon stabilitesinin bir ölçütü olarak kabul edilir. Fiksasyon stabilitesinin doğru ölçümü, mikroperimetri yardımıyla hesaplanan ‘Bivariate Contour Ellipse Area’ (BCEA) ile elde edilen değerlerle yapılabilir. Hesaplamalar, fiksasyonel göz hareketlerinin kapladığı majör ve minör aksların eliptik alanına dayandırılır. Sonuçlar derece kare cinsinden elde edilir. [48] (Şekil 16)



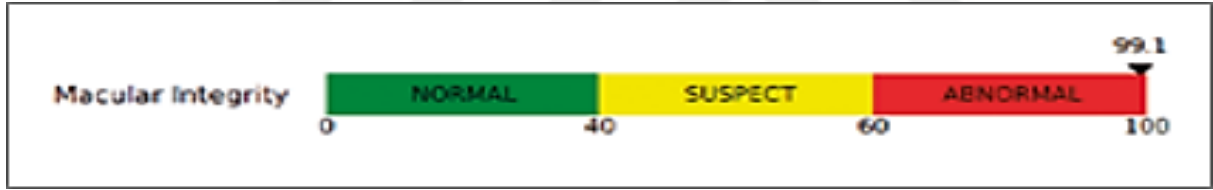
Şekil 16. BCEA’nın mikroperimetrik görüntüsü. Sarı okla tahmini fovea lokalizasyonu gösterilmektedir. Dıştaki beyaz halka ise P2’yi temsil etmektedir. Bu sahanın alanı belirlenerek BCEA hesaplanır. [77]

Sağlıklı kişilerde ortalama BCEA değeri 0.053 derece karedir (SD 0.022) ve YBMD hastalarında ortalama BCEA 6.76 derece (SD 8.36; 0.21- 31.85 derece kare) bulunmuştur.

BCEA ile fiksasyon stabilitesinin daha doğru değerlendirmesi yapılabilir. [49] Kötü gören gözde fiksasyon stabilitesi, binoküler görme olmadığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Binoküler görme korunduğunda ise yeni veriler, daha kötü gören gözün fiksasyon stabilitesinin düzeldiği ve diğer gözü yakaladığını göstermiştir. [50] Bu nedenle makuler fonksiyonunu kaybeden hastalarda, görsel rehabilitasyonla binokülitreyi sağlamak oldukça önemlidir.

2.6.5.c Makuler bütünlük

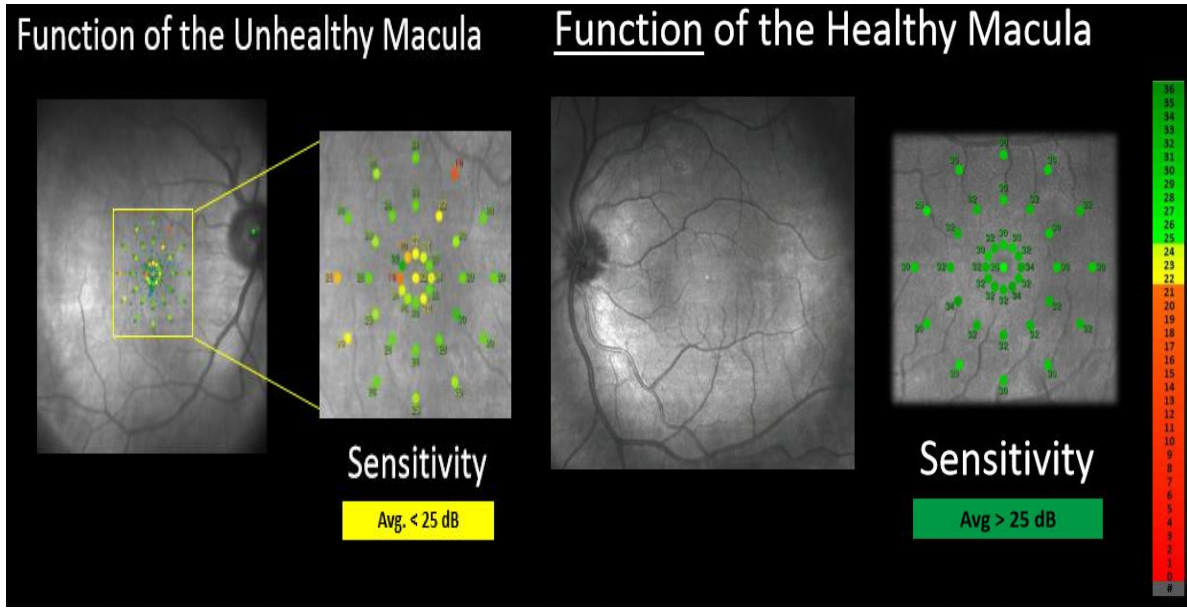
Makuler bütünlük, hastanın verdiği yanıtların yaşla eşleştiriilmiş veri ortalamalarına göre normal, şüpheli veya anormal olduğunu gösteren sayısal bir değerdir. Bu yazılım sayesinde normal veri tabanı ile yaşla ilişkili duyarlılıktaki azalmayı patolojik retinal durumlardan ayırabilir. Bu gösterge hastalığın ciddiyetini göstermez. Ortalama duyarlılık değerleriyle makuler bütünlük arasında direkt bir ilişki yoktur. Makuler bütünlük anormal olduğu durumlarda duyarlılık normal olarak izlenebilir. Makular bütünlük; kayıp 40%'ın altındaysa normal, 40%-60% arasındaysa şüpheli ve > 60% ise anormal olarak değerlendirir. (Şekil 17)



Şekil 17. Makuler bütünlük değerlendirme renkli skalası.

2.6.5.d Ortalama Retina Duyarlılığı

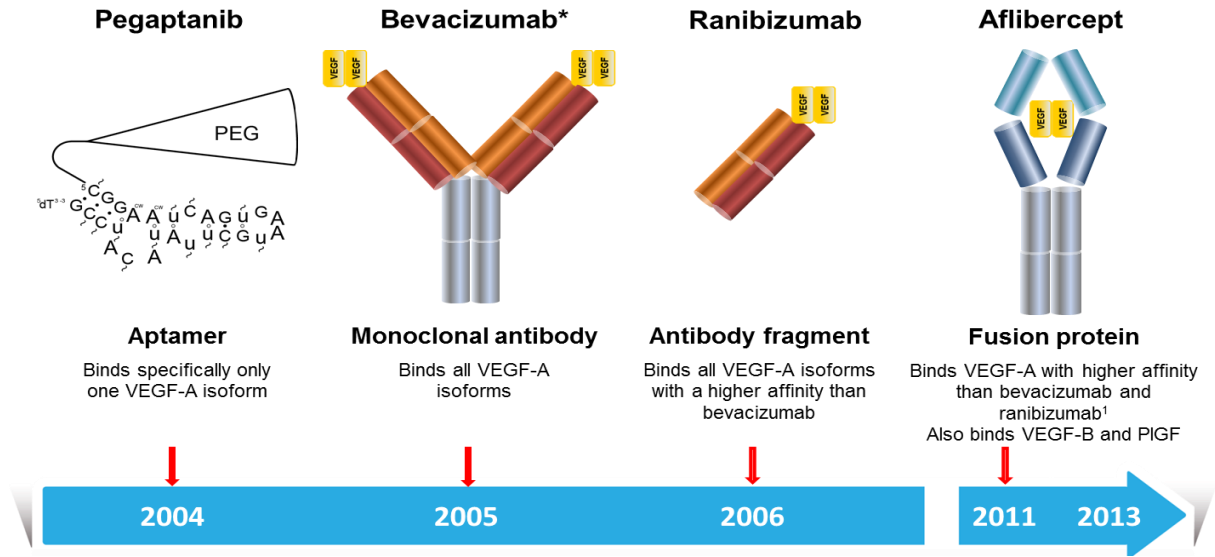
Çekim sırasında göze 1° çapında yuvarlak kırmızı fiksasyon hedefi ile birlikte Goldman III uyarıcıları, 4-2 eşik stratejisi kullanılarak 1.27 cd/m² bir arka planda 200 milisaniye gösterilir. Maksimum uyarıcı luminansı 318 cd/m² dir ve 36 dB'lik bir dinamik aralık oluşturulur. Elde edilen duyarlılık değerleri 0-23 dB ise anormal, 23-25 dB ise şüpheli ve 25-36 dB arasındaysa normal olarak değerlendirilir. (Şekil 18) 10°'lik bir alanda 37 ölçüm noktası referans alınır. Referans noktalarının merkezi PRL-High olarak belirlenir.



Şekil 18. Duyarlılık değerlendirme renkli skalası ve SLO görüntüsü. Soldaki resimde sağlıksız makulada düşük ortalama duyarlılık ve sağdaki resimde sağlıklı makulada izlenen normal ortalama duyarlılık değerlerinin renkli skala görüntüsü izlenmektedir. [77]

2.7. YBMD tedavisi

Termal lazer tedavisi, fotodinamik tedavi (PDT), transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, submakular cerrahi, retinal translokasyon gibi yöntemler YBMD'nin tedavisinde kullanılmıştır; ancak burada farmakolojik tedavi üzerinde durulacaktır. Farmakolojik tedavinin, lazer nedeniyle retina üzerinde oluşan termal hasar oluşturmama, sınırları iyi olmayan okült lezyonlarda kullanılabilme ve tekrarlamaları önleme gibi avantajları bulunmaktadır. Mevcut tedaviler, VEGF inhibisyonu [51] veya inflamatuvar yanıtın baskılanması amacıyla steroidlerin çeşitli formülasyonları kullanılarak yapılmaktadır. [52] Anti-VEGF tedavisinde kullanılan moleküller pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. (Şekil 21)



Şekil 19. Geçmişten günümüze kullanılan anti-VEGF molekülleri ve moleküler yapıları [78]

Bu moleküller farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri açısından birbirinden farklılık göstermektedir. (Tablo 1) Bevacizumab, Amerika’da YBMD tedavisinde kullanılabilen bir anti-VEGF molekülüdür ancak ülkemizde off-label olduğu için burada detaylı bahsedilmeyecektir. Bu çalışmada aflibercept molekülü üzerinde durulacaktır.

Tablo 1. YBMD tedavisinde kullanılan farklı anti-VEGF moleküllerinin yapısal farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri

	AFLİBERCEPT	RANİBİZUMAB	BEVACİZUMAB	PEGAPTANİB
FDA onayı	Evet	Evet	Hayır	Evet
Yapı	İnsan rekombinant füzyon proteini	Humanize monoklonal antikor parçası	Tamamen humanize monoklonal antikor	Aptamer
Büyükölç	115 kDa	48 kDa	148 kDa	Pegile 28 bazlı RNA oligonükleotid
Büyüme faktörü spesifitesi	VEGF-A, B’nin tüm izoformları ve PlGF	VEGF-A’nın tüm izoformları	VEGF-A’nın tüm izoformları	VEGF-A 165
İntravitreal doz(mg)	2	0.5	1.25	0.3
İntravitreal yarı ömür	4.7	2.9	4.3	3.9 (gün)

2.7.1. Pegaptanib (Macugen)

Antianjiyogenik ve geçirgenliği azaltıcı özellikleri olan yüksek seçililik gösteren pegile anti VEGF aptameridir. Aralık 17, 2004'te FDA tarafından tüm neovasküler YBMD türleri için onaylanmıştır. VEGF 165, kan-retina bariyerinin bozulmasında ve patolojik neovaskularizasyonda önemli rol oynar. [18] Pegaptanib sodyum, ribonükleik asitlerden oluşur, pegile anti VEGF aptameridir, seçici olarak anjiyogenez ve sızdırmayı durdurur. [53] Pegaptanib, vitreus boşluğuna enjekte edilir ve molekül intraoküler nukleazlar tarafından parçalandığı için 6 haftada bir tekrar enjeksiyon yapılmalıdır. Pegaptanib, makulanın fizyolojik yapılarını koruyarak KNVM'nin temel patolojik uyarısını inhibe eden ilk biyolojik moleküldür. Sadece VEGF-A 165 üzerinde etkili olduğu için kullanımı azalmıştır.

2.7.2. Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab, ekstrasellüler VEGF'in tüm izoformlarına karşı yüksek bağlanma kapasitesi olan humanize IgG1 kappa monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab, çözünebilir fragmanlar (110, 121, ve 165), dokuya bağlı 189 ve 206 izoformları da dahil VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanıp inaktive etme özelliğine sahiptir. [54] Teorik olarak ranibizumab, küçük molekül boyutuyla ilişkili olarak retinayı geçip subretinal boşluğa ulaşarak VEGF'i inhibe edebilir. Yarı ömrü iki ile dört gün arasındadır. [23]

2.7.3. Aflibercept (Eylea)

Aflibercept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir. [55] İnsan IgG1'inin Fc parçasıyla VEGFR-1'in ikinci ve VEGFR-2'nin üçüncü bağlanma bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşturulur. [56] Afliberceptin yapısal özelliği, VEGF'in VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmasına göre daha fazla afinite göstermesini sağlar. VEGF-A izoformlarını bloke etmenin yanı sıra afliberceptin VEGF-B ve PlGF-2'ye de bağlanma özelliği bulunmaktadır.

Afliberceptin diğer anti-VEGF moleküllerinden temel farkı, VEGF-A izoformları yanında VEGF-B, PlGF1, ve PlGF-2 inhibisyonu da yapmasıdır. Aflibercept daha geniş kapsamlı olarak büyüme faktörlerini inhibe eder, VEGF121 ve VEGF165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevacizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberceptin VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevacizumabdan 120 kat daha fazladır. [57]

Afliberceptin intravitreal yarı ömrü (4.7 gün) ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanipten daha uzundur. Matematiksel modelleme, afliberceptin 79. günde intravitreal

VEGF bağlama kapasitesinin enjeksiyon sonrası ranibizumabın 30. gününe eşdeğer olduğunu göstermiştir. [58]

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD” (VIEW 1 ve VIEW 2) çalışmaları, afliberceptin klinik etkinliğini araştıran prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. İki çalışma da benzer şekilde tasarlanmıştır. Her iki çalışmada da aflibercept tedavi grupları ile ranibizumab grubu karşılaştırıldığında görme keskinliğini korumada (<15 harflik kayıp) anlamlı fark izlenmemiştir. [59-60]

52. haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından aflibercept tedavi gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. [59-60]

Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PlGF ve VEGF-B’yi inhibe etmesi, ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır. Bu nedenle diğer anti-VEGF moleküllerinin tedavide başarısız olduğu durumlarda afliberceptin daha etkili olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, tekrarlayan ve dirençli KNVM olgularında afliberceptin rolü araştırılmıştır. [61-62] Bu çalışmalarda aflibercepte geçilmesi sonrasında ciddi anatomik düzelme görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda kontrol grubunun bulunmaması bir kısıtlılıktır, yanıtız hastalarda aflibercept etkinliğinin değerlendirilmesi için kontrol grubu olan ve daha fazla sayıda hasta dahil edilen çalışmalar yapılmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Etik Bildirgesine uygun olarak tasarlanmış olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı (08.01.2016 tarihli 09.2016.022 protokol nolu) alındı. Çalışmadaki bütün hastalar bilgilendirilerek onam formları alındı. Marmara Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı retina birimine ilk kez başvuran veya daha önce takip altında olan YBMD’ye bağlı aktif subfoveal KNVM tespit edilen 25 hastanın 26 gözü çalışmaya dahil edildi

Bu 26 gözün 6 tanesi daha önce hiç tedavi almamışken diğer 20 göz ranibizumab ile tedavi edilmekteydi. Daha önce tedavi almış 20 gözün 1 tanesi 17 kez, 1 tanesi 14 kez, 2 tanesi 7 kez, 2 tanesi 6 kez, 3 tanesi 5 kez, 4 tanesi 4 kez, 6 tanesi 3 kez ve 1 tanesi 2 kez intravitreal ranibizumab tedavisi almıştı. Hastaların ilk muayenelerinde Snellen eşeli kullanılarak 4 metre uzaklıktan düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ölçüldü. Ölçülen

görme keskinlikleri istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere logmar görme derecesine çevrildi (Tablo2).

Tablo2: Snellen –LogMAR Çevrim Tablosu

Decimal	LogMAR
0.10	1.00
0.125	0.90
0.16	0.80
0.20	0.70
0.25	0.60
0.32	0.50
0.40	0.40
0.50	0.30
0.63	0.20
0.80	0.10
1.00	0.00
1.25	-0.10
1.60	-0.20
2.00	-0.30

Tüm hastaların yarıklı lamba muayenesi, dilate fundus muayenesi yapıldı. Fundus fluoresein anjiografisi (Topcon TRC-50DX), makular spectral domain-OCT (The OptoVue RTVue OCT) çekilerek YBMD'ye sekonder subfoveal KNVM teşhisi konuldu.

FA çekilmeden önce hastaların gözlerine tropicamide ve fenilefrin damla damlatılarak farmakolojik dilatasyon sağlandı. Beş cc %10'luk fluoresein antekubital venden verilerek retinanın seri fotoğraflaması yapıldı.

Tüm hastalarda başlangıçta ve 1., 2., 3. aylarda OCT değerlendirilmesi yapıldı. retinada sıvı varlığı değerlendirildi ve OCT yazılımı içerisindeki cetvel modülü yardımıyla santral makuler kalınlık ölçüldü ve mikron olarak not edildi. OCT'deki sıvı varlığı var-yok olarak değerlendirildi..

İlk enjeksiyonun yapılacağı gün enjeksiyon öncesinde retina birimimizin içerisinde ayrı bir bölümde yer alan MAIA (CenterVue, Padova, Italya) cihazı ile mikroperimetri yapıldı. (Şekil 20) MAIA, tarayıcı lazer oftalmoskopa birlikte 850 nm dalga boyunda superluminesan diod ışınımı kullanarak fundus izlemine sağlar. Her saniyede 25 kare görüntü

alır. Fundus takibi ile test uyarıları, fiksasyondaki değişikliklerden bağımsız olarak tüm test boyunca aynı retina bölgesine sunulabilir. Gerçek zamanlı görüntü siyah beyazdır. Çekim için gerekli nondilate pupil boyutu 2.5 mmdir. Mikroperimetriyle; MB, ORD, FS ve BCEA göstergeleri değerlendirildi.



Şekil 20. MAIA Mikroperimetri cihazı

MB değeri yüzde olarak kayıp 0-40 arasındaysa normal, 40-60 arasındaysa şüpheli, 60-100 arasındaysa anormal olarak değerlendirildi. ORD desibel (dB) olarak 0-23 arasındaysa anormal, 23-25 dB arasındaysa şüpheli ve 25'in üzerindeyse normal olarak değerlendirildi. FS; P1 ve PR2 > %75 ise stabil, P1 < %75 fakat P2 > %75 ise rölatif stabil olmayan ve hem P1 hem de P2 < %75 ise stabil değil olarak değerlendirildi. Tüm hastaların P1 ve P2 değerleri yüzde cinsinden not edildi. BCEA değerinin artışı fiksasyon stabilitesinde azalma olarak değerlendirildi.

Hastalara teşhis konulduktan sonraki 3 gün içerisinde ilk intravitreal 2 mg aflibercept dozu uygulandı. Sonrasında birer ay aralıklarla toplamda 3 adet 2 mg intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulandı. Hastalar hastanemizin 3. katında yer alan enjeksiyon odasına yönlendirildi. Hastaların kıyafetleri çıkarılarak ameliyat önlüğü ve bonesi giydirildi. Aflibercept enjeksiyonu öncesinde topikal proparakain damlatıldıktan sonra %10'luk povidon iyodür ile periokuler cilt temizliği yapıldı. %5'lik povidon iyodür ile oküler yüzey temizlendi. Göz üzerine steril enjeksiyon kiti yerleştirildi. Sonrasında enjeksiyon yapılması planlanan bölgeye tekrar %5'lik povidon iyodür damlatıldı. Aseptik şartlar altında intravitreal aflibercept enjeksiyonu fakik hastalarda limbusun 4mm, psödo fakik hastalarda 3.5 mm gerisinden uygulandı. Hastalara enjeksiyon sonrası, endoftalmi riskini azaltmak için gözlerini 1 hafta süreyle su veya başka bir şeyle temas ettirmemeleri söylendi. 1 hafta süreyle günde dört kez moksifloksasin damla kullanmaları önerildi ve 1 hafta sonra endoftalmi tablosu varlığı ve göz

içi basıncı kontrolü yapılabilmesi için kontrole çağırıldı.

Hastaların tümü her bir enjeksiyon işlemi sonrası birinci aylarında kontrole çağrılarak 1. ay, 2. ay ve 3 .ay verileri [görme keskinliği(logMAR), OCT (makuler kalınlık, retinal sıvı varlığı) mikroperimetri (MB, FS, BCEA, ORD)] ile değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi.

Hastaların görme keskinliklerindeki değişimler ile mikroperimetrik değerler (MB, OED, BCEA ve FS) ve OCT arasındaki korelasyonlar, 1. ay, 2. ay ve 3. ay için ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

1. 50 yaş üzerinde olmak
2. FA'da kanıtlanmış YBMD'ye bağlı subfoveal KNVM (okült veya klasik) varlığı
3. OCT'de subretinal sıvı, kistik makulopati izlenmesi
4. Santral makula kalınlığının > 250 mikron olması
5. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri Snellen'de 0.5 ve 0.05 arasında olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri :

1. Retinal anjiamatöz proliferasyon
2. Fluoresein anjiyografi veya OCT çekilmesini engelleyen korneal, lentiküler veya vitreus opasifikasyon
3. Üveit öyküsü
4. Vitrektomi öyküsü
5. Diyabetik retinopati varlığıdır.

3.1. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

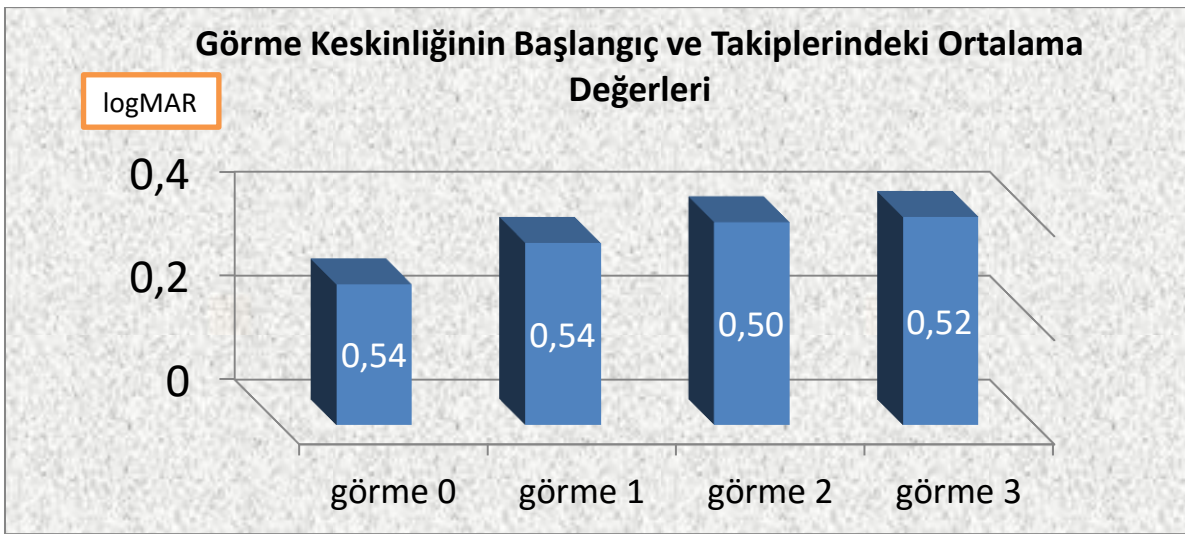
İstatistiksel değerleri SPSS versiyon 17 (IBM, Amerika) programı ile yapıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığına Kolmogorov - Smirnov testi, Shapiro Wilk testi, histogram, Q-Q eğrileri ve kurtosis değerleri incelenerek karar verildi. İnceleme sonrası dağılımın normal olduğu değerlerde parametrik tek yön ANOVA, olmayan değerlerde parametrik olmayan Friedman testleri uygulandı. Dağılımın normal olduğu durumlarda veriler \pm standart sapma olarak, normal olmadığı durumlarda ortanca değer olarak verildi. Hastaların başlangıç, 1.ay, 2.ay, 3.ay değişimleri Friedman testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hastaların niteliksel verilerinin değerlendirilmesi ki- kare testi kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 17 erkek hastanın 18 gözü ile 8 kadın hastanın 8 gözü dahil edildi. Erkeklerde yaş ortalaması 74 ± 7.5 ve kadınlarda yaş ortalaması 72 ± 9.6 bulundu.

4.1. Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Görme Değerleri

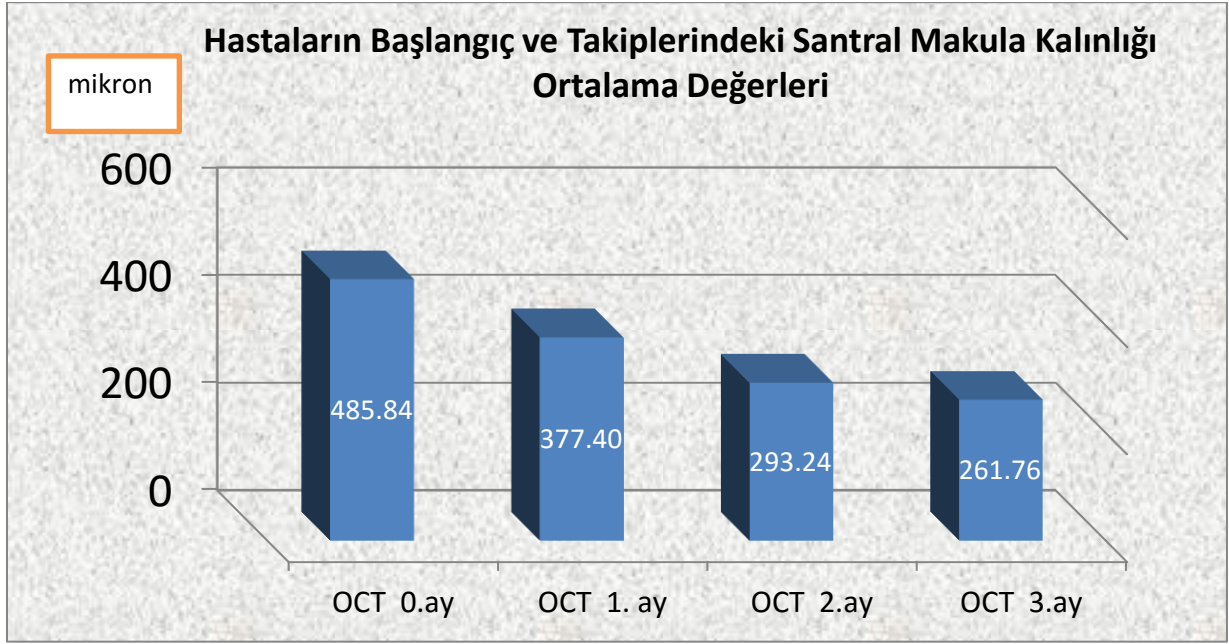
Hastaların Snellen eşeliyle ölçülen görme keskinliği istatistiksel değerlendirme için logMAR'a çevirildi. Hastaların görme keskinliklerinin ortalaması başlangıçta 0.54 ± 0.29 logMAR bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 0.54 ± 0.33 logMAR, 2. enjeksiyon sonrasında 0.50 ± 0.34 logMAR ve 3. enjeksiyon sonrasında 0.52 ± 0.35 logMAR bulundu. Görme keskinliğindeki 3 enjeksiyon sonrası takibinde görülen bu artış başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). (Şekil 21)



Şekil 21. Başlangıç ve takip görme keskinliği ortalamaları analizi

4.2. Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Ortalama Santral Makular Kalınlık Değerleri

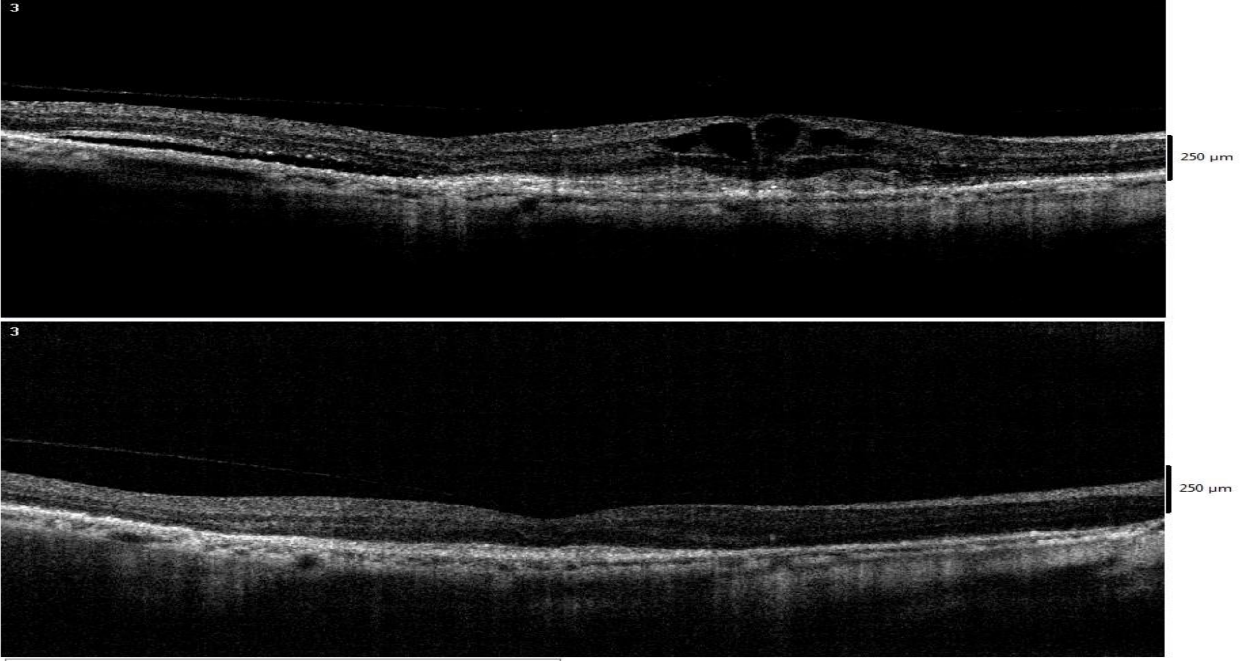
Tüm hastaların başlangıç makuler kalınlık ortalaması 485.84 ± 135.04 mikron bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 374.4 ± 159.15 mikrona, 2. enjeksiyon sonrasında 293.24 ± 152.2 mikrona ve 3. enjeksiyon sonrasında da 261.76 ± 147.04 mikrona geriledi. Santral makuler kalınlığın başlangıç muayenesine göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.0001$) (Şekil 22)



Şekil 22. Başlangıç ve takip santral makular kalınlık ortalamaları analizi

4.3. Tedaviye Yanıtta Makuler OCT'deki Sıvının Değerlendirilmesi

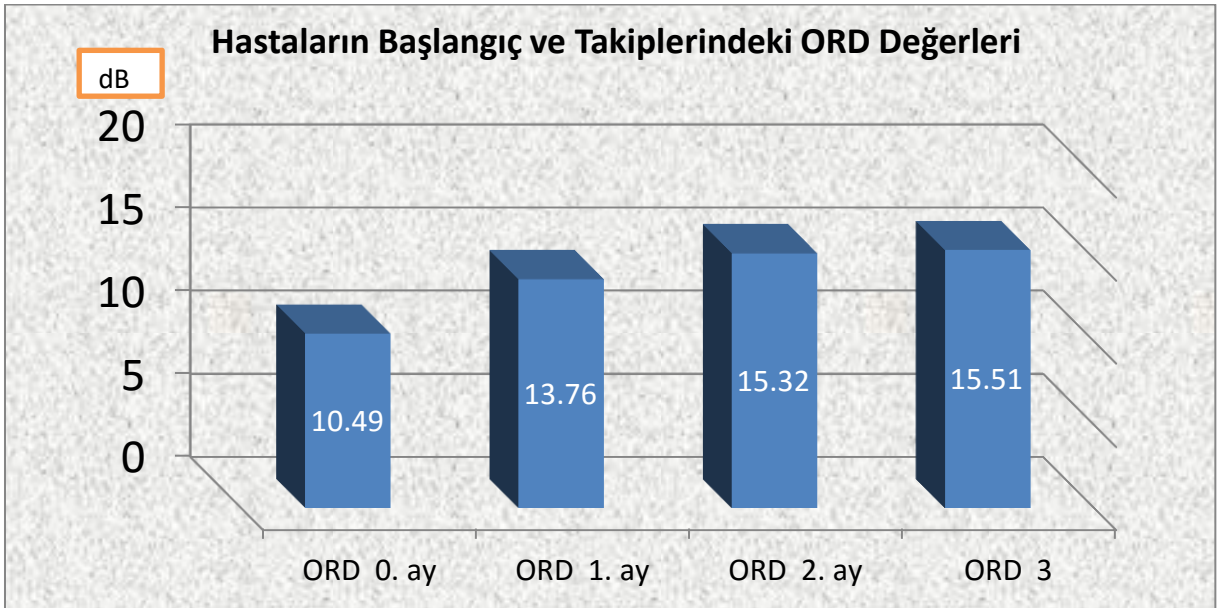
Tüm hastaların başlangıç OCT'leri değerlendirildiğinde retina içi sıvı mevcuttu. 13 hastada 1. enjeksiyon sonrası OCT'de sıvının kaybolduğu izlendi. (Şekil 23) Bu gözlerden bir tanesinde hem retina içi hem de RPE altında sıvı bulunmaktaydı, diğer gözlerde ise sıvı retina içi yerleşimliydi. Beş gözde 2. enjeksiyon sonrası OCT'de sıvının kaybolduğu görüldü. Üçüncü enjeksiyon sonrası bir gözde OCT'deki sıvı tamamen geriledi. Üç gözde ise 3 enjeksiyona rağmen sıvı halen mevcuttu.



Şekil 23. Tedavi öncesi ve sonrası makuler OCT görüntüleri. Üstteki resimde intraretinal sıvı izlenirken alttaki resimde 3 enjeksiyon sonrası sıvının tamamen gerilediği izleniyor

4.4. Hastaların Başlangıç ve Takip ORD Değerleri:

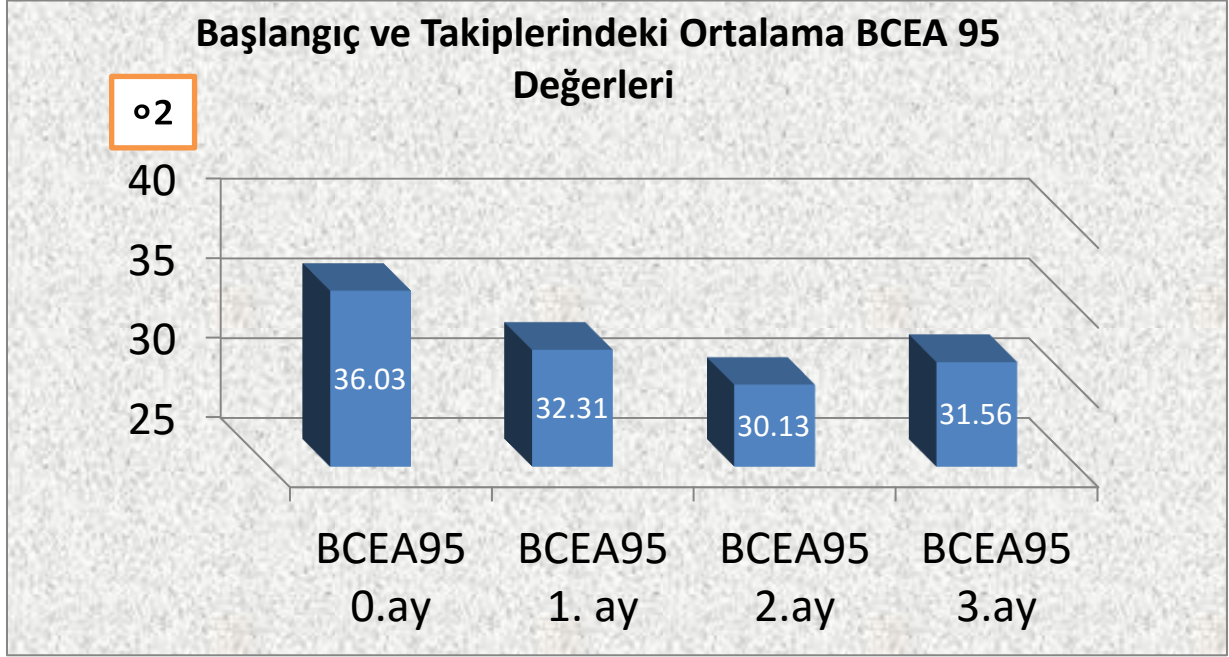
Tüm hastaların başlangıçta ortalama duyarlılık değerleri 10.49 ± 8.03 dB bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 13.76 ± 8.28 dB'e, 2. enjeksiyon sonrasında 15.32 ± 6.88 ve 3. enjeksiyon sonrasında da 15.51 ± 7.01 dB'e yükseldi. Makuler duyarlılıkta 3 enjeksiyon sonrası takibinde başlangıç değerlerine göre anlamlı artış izlenmiştir ($p < 0.0001$). (Şekil 24)



Şekil 24. Başlangıç ve takip eşik değerleri (duyarlılık) ortalamaları analizi

4.5. Hastaların Başlangıç ve Takip BCEA 95 Değerleri Ortalamaları

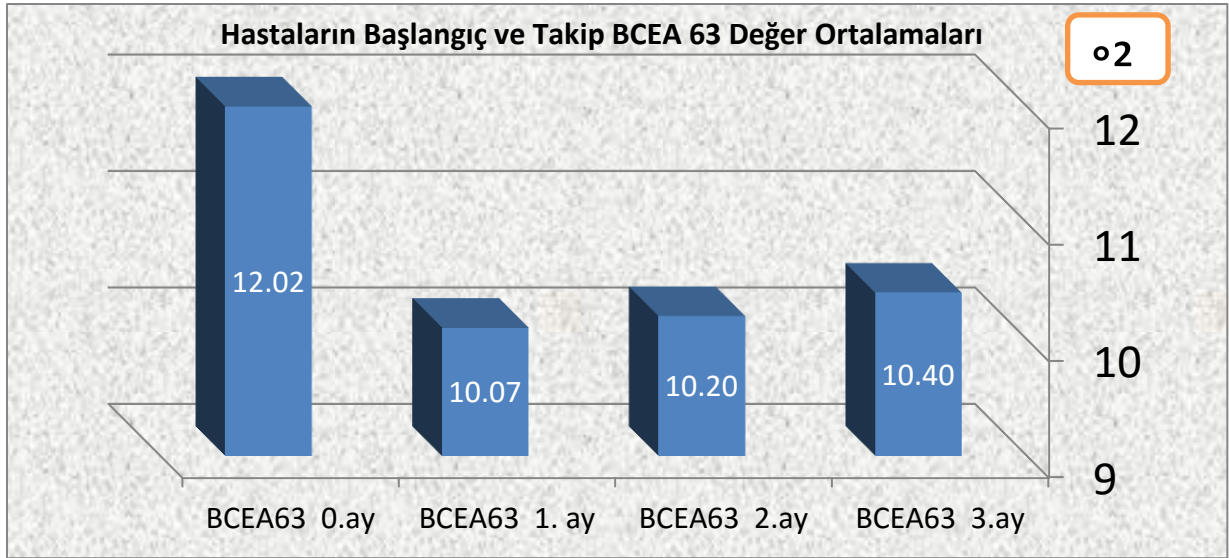
Tüm hastaların BCEA95 başlangıç ortalaması 36.03^{o2} (ortanca:26.70) bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 32.31^{o2}'ye (ortanca:25.80), 2. enjeksiyon sonrasında 30.13^{o2} (ortanca:25.20) ve 3. enjeksiyon sonrasında 31.56^{o2}'ye (ortanca:18.40) geriledi. (Şekil 25) Bu gerileme başlangıç muayenesi ile 3. enjeksiyon sonrası takibi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bulundu (p=0.019).



Şekil 25. Başlangıç ve takip BCEA 65 değerleri ortalamaları analizi

4.6. Hastaların Başlangıç ve Takip BCEA 63 Değerleri Ortalamaları

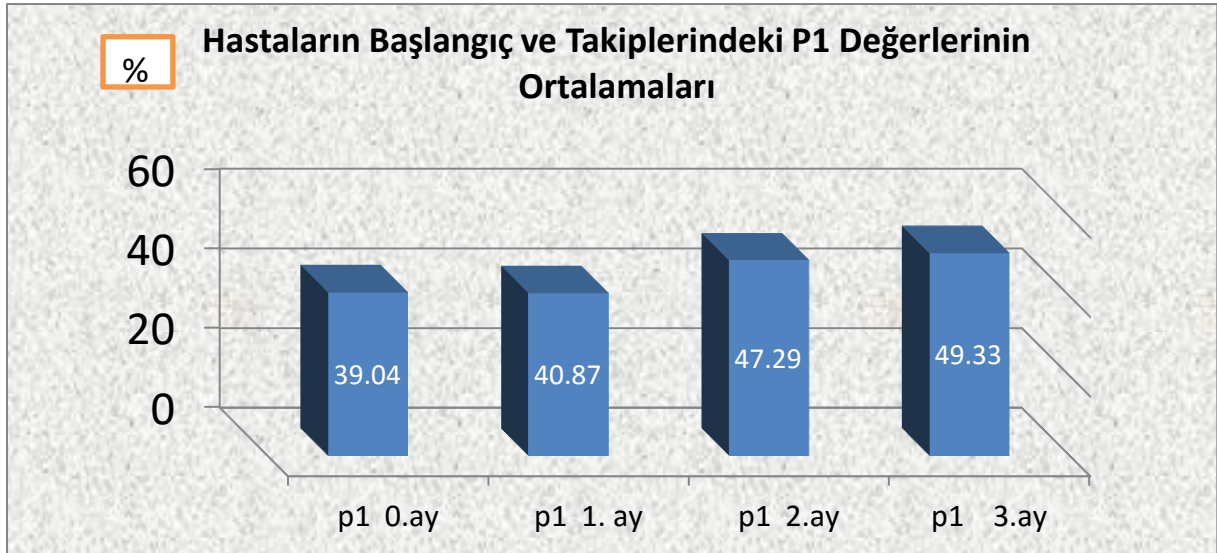
Tüm hastaların başlangıçta BCEA63 ortalaması 12.02^{o2} (median:8.90) bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 10.7^{o2}'e (median:9.10), 2. enjeksiyon sonrasında 10.20^{o2} (median:8.40) ve 3. enjeksiyon sonrasında 10.40^{o2}'e (median:6.10) geriledi. BCEA63 değer ortalamalarında başlangıca göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde anlamlı düşüş izlendi (p=0.02). (Şekil 26)



Şekil 26. Başlangıç ve takip BCEA 63 değerleri ortalamaları analizi

4.7. Hastaların Başlangıç ve Takip P1 Değerleri Ortalamaları

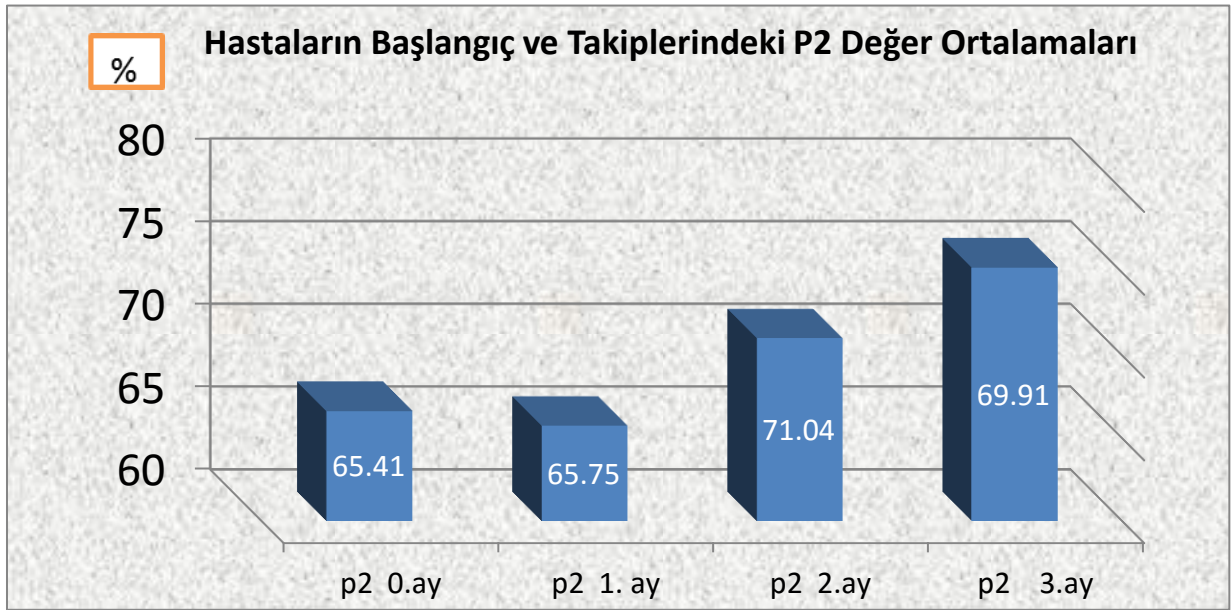
Tüm hastaların başlangıçta P1 değerinin ortalama yüzdesi 39.04 ± 31.08 , 1. enjeksiyon sonrasında 40.87 ± 29.65 bulundu, 2. enjeksiyon sonrasında 47.29 ± 32.44 'e ve 3. enjeksiyon sonrasında 49.33 ± 30.68 'e yükseldi. P1 değerinde başlangıç muayenesine göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde artış izlenmiş ve bu artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). (Şekil 27)



Şekil 27. Başlangıç ve takip P1 değerleri ortalamaları analizi

4.8. Hastaların Başlangıç ve Takip P2 değerleri Ortalamaları

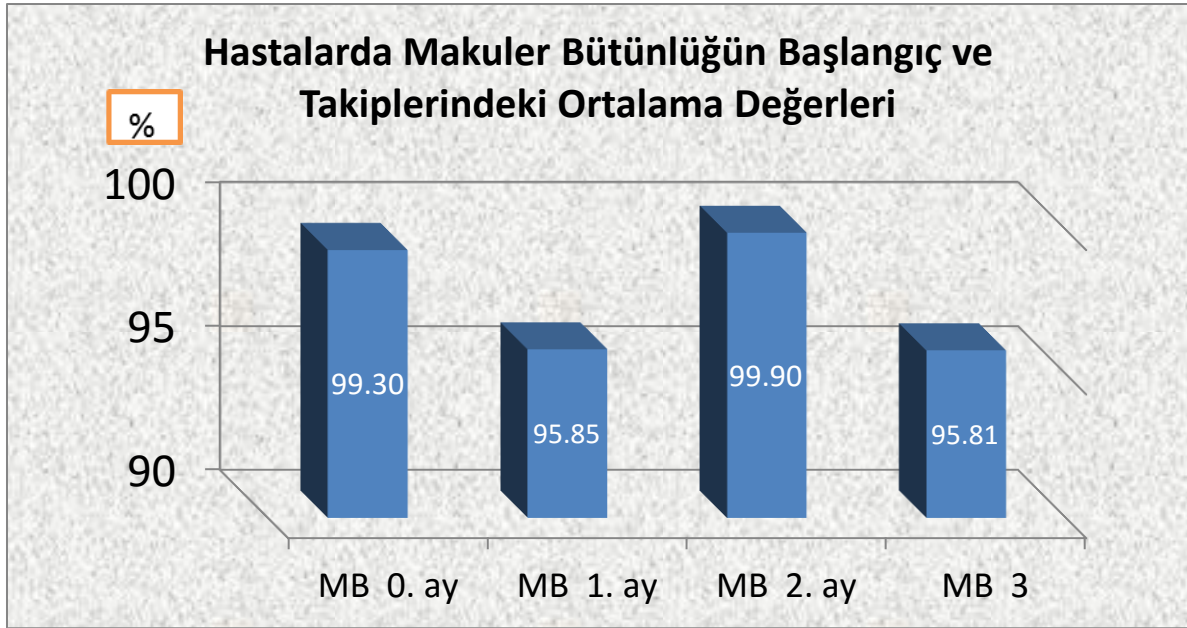
Tüm hastaların P2 değerinin ortalaması başlangıçta 65.41 ± 26.78 , 1. enjeksiyon sonrasında 65.75 ± 25.86 bulundu. İkinci enjeksiyon sonrasında 71.04 ± 28.55 ve 3. enjeksiyon sonrasında da 69.91 ± 28.59 'a yükseldi. Üçüncü enjeksiyon sonrası başlangıç muayenesine göre P2 değerindeki artış istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.03$). (Şekil 28)



Şekil 28. Başlangıç ve takip P2 değerleri ortalamaları analizi

4.9. Hastaların Başlangıç ve Takip Ortalama MB Değerleri

Tüm hastalarda başlangıçta makuler bütünlük ortalama yüzdesi 99.3 ± 0.28 iken 1. enjeksiyon sonrası 95.85 ± 18.25 , 2. enjeksiyon sonrası 99.9 ± 0.31 ve 3. enjeksiyon sonrası 95.81 ± 19.65 olarak saptandı. Makuler bütünlük değerleri başlangıç muayenesine göre 3. enjeksiyon sonrasında iyileşme göstermesine rağmen elde edilen fark anlamlı izlenmedi ($p > 0.05$). Tüm aşamalarda ortalama makuler bütünlük anormal olarak değerlendirildi. (Şekil 29)



Şekil 29. Makuler bütünlük ortalaması analizi ve takiplerin karşılaştırması. Makuler bütünlük analizi (0-40 normal, 40-60 şüpheli, 60-100 anormal olarak değerlendirilir)

4.10. Hastaların Görme Keskinlikleri, Mikroperimetri Sonuçları ve OCT Bulgularının İlişkisi

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından BCEA ile ilişkisi incelendiğinde 1.ay ($r=0.45$, $p=0.02$) ve 2. ay BCEA 95 değerleri ($r=0.50$, $p=0.01$) ile görme keskinliği arasında olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.Hastaların görme keskinliğinin 0. ay değeri ile 3. ay değeri sırasıyla BCEA 95'in 0. ay ve 3. ay değeri ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından ORD ile ilişkisi incelendiğinde; 1. ay ($r=0.67$, $p<0.001$) 2. ay ($r=0.60$, $p=0.001$) ve 3. ay ($r=0.64$, $p=0.001$) ORD değerlerinin istatistiksel olarak birbirleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Başlangıç ORD ve görme keskinliği arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından MB ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 3. ay ($r=0.52$, $p=0.007$) sonuçlarının arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken, 0., 1. ve 2. ay değerleri ile sırasıyla MB'nin 0., 1. ve 2. ay değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir ($p>0.05$).

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından BCEA 63 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1. ay ($r=0.45$, $p=0.02$) ve 2. ay

($r=0.50$, $p=0.009$) verileri korele bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0.ve 3. ay değerleri ile sırasıyla BCEA 63'ün 0. ve 3. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından P1 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1. ay ($r=0.47$, $p=0.01$), 2. ay ($r=0.59$, $p=0.002$) ve 3. ay ($r=0.49$, $p=0.001$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0. ay değerleri ile P1'in 0. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovlan mikroperimetri test sonuçlarından P2 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1.ay ($r=0.52$, $p=0.009$), 2. ay ($r=0.60$, $p=0.001$) ve 3. ay ($r=0.47$, $p=0.016$) görme keskinliği değerleri ile P2 değerlerinin sırasıyla 1. ay 2.ay ve 3. ay verileri korele bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0. ay değerleri ile P2'nin 0. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların Oct 'de sıvı varlığının takip aylarında sırasıyla 1.ay, 2.ay ve 3 ay da kaybolması ile mikroperimetri değerlerinde düzelme olup olmaması karşılaştırıldığında, sıvının kaybolması ile değerlerin düzelmesi arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (ki kare >0.05).

5. TARTIŞMA

5.1. YBMD'de Anti-VEGF Tedavisi ve Görme Keskinliği

YBMD, özellikle KNVM geliştiğinde kötü prognoza sahip bir hastalıktır. [63] Bu hastalar tedavisiz bırakıldıklarında görme keskinliklerinde belirgin kayıp görülmektedir. Geniş sayıda hasta sayısına sahip bir randomize kontrollü çok merkezli faz 3 çalışmasında (MARINA) YBMD'ye sekonder foveayı etkileyen minimal klasik ve gizli KNVM'li hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar birebir eşleşecek şekilde iki tedavi ve bir sham grubuna ayrılmıştır. On ikinci ay sonunda 0.3 mg ranibizumab alan grupta ortalama 6.5 harf, 0.5 mg alan grupta ise ortalama 7.2 harf kazanımı olurken; sham grubunda 10.4 harflik kayıp izlenmiştir. [64] Bu çalışmaya bakıldığında hastaların tedavisiz bırakıldıklarında görme kaybı yaşadıkları görülmektedir. Elimizde anti-VEGF molekülleri mevcut iken hastaların görme kazanımı elde ettiği bu tedaviler uygulanmalıdır.

The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1, VIEW 2) çalışmaları, 2011 yılında Amerika'da FDA (food drug administration) tarafından

afliberceptin (Eylea; VEGF Trap-Eye; Regeneron, Tarrytown, NY and Bayer HealthCare, Berlin, Germany) onaylamasını sağlamıştır. Bu randomize çok merkezli çift kör kontrollü çalışmalarda; her 4 haftada bir 0.5 mg (0.5q4) veya 2 mg (2q4) veya 3 aylık yükleme dozunun ardından her 8 haftada bir 2 mg (2q8) intravitreal aflibercept uygulamasının düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve anatomik başarıda 1. ve 2. yılların sonunda aylık ranibizumab enjeksiyonlarıyla(Rq4) karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiştir. Elli ikinci haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında 2q4 ve 2q8 gruplarında sayısal olarak kuru retina oranı daha fazla olmakla birlikte makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından tüm aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki çalışmada da görme keskinliğini korumada aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubunun benzer olduğu bulunmuştur; yalnızca VIEW 1 çalışmasında vizyonu korumada 52. haftada ranibizumaba göre 2q4 grubunun görme keskinliğini arttırmada istatistiksel anlamlı üstünlüğü olduğu görülmüştür (10.9 vs 8.1 harf). [59-60] VIEW çalışmalarında hastaların ortalama görme keskinliklerinde yaklaşık 8-10 harflik artış olduğu düşünüldüğünde bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama görme keskinliğinde başlangıca göre 3. enjeksiyon sonrasında anlamlı artış izledik (başlangıçta 0.54 logMAR'dan çalışma sonucunda 0.52 logMAR'a çıktı, p=0.04).

Cho ve arkadaşları, daha önce tedavi için ranibizumab ve/veya bevacizumab kullanılmış sonrasında aflibercepte geçilmiş eksudatif YBMD'li 249 hastanın 266 gözünü ilk aflibercept enjeksiyonu sonrası 1., 3., 6. ve 12 aylarda retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Ortalama görme keskinliği 0.60 logMAR'dan 1. ay sonrası 0.54' e yükselmiş ve 6. ayda 0.55 logMAR olarak stabil kalmıştır. [65]

Maringe ve arkadaşları 17 tedavi naive ve 69 adet daha önce ranibizumabla tedavi edilen eksudatif YBMD'li hastaya başlangıç üçlü enjeksiyon sonrası PRN uygulamasıyla intravitreal aflibercept uygulamış, 12. ayın sonunda ortalama düzeltilmiş EIGK'de 5.4 ETDRS harflik (P=0.0026) kazanım izlemişlerdir. [66]

Ho VY ve arkadaşları, daha önce ranibizimab ve bevacizumab ile tedavi edilen 85 hastanın 96 gözünü çalışmaya dahil ederek 3 aflibercept yükleme dozunun ardından 2 ay sonra bir doz daha enjeksiyon uygulamışlardır. Sadece başlangıçtaki ve çalışma sonundaki parametreleri değerlendirmişlerdir. Dolayısıyla sonuçlar ilk aflibercept enjeksiyonundan 4 ± 1 ay sonra değerlendirilmiştir. EIDGK'de 2 veya daha fazla sıra artışı olanlar ve görme keskinliği stabil kalanların (± 1 sıra) oranı değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 30 göz daha önce

çoğunlukla bevacizumab ile tedavi edilmiş iken 43 göz çoğunlukla ranibizumabla tedavi edilmiştir. Gözlerin %85'i, daha önce uygulanan ortalama 17 intravitreal enjeksiyona rağmen eksudatif değişiklikler göstermeye devam etmiştir. Başlangıç görmeleri ortalama 20/50 bulunmuş, sonuçta hastaların 85%'inin görmeleri stabil kalmış (görme keskinliği sırasında ± 1 sıra değişiklik), %7'sinde 2 sıra veya daha fazla görme kazancı olmuş ve yine %7'sinde 2 sıra görme kaybı izlenmiştir. [67]

Bizim çalışmamızda da başlangıca göre hastaların 3 enjeksiyon sonrası takiplerinde görme keskinliğinde anlamlı fark izledik ($p=0.04$). Bizim çalışmamızda hastaların görmelerini koruma oranının daha yüksek olmasının nedeni Ho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların çoğunluğunu dirençli hastaların oluşturmasından kaynaklanıyor olabilir.

5.2. YBMD'de anti-VEGF Tedavisinin OCT'de Merkezi Makula Kalınlığı Üzerine Etkisi

Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama santral retina kalınlığı 1. ayda 300 mikrondan 275 mikrona gerilemiş ve 6 ay boyunca stabil kalmıştır ($p<0.001$). [65]

Maringe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçtan 3. ay sonrasına kadar santral makuler OCT kalınlık ortalamalarında hızlı bir düşüş izlenmiştir. 3-6 ay arasında bu düşüş yavaşlamış ve aylık ortalama 4.6 mikron, 6-12 ay arasında ise düşüşte ivme görülmüş ve aylık ortalama 36 mikron izlenmiştir ($P=0.003$). [66]

Ho ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama merkezi makula kalınlığı başlangıçta 276 (130–559) mikron iken çalışma sonunda bu ortalama 18 μm azalmıştır ve bu sonuç anlamlıdır (aralık, -242 ile 198 μm ; $p =0.06$). [78]. Görme keskinliği ve santral makula kalınlığı ortalamasındaki değişim ile OCT'deki niteliksel anatomik değişimler kaydedilmiştir OCT'deki sıvının niteliksel analizinde 4 gözde sıvının tamamen kaybolduğunu, 40 gözde kısmen azaldığını, 26 gözde değişiklik izlenmediğini ve 12 gözde sıvıda artış olduğunu gözlemlemişlerdir. [67] Bizim çalışmamızda makuler OCT'de ortaya çıkan daha anlamlı fark Ho VY ve arkadaşlarının hasta grubunun çoğunluğunu dirençli vakaların oluşturmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda başlangıca göre üç enjeksiyon sonrasında santral makuler kalınlıkta anlamlı azalma saptandı ve bu düşüş en çok 1. ve 2. enjeksiyon sonrası görülürken 3. enjeksiyon sonrasında OCT'de izlenen düşüş daha az izlendi. 13 hastada 1. enjeksiyon sonrası OCT'de sıvının kaybolduğu izlendi. Bu gözlerden bir tanesinde hem intraretinal hem de RPE altında sıvı bulunmaktaydı, diğer gözlerde ise sıvı intraretinal izlendi. Beş gözde 2.

enjeksiyon sonrası OCT’de sıvının kaybolduğu görüldü. Bir gözde OCT’deki sıvı 3. enjeksiyon sonrasında tamamen geriledi. 3 gözde ise 3 enjeksiyona rağmen sıvıda tamamen gerileme izlenmedi.

5.3.YBMD’de Anti-VEGF Tedavisinin Mikroperimetrik Değişiklikler Üzerine Etkisi

Subfoveal KNVM ‘si olan YBMD’li hastalarda görme fonksiyonu genellikle sadece görme keskinliği bakılarak değerlendirilmektedir. Ancak görme keskinliği, neovasküler veya atrofik YBMD’nin günlük aktiviteler üzerindeki etkisini tam olarak temsil edememektedir. Bu hastalarda görülen santral skotomun büyüklüğü, ciddiyeti ve retinal fiksasyonla ilgili bilgiler sınırlıdır. McClure ve arkadaşları makula dejenerasyonu olan 47-97 yaş arası 100 hastada uzak ve yakın görme keskinliği, okuma hızı ve kontrast duyarlılıklarına baktıkları çalışmalarında hastaların iyi gören gözlerindeki uzak görme ile yakın görme ilişkili bulunmuştur. Kontrast duyarlılığı; uzak, yakın görme ve okuma indeksiyle ilişkili bulunmuştur. Kötü gören gözlerde ise bu korelasyonlar zayıf bulunmuştur. [68]

Retinal duyarlılık YBMD’de görme keskinliği ne kadar iyi olursa olsun azalmıştır. Geleneksel perimetri yöntemi geçmişte YBMD’yi değerlendirmede kullanılmıştır ancak küçük ve sınırlı lezyonlarda eşik değerlerin sayısallaştırılması, tekniğin sınırlarının ötesindedir. [69]

Fundus ilişkili perimetri olarak da adlandırılan mikroperimetri, makular fonksiyonun detaylı incelenmesi ve göz takip sistemi sayesinde fundus üzerinde seçilen noktalarda retinal duyarlılığın belirlenmesini sağlar. Atrofik YBMD ‘de mikroperimetrik incelemeler, daha önce pek çok çalışmada yapılmıştır ancak çok az sayıda çalışmada eksudatif YBMD’de mikroperimetrik değişiklikleri konu almıştır. Fevzi Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görme keskinliği 1 metreden parmak sayma ile 10/10 arasında değişen gözlerdeki fiksasyon özellikleri MP- 1 mikroperimetri ile değerlendirilmiştir. Tercih edilen retinal alan lokalizasyonu da incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 19 hastanın, 38 gözünden coğrafik atrofi olan 27 gözün 12’sinde (%44.4) tercih edilen retinal alan gelişmiştir. Bu gözlerden 3’ünde (%25) skotom fiksasyonun üzerinde, 3’ünde (%25) solunda ve 6’sında (%50) sağında bulunmuştur. On beş gözde (%39.4) tercih edilen retinal alan oluşmadığı gözlenmiştir ve bu 15 gözde stabil olmayan fiksasyon tespit edilmiştir. [69]

5.3.1. Ranibizumab ve Bevacizumabın Mikroperimetrik Değerlere Etkisi

Anti-VEGF tedavisi sırasındaki mikroperimetrik değişiklikleri inceleyen çalışmalarda ise tedavi ajanı olarak çoğunlukla ranibizumab ve nadiren bevacizumab kullanılmıştır. [3, 70,71]

Parravano ve arkadaşları 0,5 mg intravitreal ranibizumab ile tedavi uyguladıkları 18 YBMD'li hastadaki yapısal ve fonksiyonel retinal değişiklikleri 24 hafta süreyle incelemişlerdir. Mikroperimetriyle ölçülen ORD'nin başlangıçta 3.89 ± 3 dB'den 24 haftanın sonunda 6.61 ± 3.4 dB'e yükseldiğini bulmuşlardır. Hastaların %33'ünde fiksasyon stabilitesinde iyileşme görmüşlerdir. Mikroperimetriyle elde edilen retinal duyarlılıkta 24 haftaya kadar progresif bir artış gözlemlenmişlerdir. [70]

Cho ve arkadaşları eksudatif YBMD'li 39 hastanın 42 gözünde yaptıkları 3 yükleme dozu ve ardından PRN (pro re nata) intravitreal ranibizumab tedavisi sonrasındaki mikroperimetrik değişiklikleri incelemiş (OPTO-SLO cihazı ile), merkezi 12 derecelik alandaki duyarlılığın başlangıçta 4.89 ± 3.1 dB den 3. ayda 6.52 ± 2.1 dB'e 6. ayda 8.78 ± 3.1 dB'e ve 12. ay sonunda 9.82 ± 2.1 dB'e çıktığını ($p = .01$), salt skotom noktalarının 12. ay sonunda 11.3 ± 3.2 'den 5.9 ± 2.4 'e ($p=0.01$) düştüğünü izlemişlerdir. [72]

Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eksudatif YBMD'li 21 hastanın 21 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıçtaki üçlü intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra takiplerde OCT ve klinik bulgulara bakılarak PRN uygulanan hastalarda 1., 3. ve 6. aylarda mikroperimetri bulgularından santral 4 derece makuler duyarlılık, salt skotom büyüklüğü, fiksasyon stabilite ve lokalizasyonu değerlendirilmiştir. Ortalama merkezi retinal duyarlılık başlangıçta 3.69 ± 3.44 dB iken birinci, ikinci ve 3. enjeksiyon sonrası sırasıyla 6.09 ± 3.37 dB, 6.95 ± 3.43 dB ve 7.16 ± 3.27 dB bulunmuştur. Tedavi sonrası tüm hastalarda retinal duyarlılıkta anlamlı artış izlenmiştir Bu değerler çalışma sonunda sayısal olarak artmakla birlikte istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Ortalama salt skotom çalışma sonucunda anlamlı olarak azalmıştır. Fiksasyon stabilitesi başlangıçta 2.42 ± 1.0 iken birinci, üçüncü, ve altıncı aylarda sırasıyla 2.57 ± 0.5 , 2.66 ± 0.48 ve 2.66 ± 0.48 bulunmuştur. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 1 ay sonra bu yararlı etkiler izlenmiştir. Daha sonra yapılan enjeksiyonların ardından işlevsel bozukluk sahasında genişleme izlenmemiştir. [3] Bu da en azından enjeksiyon tedavisinin PDT tedavisinde olduğu gibi koryokapillaris hasarına bağlı RPE hasarı oluşturmadığını gösterebilir. [73]

Sakolova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eksudatif YBMD'li 21 hastanın 21 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. (8 kadın, 13 erkek) Tüm hastalara tek doz intravitreal

bevacizumab uygulanmıştır. Başlangıçta ve enjeksiyondan 1 ay sonra hastalara mikroperimetri çekilmiştir. Sonuçta erkek hasta grubunda merkezi retinal duyarlılık $14.49 \text{ dB} \pm 2.44 \text{ dB}$ den $15.65 \text{ dB} \pm 2.61 \text{ dB}$ e ve kadın hasta grubunda $10.47 \text{ dB} \pm 3.11 \text{ dB}$ den $12.05 \text{ dB} \pm 3.10 \text{ dB}$ e yükselmiştir ($p= 0.030$). Ortalama salt skotom bu çalışma sonucunda da anlamlı olarak azalmıştır. [74] Bizim çalışmada kullanılan mikroperimetri cihazıyla yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda kullanılan mikroperimetri cihazları farklı olduğundan salt skotom sahası gibi bazı parametreler, bizim çalışmamızda değerlendirilememiştir.

5.3.2. Afliberceptin Mikroperimetrik Değişimlere Etkisi

Literatürde aflibercept tedavisi sırasında retinal duyarlılığı inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sulzbacher F. ve arkadaşları, YBMD hastalarında intravitreal aflibercept uygulanan hastalarda OCT’de izlenen retinadaki anatomik değişiklik sahalarna denk gelen mikroperimetrik verilerle eşleştirerek tedavi sonrası anatomik bölgelerdeki değişimlerle bu bölgelerle eşleşen retinal duyarlılık değerlerinin değişimi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada OCT bulgularıyla mikroperimetrik değişiklikler karşılaştırılmıştır. 22 eksudatif daha önce hiç tedavi almamış gözdeki 726 retinal bölge ayda bir tekrarlanan aflibercept tedavisinin başlangıcında, 3. ayda ve 12. ayda değerlendirilmiştir. Retinal duyarlılıkta en fazla artış ilk 3 aylık tedavi sürecinden sonra izlenmiştir. 3. ay sonrasında subretinal sıvı bölgelerinde $+ 4.0 \text{ dB}$ ve seröz PED bölgelerinde 5.5 dB duyarlılık artışı ($P < 0.0001$) görülürken; 3. ve 12. aylar arasında bu artış 0.3 ile 1.0 dB ($P > 0.05$ her lezyon bölgesi için) arasında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. [75]

Çalışmamızda ortalama duyarlılık başlangıçta $10.49 \pm 8.03 \text{ dB}$ iken 3. enjeksiyon sonrasında $15.51 \pm 7.01 \text{ dB}$ çıktı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Duyarlılık ortalamalarındaki en ciddi artış, diğer araştırmalardakine benzer şekilde ilk enjeksiyondan 4 hafta sonra görüldü, 2. ve 3. enjeksiyon sonrasında elde edilen ortalamalarda daha az dramatik fark izlendi. Sulzbacher ile arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki ortalama retinal duyarlılık değerleriyle bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlerin farklılığı kullanılan mikroperimetri cihazlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda diğer çalışmada kullanılan mikroperimetrinin OCT ile entegre edilebilmesinden ötürü anatomik lezyonlarla fonksiyonel değişiklikleri karşılaştırma imkanı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kullandığımız MP cihazında bu özellik olmadığı için benzer karşılaştırmaları yapamadık. Ancak diğer çalışmalarda cihazın farklı olması nedeniyle kullanılamayan fiksasyon stabilitesi ölçütlerinden BCEA95 ve BCEA 63 değerleri çalışmamız sonucunda istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Yine diğer cihazlarda var olmayan makuler bütünlük yüzdesi bizim çalışmamız

sonucunda değerlendirilebildi, ancak başlangıca göre çalışma sonucundaki değişim istatistiksel anlamlı bulunmadı. Makuler bütünlük derecesinin çalışma sonucunda başlangıç muayenesine göre anlamlı olarak değişmemesinin nedeni hastaların görme merkezlerinin ileri derecede etkilenmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilere göre subfoveal KNVM'li hastalarda yalnızca görme keskinliğinde ilerleyici bir kayıp görülmez aynı zamanda retinal fiksasyon ve makular duyarlılık da etkilenmektedir. Subfoveal KNVM, fiksasyon instabilitesi ve ektrafoveal PRL gelişimine neden olmaktadır. Bu olgu, görme keskinliğindeki azalmayla paralellik göstermektedir fakat günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel olarak daha kısıtlayıcıdır. Mikroperimetrik veriler, subfoveal KNVM'nin hastanın yaşamındaki olumsuz etkilerini daha iyi açıklayabilir ve YBMD'de kullanılan eski ve yeni tedavilerin makular fonksiyon üzerindeki etkilerini (görme keskinliğinden daha iyi bir şekilde) niceliksel olarak belirlemede yardımcı olabilir. Gelecekte, görmenin kalitesini de değerlendirmek, YBMD tedavisine yaklaşımda önem kazanacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların görme keskinliklerinin ortalaması başlangıçta 0.54 ± 0.29 logMAR bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 0.54 ± 0.33 logMAR, 2. enjeksiyon sonrasında 0.50 ± 0.34 logMAR ve 3. enjeksiyon sonrasında 0.52 ± 0.35 logMAR bulundu. Görme keskinliğindeki 3 enjeksiyon sonrası takibinde görülen bu artış başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı.

2. Tüm hastaların başlangıç makuler kalınlık ortalaması 485.84 ± 135.04 mikron bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 374.4 ± 159.15 mikrona, 2. enjeksiyon sonrasında 293.24 ± 152.2 mikrona ve 3. enjeksiyon sonrasında da 261.76 ± 147.04 mikrona geriledi. Santral makuler kalınlığın başlangıç muayenesine göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.0001$).

3. Tüm hastaların başlangıçta ortalama duyarlılık değerleri 10.49 ± 8.03 dB bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 13.76 ± 8.28 dB'e, 2. enjeksiyon sonrasında 15.32 ± 6.88 ve 3. enjeksiyon sonrasında da 15.51 ± 7.01 dB'e yükseldi. Makuler duyarlılıkta 3 enjeksiyon sonrası takibinde başlangıç değerlerine göre anlamlı artış izlenmiştir ($p < 0.0001$).

4. Tüm hastaların BCEA95 başlangıç ortalaması 36.03^{02} (ortanca:26.70) bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 32.31^{02} 'ye (ortanca:25.80), 2. enjeksiyon sonrasında 30.13^{02} (ortanca:25.20) ve 3. enjeksiyon sonrasında 31.56^{02} 'ye (ortanca:18.40) geriledi. Bu gerileme başlangıç muayenesi ile 3. enjeksiyon sonrası takibi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.019$).

5. Tüm hastaların başlangıçta BCEA63 ortalaması 12.02^{02} (median:8.90) bulundu. Birinci enjeksiyon sonrasında 10.7^{02} 'e (median:9.10), 2. enjeksiyon sonrasında 10.20^{02} (median:8.40) ve 3. enjeksiyon sonrasında 10.40^{02} 'e (median:6.10) geriledi. BCEA63 değer ortalamalarında başlangıca göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde anlamlı düşüş izlendi ($p=0.02$)

6. Tüm hastaların başlangıçta P1 değerinin ortalama yüzdesi $\%39.04\pm31.08$, 1. enjeksiyon sonrasında $\%40.87\pm29.65$ bulundu, 2. enjeksiyon sonrasında $\%47.29\pm32.44$ 'e ve 3. enjeksiyon sonrasında $\%49.33\pm30.68$ 'e yükseldi. P1 değerinde başlangıç muayenesine göre 3 enjeksiyon sonrası takibinde artış izlenmiş ve bu artış istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

7. Tüm hastaların P2 değerinin ortalaması başlangıçta $\%65.41\pm26.78$, 1. enjeksiyon sonrasında $\%65.75\pm25.86$ bulundu. İkinci enjeksiyon sonrasında $\%71.04\pm28.55$ ve 3. enjeksiyon sonrasında da $\%69.91\pm28.59$ 'a yükseldi. Üçüncü enjeksiyon sonrası başlangıç muayenesine göre P2 değerindeki artış istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.03$).

8. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovılan mikroperimetri test sonuçlarından BCEA ile ilişkisi incelendiğinde 1.ay ($r=0.45$, $p=0.02$) ve 2. ay BCEA 95 değerleri ($r=0.50$, $p=0.01$) ile görme keskinliği arasında olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.Hastaların görme keskinliğinin 0. ay değeri ile 3. ay değeri sırasıyla BCEA 95'in 0. ay ve 3. ay değeri ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$).

9. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovılan mikroperimetri test sonuçlarından ORD ile ilişkisi incelendiğinde; 1. ay ($r=0.67$, $p<0.001$) 2. ay ($r=0.60$, $p=0.001$) ve 3. ay ($r=0.64$, $p=0.001$) ORD değerlerinin istatistiksel olarak birbirleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Başlangıç ORD ve görme keskinliği arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

10. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yaovılan mikroperimetri test sonuçlarından MB ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 3. ay ($r=0.52$, $p=0.007$) sonuçlarının arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken, 0., 1. ve 2. ay değerleri ile sırasıyla MB'nin 0., 1. ve 2. ay değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir ($p>0.05$) .

11. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yapılan mikroperimetri test sonuçlarından BCEA 63 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1. ay ($r=0.45$, $p=0.02$) ve 2. ay ($r=0.50$, $p=0.009$) verileri korele bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0.ve 3. ay değerleri ile sırasıyla BCEA 63'ün 0. ve 3. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

12. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yapılan mikroperimetri test sonuçlarından P1 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1. ay ($r=0.47$, $p=0.01$), 2. ay ($r=0.59$, $p=0.002$) ve 3. ay ($r=0.49$, $p=0.001$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0. ay değerleri ile P1'in 0. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

13. Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı yapılan mikroperimetri test sonuçlarından P2 ile ilişkisi incelendiğinde; Hastaların 1.ay ($r=0.52$, $p=0.009$), 2. ay ($r=0.60$, $p=0.001$) ve 3. ay ($r=0.47$, $p=0.016$) görme keskinliği değerleri ile P2 değerlerinin sırasıyla 1. ay 2.ay ve 3. ay verileri korele bulunmuştur. Görme keskinliğinin 0. ay değerleri ile P2'nin 0. ay değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

14. Hastaların OCT'deki sıvı varlığının takip aylarında sırasıyla 1.ay, 2.ay ve 3 ayda kaybolması ile mikroperimetri değerlerinde düzelme olup olmaması karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak bir anlamlı bir korelasyon saptanmadı (ki kare >0.05).

KAYNAKLAR:

1. Ryan, Stephen. Retina 5. baskı. Elsevier Inc.Yayınları, 2013. p. 82-110, 562-578, 618-625, 1134-1212.
2. Springer C et al. Microperimetry-comparison between the Micro Perimeter 1 and Scanning Laser Ophthalmoscope fundus perimetry. Am J Ophthalmol. 2005. **139**: p 125-34
3. Ozdemir H, et al. Microperimetric changes after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica. 2012. **90**: p 71-75.
4. Pascolini D, et al, 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies.Ophthalmic Epidemiol. 2004 Apr. **11**: p. 67-115

5. Friedman DS, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr; 122(4):564-72.
6. VanNewkirk MR, et al, The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment Project, *Ophthalmology*. 2000 Aug. **107**: p. 1593-600.
7. Smith W, et al, Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr. **108**: p. 69-704
8. Mitchell P, et al, Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002 Jun. **109**: p. 1092-7.
9. Khan JC, et al, Genetic Factors in AMD Study, Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan. **90**: p. 75-80.
10. Klaver CC et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 Dec. **116**: p. 1646-51.
11. 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, *Arch. Ophthalmol*. 1997 Jun. **115**: p. 741–747
12. Bird AC, et al: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995. **39**: p. 367-374
13. Weih LM, et al, Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol*. 2000 Feb. **118**: p. 264-9.
14. Lee T., The latest on macular degeneration .*Harvard Health Letter*. 2007 Sep. **28**: p. 7–12
15. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 1993 Oct; **100**: p. 1519-35
16. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug. 25: p. 581-611.
17. Wei MH, et al, Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12. *Hum Genet*. 1996 Jun. 97: p. 794-7.
18. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jul. 27: p. 372-90.

19. Yi X, et al. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997 May. 235: p. 313-9
20. Ishida S, et al, VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization . *J Exp Med*. 2003 Aug 4. 198: p. 483-9.
21. Saint-Geniez M, et al, An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 3. 106: p. 18751-6..
22. Wurm A, et al, Glial cell-derived glutamate mediates autocrine cell volume regulation in the retina: activation by VEGF. *J Neurochem*. 2008 Jan. 104: p. 386-99.
23. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun. 9: p. 669-76.
24. Karkkainen MJ, Mäkinen T, Alitalo K. Lymphatic endothelium: a new frontier of metastasis research. *Nat Cell Biol*. 2002 Jan. 4: p. E2-5.
25. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Mar. 63: p. 601-15
26. Ulyatt C, Walker J, Ponnambalam S. Hypoxia differentially regulates VEGFR1 and VEGFR2 levels and alters intracellular signaling and cell migration in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jan 21. 404: p. 774-9
27. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev*. 1997 Mar. 13: p. 37-50. 27
28. Kuroki M, et al, Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 1996 Oct 1. 98: p. 1667-75
29. Moisseiev J., Bressler N.M.. Asymptomatic neovascular membranes in the second eye of patients with visual loss from age-related macular degeneration (AMD) *Invest. Ophthalmol*.1990. *Vis. Sci*. 31: p. 462 (Suppl.)
30. Fine A.M., et al, Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula .*Arch. Ophthalmol*. 1986 Apr. 104: p 513-4 104
31. Hee M.R., et al, Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 1996 Aug. 103: p. 1260–1270

32. Macular photocoagulation study group, subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study Arch. Ophthalmol,1991 Sep. 109: p. 1242–1257
33. Klein M.L., Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration.Ophthalmology, 1989 Sep. 96: p. 1422–1429
34. Thomas D., Duguid G. Optical coherence tomography—a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation.Eye, 2004. 18: p. 561–570
35. Markowitz S.N. Visual function and glaucoma. Ophthalmology. December 2011. 118: p. 2528–2529
36. Lee K., Markowitz S.N. Effective scotoma size in age-related macular degeneration .Can J Ophthalmol, 2010 Aug. 45: p. 393–398
37. Ozturk F., et al, A comparison among Humphrey field analyzer, micro-perimetry, and Heidelberg retinal tomograph in the evaluation of macula in primary open-angle glaucoma. J Glaucoma, 2008 Mar. 17: p. 118–121
38. Lima V.C., et al , A comparison between microperimetry and standard achromatic of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual-field defects.Br J Ophthalmol, 2010 Jan. 94: p. 64–67
39. Ergun E, et al. Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2003 Jan. 110: p. 65-9
40. Şentürk F, et al. Klasik ve gizli koroid neovaskülerizasyonlarında mikroperimetrik değişiklikler. RetinaVitreus. 2007. 15: p. 277-81.
41. Enoch J.M.. Quantitative layer-by-layer perimetry. Proctor lecture. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci, 1978. 17: p. 208–257
42. Kani K., Ogita Y. Fundus controlled perimetry. Doc. Ophthalmol. Proc. Ser. 1978. 19: p. 341–350
43. Timberlake G.T., et al, Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy.Investig. Ophthalmol, 1982. Vis. Sci. 22: p. 91–97
44. Webb R.H., Hughes G.W.. Scanning laser ophthalmoscope .IEEE Trans. Biomed. Eng. BME, 1981 Jul. 28: p. 488–492
45. Fujii GY, et al. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology. 2002. 109: p. 1737-44.

46. Shima N., SN Markowitz, SV Reyes. The concept of a functional retinal locus in age-related macular degeneration . *Can J Ophthalmol*,2010 Feb. 45: p. 62–66
47. Lei H., Schuchard R.A. Using two preferred retinal loci for different lighting conditions in patients with central scotomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1997 Aug. 38: p. 1812–1818
48. Tarita-Nistor L., et al. Fixation characteristics of patients with macular degeneration recorded with the MP-1 microperimeter .*Retina*, 2008 Jan. 28: p. 125–133
49. Markowitz S.N.. Principles of modern low vision rehabilitation .*Can J Ophthalmol*, 2006 Jun. 41: p. 289–312
50. Tarita-Nistor L., et al , Fixation stability during binocular viewing in patients with age-related macular degeneration *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, Mar 2011. 52: p. 1887–1893
51. Kvanta A., et al. Sub-foveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. 37: p. 1929–1934
52. Jonas J.B., et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration .*Br. J. Ophthalmol.*, 2003. 87: p. 24–27
53. Moshfeghi AA, Puliafito CA. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005 May. 14: p. 671-82.
54. Chen Y, 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 Nov. 293: p. 865-81
55. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs R D.* 2008. 9: p. 261-9.
56. Economides AN, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med.* 2003 Jan. 9: p. 47-52.
57. Papadopoulos N, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun. 15: p. 171-85.
58. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep.* 2011. 1: p. e5.

59. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012.119: p. 2537–2548.
60. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014. 121: p. 193–201
61. Yonekawa Y, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013. 156: p. 29–35.e22.
62. Grewal DS, et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)*. 2014. 28: p. 895–899.
63. Ambati J, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*. 2003 May-Jun. 48: p. 257-93.
64. MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006. 355:p 1419-1431
65. Cho H et al. Initial utilization of aflibercept in exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug. 24: p. 576-81
66. Maringe E, et al. Evaluation of the efficacy of aflibercept's in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in treatment-naive and switched patients. Report of 86 cases. *J Fr Ophtalmol*. 2016 Mar. 39 : p. 255-60.
67. Ho VY et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul. 156: p. 23-28.e2.
68. McClure ME, et al. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol*. 2000. 84: p. 244–250
69. Sunness JS, et al. Landmark-driven fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Aug. 36: p. 1863-74
70. Parravano M, et al. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration patients treated with ranibizumab. *Retina* 2009. 29: p. 329–334.
71. Bolz M, et al (2009): Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. doi: 10.1136/bjo.2008.143974

72. Cho HJ, et al. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. Am J Ophthalmol. 2013 Jan. 155: p. 118-126.
73. Schmidt-Erfurth UM, et al. Effects of verteporfin therapy on central visual field function. Ophthalmology 2004. 111: p. 931–939
74. Sokolová Šidlová J, et al. Microperimetry in the wet form of age - related macular degeneration (ARMD)]. Cesk Slov Oftalmol Feb 2014. 70: p.15-20
75. Sulzbacher F, et al. Relationship of retinal morphology and retinal sensitivity in the treatment of neovascular age-related macular degeneration using aflibercept. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec. 11. 56: p. 1158-67.
76. Ozdemir H., et al. Mikroperimetri. Turk J Ophthalmol 2011. 41: p 401-406
77. http://www.topcon-medical.eu/files/Local_TES/Cursos/Confocal_Microperimetry_Topcon2015.pdf. 2015
78. <http://www.eylea.com/international/?p=/eylea-insight/kol-presentations/aflibercept-the-molecule/index.php>. 2015.