



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK
SONUÇLARI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Yusuf Cem YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nur KIR

İSTANBUL - 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Nur KIR 'a başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Belgin İZGİ'ye , Prof. Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN'a , Prof. Dr. Nilüfer GÖZÜM'e, Prof. Dr. Samuray TUNCER'e , emekli hocalarımızdan Sayın Prof. Dr. Lale KÖZER BİLGİN'e , Prof. Dr. Koray AKARÇAY'a, Prof. Dr. Nilüfer ALPARSLAN' a , Prof. Dr. Acun GEZER'e ve Doç. Dr. Barış YENİAD'a, uzmanlarımız Uzm. Dr. Zafer CEBECİ'ye, Uzm. Dr. Şerife CANTÜRK BAYRAKTAR'a, Uzm. Dr. Merih ORAY'a ve Uzm. Dr. Emre ALTINKURT'a Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Tüm klinik hemşire ve personeline, Desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Yusuf Cem YILMAZ

İstanbul-2016

İÇİNDEKİLER

KISALTMA LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	VI
GRAFİK LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Risk Faktörleri	2
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Klinik Özellikler	5
2.3.1 Non-neovasküler (kuru tip) YBMD	5
2.3.1.3 RPE' nin fokal hiperpigmentasyonu	6
2.3.1.4 RPE atrofisi	6
2.3.1.5 Coğrafik atrofi	7
2.3.2 Neovasküler (yaş tip) YBMD	7
2.3.2.1 Koroid neovaskularizasyonu	7
2.3.2.2 Retina pigment epitel dekolmanı	8
2.3.3 Yaş tip YBMD komplikasyonları	9
2.3.3.1 Ani vitre hemorajisi	9
2.3.3.2 Masif subretinal kanama	9
2.3.3.3 Retina pigment epitel yırtıkları	9
2.3.3.4 Diskiform skarlar	10
2.4 Patogenez	10
2.4.1 Bruch membrane	11
2.4.2 Fotoreseptör ve RPE	11
2.4.3 Koryokapillaris ve koroid neovaskularizasyonu	12
2.5 Tanı Yöntemleri	15
2.5.1 Optik koherens tomografisi (OKT)	15
2.5.1.1 Drusen	15
2.5.1.2 Coğrafik atrofi	16
2.5.1.3 Neovasküler YBMD	16
2.5.2 Fundus floresein anjiografisi (FFA)	17
2.5.3 İndosiyanın yeşili anjiografisi (İSYA)	18
2.5.4 Fundus otofloresans (FAF)	19
2.6 Tedavi Yöntemleri	20
2.6.1 Lazer fotokoagülasyonu	21
2.6.2 Submaküler cerrahi	21
2.6.3 Ybmd'de radyoterapi	21
2.6.4 Fotodinamik tedavi (PDT)	21
2.6.5 Anti-VEGF ajanlar	22
2.6.5.1 Pegaptanib Sodyum (Macugen) :	23
2.6.5.2 Bevacizumab (Avastin):	23
2.6.5.3 Aflibercept (Eylea) :	24
2.6.5.4 Ranibizumab (Lucentis):	25

2.7 Tedavi Rejimi.....	27
2.8 Ybmd’de gelecekteki tedaviler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR	57



KISALTMA LİSTESİ

YBMD : Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı
KNVM : Koroidal Neovasküler Membran
EİDGK : En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
SMK: Santral makula kalınlığı
OKT : Optik Koherens Tomografi
PRN : Gerektiğinde Tedavi
BCVA: Best Corrected Visual Acuity
KNV : Koroidal Neovaskülerizasyon
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
BDES : Beaver Dam Eye Study
BES : Barbados Eye Study
AREDS : Age Related Eye Disease Study
BMI:Vücut kütle indeksi
EDCCS : The Eye Disease Case Control Study
RPE: Retina pigment epiteli
BLD: Bazal laminar depozit
BlinD:Bazal lineer depozit
PED: Pigment epitel dekolmanı
RAP: Retinal anjiomatöz proliferasyon
PCV: Polipoidal koroidal vaskülopati
FFA: Fundus floressein anjiografi
MPS: Macular photocoagulation study
İSYA: İndosiyanin yeşili anjiografi
FAF: Fundus otofloresans
sOKT: Spektral Optik Koherens Tomografi
PDT: Fotodinamik tedavi
TAP: Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
RNA: Ribonükleik asit
CATT: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials

VIEW: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

PRN: Pro re nata

MARINA : Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

ANCHOR : Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

PRONTO : Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab

SUSTAIN (Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration)

PIER : A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration

HARBOR: Efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration.

GİB : Göziçi Basıncı

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LogMAR : Logarithm of Minimal Angle of Resolution

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Olguların Demografik özellikleri.....	33
Tablo 2 : Ortalama Enjeksiyon ve Vizit Sayıları ile Ortalama Enjeksiyon Süreleri	33



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 : Aylara göre görme keskinliği (snellen eşeli).....	34
Grafik 2 : Aylara göre görme keskinliği (ETDRS)	35
Grafik 3 : Başvuru görme keskinliklerine göre olguların vizyon değişimleri	36
Grafik 4 : Aylara göre vizyonu artan , azalan ve değişmeyen hasta sayıları	37
Grafik 5 : Aylara göre SMK değişimleri.....	39
Grafik 6 : Olguların aylara göre sıvı değişimleri	44

RESİM LİSTESİ

Resim 1 : 79 yaşında kadın hastaya ait tedavi öncesi OKT görüntüsü	39
Resim 2 : Tedavi sonrası 3. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta).....	40
Resim 3 : Tedavi sonrası 6. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta).....	40
Resim 4 : Tedavi sonrası 12. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta).....	40
Resim 5 : 67 yaşında erkek hastaya ait tedavi öncesi OKT görüntüsü	41
Resim 6 : Tedavi sonrası 3. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta).....	41
Resim 7 : Tedavi sonrası 6. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta).....	42
Resim 8 : Tedavi sonrası 7. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta).....	42

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) intravitreal ranibizumab uygulamalarının kliniğimizdeki gerçek yaşam sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 2009-2014 yılları arasında kliniğimize başvurmuş olan ve yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı alan hastaların iki yıllık takip sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Yaşla bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle koroidal neovasküler membran (KNVM) gelişen ve daha önce tedavi uygulanmamış olan olgular çalışma kapsamına alındı. Başlangıç, 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki görme keskinlikleri, santral makula kalınlıkları, optik koherens tomografi (OKT) 'de pigment epitel dekolmanı, intraretinal ve subretinal sıvı varlığı değerlendirildi. Bir ay ara ile uygulanan 3 yükleme dozunun ardından gerektiğinde tedavi (PRN) protokolüne göre intravitreal ranibizumab tedavisi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya tedavi uygulanan 89 hastanın 101 gözü dahil edildi. Hastaların 34'ü (%38,2) erkekti ve ortalama yaş $74 \pm 9,5$ (52-91) olarak bulundu. Ortalama takip süresi ise 24,82 (24-29) aydı. Ortalama kontrol sayısı ilk yıl için $8,4 \pm 1,12$ (7-12), ikinci yıl $6,6 \pm 1,33$ (4-12) olarak bulundu. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk yıl $5,8 \pm 1,6$ (3-10), ikinci yıl $4,2 \pm 2,2$ (0-9) saptandı. Aylara göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde; 3. ayda 90 gözde, 12. ayda 76 gözde ve 24. aylarda ise 74 gözde görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış sağlandı. Tedavi öncesi ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) $59 \pm 15,8$ harf iken, tedavi sonrası 3, 12 ve 24. aylar için $70,3 \pm 15,9$, $67,9 \pm 14,3$, $67,3 \pm 16,9$ harf olarak bulundu. Tüm kontrollerdeki vizyon artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$, wilcoxon signed rank test). Üçüncü ayda 9 gözde, 12. ayda 7 ve 24. ayda ise 13 gözde tedavi öncesine göre vizyonda değişiklik izlenmedi. Hastaların tedavi öncesi OKT'de saptanan ortalama santral makula kalınlığı (SMK) $437,99 \pm 164,78$ um bulurken tedavi sonrası 3, 12 ve 24. aylardaki SMK sırasıyla $348,05 \pm 138,47$ um, $349,24 \pm 139,79$ um, $344,13 \pm 146,309$ um olarak bulundu. Tüm kontrollerde SMK'daki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$ wilcoxon signed rank test).

Sonuç: İntravitreal ranibizumab; yaş tip YBMD tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. Çalışmamızda anatomik ve fonksiyonel başarı elde edilmesine rağmen, ortalama enjeksiyon sayısı ve ziyaret sayısı literatürdeki randomize, kontrollü, klinik çalışmalara kıyasla daha düşük sayıda saptanmıştır. Gerçek yaşam çalışmalarının verileri ile kıyaslandığında enjeksiyon ve ziyaret sayılarımız bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

THE CLINICAL RESULTS OF THE INTRAVITREAL RANIBIZUMAB TREATMENT OF WET TYPE AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

SUMMARY

Purpose: To evaluate the real life experiments and clinical results of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration.

Material and Method: 101 eyes of 89 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet type age-related macular degeneration that were followed up for at least 24 months between 2009 and June 2014 in Istanbul University, Faculty of Medicine, Ophthalmology Department were evaluated retrospectively. Cases that had chorioidal neovascularization secondary to age related macular degeneration and did not take any treatment before were included in this study. We recorded and evaluated the visual acuity, central macular thickness, existence of pigment epithel detachment and intraretinal and subretinal fluid in optical coherence tomography of all cases for 3,6,12,18 and 24 months respectively. As a treatment protocol (PRN), in the first three months all patients were treated with intravitreal ranibizumab monthly and then we applied treatment to the patients when it is needed.

Results: This study included 101 eyes of 89 patients. 34 patients were male (38,2 %) and mean age was 74.0 ± 9.5 (52-91) years. The mean follow-up period was 24.82 (24-29) months. Mean number of visits was 8.4 ± 1.12 (7-12) in first year and 6.6 ± 1.33 (4-12) in second year. Mean number of injections was 5.8 ± 1.6 (3-10) in first year and 4.2 ± 2.2 (0-9) in second year. We observed improvement in visual acuity in 90 eyes at 3 months, 76 eyes at 12 months and 74 eyes at 24 months respectively. The mean best corrected visual acuity (BCVA) before treatment was 59 ± 15.8 letters. The mean BCVA at 3, 12 and 24 months was found 70.3 ± 15.9 , 67.9 ± 14.3 , 67.3 ± 16.9 letters respectively. The improvement in visual acuity at each visit was found statistically significant ($p < 0.01$ wilcoxon signed rank test). We could not observe any change in vision in 9 eyes at 3 months, 7 eyes at 12 months and 13 eyes at 24 months respectively. The mean central macular thickness in optical coherence tomography was 437.99 ± 164.78 μ m before treatment. The mean central macular thickness was 348.05 ± 138.47 μ m, 349.24 ± 139.79 μ m and 344.13 ± 146.309 μ m for 3, 12 and 24 months respectively ($p < 0.01$ wilcoxon signed rank test). The decline in central macular thickness at each visit was found statistically significant ($p < 0.01$ wilcoxon signed rank test).

Conclusion: Intravitreal ranibizumab was effective and safety treatment choice in patients with wet type age-related macular degeneration. Anatomical and functional achievement was obtained but the mean number of injections and visits in our study was found lower than the randomized controlled clinical trials in literature. On the other hand, the mean number of injections and visits in our study was found compatible with real life experiment studies in the literature.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşa bağımlı makula dejeneresansı (YBMD), görülme sıklığı belirgin olarak yaşla artan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, nedeni tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre geri dönüşümsüz körlüklerde tüm dünyada üçüncü sırada yer alan YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybı ve legal körlüğün en sık sebebidir (1). Hastalığın non-neovasküler ve neovasküler olmak üzere 2 tipi mevcuttur. YBMD'nın neovasküler formu her ne kadar olguların %10'unu oluştursa da, koroid neovaskülerizasyonunun (KNV) varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu, hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur (2). Neovasküler YBMD okuma, yazma, yemek yapma, araba sürme gibi son derece önemli, görme ile ilişkili günlük yaşamdaki en temel aktivitelerin zorlaşması ve azalması ile sonuçlanan bir hastalıktır. Sonuçta bu da, bireylerin bağımsızlığının ilerleyici olarak kaybına ve psikolojik durumlarının derin bir şekilde bozulmasına neden olabilir.

YBMD'de de değişik zamanlarda yapılmış çok sayıda doğal seyir takip çalışması vardır ve bu konuda yapılmış çalışmaları bir araya toplamış olan Wong ve arkadaşlarının çalışması önemli referanslardan birisidir (3). Bu çalışma 28 tanesi randomize klinik çalışma olan 53 çalışmayı, metaanaliz ile bir araya getirerek değerlendirmiştir. Bu çalışmaya alınan olguların ortalama başlangıç görmesi 0.65 logMAR (yaklaşık 0.2 Snellen) idi. Olgular ilk üç ayda 1 satır, 12. ayda 2.7 satır, 24. ayda ise 4 satır görme kaybına uğradılar. Ciddi görme kaybı olarak belirlenen 6 satırdan daha fazla görme kaybı ise, 6. ayda %21.3 iken 3. yılda %41.9 hastada görüldü. Başlangıçta 0.1 ve daha az gören hasta grubu %19.7 oranında iken 3. yıl sonunda %75.7 oranına ulaştı. Onikinci ay itibarı ile 2. gözünde yeni yaş tip YBMD başlayan hasta oranı %12.2 iken, bu oran 4. yılda %26.8'e ulaştı.

Bu çalışmanın en çarpıcı tarafı, takip edilen hastaların yaklaşık %62'lik bir kısmında 3. yıl sonunda 15 harften daha fazla kayıp meydana geldiğinin saptanmasıydı. Geri kalanlarda ise yine görme kaybı oldu ama bu miktar 15 harften daha az düzeyde kaldı.

YBMD doğal seyrinde, örneğin 3 yıllık bir dönemde, olguların %60'ında en az 15 harf eksilme ortaya çıkmaktadır. Hastaların %75'inde vizyon 0,1 ve altına inmektedir. 4. yılda her 4 hastadan bir tanesinin diğer gözünde de yaş tip YBMD

gelişimi görülmektedir. Hastalığın tedavisinde, elde ettiğimiz sonuçların bu doğal seyir ölçütleri üzerinden mukayeseli değerlendirilmesi önemlidir.

Anti-VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ajanlar keşfedilmeden önce çeşitli tedavi yöntemleriyle ancak hastaların belli bir kısmında ancak görme kaybı engellenebilirken, bevacizumab , aflibercept ve ranibizumabın geliştirilmesiyle hastaların büyük bir çoğunluğunda görme korunabilmekte ve önemli bir kısmında da görme artışı sağlanabilmektedir. İntravitreal ranibizumab tedavisinin yaş tip YBMD'deki etkinliği ve güvenilirliği birçok çok merkezli çalışmada gösterilmiştir .

Biz bu çalışmada PRN tedavi rejimi ile uygulanan intravitreal ranibizumabın 24 aylık dönemde yaş tip YBMD hastalarındaki görsel ve anatomik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Risk Faktörleri

Yaş: Tüm çalışmalarda YBMD prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşlanma YBMD için en güçlü risk faktörüdür. Yaşla beraber meydana gelen bruch membranındaki değişiklikler ve drusen formasyonu YBMD gelişiminde önemli role sahiptirler (1) .

Sigara : Sigara kullanımının YBMD gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (2) . Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde YBMD gelişimini hızlandırdığı ortaya konmuştur (4-5) . Hayvan deneylerinde sigaranın yeni koroidal damarların boyutunda ve damar düz kaslarında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (6) .

Güneş ışınları : Güneş ışınları ile YBMD insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır . 14 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde yüksek güneş ışığı maruziyeti YBMD gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir . Güneş ışınlarının oksidatif stresi arttırdığı ve de RPE/fotoreseptör aktivitesini doğrudan etkileyerek YBMD patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (7) .

Diyet : Diyetle yüksek yağ alımının bruch membranında lipid depolanmasını artırarak YBMD oluşumunu hızlandırdığı destekleyen çalışmalar mevcuttur (8-16) . Gözlemsel çalışmalar, omega-3'ün yararlı etkilerini desteklemiştir (17,18) . Omega-3

yağ asitleri retinanın yapısal bir bileşeni olup fotoreseptör dış segment tabakasında bulunmaktadır . Retinada sinyal iletiminde rol oynamaktadırlar . Balık , ceviz ve keten tohumu benzeri gıdalar Omega -3'ten zengindirler . Bununla birlikte Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasından farklı olarak omega 3 yağ asitleri eklenen AREDS 2 çalışmasında , YBMD hastalarında progresyon hızında bir azalma tespit edilememiştir (19) .

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Vücut kitle indeksi yüksek kişilerde YBMD sıklığının arttığı sonucu çıkmıştır (20-25).

Vitamin ve mineraller : En iyi bilinen YBMD çalışmaların biri olan Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında günlük olarak yüksek dozda antioksidan vitamin ve mineral desteğinin YBMD' de progresyonu %25 azalttığı gösterilmiştir (26) .

Cinsiyet: National Health and Nutrition Examination Survey III' te kadınlarda prevelans erkeklere göre hafif yüksek bulunmuştur (27). Beaver Dam çalışmasında 75 yaşına kadar fark olmadığı, ama, 75 yaş üzerinde kadınlarda erken YBMD görülme sıklığının 2 katına, geç YBMD sıklığının ise 7 katına çıktığı bildirilmiştir (28). Blue Mountain çalışmasına göre tüm yaş grubu ve lezyon karakterlerine göre kadınlarda fazla olduğu bulunmuştur (29) . Bununla birlikte YBMD'de cinsiyetler arasında belirli bir fark gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur (30,31) .

İrk: Baltimore çalışmasında , YBMD beyaz ırkta bilateral körlüklerin %30'unu, afro-amerikanlarda ise %0'ını oluşturmaktadır (32) . Barbados çalışmasında ise beyazlarda diğer çalışmalara oranla YBMD prevelansı daha az bulunmuştur (33,34) . Siyah ırkta ve hispaniklerde erken evre YBMD prevelansı fazla iken , ileri evre YBMD prevelansı ise düşüktür (35) . Latin amerikalılarda erken YBMD prevelansı yüksek iken , asya kökenlilerde ise düşük bulunmuştur (36,37) .

Genetik: Aile hikayesi bulunanlarda YBMD gelişim riski 3 kat fazla bulunmuştur (38,39) .Yapılan çalışmalarda çeşitli genetik varyantlar YBMD ile ilişkili bulunmuştur . CFH genindeki Y402H varyantının tüm evrelerde (ileri evrelerde daha fazla olmak üzere) YBMD riskini arttırdığı saptanmıştır (40-43) . Bununla beraber çeşitli alternatif kompleman kaskadlarında yer alan farklı genlerin de YBMD riskini arttırdığı düşünülmektedir (44-48) .

Sosyoekonomik: The Eye Disease Case Control Study (EDCCS) çalışmasında yüksek eğitim düzeyindeki kişilerde yaş tip YBMD gelişimi riski daha az bulunurken

, bir diğer çalışmada ise eğitim düzeyi ile YBMD prevelansı arasında ters bir ilişki saptanmıştır (49,50) .

Diyabet: Yapılan çalışmalarda diyabetin YBMD üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır . Bununla beraber bir kaç çalışmada diyabetin YBMD riskini arttırdığı belirtilmiştir (51,52) .

Alkol: EDCCS çalışmasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (49) . Yapılan başka bir çalışmada ise ileri derecede alkol tüketiminin YBMD riskini hafif oranda arttırdığı belirtilmiştir (53) .

Sistemik Hipertansiyon: The Eye Disease Case Control Study sistolik kan basıncı artışının YBMD prevelansı ile ilişkili olduğunu, Hyman ise diastolik kan basıncının 95 mmHg'nin üzerinde olmasının eksudatif YBMD sıklığını arttırdığını belirtmiştir (54).

Göze ilişkin Faktörler: İris rengi açık olanlarda YBMD'nin daha fazla görüldüğü düşünülmektedir (melanin retinayı serbest radikallerden korumaktadır). Yapılan son çalışmalarda ise açık iris renginin ve görünür ışığa maruz kalmanın YBMD riskini arttırmadığı bildirilmiştir (55). Hiperopik refraksiyon ve geçirilmiş katarakt cerrahisinin olası risk faktörleri arasında olduğu belirtilmektedir (56,57) . Fakat yapılan diğer bir çalışmada ise katarakt cerrahisi ile YBMD arasında bir ilişki bulunmamıştır (58) .

Kardiyovasküler Faktörler: Damarlarda aterosklerotik plak bulunmasının eksudatif YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (56) . Karotiste bulunan bir plağın YBMD riskini 2,5 kat arttırdığı belirtilmiştir (59) .

2.2 Epidemiyoloji

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) , katarakt ve glokomdan sonra üçüncü en sık körlük sebebidir . Gelişmiş ülkelerde ise en sık sebep YBMD'dir (60) . YBMD prevelansı için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları , the Beaver Dam Eye Study (BDES), Blue Mountains Eye Study, National Health and Nutrition Examination Survey, Barbados Eye Study (BES) çalışmalarıdır (61-64). BDES'e göre ileri evre YBMD prevelansı %1,8 iken , 75 yaş üzerinde bu oran 7,1'e kadar çıkmaktadır . BES'e göre ise erken evre YBMD'nin 4 yıllık insidansı %5,2'dir.

2.3 Klinik Özellikler

YBMD, 50 yaşın üzerinde görülen ve klinik olarak teşhis edilebilen bir hastalıktır. Temel olarak 2 formu bulunmaktadır ;

non-neovasküler (kuru tip)

neovasküler (yaş tip)

2.3.1 Non-neovasküler (kuru tip) YBMD

Kuru tip YBMD drusen , RPE kümelenmesi , RPE atrofisi ve ileri evrede coğrafik atrofi ile karakterizedir. YBMD erken evrede çoğunlukla asemptomatik olup rutin fundus muayenesi ile teşhis edilebilir . Genel semptomlar arasında bulanık görme, metamorfopsi, özellikle loş ışıktaki düşük okuma kapasitesi, karanlık uyumunda azalma, renkli görme problemleri , santral ve parasantral skotom bulunmaktadır. Risk grubuna göre 3'e ayrılmıştır (66) :

Düşük riskli kuru tip YBMD: Küçük, sert drusen ($\leq 63 \mu\text{m}$) ile minimal ya da hiç pigment değişikliği olmaması ve normal santral görme keskinliği ile karakterizedir. Bu hastaların % 10 u 5 yılda riskli gruba, % 1.3' ü geç YBMD ye progresyon gösterir.

Orta riskli kuru tip YBMD: Bir ya da her iki gözde yaygın orta büyüklükte ($63-125 \mu\text{m}$) veya daha geniş ($\geq 125 \mu\text{m}$) drusen vardır. 5 yılda geç YBMD ye ilerleme ihtimali yaklaşık % 18 dir.

Yüksek riskli kuru tip YBMD: Gözlerden birinde neovasküler değişiklikler olsun ya da olmasın yumuşak drusen, konfluent drusen veya pigment epitel değişikliği ile karakterizedir. Bu gözlerde 5 yıl sonra % 10 oranında neovasküler değişiklikler olabileceği gösterilmiştir .

2.3.1.1 Bazal laminar ve bazal lineer depozitler

YBMD'de ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimidir. Bazal laminar depozitler (BLD) (içeriği: pıhtılaşmış membranlar ve fibröz kollajenler) , RPE'nin hücre plasma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmeye başlar (67-69). Bu depozitler oftalmoskopik olarak izlenemezler . Bazal lineer depozitler (BLinD) ise RPE'nin bazal laminası ile iç kollajen tabakası arasında biriken veziküler materyallerdir (69) .

2.3.1.2 Drusen

Drusen YBMD'nin ikinci bulgusu olup oftalmoskopik olarak YBMD'nin ilk kanıtıdır (70). Yumuşak drusen RPE'nin altında lokalize sınırları belirgin olmayan, sert drusenden daha büyük ($>63\mu\text{m}$), sarı gri renkte lezyonlardır. İlerde konfluent olma eğilimi gösterirler . Bu tip drusenler RPE dekolmanına neden olabilir ve KNVM gelişiminde rol oynarlar (70). 5 ve üzeri drusen , $63\mu\text{m}$ 'den büyük drusenler ve konfluent drusenler , yaş tip YBMD gelişimi için risk faktörüdürler (71) .

Sert drusen 63 mikrondan daha küçük, yuvarlak, sınırları belirgin, sarı-beyaz depozitlerdir. Birçok toplulukta görülebilir, yaşa bağlı değildirler ve KNVM gelişimi için riski arttırmazlar (72). Drusen üzerindeki RPE hasara uğrarsa, drusen gerilemeye başlar. Daha beyaz, sert görünür, sınırları belirsizleşir, fokal kalsifikasyon olur. Bu lezyon kalsifiye (gerileyen) drusen olarak tanımlanır.

Retiküler drusen en çok üst temporal ark boyunca görülen, sarı-beyaz, sınırları belli olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen değildirler. Koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. KNV gelişme potansiyeli oldukça yüksek lezyonlardır. Drusenler, RPE atrofisi veya RPE dejenerasyonu, fokal hiperpigmentasyon ve RPE nin coğrafik atrofisi ile karakterizedir.

2.3.1.3 RPE' nin fokal hiperpigmentasyonu

RPE'nin fokal hiperpigmentasyonu non-neovasküler YBMD'nin diğer önemli bir klinik özelliğidir. Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. FFA da fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresans olarak izlenmektedir . RPE'nin hipertrofisi, selüler hiperplazisi ve ağır atrofisi görülebilir .

2.3.1.4 RPE atrofisi

RPE atrofisi veya dejenerasyonu, nörosensoryal retinanın incilmesi ve yer yer RPE'de hipopigmentasyon ile karakterizedir. Atrofi küçük noktacıklar şeklinde olduğunda non-coğrafik atrofi olarak isimlendirilir. Bu küçük lezyonlar zamanla birleşir, coğrafik atrofi adını alır ve sıklıkla altındaki koryokapillarisin atrofisi ile beraberdir . Bu alanda RPE hücrelerinin % 90'ının kaybolduğu ve damarsal yapının azaldığı gösterilmiştir (73,74).

2.3.1.5 Coğrafik atrofi

Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroidal damarların görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da RPE'nin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de mevcuttur. Atrofi genellikle fovea çevresinde mikroretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve atnalı şeklinde ilerler. YBMD nin % 12-21 inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir . Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir . Bilateral olması durumunda koroidal neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda % 11 olarak bulunmuştur (73,74) .

2.3.2 Neovasküler (yaş tip) YBMD

Yaş tip YBMD akut başlangıçlı tek taraflı görme azlığı ya da metamorfopsi ile kendini gösterir . Hastalar santral veya parasantral skotom, ani ve ilerleyici görme azalmasından şikayetçi olurlar. Yaş tip YBMD'de KNV için en spesifik bulgu metamorfopsidir. Dikkat edilmediği takdirde gözden kaçabilecek olan bu semptom Amsler grid testi ile kolayca tespit edilebilir. Sub RPE veya subretinal KNVM'nin varlığı ile karakterizedir .

2.3.2.1 Koroid neovaskülarizasyonu

Neovasküler doku eksudatif ya da yaş tip YBMD'nin bulgusudur. KNVM makula bölgesinde grimsi veya yeşilimsi subretinal membran olarak görünebilir ve beraberinde intraretinal- subretinal sıvı eşlik edebilir (75) . Lipid eksudasyonu , kanamalar (sub-RPE, sub-intraretinal veya nadiren preretinal ve vitre kanaması) ve RPE katlantıları görülebilir. Retina pigment epitel dekolmanları (PED) ve buna bağlı bir RPE yırtığı olabilir. Yaş tip YBMD'nin son aşaması ise geri dönüşü olmayan görme kaybı ile karakterize diskiform skar gelişimidir . KNVM baskın olarak koryokapillaristen kaynaklanır ve bruch membranının iç kısmındaki hücresel aralıklardan RPE altı ve retina altı alanlara yürür (76). Koryokapillaristen RPE altı boşluğa uzanan neovaskülarizasyon tip 1 , subretinal boşluğa uzanan neovaskülarizasyon ise tip 2 olarak isimlendirilir. Bundan farklı olarak sadece koryokapillaristen köken almayıp derin retinal kapillerlerden de beslenen diğer bir

form ise retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) , diğer bir deyişle de tip 3 neovaskülarizasyon olarak adlandırılır (77) . YBMD erken evrelerde , yeni gelişen damarlar kapiller benzeriyken , ileri evrelerde arter ve venlere dönüşürler. KNVM retina ve RPE dekolmanlarına , eksudasyona ve RPE yırtıklarına yol açabilir (78) .

RAP Neovasküler YBMD nun bir başka tipidir. Retinal veya subretinal neovaskülarizasyon ile birlikte anormal retina damar kompleks ile belirlenmiştir. YBMD hastalarının %10-15'inde tespit edilir, genellikle iki taraflı görülür, ve prognozu kötüdür . YBMD den farklı olarak daha yaşlı bireylerde gelişir. Retina ve koroid kaynaklı çift kan akımı nedeni ile tedaviye dirençli sızıntı ve PED birlikteliği sıktır (79) . Yannuzzi ve ark. RAP gelişimini 3 evreye ayırarak tanımlamışlardır ;

Evre 1: Retina içi neovaskülarizasyon.

Evre 2: Seröz PED ile retina altına uzanan neovaskülarizasyon ve retina içi damarlar arasında anastomoz gelişimi.

Evre 3: Vaskülarize PED ile birlikte KNVM gelişimi.

RAP dışında , Polipoid koroidal vaskülopati (PCV) de YBMD' de gelişen KNV'nin bir alt grubu olarak düşünülmektedir . Peripapiller alan, makula ve midperifer retinada çok odaklı, tekrarlayan, kronik lezyonlardır. Genellikle tek taraflıdır ve erkeklerde daha sık görülür. Olgularda seröz makula dekolmanı, seröz-hemorajik PED, retina altı kanama ve RPE dejenerasyonu gelişir. YBMD' den farklı olarak uzun dönem görme prognozunun iyi olduğu söylenilmişse de yakın dönemde yapılan çalışmalar PCV'nin tedaviye dirençli olduğunu ve her zaman iyi bir görsel sonuç alınmadığını göstermiştir (80) .

2.3.2.2 Retina pigment epitel dekolmanı

Retinal PED'ler klinik olarak sınırları belirgin kubbe şekilli RPE elevasyonları olarak görülürler. Sadece seröz sıvı ile dolularsa transüliminasyon gösterirler. Genellikle beraberinde RPE atrofisi ve pigment figure görünümü olur. Pigment figürleri, radial olarak PED'i aşan retiküle pigmentasyonlardır. Hastalığın kronisitesini gösterirler fakat prognostik bir önemleri yoktur. RPE'nin fizyolojik pompa işlevinin bozulması ve RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulması sonucu bazen sıg nörosensöryal retina dekolmanı koroidal neovaskülarizasyon olmaksızın gelişebilir . Fakat aşırı derecede bir sensöryal retina dekolmanı alttan

yatan bir koroidal neovaskularizasyonun belirtisi olabilir (75) . PED in aksine nörosensöryal retina dekolmanının sınırları belirgin görülmez. PED bulunması koroidal neovaskularizasyonun belirtisi olabilir . Fundus floresein anjiografi (FFA) paterni drusenoid PED (KNVM içermez) ile fibrovasküler PED (okült KNVM formu), seröz PED ayırımında kullanılabilir (81) . Bir çok biyomikroskopik bulgu PED ile beraber KNV varlığının taranmasında kullanılabilir. Bunlar, sensörial retina dekolmanı, lipid, hemoraji ve PED’ den uzanım gösteren koryoretinal kıvrımlardır (82). PED’ in etrafında veya içinde bulunan hemoraji KNVM bulunduğunun göstergesidir. Hemoraji RPE’yi geçerek subsensöryal retinaya, retinaya nadiren vitreye ulaşabilir.

2.3.3 Yaş tip YBMD komplikasyonları

2.3.3.1 Ani vitre hemorajisi

Neovasküler YBMD ’de çoğu olguda periferik görme alanı korunmuştur. Fakat kanama retinayı geçerek vitreye ulaşırsa hastalar merkezi görme kaybının yanında ani ve ağır bir periferik görme alanı kaybı yaşayabilirler. Bu duruma koroiddeki sinir liflerinin gerilmesi sonucu ağrı eşlik edebilir (83).

2.3.3.2 Masif subretinal kanama

Masif subretinal kanama neovasküler YBMD’ nin nadir görülen bir komplikasyonudur. Bu hastalar ağrıyı takiben ani görme kaybı tarifleyebilirler (84). Antikoagülan tedavilerin masif subretinal kanama gelişmesinde etkileri olabilir. Bir raporda, masif subretinal kanama gelişen YBMD hastalarının %19’ unun warfarin ya da aspirin kullandığı bildirilmiştir (85). Sodyum Warfarin tedavisi masif subretinal kanama oluşmasına yol açabiliyorsa da Macular Photocoagulation Study (MPS) antitrombotik tedavi ile bir risk artışı bildirmemiştir (86-88). Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar , aspirin kullanımı ile neovasküler YBMD arasında bağlantı saptamışsa da bu aspirin kullanımı ile hemorajik lezyonlar ve masif subretinal kanama arasında bir bağlantı olduğu anlamına gelmez (89).

2.3.3.3 Retina pigment epitel yırtıkları

RPE yırtıkları KNVM’ nin bir komplikasyonu olarak bildirilmişlerdir . Çoğunlukla seröz ya da fibrovasküler PED bulunan gözde fotokoagülasyon sonucu

ya da fotokoagülasyondan bağımsız olarak bulunurlar (90-94). Bir raporda decole PED'in altında yatan knvm'nin RPE yırtığı oluşumuna yol açabileceği bildirilmiştir (95). Yırtıklar yatışık ve decole PED'in sınırından gelişirler. RPE yırtıldığında, RPE'nin açık kalan ucu çekilir ve fibrovasküler doku yığınınına doğru toplanır. Açığa çıkan koriokapillerlerden sızan sıvı akut seröz retina dekolmanına yol açabilir (81).

2.3.3.4 Diskiform skarlar

Histolojik olarak, ilk muayenede göz doktorları tarafından kolaylıkla görülmesi de KNVM genellikle fibröz doku barındırır (96,97). Bu fibröz doku RPE' nin altında (tip 1), ya da RPE ve fotoreseptör tabakası arasında (tip 2) bulunabilir (98). Çoğunlukla zaman içerisinde RPE düzlemi fibrovasküler ya da fibrogial doku tarafından zarar görür, böylece KNVM'nin yerinin RPE'ye göre tespit edilmesi zorlaşır. Fibröz doku klinik olarak görünür hale geldiğinde, KNVM ve fibröz doku kompleksine diskiform skar ismi verilir.

Diskiform lezyonlar genellikle beyaz ve sarı renkleri arasında görülmesine rağmen klinik olarak çeşitli renklerde görülebilir. Skar dokusu içerisindeki RPE hiperplazisine bağlı olarak hiperpigmente alanlar görülebilir. Diskiform fibrovasküler skarlar sınırlarından neovaskülarizasyon ile beraber büyümeye devam edebilirler ve daha önceden etkilenmemiş alanları etkileyebilirler. Lezyon üzerinde ve etrafında çeşitli derecelerde subretinal kanama ve lipid birikimi görülebilir. Bazen fibrovasküler skarlar masif sıvı transüstasyonuna yol açarak retina dekolmanını taklit edebilirler. Çok pigment görüldüğünde diskiform skarlar koroidal tümörleri taklit edebilirler (98). Retina ve fibrovasküler skar arasında bazen anastomozlar görülebilir. Fibrovasküler skarların çoğu foveayı tutarlar ve ciddi görme kaybına yol açarlar.

2.4 Patogenez

Makula vücudun metabolik aktivitesi en yüksek bölümlerinden birisidir . Devamlı ışığa maruziyet ve fotoaktif moleküllerin varlığı makulada reaktif oksijen radikalleri oluşumuna katkı sağlar. Makulada bu zararlı maddelerin atılımını sağlayan mekanizmalar olsa da yaşla birlikte bazal yüzeyin altında materyal birikimi sonucu bruch membranında lokalize kalınlaşmalar görülür (56). bruch membranı , koroid ve

retina pigment epitelin (RPE)'de minimal fonksiyonel semptomlarla ortaya çıkan değişiklikler normal yaşlanmanın belirtisidir (65) .

2.4.1 Bruch membranı

Bruch membranı 5 tabakadan oluşur. Bunlar sırası ile RPE nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin bazal membranıdır. Bu yapı yaş ilerledikçe birtakım birikintilerin toplanması ve birtakım yapısal değişiklikler ile normal görünümünü kaybetmektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte PAS boyanmasında artma saptanmış olup, bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmaktadır. Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal birtakım bozukluklara yol açar. Yine yaşlanma ile birlikte bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur . YBMD nin tipik bulgularından olan ve bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir. Birçok araştırmacı bazal liner depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir . Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve makrofajların göçü ile membrandaki hasar hızlanmakta ve bu bölgeye yeni damarların göç etmesini sağlamak yolu ile hastalığı eksudatif forma dönüştürebilmektedir. Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelmektedir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofisi izler (99,100)

2.4.2 Fotoreseptör ve RPE

Rod ve kon hücreleri, yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranlarını sürekli yenilemektedir. Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devamı ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak

fagosite edilmektedir . Fotoresptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE ile fagosite edilip, membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra metabolik atıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve bu azalma kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmaktadır. Artan metabolik yükü karşılayamayan hücreler bu materyalleri stoplazmalarında biriktirmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında, RPE nin çeşitli partiküllere maruz kalması sonucu geri besleme kontrolü olmayan bu hücrelerin partikülleri hücre duvarı patlayana kadar fagosite ettikleri gözlenmiştir . Hücre başına düşen metabolik yükün artması sağlam hücrelerin de ölümüne neden olmaktadır. RPE stoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofuksin miktarı da yaşla orantılı olarak artmaktadır . Bu birikmenin nedenlerinden biri de, fotoresptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Radyasyon ve oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri fotoresptör dış segmentlerinde hasara yol açmaktadır. YBMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezlerde bu bulgulara dayanmaktadır (73,74).

2.4.3 Koryokapillaris ve koroid neovaskülarizasyonu

Sağlıklı kişilerde koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. YBMD’de ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının makula bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır . Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra makula bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte bir takım fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. YBMD’ nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoresptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisine bağımlıdır ve bu hücrelerde de belki de bu

metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (100) . YBMD’ de önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biri de bu bölgesel atrofi alanlarıdır. RPE nin koryokapillaris üzerindeki atrofik etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir, fakat bu etkinin nasıl olduğu ve hangi mekanizmaların bunda rol oynadığı halen tam olarak saptanamamıştır .

Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve bruch membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir. RPE’ nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığıyla yakın ilişki içindedir. RPE’ nin oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (100) .

Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanı sıra bu bölgede fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır . YBMD de fotoreseptör yoğunluğunun azalması ve RPE sitoplazma hacminin azalmasının da koroidal kan akımını azalttığı gösterilmiştir . Bütün bu bulgular koryokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir. YBMD patogenezi açıklayabilmek için ileri sürülen hemodinamik modelde, sklera, bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonunun olayı tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lipoid infiltrasyonu sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı direnç izlenmektedir. Bu direnç sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonda azalma RPE metabolizmasını etkileyerek RPE’ nin dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE’ den gelen atık maddelerin

atılımını güçleştirmekte ve bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır (99) .

KNVM'nin RPE yaralanmasına bir cevap olarak geliştiği söylenebilir. Anjiyojenik bir faktör olan VEGF, endotel hücreleri, glial hücreler, Müller hücreleri, ganglion hücrelerin, fotoreseptör , RPE ve perisitler tarafından üretilir. VEGF, vasküler endotel tarafından yerel hipoksi, transforming growth factor- β , fibroblast büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler ve glikolizasyon son ürünlerinin uyarısı sonucunda salgılanır. KNVM gelişimi antianjiyojenik ve anjiyojenik faktörler arasında bir denge ile belirlenir. VEGF, diyabetik retinopati gibi retinanın iskemik hastalıklarında damar geçirgenliği ve anormal anjiogenezin mediyatörüdür, aynı zamanda KNVM patogenezinde yer aldığı kanıtlanmıştır (101). KNVM'li gözlerde artan VEGF salgısının nedeni tam olarak anlaşılmamış da , VEGF'in genellikle oksijen seviyesi düşük , yüksek glikoz ve protein C aktivasyonu olan , ileri glikasyon son ürünleri ile reaktif oksijen radikalleri içeren , aktive olmuş onkogenlerin ve çeşitli sitokinlerin bulunduğu dokularda fazla oranda bulunduğu bilinmektedir.

YBMD'li hastalarda cerrahi olarak eksize edilen membranlar üzerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, stroma hücrelerinde ve özellikle transdifferansiye RPE'de VEGF seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir . KNV'si olan hastaların vitreusunda da VEGF seviyesi yüksek bulunmuştur .

Anjiogenezisin başlangıcında kapiller duvarın endotel hücreleri arasında boşluklar oluşur ve endotel hücrelerinde pencereler meydana gelir (102), böylece kapillerler plazma proteinlerine ve fibrinojene geçirgen hale gelirler. Fibrinojen pıhtılaşması fibrin oluşumuna neden olmakta ve yeni büyüyen damarlara destek matriks olarak görev yapmaktadır. Sonrasında vasküler yatak içinde endotelial hücreler proliferer olur ve lümen formasyonu oluşur. İnce duvarlı, perisitlerden fakir gelişen kapillerler, yeni membran oluşturmaya başlar. Bu oluşumlar sırasında VEGF salınımının inhibisyonu vasküler büyümede supresyona neden olmaktadır (103). Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir (104). Drusenin üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM formasyonuna neden olmaktadır. Gelişen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir.

2.5 Tanı Yöntemleri

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

- Optik Koherens Tomografisi (OKT)
- Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)
- İndosiyenin Yeşili Anjiografisi (İSYA)
- Fundus Otofloresans (FAF)

2.5.1 Optik koherens tomografisi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında bafıka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır. OKT, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat, bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanabilir. Daha sonraki gelişmeler ile yeni ışık kaynağı kullanılarak yüksek hızlı ve çok yüksek çözünürlüğe sahip olan spektral domain OKT (sOKT) cihazı geliştirilmiştir. sOKT 'Yüksek Hızlı Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT' olarak da adlandırılır. sOKT'nin gözdeki aksiyel çözünürlüğü 3.4 mikron olup saniyede 24 000 A mod tarama yapmaktadır. Bu sistemle görüntü elde etme hızı da artmıştır. Standart OKT'den bir diğer farkı referans aynanın sabit olmasıdır.

2.5.1.1 Drusen

OKT' de drusen RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür (105). Genellikle homojen bir görüntüye sahip olmakla beraber , bazı drusenler hipo-hiperreflektans gösterebilirler (106). Drusen konfluen duruma geçtiğinde PED oluşumuna yol açabilir ve RPE'deki elevasyon daha belirgin olur. Kütiküler drusen RPE altında testere dişi görünümünde olup, retiküler psödodrusen ise RPE önünde görünürler (107) .

2.5.1.2 Coğrafik atrofi

Coğrafi atrofi bölgesinde RPE-koryokapillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retina içi dokular incelenmiştir. RPE'in altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir (108).

2.5.1.3 Neovasküler YBMD

Neovasküler YBMD makulada anormal damar büyümesinden kaynaklanır. Bu damarlar yüksek derecede geçirgendirler ve burdan meydana gelen bir sızıntı retina altında sıvı toplanmasına , kanamaya ve RPE altında veya içinde eksüda birikimine neden olabilir. OKT üzerinde sıvı hiporeflektif görünür. Eğer sıvı RPE altında birikirse seröz PED oluşur. Sıvı Retina altında birikirse seröz nörosensoryel dekolman görülebilir. İntraretinal sıvı toplanması ise küçük, yuvarlak hiporeflektif kistik alanlar şeklinde görünür . Sert eksüda tipik olarak dış retinada ve küçükve yüksek yansıtıcı lezyonlar olarak görünür . Kanama da yüksek yansıtıcılık özelliği gösterir ve amorf malzeme şeklinde retina altında ve içinde ya da RPE altında görünür .

KNVM OKT'de RPE koriokapillaris bandında fuziform kalınlaşma şeklinde görünür. Klasik KNVM (tip 2) RPE önünde , gizli KNVM (tip 1) ise RPE altında hiperreflektans gösterirler (109) . Tip 1 KNVM'ler fibrovasküler PED oluşumuna sebep olabilirler . Yapılan çalışmalarda YBMD'ye sekonder gelişen fibrovasküler PED altında KNVM proliferasyonunun devam ettiği gösterilmiştir (110) . Tip 1 ve tip 2 KNVM'ler hiperreflektans göstermeleriden ötürü hemorajiden net olarak ayırt edilemezler.Bu nedenle klinik olarak korelasyon çok önemlidir. KNVM 'de kontraksiyon gerçekleşmesi durumunda RPE yırtığı meydana gelmektedir. RPE yırtığı OKT'de RPE hattında dik bir ayrışma , elevasyon ve katlanma şeklinde kendini gösterir (111) .

Tip 3 KNVM ya da RAP , retina ve RPE altındaki anormal damarların anastomozu sonucu ortaya çıkmaktadır. OKT'de RAP fibrovaskler PED ve beraberinde intraretinal sıvı toplanması ile karakterizedir. Nadir olarak RAP'a ait anormal retinal vaskülarizasyonlar da OKT de görülebilmektedir (112) .

Neovasküler YBMD'nin son evre lezyonu diskiform skardır. Bu lezyon KNVM'nin neovasküler komponentinin yerini subretinal fibrozise bırakması ile ortaya çıkar. Retina ve RPE hasarı vardır. Lezyon OKT'de iyi sınırlıdır ve hiperfloresans gösterir.

2.5.2 Fundus florescein anjiografisi (FFA)

Yaş tip YBMD'nin ana lezyonu olan KNVM tanısında fundus florescein anjiografi (FFA) en iyi tanı yöntemlerinden biri olarak kabul edilir (113) . Fundus görüntüsünde ya da diğer testlerin sonucunda yaş tip YBMD' den şüpheleniliyorsa, anjiografi yapılmalıdır. YBMD tanı ve tedavisinde OKT'nin yeri büyüktür fakat yapılan bir progresif çalışma göstermiştir ki time domain OKT' nin sensitivitesi FFA' ya göre oldukça düşüktür (0.69 fa ile karşılaştırıldığında) (114) .

KNVM' nin anjio paternleri ; lezyonun boyutuna, yerine, bruch membranı, RPE, nörosensöryal retinadaki anatomik ve vasküler bozukluklara göre değişkenlik gösterir. MPS çalışması , KNVM'nin yerini extrafoveal , subfoveal ve juxtafoveal olarak sınıflandırmıştır (115,116). Extrafoveal KNVM , foveal avasküler zon (FAZ) geometrik merkezinin 200 ve 2500 µm etrafında bulunur. Jukstafoveal KNVM FAZ merkezinin 199 µm civarında FAZ' ın bir kısmını tutacak şekilde yerleşebilirler fakat merkezi tutmazlar. Subfoveal KNVM' ler ise direk olarak FAZ merkeziyle devamlılık gösterirler.

FFA' da KNVM klasik ve okült olmak üzere iki şekilde isimlendirilmiştir (116). Klasik (tip 2) KNVM , FFA'nın erken fazında düzgün sınırlı , hiperfloresan alan olarak, geç fazlarda ise lezyon sınırlarını karartan bir sızıntı olarak görülür. Anatomik olarak tip 2 KNVM membranları RPE'nin üzerinde görülürler. Gizli (tip 1) KNVM , FFA' nin erken evrelerinde benekli, yamalı , sınırları belirgin olmayan erken hiperfloresan olarak görülür . Geç fazlarda ise kaçak oluşturarak benekli geniş sınırları belirsiz bir hiperfloresan görüntü verir. Tip 1 KNVM membranları RPE'nin altında görülürler. YBMD'de üçüncü bir neovaskülarizasyon tipi RAP'de de ise lezyon gizli tip KNVM'de olduğu gibi anjioda belirsiz görüntüler verirken, ICG' de yoğun fokal hiperfloresan görünümüyle ayırt edilirler (117).

Bu tiplerin ayırt edilmesi özellikle lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavinin etkinliğini göstermesi açısından önemlidir. Treatment of AMD With

Photodynamic Therapy (TAP) ve Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) çalışmalarında anjiolara bakılarak baskın klasik, minimal klasik ve klasik içermeyen gizli isimlerinde 3 sınıflandırma daha yapılmıştır (118,119). Baskın klasik tipte lezyonun yüzde 50'sinden fazlası klasik patern içermektedir. Minimal klasik tipte lezyonun yüzde 50'den aşağısı klasik patern içermektedir. Klasik içermeyen gizli KNVM'de ise sadece gizli KNVM paterni izlenmektedir. İlk hipotezde sadece gizli tip KNVM içeren lezyonların prognozlarının klasik veya her iki tipi beraber içeren lezyonlara göre daha iyi olacağı düşünülmüştü . Fakat yapılan meta analizlerde tedavi almayan gözlerde böyle bir durumun olmadığı gözlemlendi (120). Son görme keskinliğinin KNVM tipine değil, ilk görme keskinliğine bağlı olduğu gözlemlendi., FFA tanı koymak dışında , tedavi cevabının da gözlemlenmesinde kullanılabilir. FFA'da kaçığın yok olması lezyonun regrese olduğunu gösterirken, yeni kaçık rekürrensi gösterebilir (121) .

FA aynı zamanda PED'lere tanı konulması ve sınıflandırılmasında da kullanılabilir. PED'ler seröz, fibrovasküler ve drusenoid olarak sınıflandırılabilirler (122) . Seröz PED'ler lezyon sınırları içinde kalacak şekilde subretinal boşlukta erken fazda homojen ve yoğun bir floresans gösterirler. Gizli KNVM'nin bir bulgusu olarak karşımıza çıkan fibrovasküler PED'de ise düzensiz RPE elevasyonları , noktasal ve non-homojen bir floresans ve yavaş bir dolum görülür. Drusenoid PED'ler ise konfluen drusenlerin progresif genişlemeleri sonucu oluşurlar . FFA'da subretinal boşlukta sızıntı ve düzensizlik göstermeyen bir floresans gösterirler (123) .

2.5.3 İndosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA)

İSYA'nın değerlendirilmesi floreseinin gözlemlenmesinin paternine, yerine ve zamanına göre yapılır. KNVM İSYA'da plak, fokal hot spot olarak ya da her iki şekilde görülür (124). Plaklar genel olarak geç boyanan damarlar tarafından oluşturulur ve gizli KNVM göstergesi olabilirler. Fokal hot spotlar ise bir disk boyutundan küçük düzgün sınırlı hiperfloresan alanlar olarak görülürler ve RAP ve polipoidal KNVM göstergesi olabilirler (124). İSYA RAP lezyonlarının gizli veya minimal klasik KNVM'den boyanın subretinal ve sub RPE boşluğa kaçmamasıyla ayrılmasını sağlar (117).

İSYA'nın en önemli kullanım alanlarından biri yaş tip YBMD'nin polipoidal koroidal vaskülopatiden ayrılmasıdır . Yanuzzi YBMD tanısı konulan hastalarda

daha çok polipoid koroidal vaskülopatide görülen aşağıdaki özellikler varlığında İSYA çekilmesini önermiştir (125) ;

Lezyon koyu pigmentli ise

Peripapiller bölgede seröz makula dekolmanı varsa

Drusen yokluğunda seröz makula dekolmanı saptanırsa

Aşırı kanama , lipid veya makula ödemi ile beraber görülen geniş ve vaskülarize PED varlığında

Anti-VEGF tedaviye dirençli vaskülarize PED varlığında.

PCV 2 formda karşımıza çıkabilmektedir. Yaş tip YBMD nin benzeri bir alt grubu ve YBMD den farklı bir (daha genç yaşta görülen ve YBMD de görülen klinik özelliklerden yoksun olan form) hastalık olarak. PCV daha çok peripapiller bölgede yerleşim gösteren ve kanama ile eksudasyona eğilimi olan polipoid şeklinde vasküler damarlanma ile ortaya çıkan bir hastalıktır. PCV de , karakteristik polipoid özellikler gösteren sub-RPE alanda gelişen vasküler ağa bağlı olarak , seröz PED gelişimi izlenmektedir. Bu lezyonlar en iyi şekilde İSYA da görülebilmektedirler. Vasküler ağ OKT’ de bruch membran ve RPE arasında , RPE’de düzensiz ve kendine özgü bir elevasyon gösteren yapılar olarak seçilirler . Seröz veya hemorajik PED’ ler sıklıkla PCV lezyonlarının yanında görülürler . Ayrıca PCV de koroid kalınlığı artışı YBMD’ye oranla çok daha görülmektedir .

İSYA ayrıca gizli KNVM’nin atipik diffüz SSRP’den ayırt edilmesinde kullanılır. İSYA ayrıca lazer fotokoagülasyon yapılmış ve lezyon sınırlarının belirsiz olduğu hastalarda rekürren KNVM’yi saptamak için kullanılabilir. (126).

2.5.4 Fundus otofloresans (FAF)

Otofloresans, boya maddesi verilmeksizin fundusun belirli dalgaboyu ışıkla uyarılması sonucu gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı olarak tanımlanabilir. Böylece, gözdebinde otofloresans özelliği olan moleküllerin bulunması sayesinde boya verilmeden filtreler yardımıyla fundus görüntüleri kaydedilebilir. FAF gözdebi görüntülenmesinde yeni bir metod olup son yıllarda kullanımı artmıştır. Otofloresansın RPE lipofuksinden kaynaklandığı bildirilmiştir. FAF, RPE’yi noninvaziv olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemidir.

FAF , erken YBMD de RPE tabakasındaki lezyonun yerleşimine göre farklı özellikler ve paternler göstermektedir . Orta ve geniş büyüklükte drusenler merkezi hipo ve çevresi hiperreflektif halka oluşturan lezyonlar olarak görülürken , küçük drusenler herhangi bir özellik göstermeyebilirler. Büyük drusenler yapı olarak heterojenite göstermektedirler. Bunun dışında FAF fundus muayenesinde görünemeyen RPE anormalliklerini göstermekte de faydalıdır. Bu özelliği sayesinde YBMD tablosu tam olarak gelişmeden hastalığın bir prediktörü olarak kullanılabilir (127) .

Coğrafi atrofide ise RPE kaybına bağlı olarak bu bölgelerde hipofloresan bir görüntü ortaya çıkmaktadır. Genellikle klinik görünümünden daha geniş bir alanın etkilendiği görülmektedir. FAF'ta normal retina dokusu ile atrofik bölge arasında hiperfloresan özellik gösteren bir geçiş zonu mevcuttur. Bu hiperfloresans , hem yeni gelişmekte olan hem de daha önce gelişmiş atrofik alanlar ile ilişkilendirilmiştir . Yapılan çalışmalarda geçiş zonundaki RPE hücrelerinde fazla lipofuksin birikimi olduğu ve bu nedenle hiperfloresan alanlarda ilerde RPE kaybının daha fazla olacağı öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda FAF ile coğrafi atrofi arasında ilişki kurulmuş ve progresyon analizleri yapılmaya çalışılmıştır (127) . Fakat bu konu ile ilgili bir konsensus oluşmamıştır ve çalışmalar devam etmektedir .

Yaş tip YBMD de ise yine RPE de oluşan hasara bağlı olarak farklı paternler izlenebilmektedir. Erken evrelerde FAF normal görülmekle beraber , ileri evrelerde kan ,lipid ve fibrozise bağlı hipofloresan görüntü ortaya çıkmaktadır. Lezyonun altında oluşan sıvı yolu ise hiperfloresans oluşturabilmektedir. Klasik ve gizli KNVM arasındaki farklılıkları belirlemek için yapılan çalışmalarda her iki grup için ortak sonuçlar ortaya çıkmıştır (128). Anti-VEGF terapiye yanıt açısından yapılan çalışmalar kesin bir sonuç vermemiştir (130) . FAF paterni ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi saptamak ve riskli hastaları önceden belirleyebilmek için yapılan FAM çalışmasında yine kesin bir ilişki kurulamamıştır . Bu konuda ileride yapılacak olan geniş çapta araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6 Tedavi Yöntemleri

Anti-VEGF tedavi , yaşa bağlı makula dejenerasyonu için en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Giderek artan tedavi seçeneklerine karşın, hastalık tam olarak tedavi edilememektedir. 1999 yılına kadar termal lazer tedavisi neovasküler

YBMD'nin tedavisinde kullanılan en yaygın tedavi seçeneği iken verteporfin fotodinamik tedavisi ve ilaç tedavisindeki yenilikler hastalığın tedavi protokolünde değişikliklere yol açmıştır.

2.6.1 Lazer fotokoagulasyonu

Günümüzde anti-VEGF tedavi sonrası çok çok nadir olarak kullanılan bir yöntemdir. Lazer fotokoagulasyon tedavisi keskin sınırlı ve yerleşim yeri olarak ekstrafoveal membranlar üzerine uygulanır. Tedavinin amacı, neovasküler lezyonu tahrip ederek retinada oluşturabileceği hasarı yavaşlatmak ve görmenin devamını sağlamaktır . Tedavi edilen alanda skotom meydana gelmesi ve yüksek rekürens oranına sahip olması bilinen dezavantajlarıdır (130) .

2.6.2 Submaküler cerrahi

1. Submaküler hemorajinin çıkarılması
2. KNVM'nin çıkarılması
3. Maküler translokasyon cerrahisi

2.6.3 Ybmd'de radyoterapi

Eksternal ışın radyoterapisi YBMD tedavisinde etkili bulunmamıştır (131) . Plak epimaküler brakiterapi ile ilgili yapılan araştırmalar ise tedavinin rutin kullanımını mümkün kılmamaktadır (132,133).

2.6.4 Fotodinamik tedavi (PDT)

PDT, fotosensitizan madde enjeksiyonu ve sonrası, belli dalga boyundaki lazerin fotokimyasal reaksiyon başlatılması amacı ile belli bir bölgeye uygulanmasını içeren iki basamaklı bir uygulamadır. Bu reaksiyon reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD'deki subfoveal KNV tedavisinde birçok fotosensitizan ajan denenmektedir.

YBMD'de Fotodinamik Tedavi Çalışması (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) (TAP) , FFA'da klasik komponent içeren, subfoveal KNV

olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Verteporfin grubuna dahil edilen hastaların orta derecede görme kaybı yaşama oranları, plasebo grubundaki hastalara göre 1-2. yılın sonunda daha azdı. 2. yılda Verteporfin tedavisi almış hastaların % 59'u, plasebo grubundakilerin % 31'i orta derecede görme kaybından korunmuştu.(134,135). Alt grup analizi, görme sonuçlarında, minimal klasik lezyonlarda, görme artışı sağlanamadığı görüldü (136).

Tedavi ve takip protokolleri TAP ile aynı olan Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi (Verteporfin in Photodynamic Therapy) (VIP) çalışmasında, birinci yılın sonunda, verteporfin

tedavisi almış grupta ikincil görme hedefleri ve anjiyografik sonuçlar daha iyi olmasına rağmen, verteporfin ve plasebo tedavisi almış hastaların orta düzeyde görme kaybı yaşama oranları aynıydı. Ancak ikinci yılın sonunda, verteporfin tedavisi almış hastalarda orta derece ve ciddi görme kaybı yaşama oranları belirgin azdı (137) .

İntravitreal Farmakoterapinin tedaviye girmesi, PDT sayılarında ciddi düşmelere sebep olmuştur. Ancak PDT ile anti-anjiyogenik tedavinin birlikte kullanılması, bu tedavi ile anti-anjiyogenik tedavi sonuçlarına daha az tedavi sayısı ile ulaşılabilceği sorusu yeni araştırmaların aradığı cevap olacaktır.

2.6.5 Anti-VEGF ajanlar

Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) ; neovasküler tip YBMD' nin de dahil olduğu retinanın vasküler hastalıklarının pek çoğunun patogenezinde rol oynayan önemli bir anjiyojenik ve vasküler permeabilite arttırıcı faktördür (138) . İnsanlarda VEGF-A' nın 4 ana izoformu tespit edilmiştir (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, and VEGF₂₀₆) . Ayrıca en az 5 minör izoformu bilinmektedir (VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF_{165b}, and VEGF₁₈₃) (139, 140) .

VEGF inhibitörlerin yer aldığı tedavi protokollerinin başlamasıyla yaş tip YBMD tedavisinde çığır açılmıştır. İntravitreal anti-VEGF tedavisindeki amaç; makuladaki kanama veya sıvı sızıntısının durdurulması ve KNVM'nin büyümesini yavaşlatmak ya da durdurmaktır. Yaş tip YBMD' de 4 tip anti-VEGF kullanılmaktadır (pegaptanib sodyum (Macugen; OSI/Eyetech), bevacizumab (Avastin; Genentech), ranibizumab (Lucentis; Genentech), aflibercept (Eylea;

Regeneron).

Bahsedilen anti-VEGF tedavilerinin yaş tip YBMD' de ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmesinde randomize klinik çalışmalar temel teşkil etmiştir. Bununla birlikte bahsedilen randomize klinik çalışmaların sonuçları yayınlanmadan önce yayınlanan bevasizumab ile ilgili anektod niteliğindeki raporlar, bevasizumabın genişçe bir kullanım alanı bulmasını sağlamıştır. Pegaptanib sodyum şu an yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmamaktadır (141-144) . Günümüzde klinik uygulamada bevasizumab , ranibizumab ve aflibercept olmak üzere üç ilaç yaş tip YBMD tedavisinde uygulanmaktadır. Bu ilaçlar ile retinal anatomi ve görme keskinliğinde diğer ilaçlara kıyasla belirgin düzelme sağlanabilmektedir (145-147) .

2.6.5.1 Pegaptanib Sodyum (Macugen) :

Bu ilaç 2004 yılında yapılan çok merkezli randomize 2 faz çalışmasıyla (VISION) yaş tip YBMD tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan ilk VEGF inhibitörüdür. VEGF 165'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan ribonükleik asit (RNA) oligonükleotid ligandıdır. Diğer anti-VEGF tedavilerden farklı olarak tüm izoformların yerine sadece VEGF165'in ve diğer büyük VEGF moleküllerinin heparin bağlayıcı kısımlarına bağlanarak VEGF reseptörlerine bağlanmasını engeller. Daha üstün verimlilik sağlayan diğer anti-VEGF ajanların ortaya çıkması ile Pegaptanip sodyum tedavisi tarihsel bir tedavi olarak kalmaya başlamıştır (148-153) .

2.6.5.2 Bevacizumab (Avastin):

Bevasizumab VEGF-A' nın tüm biyolojik aktif izoformlarını bağlayan bir monoklonal antikordur (154,155) . Bu ilaç FDA tarafından 2004 yılında metastatik kolon kanserinde intravenöz bir tedavi olarak FDA onayı almıştır (155-157) . Yaş tip YBMD' de tedavi olarak intravenöz bevasizumab ilk kez "Neovasküler YBMD' de sistemik bevasizumab tedavisi" isimli prospektif bir pilot çalışmada kullanıldı ve belirgin fayda sağlandı (158) . Bununla birlikte yüksek doz sistemik bevasizumab nedeniyle tromboembolik olaylarda risk artışı nedeniyle intravenöz tedavi ideal değildi.

Yaklaşık aynı zamanlarda aynı yazarlar yaş tip YBMD' si olan bir olguda ilk

defa intravitreal bevasizumab enjeksiyonunu gerçekleştirdiler ve OKT' de ve görme keskinliğinde intravenöz bevasizumab çalışmasına benzer şekilde dramatik düzelme saptadılar (159) . Kısa bir süre sonra 1.25 ile 2.5 mg doz aralığında kullanılan intravitreal bevasizumabın yaş tip YBMD' li hastalarda ortalama görme keskinliğini arttığı ve santral retina kalınlığını azalttığı bildirilmiştir (160-173) . Böylece bevasizumabın off- label kullanımı dünya genelinde popüler hale gelmiştir. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) çalışması 2012 yılında yayınlanana kadar yaş tip YBMD tedavisinde bevasizumabın etkinliğini kanıtlayan randomize klinik bir çalışma yoktu.

Günümüzde intravitreal bevasizumab kullanımı off labeldir (etiketsizdir) . Kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek kontaminasyon potansiyeli üzerine bazı kaygılar gelişmiştir. Bunu sebebi bevasizumabın non oküler kullanım için 4 - 16 ml lik şişelere formüle edilmesi ve yaş tip YBMD tedavisinde kullanılabilmesi için tekli intrvitreal dozlara bölünmesi gerekliliği enfeksiyon riskini arttırabilir (191) . CATT çalışmasında sistemik yan etkiler açısından iki ilaç (bevasizumab-ranibizumab) karşılaştırılmış ve bir üstünlük saptanmamıştır (180) . Ciddi sistemik yan etki oranı bevacizumab grubunda %24,1 ve ranibizumab grubunda %19,0 olarak bulunmuştur . Endoftalmi sayısı ranibizumab grubunda 5449 enjeksiyonda 2 , bevacizumab grubunda 5508 enjeksiyonda 4 olarak saptanmıştır (p=0,49) . Üveit, retina dekolmanı, retina yırtığı , oküler vasküler okluzyon ve emboli gibi yan etkiler ise iki grupta da %1'den daha az saptanmıştır. PROTOKOL T çalışmasında diyabetik makula ödemi tedavisinde 3 ANTİ- VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) karşılaştırılmış ve yan etkiler yönünden benzer sonuçlar elde edilmiştir.

2.6.5.3 Aflibercept (Eylea) :

Aflibersept VEGF reseptörü 1 ve 2 nin ekstraselüler bölümlerinin , insan immünoglobulin G1' in Fc parçasıyla füzyon yaptığı bir reseptör füzyon proteindir (193) . Bevacizumab ve ranibizumab insan IgG-1 izotipleriyken, aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2 ile IgG-1 kristalize fragmanının birleştirilmesiyle elde edilmiş VEGF-A bağlanma afinitesi 100 kat fazla olan bir monoklonal antikordur. Bu yüksek bağlanma afinitesine ek olarak aflibercept VEGF-B ve plasental büyüme faktörü gibi neovaskülarizasyonda etkili olan diğer faktörleri de inhibe etmektedir. Aflibercept VEGF-A VEGF-B ve PlGF in tüm izoformlarını bağlamaktadır. Farmakodinamik

alışmalar diğerk mevcut ilaçlarla kıyaslandığında in vivo olarak daha uzun etki süresine sahiptir (143,146,194-203) Yaş tip YBMD si olan hastalarda intravitreal aflibercept kullanımı FDA tarafından 2011 de onaylanmıştır (204) .

Yaş tip YBMD zerine yapılan 2 faz 3 çalışmada aylık ve 2 ayda bir yapılan aflibercept enjeksiyonu aylık ranibizumab enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD [VIEW 1 and VIEW 2]) (143) . Bu if kr çok merkezli çalışmalarda hastalar 3 aylık başlangıç enjeksiyonu sonrası ; aylık 0.5 mg veya 2 mg aflibercept alan ve 2 ayda bir aflibercept enjeksiyonu yapılan veya aylık 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu alan olmak üzere gruplara randomize edildi. Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında tüm aflibercept grupları görme keskinliğinin korunması açısından aylık ranibizumab enjeksiyonu ile klinik olarak eşit bulundu. Afliberceptin YBMD tedavisinde etkin ve aylık enjeksiyona bağlı riskleri her 2 ayda bir yapılması ile azalttığı sonucuna varıldı (143) .

Çalışmanın 2. yılında tüm hastalarda ilaç rejimine devam edildi ve aylık takip edilen hastalarda OKT de sıvı görülmesi durumunda PRN rejimi ile tedavi edildi . Çalışmanın 2. yılında EİDGK'deki düzelmenin hafifçe azaldığı gözlendi . Tedavi grupları arasında ortalama görme keskinliğindeki artış 52. haftada 8.3 ila 9.3 harf , 96. haftada ise 6.6 ila 7.9 harf olarak saptandı. Elde edilen veriler aflibercept ve ranibizumabın 2 yıl boyunca görme keskinliğinde artış sağladığını gösterdi (205) .

2.6.5.4 Ranibizumab (Lucentis):

Ranibizumab VEGF-A' nın tüm bilinen aktif formlarını bağlayan rekombinant monoklonal bir antikordur (174,175). Bevasizumab ve ranibizumab aynı monoklonal fare antikorundan türetilmiştir ve VEGF zerindeki aynı epitopa bağlanırlar . Ranibizumab 2006 Haziran ayında iki önemli faz 3 çalışması ile FDA onayı aldı : MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) ve ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) (MARINA da sham enjeksiyon ile ANCHOR da ise fotodinamik tedavi ile kıyaslanmıştır) (141,142) . MARINA'da 12. ayda 0.5 mg aylık ranibizumab uygulaması ile ortalama 7.2 harf artışı olduğu saptanmış ve 12. ayda %95 oranında stabilizasyon ya da görme artışı sağlanmıştı. Aynı çalışmada 12. ve 24. ayın sonunda hastaların üçte birinde 15 harf

veya daha fazla görme artışı olduğu bildirilmiştir. Ranibizumab tedavisinde olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır (176) .

ANCHOR çalışmasında aylık ranibizumab tedavisi ile fotodinamik tedavi uygulamaları karşılaştırılmış ve aylık olarak uygulanan 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu gruplarında 12 ayın sonunda ortalama 8.5 ve 11.3 harflik artışlar görülmüştür . Yine 12 ayın sonunda 0.3 mg ranibizumab grubunda %35, 0.5 mg ranibizumab grubunda ise %40 hastada 15 harf veya daha fazla görme artışı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmanın 24 aylık sonuçlarında da yine benzer görsel sonuçlar bildirilmiştir. Bu pivot çalışmalarda iki yıl boyunca aylık ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, sadece hastalarda görme kaybının önüne geçilmemiş aynı zamanda ortalama görme keskinliğinde artış sağlanmıştır. (177-179)

Daha sonraki çalışmalarda enjeksiyon sayısı ve sıklığını azaltmak için değişken doz rejimleri kullanılarak ranibizumabın güvenlik aralığı ve etkinliği değerlendirildi . Bu rejimler ihtiyaç halinde : PRN (Görme keskinliğinde 5 harf (1 sıra ve üzeri) kayıp , OKT ‘de santral makula kalınlığında ≥ 100 mikronluk artış , intraretinal ve veya subretinal sıvı varlığı, yeni gelişen maküler hemoraji, yeni bölgede gelişen KNVM , bir önceki enjeksiyondan 1 ay sonrasında devam eden sıvı varlığı ve FFA’da sızıntının varlığı reinjeksiyon kriteri olarak kabul edilmiştir) , çeyrek dozlama (3 ayda bir enjeksiyon) ve tedavi et ve uzat stratejilerinden oluşmaktadır (144,175,180-190) . PRN yaklaşımında OKT nin kullanımı ilk olarak PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) çalışmasında amaçlanmıştır (188) . Bu küçük 2 yıllık çalışma intravitreal ranibizumab enjeksiyonunda PRN yaklaşımı diğer aylık enjeksiyon yapılan faz 3 klinik çalışmalarla kıyaslandığında benzer görme keskinliği sonuçları vermiş fakat bu süre zarfında daha az enjeksiyon yapılması gerekmiştir . Birinci yıl sonunda gözlerin %95’inde görme düzeyinin korunduğu , %35’inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. İkinci yıl sonunda gözlerin %97’sinde görme düzeyinin korunduğu , %43’ünde en az 15 harf artış olduğu görülmüştür . İkinci yıl sonunda ortalama 9,9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11,1 harf artış saptanmıştır.

Aylık kontroller yapılarak ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO gibi SUSTAIN (Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında da 12

aylık takipte ortalama 5,7 enjeksiyon uygulanmış olup ortalama 3 ayın sonunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) 'de 5,8 harf artış görüldüğü 3 ile 6. ay arasında bu artışın 3,6 harfe kadar düştüğü ve 12. aya kadar sabit kaldığı görülmüştür (187). Ortalama santral makula kalınlığında 3. ayda 101,1 um , 12 . ayda ise 91,5 um azalma saptanmıştır .

PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection- Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) çalışması ise YBMD'ye ikincil gelişen subfoveal KNV'lerin 3 ay boyunca aylık ranibizumab tedavisi sonrası, üç ayda bir yapılan enjeksiyonların etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdı (178). 12 ayın sonunda başlangıç görme keskinliğinden ortalama değişim sham, 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında sırası ile, -16.3, -1.6 ve -0.2 harfti (183) . MARINA ve ANCHOR çalışma sonuçları gibi, başlangıç görme keskinliklerine göre artış ilk 3 ayda tespit edildi, ancak tedavinin etkinliği 3 aylık enjeksiyonlara geçildiğinde azaldı (141).

HARBOR (Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration) çalışması 3 kez aylık enjeksiyondan sonra PRN ya da aylık 0.5 ve 2 mg lık ranibizumab enjeksiyonlarının subfoveal yaş tip YBMD deki etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çok daha geniş katılımlı bir çalışmadır (192). 12. ayda görme keskinliğindeki ortalama artış 10.1 (0.5 mg aylık) , 8.2 (0.5 mg PRN), 9.2 (2.0 mg aylık), 8.6 (2.0 mg PRN) harf olarak bulunmuştur. Görme keskinliğinde artış ortalama 11.3 (0.5 mg aylık), 7.7 (0.5 mg PRN), 11.2 (2.0 mg aylık), 6.9 (2.0 mg PRN) enjeksiyon ile sağlanmıştır. HARBOR çalışmasının 2 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde 4 grupta da görme keskinliğindeki artış korunmuştur (189). Buna göre PRN tedavi yaklaşımı intravitreal ranibizumab yaş tip YBMD tedavisinde güvenle kullanılabilir.

2.7 Tedavi Rejimi

Bilindiği üzere yaş tip YBMD' li tüm hastalarda anti-VEGF enjeksiyonlarının düzenli bir şekilde yapılmasıyla en iyi görme keskinliği sonuçları sağlanır. Şimdiye

kadar hiçbir tedavi rejimi aylık enjeksiyonlar sonrası elde edilen başarıyı gösterememiştir. PIER çalışması ranibizumabın aylık enjeksiyonu ile 3 ayda bir yapılan ranibizumab ın sonuçlarını kıyaslamıştır. Her iki grupta başlangıçta başarılı sonuçlar görülse de serinin devamında aylık tedavi rejimi 3 ayda bir tedavi rejimine göre daha başarılı bulunmuştur (174) . Bununla birlikte aylık enjeksiyonlar hasta için pahalı ve katlanılması zor bir protokoldür . Ayrıca ciddi komplikasyonlar açısından artmış risk teşkil eden bu tedavi rejimi yerine görme keskinliğinde düzelme sağlayacak daha az sıklıkta enjeksiyon gerektiren bir protokol daha tercih edilebilir olarak görülmüştür. CATT ve IVAN çalışmalarından elde edilen verilere göre anti-VEGF tedavinin daha sık aralıklarla yapılması zamanla coğrafik atrofi oluşumunu arttırmaktadır (144,180) . Bu nedenle tedavi protokolünün her hasta için kişiselleştirilmesi lazımdır . Bireye özgü tedavide 2 ana yaklaşım mevcuttur : PRN protokolü ve tedavi et uzat protokolü . Aylık tedavi rejimine bir diğer alternatif ise aflibercept ile yapılan 3 kez aylık enjeksiyondan sonra 2 ayda bir yapılan enjeksiyon protokolüdür.

PRN protokolü bilindiği üzere hastalara ilk 3 aylık yüklemekten sonra gerektiğinde enjeksiyon prensibine dayanmaktadır. Görme keskinliğinde 5 harf (1 sıra ve üzeri) kayıp , OKT 'de santral makula kalınlığında ≥ 100 mikronluk artış , intraretinal ve veya subretinal sıvı varlığı, yeni gelişen maküler hemoraji, yeni bölgede gelişen KNVM , bir önceki enjeksiyondan 1 ay sonrasında devam eden sıvı varlığı ve FFA'da sızıntının varlığı reenjeksiyon kriteri olarak kabul edilmiştir. Aylık enjeksiyonlar ile karşılaştırıldığında , görsel sonuçların PRN'de korunduğu fakat uzun dönemde aylık enjeksiyonlara oranla daha az fayda sağladığı anlaşılmıştır (144,180, 189,207-209) . PRN tedavisindeki en iyi sonuçların , hastaların gözüne enjeksiyon yapılıp yapılmadığına bakılmaksızın , tüm hastaların aylık muayene edilmesi prensibi uygulandığı zaman elde edildiği gösterilmiştir.

2013 yılında American Society of Retina Specialists ile yapılan bir çalışmada en sık kullanılan tedavi rejimi , randomize klinik bir çalışma yapılmamasına karşın , tedavi et ve uzat rejimi olarak bulunmuştur (210) . Bununla beraber bazı çalışmalar tedavi et uzat protokolünde aylık enjeksiyonlar ile benzer sonuçlar elde edildiğini söylemektedir (211,212). Tedavi et ve uzat rejiminde hastalara OKT'de sıvı kaybolana kadar ve fundus muayenesinde eksudasyon görülmeyene kadar aylık

enjeksiyonlar uygulanmaktadır. Aktivasyon saptanmadığı durumda hastaların kontrol aralığı her kontrolde 2'şer hafta uzatılmakta ve OKT de sıvı olsun olmasın her vizitte intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. (Fakat bu aralığın 3-4 aydan daha fazla olmaması gerektiği de ifade edilmektedir) . Bununla beraber eğer kontrollerden herhangi birinde hastada aktivasyon saptanırsa kontrol aralığı iki hafta azaltılarak muayeneye çağırılır . Böylece o hasta için en ideal tedavi aralığı saptanmaya çalışılmaktadır . Amaçlanan nokta , en az enjeksiyon ile en iyi görsel ve anatomik sonuçları elde etmektir.

2.8 Ybmd'de gelecekteki tedaviler

Gen Terapisi

Retina Transplantasyonu

Anti anjiojenik ajanlar : Anti-PDGF ajanlar , RNA transplantasyonu , Squalamin

Kompleman inhibitörleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2009-2014 yılları arasında kliniğimize başvurmuş olan ve yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı tanısı konan ve PRN rejimiyle intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastaların ilk iki yıllık takipleri geriye dönük olarak incelendi. Yaşa bağlı makula dejeneresansı nedeniyle KNVM gelişen ve daha önce tedavi uygulanmamış olan olgular çalışma kapsamına alındı.

Yaşı 50'nin altında olan olgular, diyabetik retinopati, vasküler tıkanıklık, inflamatuvar hastalığı bulunan, katarakt cerrahisi hariç göz içi cerrahi geçirmiş olan, görsel aksı kapatan patolojileri bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca yüksek miyopi, koroid rüptürü, anjioid streak gibi KNVM'ye sebep olabilecek patolojileri olan gözler çalışmadan çıkartıldı. Tüm olgulara ilk muayenelerinde EİDGK ölçümü , biomikroskopik muayene , göz içi basıncı (GİB) ölçümü , stereoskopik fundus muayenesi yapıldı. OKT, FAF , FFA ve gizli KNVM varlığında İSYA uygulandı.

Tüm olgulara birer ay ara ile 3 ardışık ranibizumab enjeksiyonu yapıldı ve hastalar aylık kontrollere çağrıldı. Hastalara her vizitte EİDGK ölçümü, biomikroskopik muayene , göz içi basıncı (GİB) ölçümü , stereoskopik fundus muayenesi, OKT incelemesi yapıldı. Aşağıda belirtilen nüks kriterleri göz önünde bulundurularak PRN tedavi rejimi ile ranibizumab uygulandı. Tedaviye yanıt alınamadığında ve/veya vizyon düşüklüğünün izah edilemediği durumlarda (PED varlığı, RAP veya PCV'den şüpheleniliyorsa) FFA ve/ veya İSYA tekrarlandı

Görme keskinliğinde 5 harf (1 sıra ve üzeri) kayıp , OKT 'de santral makula kalınlığında ≥ 100 mikronluk artış , intraretinal ve veya subretinal sıvı varlığı, yeni gelişen maküler hemoraji, yeni bölgede gelişen KNVM , bir önceki enjeksiyondan 1 ay sonrasında devam eden sıvı varlığı ve FFA'da sızıntının varlığı reinjeksiyon kriteri olarak kabul edildi .

Başlangıç , 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki EİDGK, Santral Makula Kalınlığı , OKT' de PED ve intrareinal – subretinal sıvı varlığı değerlendirildi. Hastalara uygulanan toplam enjeksiyon sayısı (birinci ve ikinci yıl) ve yapılan toplam muayene sayısı da değerlendirmeye alındı. Enjeksiyon uygulaması sonrası görülen lokal ve sistemik komplikasyonlar , eşlik eden sistemik hastalıklar , tanı ile enjeksiyon arasında geçen süre de kaydedildi.

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON UYGULAMASI ;

Enjeksiyonlar ameliyathanede steril koşullar altında uygulandı. Enjeksiyon öncesi gözlere %10'luk povidon iyodin damlatıldı. Povidon iodin ile cilt temizliği yapıldı. Gözlere steril yapışkan örtü konulduktan sonra kapak spekulumu yerleştirildi. Fornikslere tekrar %5'lik povidon iyodin damlatıldı. 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu veya üst temporal kadrandan, fakik gözlerde limbustan 4 mm geriden, psödo-fakik gözlerde 3.5 mm geriden pars planadan vitreus boşluğuna yapıldı. Enjeksiyon sonrası 3 gün antibiyotik damla reçete edildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün ve 1. ayda kontrole çağrıldılar. Daha sonra aylık izlemler gerçekleştirildi.

Çalışma için kurumumuz bünyesindeki etik kuruldan onay alındı. Enjeksiyon öncesi hastalardan sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 for Mac® istatistik paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK istatistiksel işlemler için test mesafesi ve basamaklar arası mesafe farkından etkilenmeyen Logarithm of Minimal Angle of Resolution (Log-MAR) eşdeğerine çevrildi. Verilerin normal dağılımının belirlenmesi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında Paired-Samples t ve Wilcoxon testi kullanıldı. Parametreler arası incelemeler için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar için %95 güven aralığında , $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza daha önce tedavi görmemiş , YBMD' ye sekonder gelişen KNVM tedavisi için intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan 89 hastanın 101 gözü dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34' ü (%38,2) erkek , 55' i (%61, 8) kadındı. Ortalama yaş $74\pm9,5$ (52-91), ortalama takip süresi ise 24,82 (24-29) aydı. Ortalama kontrol sayısı ilk yıl için $8,4\pm1,12$ (7-12), ikinci yıl içinse $6,6 \pm1,33$ (4-12) aydı.

İki yıl sonunda yapılan ortalama muayene sayısı $15,09\pm1,93$ (10-20) olarak bulundu. Yapılan muayene sayısı ve vizyon artışı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Tablo 2' de ortalama enjeksiyon ve ziyaret sayıları ile enjeksiyon sürelerini görmekteyiz

Olguların ilk muayeneleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen süre $24,6\pm 25,2$ (0-150) gündü . Olguların tanı tarihleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen ortalama süre $16,8 \pm19,9$ (0-142) gündü.

Ortalama enjeksiyon sayısı ilk yıl $5,8 \pm1,6$ (3-10) , ikinci yıl $4,2 \pm2,2$ (0-9) olarak bulundu. İki yıl sonunda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı $10,17\pm 3,36$ (3-18) (ilk yıl $5,8 \pm1,6$ (3-10) , ikinci yıl $4,2 \pm2,2$ (0-9)) olarak bulundu.Yapılan enjeksiyon sayısı ve görme keskinliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Başvuru esnasında 101 gözün tamamında görmede azalma şikayeti mevcuttu . Eş zamanlı olarak 17 gözde skotom , 9 gözde metamorfopsi, 6 gözde ise uçuşma şikayeti saptandı.

Sistemik hastalıklar incelendiğinde başvuru anında 9 hastada diyabet , 25 hastada sistemik hipertansiyon tanısı mevcuttu. 10 hastada ise diyabet ve hipertansiyon birlikte bulunmaktaydı .

Göz sayısı		101
Hasta sayısı		89
Yaş		74 ± 9,5 (52-91)
Takip süresi		24,82 ay (24-29)
Cinsiyet E/K		34 / 55 (%38,2 / %61,8)
Lateralite sağ/sol		51 / 50 (% 50,4 / %49,6)
Fakik/psödofakik		73 / 28 (%72,2/ %27,8)

Tablo 1 : Olguların Demografik özellikleri

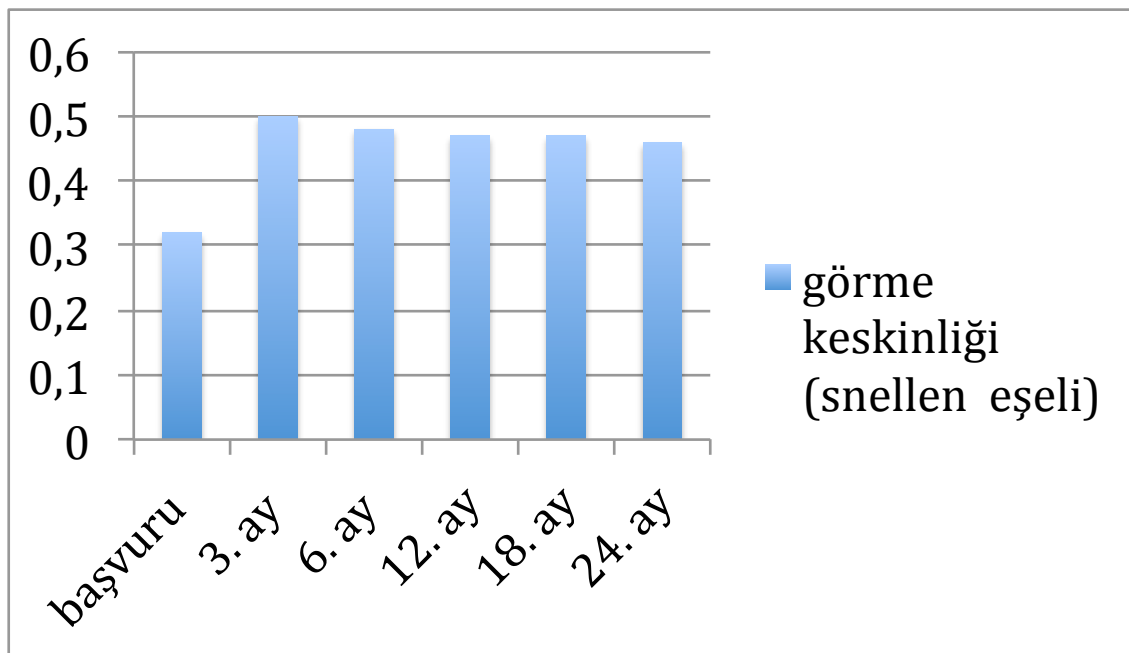
Enjeksiyon sayısı	1. yıl	5,8 ±1,6 (3-10)
	2. yıl	4,2 ±2,2 (0-9)
Vizit sayısı	1. yıl	8,4±1,12 (7-12)
	2. yıl	6,6 ±1,33 (4-12)
Enjeksiyon süresi	Başvuru tarihinden itibaren	24,6± 25,2 gün (0-150)
	Tamı tarihinden itibaren	16,8 ±19,9 gün (0-142)

Tablo 2 : Ortalama Enjeksiyon ve Vizit Sayıları ile Ortalama Enjeksiyon Süreleri

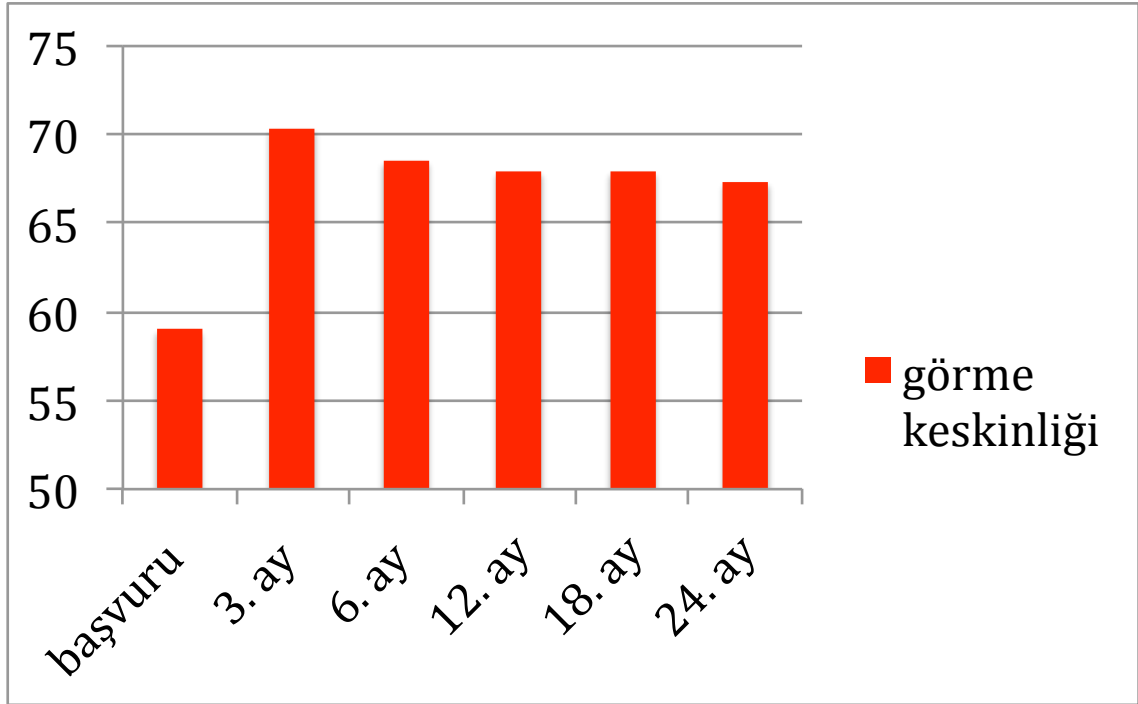
Hastalarımızın tedavi öncesi snellen eşeline göre alınan ortalama EİDGK $0,32 \pm 0,24$ bulurken , tedavi sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24 . aylar için ortalama EİDGK $0,5 \pm 0,27$, $0,48 \pm 0,25$, $0,47 \pm 0,28$ $0,47 \pm 0,27$, $0,46 \pm 0,28$ olarak bulundu . Tüm kontrollerdeki vizyon artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$, wilcoxon signed rank test).

Görme keskinliği Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ile alındığında ise tedavi öncesi hastalar ortalama $59 \pm 15,8$ harf okurken tedavi sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki kontrollerde sırasıyla $70,3 \pm 15,9$, $68,5 \pm 14,5$, $67,9 \pm 14,3$, $67,9 \pm 13,9$, $67,3 \pm 16,9$ harf okumaktaydı. Tüm kontrollerde okunabilen harf sayısında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı ($p < 0,01$). En yüksek görme keskinliği 3. ayda elde edildi . Grafik 1 ve grafik 2 'de olguların aylara göre görme düzeyi gösterilmektedir .

Grafik 1 : Aylara göre görme keskinliği (snellen eşeli)



Grafik 2 : Aylara göre görme keskinliği (ETDRS)



Hastalar başvuru görme keskinliklerine göre gruplandırıldığı zaman ;

Başvuru görme keskinliği 0,6 ve üzerinde olan 24 gözün tedavi öncesi ortalama EİDGK $0,69 \pm 0,11$ olarak bulunurken , tedavi sonrası 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. aylar için sırasıyla, $0,85 \pm 0,14$, $0,77 \pm 0,18$, $0,78 \pm 0,18$, $0,75 \pm 0,19$, $0,74 \pm 0,23$ olarak bulundu .

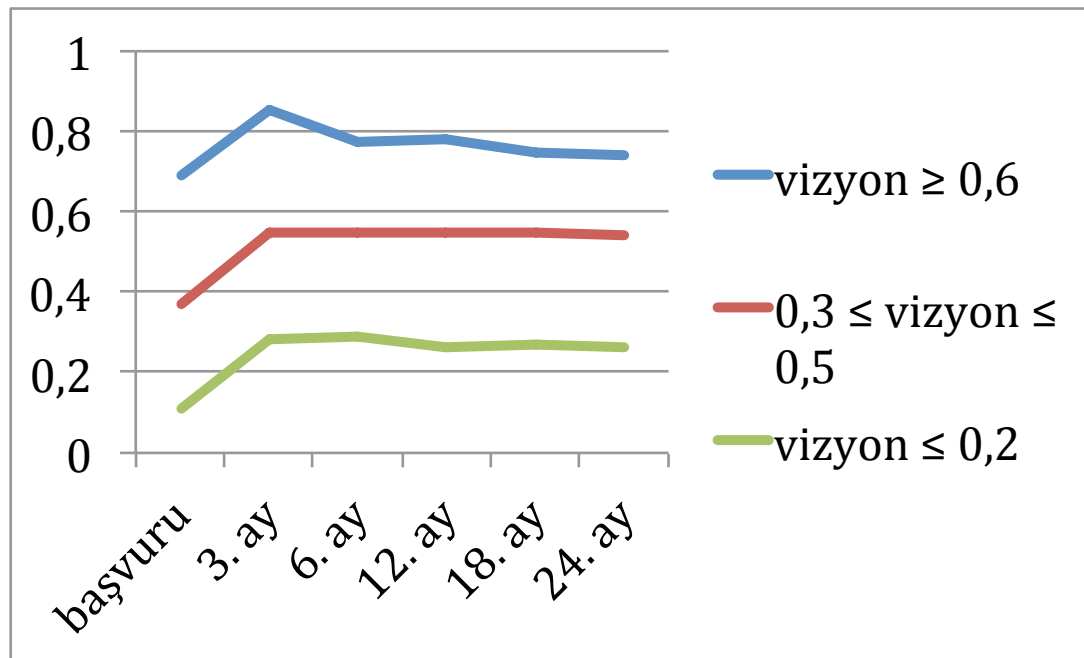
Başvuru görme keskinlikleri 0,6 ile 0,2 arasında olan 30 gözün tedavi öncesi saptanan ortalama EİDGK $0,37 \pm 0,08$ bulunurken , tedavi sonrası 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. ay için sırasıyla $0,55 \pm 0,17$, $0,55 \pm 0,16$, $0,55 \pm 0,21$, $0,55 \pm 0,21$, $0,54 \pm 0,23$ olarak bulundu .

Son olarak başvuru görme keskinlikleri 0,2 ve altında olan 47 gözün tedavi öncesi saptanan ortalama EİDGK $0,11 \pm 0,06$ bulunurken , tedavi sonrası 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. ay için sırasıyla $0,28 \pm 0,15$, $0,29 \pm 0,16$, $0,26 \pm 0,17$, $0,27 \pm 0,17$, $0,26 \pm 0,15$ olarak bulundu .

Başvuru görme keskinlikleri ile tedavi sonrası görme keskinlikleri karşılaştırıldığı zaman 3,6 ,12,18 ve 24 . aylar için sırasıyla $0,872$, $0,794$, $0,760$, $0,762$ ve $0,726$ 'lık bir pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,01$, spearman korelasyon

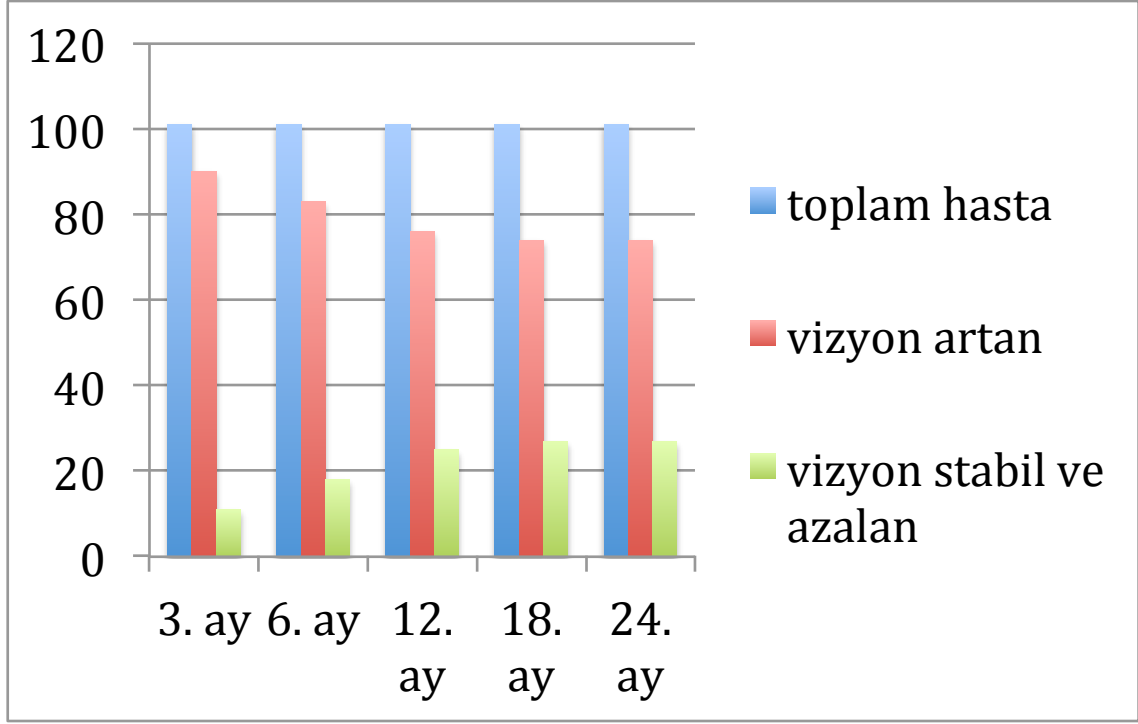
testi) . Yani tedavi öncesi vizyonu yüksek olan gözler tedaviden daha fazla fayda görmüşlerdir. Fakat vizyon artışı baz alındığında ise tedavi öncesi vizyonu düşük olan (başvuru vizyon $< 0,2$) gözlerdeki artış oranı diğer gözlere oranla daha fazla saptandı.

Grafik 3 : Başvuru görme keskinliklerine göre olguların vizyon değişimleri



Aylara göre görme keskinliklerine bakıldığında 3. ayda 90 gözde , 6. ayda 83 gözde , 12. ayda 76 gözde , 18. ve 24. ayda ise 74 gözde görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış sağlandı . 3. ayda 9 , 6. ayda 12 , 12. ayda 7 , 18. ayda 11 ve 24 . ayda ise 13 gözde tedavi öncesine göre vizyon değişimi izlenmedi. Grafik 4' de aylara göre vizyon değişimleri gösterilmektedir.

Grafik 4 : Aylara göre vizyonu artan , azalan ve değişmeyen hasta sayıları



Yapılan kontrollerde 3. ay sonunda 11,3 harf , 12. ay sonunda ortalama 8,9 harf , 24. ay sonunda ise 8,3 harf artışı olduğunu saptadık . Bu sonuçlara bakıldığında en yüksek görme seviyesine 3. ay ulaşıldığı ve daha sonrasında hafif bir azalma ile beraber 2. yıl sonuna kadar stabil kaldığı görülmüştür. 1. yıl sonunda hastaların %24,7'sinde , 2. yıl sonunda ise %23,7'sinde 3 sıra ve üzeri artış saptandı. En az 1 sıra görme artışı saptanan göz oranı ilk yıl için %65,3 , ikinci yıl için %61,3'tü. Bununla beraber 1. yıl sonunda hastaların %87,1'inde , 2. yıl sonunda ise %90'inde görme stabilizasyonu sağlandı.

Olguların ilk muayeneleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen süre göz önüne alındığında 15 günden önce enjeksiyon yapılan 48 gözün başvuru sırasındaki ortalama EİDGK $0,36 \pm 0,25$ bulurken enjeksiyon sonrası 3,6,12,18 ve 24 . aylarda

sırasıyla $0,56\pm0,27$, $0,54\pm0,25$, $0,53\pm0,32$, $0,52\pm0,29$, $0,52\pm0,30$ olarak bulundu. Yine tüm kontrollerde görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$, wilcoxon signed rank test).

15 günden daha sonra enjeksiyon yapılan 53 gözün görme keskinliklerine bakıldığı zaman başvuru ortalama EİDGK $0,29\pm0,24$ bulunurken enjeksiyon sonrası ortalama görme keskinlikleri sırasıyla $0,43\pm0,26$, $0,42\pm0,24$, $0,41\pm0,23$, $0,42\pm0,24$, $0,40\pm0,24$ bulundu. Tüm kontrollerdeki görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$, wilcoxon signed rank test). İki grup kıyaslandığı zaman 15 günden önce tedavi alan gözlerde görme keskinliğindeki artışın diğer gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür.

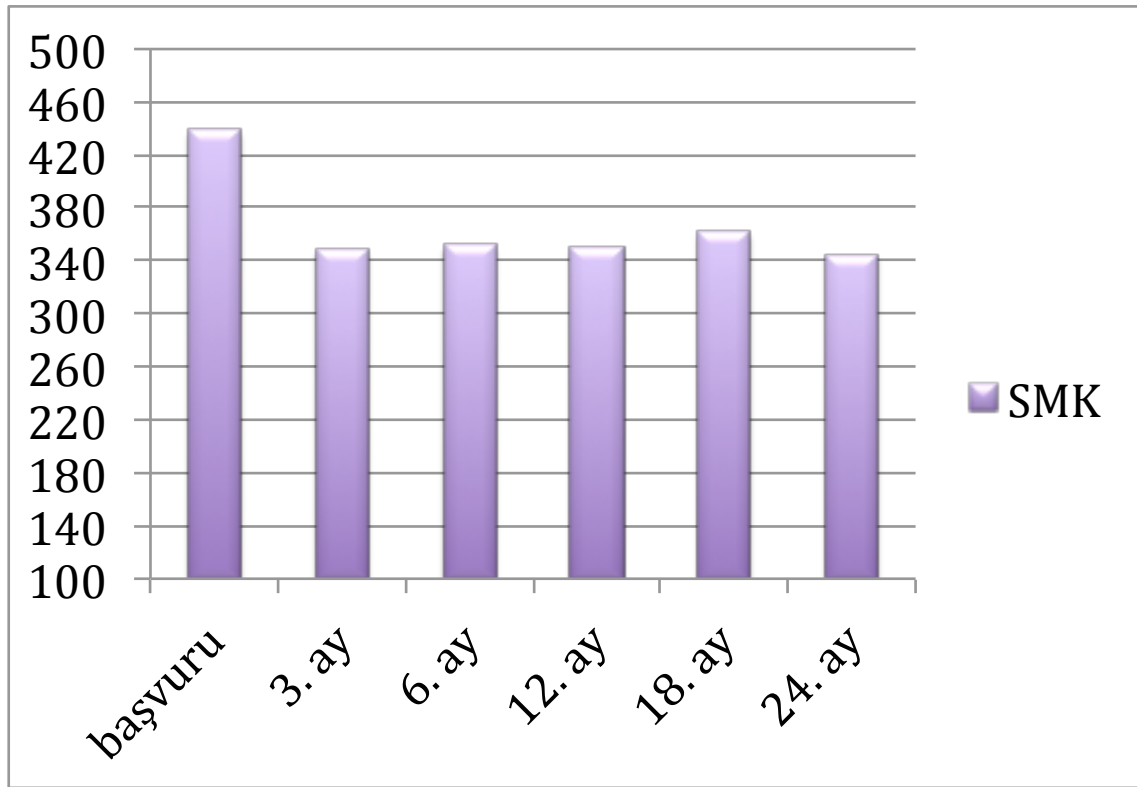
Enjeksiyon süresi ve görme keskinlikleri arasındaki korelasyon değerlendirildiği zaman, iki parametre arasında 12, 18 ve 24. aylarda zayıf bir negatif korelasyon saptanmakla beraber, bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Fakat 3. ve 6. aylar değerlendirildiğinde ise 3. ay için % 22,5'lik ($p=0,023$), 6. ay için % 21,4'lük ($p=0,03$) bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi OKT'de saptanan ortalama SMK $437,990\pm164,784$ um bulurken tedavi sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki SMK sırasıyla $348,059\pm138,473$ um, $350,722\pm145,051$ um, $349,247\pm139,790$ um, $361,247\pm147,171$ um, $344,138\pm146,309$ um olarak bulundu ($p<0,01$, wilcoxon signed rank test). En düşük SMK değeri 24. ayda elde edildi. Tüm kontrollerde SMK'daki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat kontrol muayenelerindeki ortalama SMK'lar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Grafik 5'te aylara göre SMK değerlerini görüyoruz.

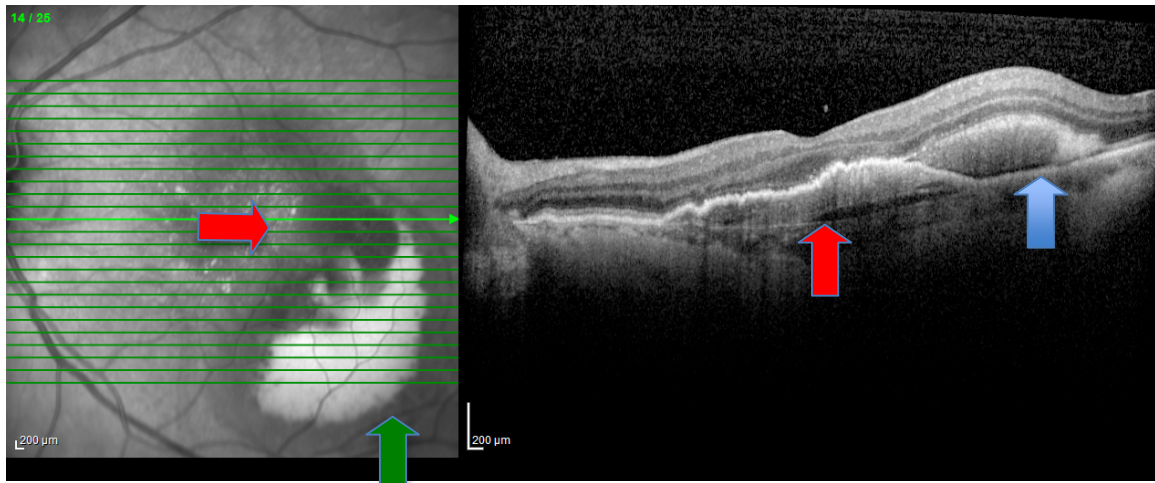
Görme keskinlikleri ile makula kalınlıkları arasında 3. ay dışında tüm kontrollerde zayıf bir negatif korelasyon saptandı (3. ayda elde edilen negatif korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı). En yüksek korelasyon 24. ayda elde edildi (spearman korelasyon testi, $p=0,003$, korelasyon katsayısı : -0,288). Buna rağmen en yüksek görme keskinliğine ise 3. ay sonunda ulaşıldı.

Çalışmamızın sonucunda OKT parametrelerinin iyileşmesi ile EİDGK'de artmanın paralel olduğunu ancak; OKT'deki iyileşmenin her zaman EİDGK artması ile sonuçlanmadığını gördük.

Grafik 5 : Aylara göre SMK değişimleri

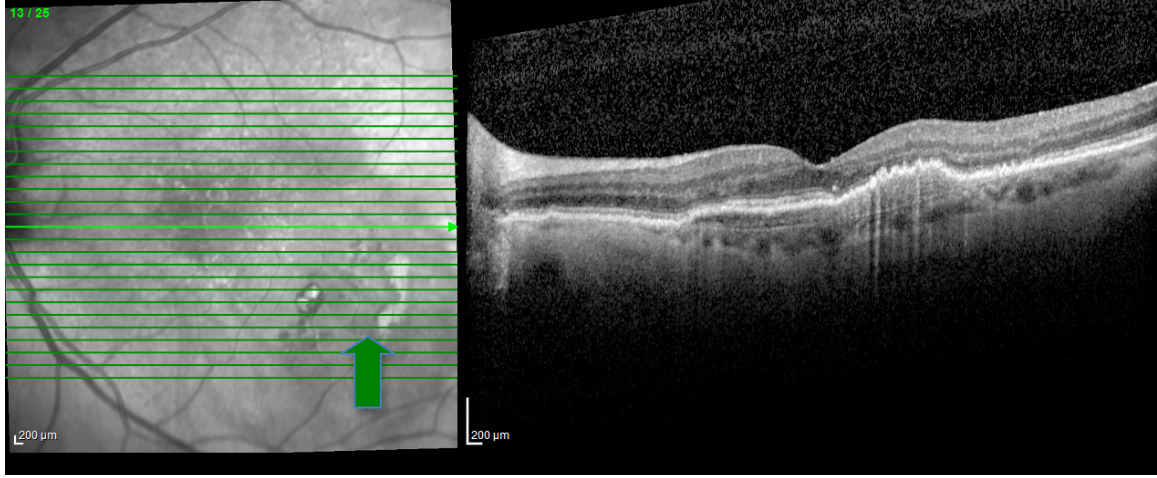


Resim 1 : 79 yaşında kadın hastaya ait tedavi öncesi OKT görüntüsü
OS, VİZYON : 0,4

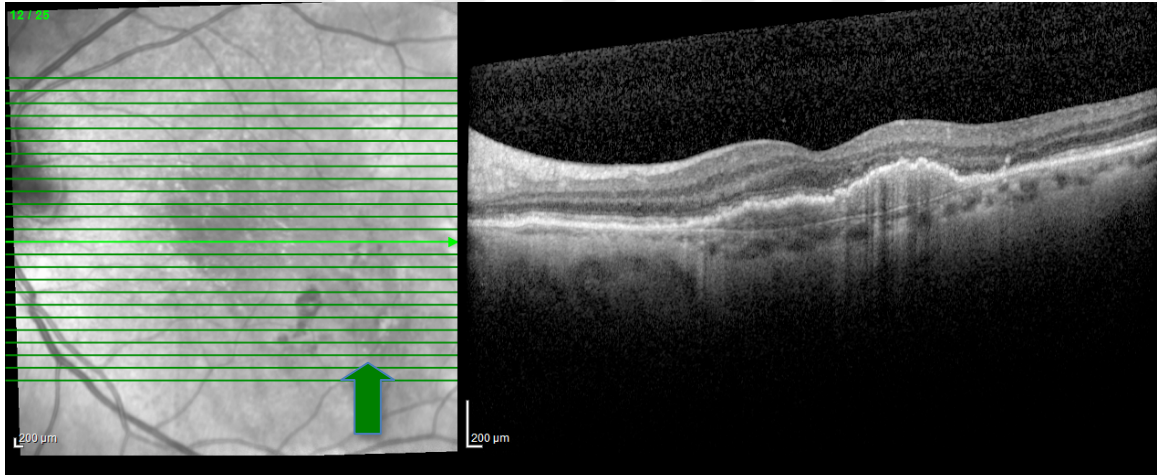


KNVM (kırmızı oklar) , subretinal hiperreflektif materyal (hemoraji) (mavi ok), hemoraji kalıntısı (yeşil ok)

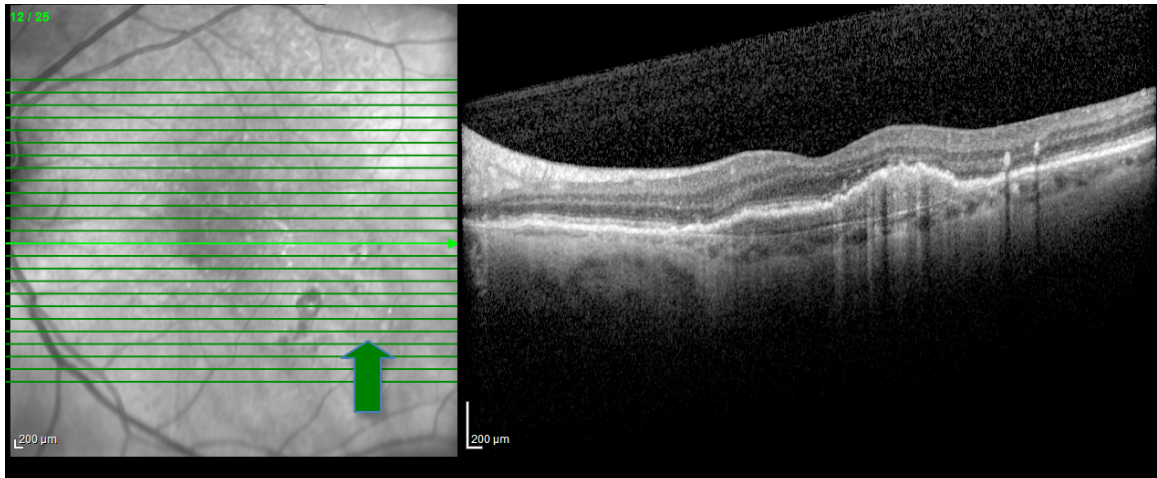
Resim 2 : Tedavi sonrası 3. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta)
VİZYON : 0,5



Resim 3 : Tedavi sonrası 6. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta)
VİZYON : 0,5

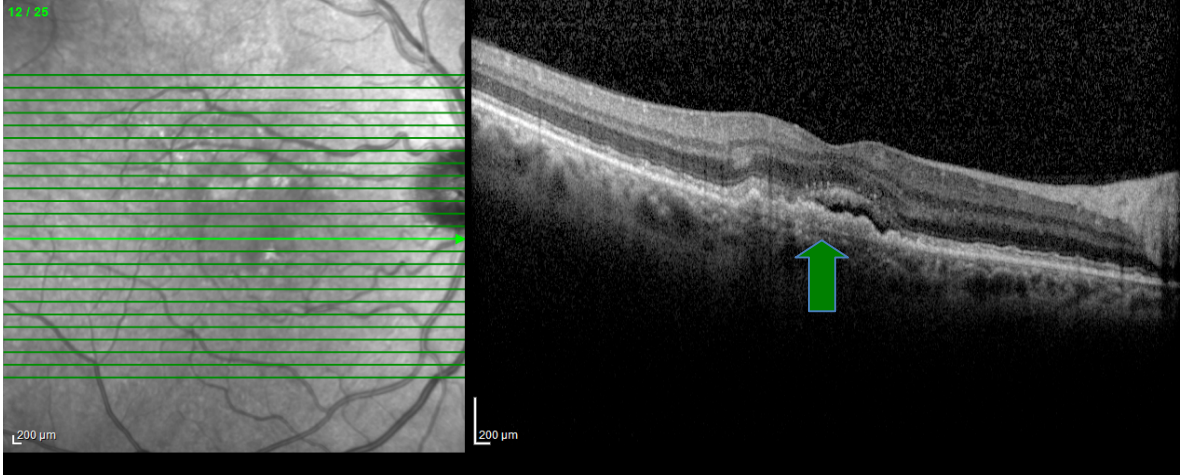


Resim 4 : Tedavi sonrası 12. ay OKT görüntüsü (79 Y , K hasta)
VİZYON : 0,7



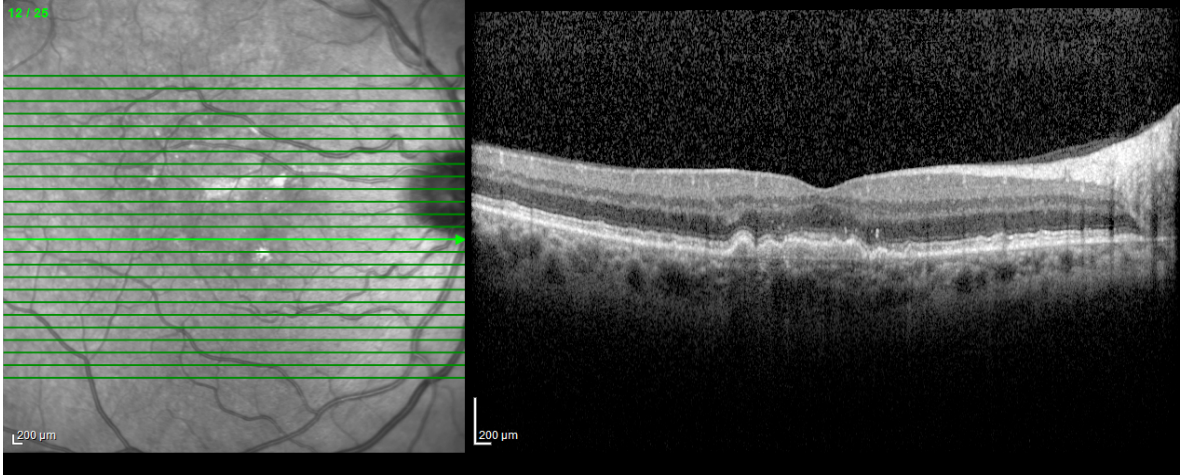
Hemoraji ve sıvı gerilemiş (yeşil oklar) , OKT’de sıvının kaybolduğu görülüyor.

Resim 5 : 67 yaşında erkek hastaya ait tedavi öncesi OKT görüntüsü
OD , VİZYON : 0,6



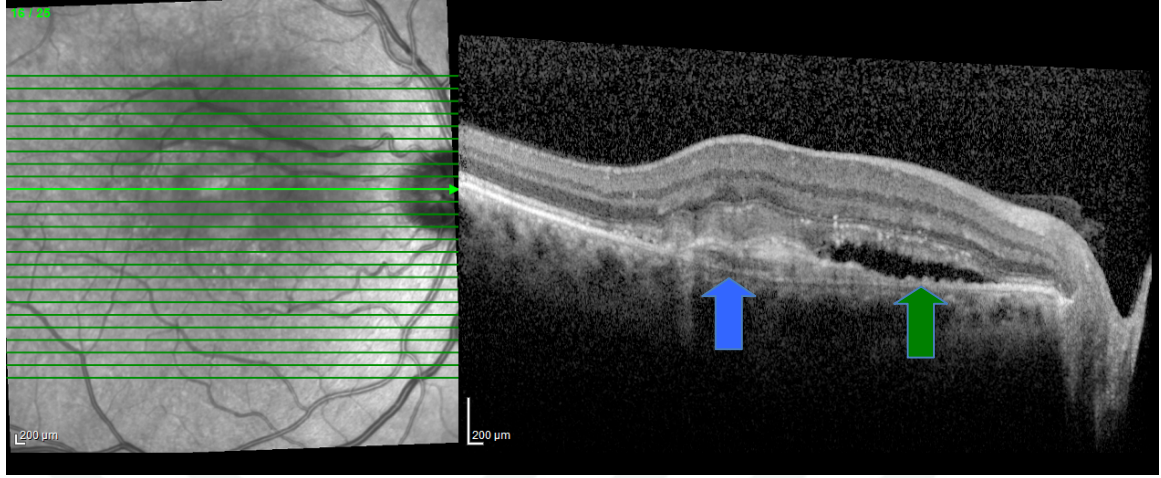
Druzen , fibrotik PED, subretinal sıvı (yeşil ok)

Resim 6 : Tedavi sonrası 3. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta)
VİZYON :0,9



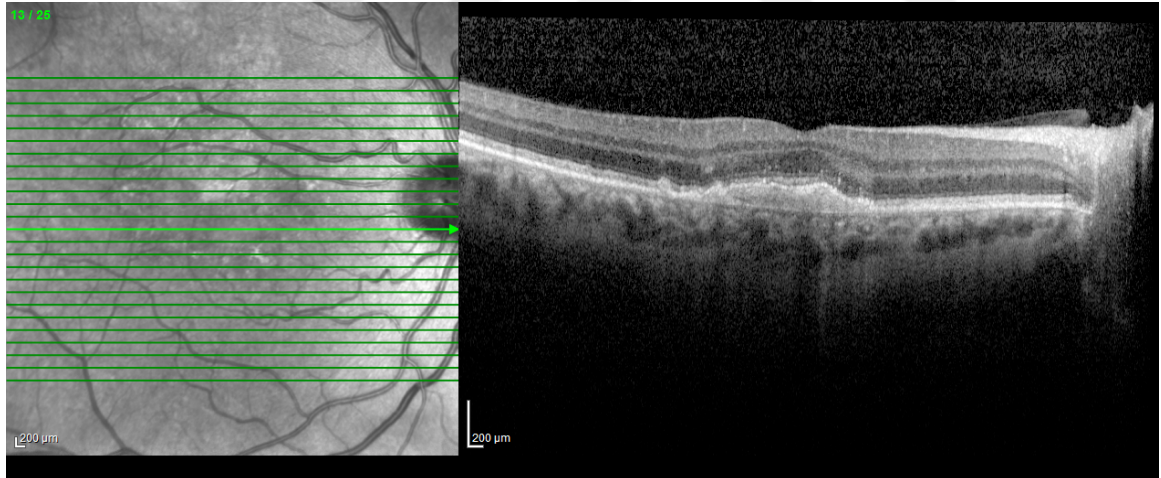
Subretinal sıvıda gerileme görülüyor

Resim 7 : Tedavi sonrası 6. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta)
VİZYON :0,6



KNVM aktivasyonu ve subretinal gri materyal (mavi ok) ve sıvı (yeşil ok)

Resim 8 : Tedavi sonrası 7. ay OKT görüntüsü (67 Y, E hasta)
VİZYON : 0,8



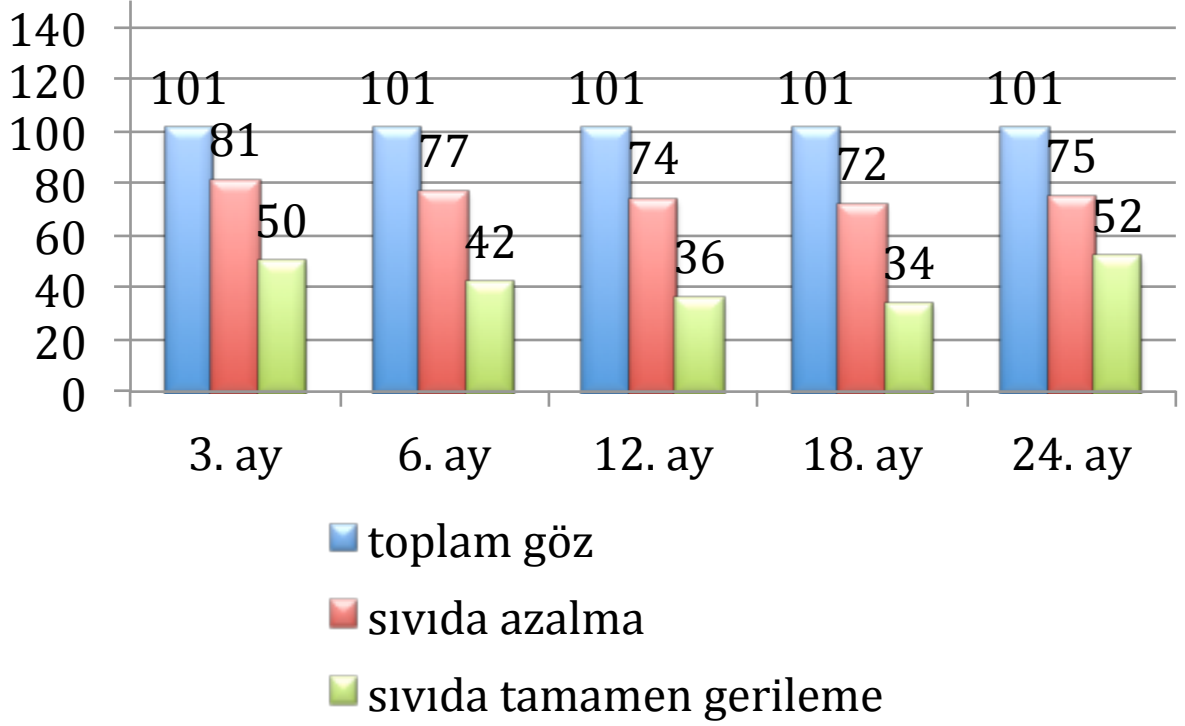
(Tek doz ranibizumab enjeksiyonu sonrası birinci ay kontrolü: sıvının tamamen kaybolduğu izlenmekte)

Enjeksiyon sonrası SMK' ya bakıldığı zaman , başvuru OKT' ye göre kalınlıklarda azalma saptanan göz sayısı 3, 6, 12, 18 ve 24 . aylar için sırasıyla 81 (%80,2) , 77 (%76,2) , 74 (%73,2) , 72 (%71,2) ve 75 (%74,2) olarak bulundu .Enjeksiyon sonrası 3. ve 6. ayda 8, 12. ayda 5, 18. ayda 7 ve 24. ayda ise 3 gözde SMK'da değişim gözlenmedi . Grafik 6'da olguların aylara göre sıvı değişimleri izlenmektedir .

Enjeksiyon öncesi 101 gözün 100' ünde OKT de sıvı saptanırken , tedavi sonrası 3. ayda 50 (%49,5) , 6 ayda 42 (%41,6) , 12 ayda 36 (%35,6) , 18 ayda 34 (%33,7) ve 24. ayda 52 (%51,5) gözde sıvı tamamen geriledi . Tüm kontrollerde , tedavi öncesine göre OKT' de sıvı saptanan göz sayısındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,01$, wilcoxon signed rank test) . En yüksek değerlere 3. ve 24 . aylarda ulaşıldı. Tedavi sonrası kontrollerde 3. ve 24. aylar ile 12 ve 18 . aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$, wilcoxon signed rank test) . 3. ve 24. aylar ile 6. ay arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$, wilcoxon signed rank test) .

Enjeksiyon öncesi intraretinal veya subretinal sıvı saptanan 100 gözün 75'inde sıvının farklı zamanlarda tamamen gerilediği saptandı . Aylara göre değerlendirildiğinde ; 3. ayda 49 , 6. ayda 12 , 12 . ayda 6 , 18. ayda 2 ve 24. ayda ise 6 farklı gözde sıvının tamamen gerilediği görüldü .

Grafik 6 : Olguların aylara göre sıvı değişimleri



Başvuru sırasında 101 gözün 38'inde (%37,6) KNVM ile eş zamanlı olarak PED mevcutken , enjeksiyon sonrası 3. ayda 28 gözde (%27,7) , 6 ve 12. aylarda 26 gözde (%25,7) , 18. ayda 25 gözde (%24,8), 24. ayda ise 22 gözde (%21,8) PED mevcuttu . Tüm kontrollerde tedavi öncesine göre PED'de saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (paired samples t test, $p<0,01$) .

Hasta yaşı ve vizyon değerlendirildiğinde 3. ay dışında tüm kontrollerde negatif bir korelasyon saptadık. 6. ay için -0,219'luk, 12. ay için -0,236 'lık , 18 . ay için -0,230'luk ve 24. aylar için -0,287'lik bir korelasyon katsayısı elde edildi (6-12 ve 18 aylar için $p< 0,05$ iken 24 . ay için $p<0,01$) . 3. ay baz alındığında yaş ve vizyon arasında yine zayıf bir negatif korelasyon saptandı fakat bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı değildi (korelasyon katsayısı = -0,176, $p= 0,07$) .

Fundusta hemoraji ve eksüdasyon oranları açısından enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası muayeneler arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$, wilcoxon signed rank test) .

Hiçbir hastamızda endoftalmi, üveit, glokom gibi ciddi bir lokal ve bunun dışında sistemik bir komplikasyona rastlanmadı.

Geçirilmiş katarakt cerrahisi , cinsiyet , sağ-sol göz ayrımının , yapılan toplam ziyaret sayısının ve lezyon lokalizasyonunun vizyon ve makula kalınlığı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$, wilcoxon signed rank test).



5. TARTIŞMA

Dünyada önemli bir toplum sağlık sorunu ve körlük nedeni olan YBMD'nin önlenmesi ve özellikle ciddi görme kaybına yol açan yaş tip YBMD'nin tedavisi için pek çok tedavi yöntemi geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Günümüzde KNVM tedavisi iki temel prensibe dayanmaktadır. PDT ile direkt olarak lezyon tedavisi , anti-VEGF ajanlar ile de anjiojenik siklusun tedavisi hedeflenmektedir. FDA onayı almış PDT, intravitreal pegaptanib , ranibizumab ve aflibercept uygulanmakta olan tedavilerdir. Ayrıca tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de off label olarak bevacizumab tedavisi birçok merkezde uygulanmaktadır.

Kullanılan diğer tedavilerde görme seviyesini korumak ana amaç iken ranibizumab tedavisinde ise olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır (176) .

Eksudatif YBMD tedavisi için ranibizumab hakkında bugüne kadar yapılan en geniş ve önemli çalışmalar ANCHOR, MARINA, PIER, PrONTO ve HARBOR çalışmalarıdır .

MARINA ve ANCHOR çalışmalarında aylık enjeksiyonlar ile en iyi fonksiyonel sonuçlar bildirilmektedir (141,142) . MARINA çalışmasında 12. ayda ortalama görme keskinliğinde 7.2 harf artış görülürken , 24. ay sonunda hastalardaki ortalama görme artışı 6,6 harf olarak tespit edilmiştir. On iki ay sonunda , tedavi edilenlerin % 94.6'sında 15 harften daha az görme kaybı olduğu görülmüştür. Onbeş harften daha fazla görme artışı; hastaların % 33.8'inde sağlanmıştır. İkinci yıl sonunda üç sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %90 olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda üç sıra ve üzeri görme artışı %33 olarak saptanmıştır. MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç EİGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır.

Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal ranibizumabın aylık enjeksiyonları, fotodinamik tedavi (PDT) monoterapisi ile karşılaştırılmış ve 12. ayda ortalama görme keskinliği 11.3 harf artarken , ikinci yılın sonunda ortalama 10.7 harf görme artışı saptanmıştır. 12 aylık takip sonunda üç sıradan daha az kayıp %96,4 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise %40,3 olarak saptanmış ve hem

görmeyen stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden tedavi etkili bulunmuştur. 2. yıl sonunda hastalarda 15 harften daha az görme kaybı görülme oranı % 90 iken , onbeş harf veya daha fazla görme artışı % 41 görülmüştür.

Ancak aylık enjeksiyon hastaların daha sık görülmesini gerektirmekte bu da hem enjeksiyona bağlı komplikasyon oluşma olasılığını artırmakta, hem ekonomik açıdan pahalı olmakta hem de hastanın takip ve tedavilere uyumunu azaltmaktadır. Enjeksiyon sayısını azaltmayı amaçlayan PIER çalışmasında 3 aylık standart yükleme tedavisinin ardından 3 ayda bir enjeksiyon sonuçları incelenmiş ve ilk 3 ayda kazanılan görme fonksiyonunun 1 yıl sonunda korunamaması yeni çalışmaları gündeme getirmiştir (183)

PrONTO çalışmasında ise 3 aylık standart yükleme tedavisinden sonra görme keskinliği OKT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmış ve birinci yıl sonunda ortalama 5,5 enjeksiyon ile gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu , %35'inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır (188). İkinci yıl sonunda gözlerin %97'sinde görme düzeyinin korunduğu , %43'ünde en az 15 harf artış olduğu görülmüştür . İkinci yıl sonunda ortalama 9,9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11,1 harf artış saptanmıştır.

Aylık kontroller yapılarak ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO gibi SUSTAIN çalışmasında da 12 aylık takipte ortalama 5,7 enjeksiyon uygulanmış olup ortalama 3 ayın sonunda EİDGK'de 5,8 harf artış görüldüğü 3 ile 6. ay arasında bu artışın 3,6 harfe kadar düştüğü ve 12. aya kadar sabit kaldığı görülmüştür (187) . Tedavi et uzat çalışmalarının amacı ise makula kuru kalıncaya kadar enjeksiyonlara devam edip takip aralığını uzatmaktır. Hem Pro Re Nata (PRN) hem de tedavi et uzat çalışmalarının amacı enjeksiyon sayısını azaltmaktır. Enjeksiyon sayısını azaltırken kazanılmış fonksiyonel başarının da devam ettirilebilmesi gerekir. Bu amaçla KNV'deki aktivasyonun zamanında yakalanması ve en az sayıda enjeksiyonla en verimli sonucun alınması amaçlanır.

Yine HARBOR çalışmasında da aylık enjeksiyon ve PRN rejimi ayrı ayrı uygulanmış olup , iki yıllık takip sonucunda her iki grupta görme keskinliği açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (192). 12. ayda görme keskinliğindeki ortalama artış 10.1 (0.5 mg aylık) , 8.2 (0.5 mg PRN), 9.2 (2.0 mg aylık), 8.6 (2.0 mg PRN) harf olarak bulunmuştur. Görme keskinliğinde artış ortalama 11.3 (0.5 mg aylık), 7.7 (0.5 mg PRN), 11.2 (2.0 mg aylık), 6.9 (2.0 mg PRN) enjeksiyon ile sağlanmıştır.

Bu çalışmalarda ideal şartlarda ve hiçbir aksama olmadan yapılan tedavilerin sonuçları verilmektedir. Oysa gerçek hayatta, gerek kliniklerin yoğunlukları, gerek hastaların sosyal veya sağlık sorunları nedeniyle tedavilerini aksatmaları, gerekse lezyonların çeşitliliği ve çalışmalara dahil edilmeyen farklı lezyonların da varlığı nedenleriyle sonuçlar çalışmalardan farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamız da bu düşüncemizi doğrular niteliktedir.

ANCHOR, MARINA, PIER, PrONTO VE HARBOR çalışmalarının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla 13, 13, 6, 5.5 ve 11.3 (7.7 PRN) olarak belirtilmiştir . Bizim çalışmamızda ise 12. ay sonunda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı $5,8 \pm 1,6$ (3-10)'di.

Çalışmamızda Pronto çalışmasında olduğu gibi ilk 3 ay boyunca ayda bir enjeksiyon , sonrasında ise görme keskinliği, fundus muayenesi, OKT ve eğer çekilmişse FFA bulgularına göre gerektiğinde ek tedavi uyguladık. Yapılan kontrollerde 3. ay sonunda 11,3 harf , 12. ay sonunda ortalama 8,9 harf , 24. ay sonunda ise 8,3 harf artışı olduğunu saptadık . Bu sonuçlara bakıldığında en yüksek görme seviyesine 3. ay ulaşıldığı ve daha sonrasında hafif bir azalma ile beraber 2. yıl sonuna kadar stabil kaldığı görülmüştür. Elde edilen sonuçların MARINA , ANCHOR , PrONTO , SUSTAIN ve HARBOR çalışmaları ile paralel olduğunu görmekteyiz . 1. yıl sonunda hastaların %24,7'sinde , 2. yıl sonunda ise %23,7'sinde 3 sıra ve üzeri artış saptandı. En az 1 sıra görme artışı saptanan göz oranı ilk yıl için %65,3 , ikinci yıl için %61,3'tü. Tedavi öncesine göre birinci yıl sonunda hastaların %82,1'inde , ikinci yıl sonunda %86,1'inde görme düzeyi aynı ya da daha yüksekti. Bununla beraber 1. yıl sonunda hastaların %87,1'inde , 2. yıl sonunda ise %90'inde görme stabilizasyonu sağlanmıştı. Görme artışı ve stabilizasyonu göz önüne alındığında çalışmamız yukardaki faz 3 çalışmalarından çok az bir miktar geride kalmıştır. Bunun nedeni , çalışmamıza daha geniş görme düzeyi aralığındaki hastaların dahil olması, iki yıldan daha fazla takip edilen hastaların da çalışmamızda bulunması ve retrospektif bir çalışma olması dolayısıyla hasta kontrol ve takibinde prospektif çalışmalardan daha geride kalmamızla açıklanabilir. Yani rutin klinik uygulamada çeşitli nedenlere bağlı (hastanın takiplere gelmemesi, uyumsuz olması, sosyoekonomik v.b.) yetersiz tedavi söz konusudur. Tüm bunlar gerçek hayattaki uygulamaların prospektif kontrollü çalışmalar gibi olamayacağının bir çeşit ifadesidir.

Çok merkezli 513 hastanın 12 aylık sonuçlarının değerlendirildiği faz 3 bir çalışma olan SUSTAIN çalışmasında MMK'da 3. ayda tedavi öncesine göre 101,1

μm azalma 12. ayda ise 91,5 μm azalma olduğu bildirilmiştir (187) . Benzer şekilde çok merkezli faz 3 bir çalışma olan EXCİTE çalışmasında ise 12. ay sonunda başlangıç değerine göre 0,3 mg ranibizumab ile 96,0 μm , 0,5 mg ranibizumab ile 105,6 μm ve heray uygulanan 0,3 mg ranibizumab ile de 105,3 μm azalma tespit edilmiştir (186). Aslankara ve ark. (213) tedavi öncesinde foveal kalınlığı ortalama $399,1\pm119,2 \mu\text{m}$, tedavi sonunda ise $335,1\pm125,7 \mu\text{m}$ bulmuş ve tedavi öncesine göre 64 μm azalma saptandığı rapor edilmiştir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavi ncesi OKT’de saptanan ortalama SMK’yı $437,990\pm164,784 \mu\text{m}$ bulurken , tedavi sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki SMK sırasıyla $348,059\pm138,473 \mu\text{m}$, $350,722\pm145,051 \mu\text{m}$, $349,247\pm139,790 \mu\text{m}$, $361,247\pm147,171 \mu\text{m}$, $344,138\pm146,309 \mu\text{m}$ olarak bulduk ($p<0,01$, wilcoxon signed rank test) . En düşük SMK değerini 24. ayda elde ettik . Tüm kontrollerde SMK’ daki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat kontrol muayenelerindeki ortalama SMK’ lar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ülkemizde de yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumab kullanımı ile ilgi çeşitli araştırmalar yapılmıştır (213-217) . Aslankara ve ark. (213) yaptığı geriye dönük bir çalışmada ortalama 9.6 aylık takip süresi sonrası, hastalara ortalama 3.6 enjeksiyon uygulanmış ve EİDGK’de 1.1 LogMAR’lık artış olduğu bildirilmiştir. nl ve ark. (214) yaş tip YBMD tedavisinde intravitral ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirdikleri geriye dönük çalışmalarında ortalama 8.2 aylık takip süresi sonunda, ortalama enjeksiyon sayısını 3.3 olarak, görme keskinliğindeki artışı da ortalama 9 harf olarak bildirmişlerdir. Kılıç ve ark. (215) ortalama 10 ay takip süresine sahip, ileriye dönük çalışmalarında ortalama 3.7 enjeksiyon sayısıyla, ortalama 2 LogMAR sırası görme artışı bildirmişlerdir. şengül ve ark. (216) en az bir yıl takip süresine sahip yaş tip YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, enjeksiyon öncesi ortalama 45.9 harf olan ortalama görme keskinliğinin 12. ayda 11.7 harf artarak 57.6 harf olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada tedavi öncesi ortalama SMK’nın 496 mikron olduğu ve 12. ayda ortalama 292 mikrona gerilediği bildirilmiştir. Turgut ve ark. (217) 6 aylık takip süresi olan 33 hastalık yaş tip YBMD serilerinde; intravitreal ranibizumab tedavisi ncesi 1.27 LogMAR olan görme keskinliğinin 3. ayda 1.07 LogMAR’a ve 6. ayda 1.04 LogMAR’a çıktığını bildirmişlerdir. zkaya ve ark. (218) yaptığı bir diğer çalışmada ise tedavi öncesi ortalama EİDGK sırasıyla; 0.90 ± 0.51 LogMAR iken , 12 . ayda 0.73 ± 0.46 ve 24. ayda 0.75 ± 0.49 LogMAR olarak

bulunmuş . Tedavi öncesi, 12. ay ve 24. aydaki ortalama SMK sırasıyla; 331 ± 98 , 259 ± 66 mikron ($p < 0.0001$) ve 262 ± 70 mikron idi . On ikinci aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 5.3 , 24. aydaki ortalama enjeksiyon sayısı 8.0 idi. Biz çalışmamızda yukardaki çalışmalarla benzer olarak ; ortalama 5,8 enjeksiyon sayısı ile 12. ayda görme keskinliğinde ortalama 8,9 harflik bir artış elde ettik . İkinci yıl sonunda ise ortalama 10,1 enjeksiyon ile 8,3 harf artışı saptadık . Tedavi öncesi OKT’de saptanan ortalama SMK 1. yıl için $437,990 \text{ um}$ bulurken tedavi sonrası 12. aydaki $349,247 \pm 139,790 \text{ um}$, ikinci yıl sonunda ise $344,138 \pm 146,309 \text{ um}$ olarak bulundu.

Rauch ve ark. (219) çalışmalarında yaş tip YBMD hasta gözlerini üç grup şeklinde sınıflamış. Grup 1’deki gözlerde; göz semptomu ile tedavi başlangıcı arasındaki süre < 1 ay, grup 2’deki gözlerde; semptom ile tedavi arasındaki süre 1- 6 ay ve grup 3’deki gözlerde semptom ile tedavi arasındaki süre > 6 ay idi. Grup 1’deki gözlerde tedavi öncesi (Snellen eşeli, ortalama 0.4) ile tedavi sonrası görme keskinliği (Snellen eşeli, ortalama 0.49) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş iken, grup 2 (Snellen eşeli, tedavi öncesi ortalama 0.31, tedavi sonrası ortalama 0.38) ve grup 3’deki gözlerde görme keskinliği (Snellen eşeli, tedavi öncesi ortalama 0.09, tedavi sonrası ortalama 0.16) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Santral retina kalınlığı değerlendirmesinde grup 1 ve grup 2’deki gözlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş iken, grup 3’deki gözlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Koçak ve ark.’nın (220) yaptığı başka bir çalışmada hastalık semptomlarının başlangıcı ile tedavi arasındaki geçen sürenin 1 ay ya da daha az olan gözlerde görme artışı ortalama 8.1 harf kazanım sağlanmış iken, semptom başlangıcı ile tedavi uygulaması arasındaki geçen sürenin 1 aydan fazla olan gözlerde ortalama 1.2 harf artışı kazanımı sağlanabilmiştir.

Bizim çalışmamızda olguların ilk muayeneleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen ortalama süre 24,6 gündü. 15 günden önce enjeksiyon yapılan 48 gözün başvuru sırasındaki ortalama EİDGK $0,36 \pm 0,25$ bulurken enjeksiyon sonrası 12 ve 24 . aylarda sırasıyla $0,53 \pm 0,32$ ve $0,52 \pm 0,30$ olarak bulundu. 15 günden daha sonra enjeksiyon yapılan 53 gözün görme keskinliklerine bakıldığı zaman başvuru ortalama EİDGK $0,29 \pm 0,24$ bulunurken enjeksiyon sonrası ortalama görme keskinlikleri 12 ve 24. ay için sırasıyla $0,41 \pm 0,23$ ve $0,40 \pm 0,24$ bulundu . Görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0,01$). İki grup kıyaslandığı zaman 15

günden önce tedavi alan gözlerde görme keskinliğindeki artışın diğer gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür . Enjeksiyon süresi ve görme keskinlikleri arasındaki korelasyon değerlendirildiği zaman literatür ile uyumlu olarak iki parametre arasında bir korelasyon saptandı. (Çalışmamızda 12, 18 ve 24 . aylarda zayıf bir negatif korelasyon saptanmakla beraber , bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) . Fakat 3. ve 6. aylar değerlendirildiğinde ise 3. ay için % 22,5 'lik ($p=0,023$) , 6. ay için % 21,4'lük ($p=0,03$) bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır .)

Karaca ve ark.'nın (221) yaş tip YBMD'de ranibizumabın etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarında ETDRS eşeli ile ölçülen EDİGK enjeksiyon öncesi ortalama 46.8 harf iken tedavi sonrası 3.ayda bu değer 52.7 harf, 6. ayda 53.3 harf ve 1 yıl sonunda 55.5 harf olarak ölçülmüştür. 12. Ayda ETDRS eşeli ile ortalama 8.7 harflik bir artış sağlanırken görme keskinliğindeki bu değişimin özellikle ilk 3 ayda görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda görme keskinliği ETDRS ile alındığında tedavi öncesi hastalar ortalama $59 \pm 15,8$ harf okurken tedavi sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. aylardaki kontrollerde sırasıyla $70,3 \pm 15,9$, $68,5 \pm 14,5$, $67,9 \pm 14,3$, $67,9 \pm 13,9$, $67,3 \pm 16,9$ harf okumaktaydı. Tüm kontrollerde okunabilen harf sayısında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı . En yüksek görme keskinliği artışı benzer olarak 3. ayda elde edildi . 3. ay sonrası kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edilmedi.

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görsel prognoz için en önemli belirleyicilerin başlangıç EİDGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır (222). Çalışmada, 12. ayda 0.5 mg aylık ranibizumab uygulaması ile ortalama 7.2 harf artışı olduğu saptanmış ve 12. ayda %95 oranında stabilizasyon , 24. ay sonunda hastalardaki ortalama görme artışı 6,6 harf ve %90 oranında stabilizasyon ya da görme artışı sağlanmıştı. MARINA çalışmasının alt grup analiz verilerine göre, başlangıç görme keskinliği daha iyi olan gözlerin tedaviden daha fazla yararlandığı vurgulanmıştır. Çalışmamızın sonuçları MARINA çalışmasının alt grup hasta analizini destekler nitelikte görme düzeyi iyi olan (başvuru vizyonu $> 0,2$) hastalarda 12. ayda %79,6 , 24. ayda %83,3 oranında stabilizasyon ya da görme artışı saptanmıştır. Başka bir çalışmada bazal görme keskinliği durumuna göre hastalar değerlendirilmiştir . Buna göre bazal görme düzeyi düşük olan hastaların , yüksek olanlara oranla daha fazla harf artışı kazandığı saptanmış . Bununla beraber görme seviyesi yüksek olan grupta ise harf kazanımı düşük olmasına karşın görme

stabilizasyonu oranı çok yüksek bulunmuştur. Munk ve ark.'nın (223) 65 gözde yaptığı, semptom ve tedavi başlangıcı arasındaki sürenin ortalama 19 ± 3 (2-108) gün olduğu çalışmalarında gözler; tip I (gizli KNV) ve tip II (klasik KNV) olarak sınıflandırılmıştır. Semptom ve tedavi başlangıcı arasındaki geçen süre tip I gözlerde 21.6 ± 4.4 (1-108) gün, tip II gözlerde 15.6 ± 2.7 (4-52) gün olarak saptanmış. Tedavi öncesi, tip I gözlerde EİDGK 62.4 ± 12.6 harf (ETDRS eşeli), tip II gözlerde 60 ± 16.6 harf olarak saptanmış ($p=0.3$). Bir yılın sonunda, tip I gözlerde EİDGK 64.5 ± 13.1 harf, tip II gözlerde 62.8 ± 16.7 harf olarak saptanmış ($p=0.4$). İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken , hastaların semptomların başlaması ve tedavi başlangıcı arasındaki sürede, üç aylık (yükleme dozu) ve bir yıllık (ilave tedavi) anti-VEGF tedavisinden sonra görme artışı diğer çalışmalar ile paralel olarak , bazal görme düzeyi düşük olan hastaların , yüksek olanlara oranla daha fazla harf artışı kazandığı saptanmış.

Literatürde, kötü başlangıçlı görme keskinliğine sahip yaş tip-YBMD hastaların değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlı sayıdadır. Ülkemizde, Şengül ve ark. (224) 20/40-20/400 görme keskinliğine sahip YBMD hastalarının değerlendirildiği çalışmalarında, 3. ayda 1 sıra ve üzerinde görme artışı gözlerin %48'inde, %47 gözde görme keskinliğinde herhangi bir değişim göstermediği ve tüm gözlerin %5'inde en az 1 sıra azalma olduğu saptanmıştır. En fazla görme artışının 1. ayda olduğu tespit edilmiştir. Kılıç ve ark. (215) 1.3 LogMAR dan daha iyi görme keskinliğine sahip hastalarda yaptıkları çalışmalarında, tedavi öncesi median görme keskinliği 0.82 LogMAR iken, tedavi sonrası görme keskinliği 0.62 LogMAR saptamışlardır. Galbinur ve ark. (225) daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış, kötü başlangıçlı görme keskinliğine sahip yaş tip-YBMD hastalarının bevacizumab tedavisi (ortalama 2.6 enjeksiyon) ile yapılan çalışmalarında, en iyi görme keskinlikleri ETDRS eşeline göre 0.1 ve altında olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 1.85 LogMAR iken, son muayenede ortalama görme keskinliği 1.52 LogMAR olarak saptanmıştır. Son muayenede, ETDRS eşeline göre en az 1 sıra artış %57 gözde ve en az 3 sıra artış %43 gözde sağlayabilmişlerdir. Tüm gözlerin %23'ünde stabil seyir ve %20 gözde ise görmede azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda başvuru görme keskinlikleri 0, 2 ve altında olan 47 gözün tedavi öncesi saptanan ortalama EİDGK $0,11 \pm 0,06$ bulunurken , tedavi sonrası 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. ay için sırasıyla $0,28 \pm 0,15$, $0,29 \pm 0,16$, $0,26 \pm 0,17$, $0,27 \pm 0,17$, $0,26 \pm$

0,15 olarak bulundu .Elde edilen sonuçlar literatür ile uyumlu olup , tüm kontrollerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Dünya genelinde yapılan gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında Supervielle ve ark.'nın (222) ortalama 24 aylık takip üresinde , 179 hastanın 220 gözünü inceledikleri çalışmalarında , hastaların %68,1'inde görmede stabilizasyon , %21,7'sinde 3 sıradan fazla artış ve %31,9'unda ise 3 sıradan fazla azalma saptanmış. Santral makula kalınlığı tedavi öncesi 380,6 um iken tedavi sonrası 295,6 um olarak bulunmuş. Hastalara tanı konulduktan sonra tedavi için geçen ortalama süre 20,3 gün olarak belirtilmiş. Bir diğer çalışmada Muether ve ark. (226) 89 hastanın ortalama 12 aylık takiplerini incelemişler . PRN tedavi protokolü uygulanan çalışmada , tanı ve tedavi arasında ortalama 23,5 günlük bir gecikme olduğunu saptamışlar ve vizyon düşüklüğünün sebebini bu gecikmeye bağlamışlar. Bir diğer gerçek yaşam çalışması olan LUMIERE çalışmasında da vizyon kazanımı için en önemli faktörün tedaviye erken başlamak olduğu belirtilmiş (227). Bu çalışmada hastaların yarısından fazlası tanı ve tedavi arasında 8 günden fazla bir gecikme yaşamışlar. Tedaviye erken başlayan grupta vizyon kazanımı 12 ay süresince korunabilmiş. Dünya genelinde birçok ülkenin verilerinin toplanmasıyla oluşturulan AURA çalışmasında 2227 göz çalışmaya dahil edilmiş olup ilk yıl sonunda 1695 ve ikinci yıl sonunda 1184 hasta düzenli olarak takiplerine gelmiş (228). Tedavi öncesi ortalama EİDGK 55,4 harf iken , birinci yıl sonunda 57,3 harf ve ikinci yıl sonunda 55,4 harf saptanmış. Birinci yıl sonunda enjeksiyon sayısı 7 ve üzeri , 5-7 ve 5'in altında olan gruplar sırasıyla 4,7 harf , 2,9 harf ve 1,7 harf artışı sağlamışlar. İkinci yıl sonunda ise enjeksiyon sayısı 14 ve üzeri, 10-14 arasında ve 10'un altında olanlar sırası ile 7,5 harf , 1,5 harf ve 0,00 harf artışı sağlamışlar. Yine yapılan ortalama enjeksiyon sayısı aynı sıra ile birinci yıl için 9,5 / 6,2 / 3,5 saptanmışken , ikinci yıl için bu değerler 18,5 /12,4 / 6,2 olarak saptanmış.Çalışma sonucunda vizyon kazanımı ile ziyaret sayısı, çekilen OKT ve yapılan enjeksiyon sayısı arasında pozitif bir korelasyon saptanmış . İngiltere'de 13 merkezden verilerin toplanarak derlendiği başka bir çalışmada 410 gözün 2 yıllık takipleri geriye dönük olarak incelenmiş (229) .Ortalama EİDGK ilk yıl için 6 , ikinci yıl için 4,1 harf artış göstermiş. Ortalama ziyaret sayısı 2 yıl sonunda 18,4 olarak bulunmuş. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk yıl için 5,8 , ikinci yıl için 3,2 olarak bulunmuş. Hastaların % 86,6 'sı ilk 3 aylık yükleme tedavisini eksiksiz biçimde devam ettirmişler ve bu hastalar diğerlerine oranla daha yüksek vizyon artışı sağlamışlar. Yine bir diğer gerçek yaşam çalışmasında LUEUR

çalışmasında 517 hastanın 592 gözünün ilk 2 yıllık verileri geriye dönük olarak incelenmiş (230) . Ortalama enjeksiyon sayısı 5,1 olarak bulunmuş ve enjeksiyon sayısının süre ilerledikçe azalma eğiliminde olduğu vurgulanmış. Tedavi öncesine oranla 6. ve 12. ayda vizyon değerleri stabil kalırken , 24 . ay sonunda ortalama EİDGK’de 2 harf azalma saptanmış.Bununla beraber hastaların %75,8’inde 24. ay sonunda görmede stabilizasyon sağlanabilmiş (15 ve altında harf kaybı) .

Bizim çalışmamızın sonuçları , literatürdeki gerçek yaşam çalışmaları baz alındığında daha yüz güldürücü gözükmektedir. Çalışmamızın ortalama kontrol sayısı ilk yıl için $8,4 \pm 1,12$ (7-12), ikinci yıl içinse $6,6 \pm 1,33$ (4-12) aydı. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk yıl $5,8 \pm 1,6$ (3-10) , ikinci yıl $4,2 \pm 2,2$ (0-9) olarak bulundu 1. yıl sonunda hastaların %24,7’sinde , 2. yıl sonunda ise %23,7’sinde 3 sıra ve üzeri artış saptandı. En az 1 sıra görme artışı saptanan göz oranı ilk yıl için %65,3 , ikinci yıl için %61,3’tü. Bununla beraber 1. yıl sonunda hastaların %87,1’inde , 2. yıl sonunda ise %90’inde görme düzeyi tedavi öncesine oranla aynı veya daha yüksekti. Tedavi öncesi OKT’de saptanan ortalama SMK 1. yıl için 437,990 um bulurken , ikinci yıl sonunda ise $344,138 \pm 146,309$ um olarak bulundu. Olguların ilk muayeneleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen süre $24,6 \pm 25,2$ (0-150) gündü . Olguların tanı tarihleri ile ilk enjeksiyonları arasında geçen ortalama süre $16,8 \pm 19,9$ (0-142) gündü. Enjeksiyon süresi ve görme keskinlikleri arasındaki korelasyon değerlendirildiği zaman literatür ile uyumlu olarak iki parametre arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda 12, 18 ve 24 . aylarda zayıf bir negatif korelasyon saptanmakla beraber , bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) . Fakat 3. ve 6. aylar değerlendirildiğinde ise 3. ay için % 22,5 ’lik ($p=0,023$) , 6. ay için % 21,4’lük ($p=0,03$) bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır . Hasta yaşı ve vizyon değerlendirildiğinde 3. ay dışında tüm kontrollerde negatif bir korelasyon saptadık. 6. ay için -0,219’luk, 12. ay için -0,236 ‘lık , 18 . ay için -0,230’luk ve 24. aylar için - 0,287’lik bir korelasyon katsayısı elde edildi (6-12 ve 18 aylar için $p < 0,05$ iken 24 . ay için $p < 0,01$) . 3. ay baz alındığında yaş ve vizyon arasında yine zayıf bir negatif korelasyon saptandı fakat bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı değildi (korelasyon katsayısı = -0,176, $p= 0,07$) .

Hiçbir hastamızda endoftalmi, üveit, glokom gibi ciddi bir lokal ve bunun dışında sistemik bir komplikasyona rastlanmadı.Bunu da enjeksiyonların ameliyathanede steril koşullar altında yapılmasına bağlamaktayız.

Sonuç olarak baktığımızda elde ettiğimiz veriler diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. PRN tedavi rejimi anatomik ve fonksiyonel olarak YBMD hastalarında başarı sağlamaktadır. 2 yıllık takip sonunda aylık enjeksiyonu baz alan FAZ 3 çalışmalara oranla görme stabilizasyonu ve 3 sıra ve üzeri vizyon kazanım oranında çalışmamız çok az da olsa geride kalmıştır. Bununla birlikte PRN tedavi rejimini baz alan çalışmalar ile kıyaslarsak elde ettiğimiz sonuçlar oldukça iyi düzeyde bulunmaktadır. PRN tedavi rejiminin aylık enjeksiyona oranla daha az maliyeli olması, hem hasta açısından tedaviye uyumu arttırmakta hem de enjeksiyondan oluşabilecek sistemik ve topikal yan etki potansiyelini azaltmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. İntravitreal ranibizumab tedavisi yaş tip YBMD tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuştur.
2. Tedavi sonrası tüm kontrollerde EİDGK 'de istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır.
3. Tedavi sonrası tüm kontrollerde SMK 'da istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmıştır.
4. Enjeksiyonların ameliyathanede steril koşullar altında yapılması gelişebilecek komplikasyon oranlarını olumlu şekilde etkilemektedir.
5. İntravitreal ranibizumab uygulamasının GİB üzerine bir etkisi saptanmamıştır.
6. En yüksek görme keskinliğine 3 . ay sonunda ulaşılırken , en düşük SMK 'ya 24 . ay sonunda ulaşılmıştır.
7. OKT parametrelerinin iyileşmesi ile EİDGK'de artmanın paralel olmakta ancak; OKT'deki iyileşme her zaman EİDGK artması ile sonuçlanmamaktadır.
8. Başvuru ve ilk enjeksiyon arasındaki geçen ortalama süre ile EİDGK arasında 3 ve 6 aylarda negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bunun dışındaki aylarda saptanan korelasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
9. Sonuç olarak intravitreal ranibizumab tedavisinin görme keskinliğinin korunmasını sağlayan güvenli bir tedavi olduğu saptanmıştır. Aylık uygulama rejimine oranla , PRN tedavi rejimi uygulanması maliyet bakımından daha yararlı olacaktır. PRN tedavi rejimi , her ay uygulanan enjeksiyona göre ilaca ve enjeksiyona bağlı yan etkileri azaltacağı gibi hastanın da tedaviye olan uyumunu arttıracaktır. Böylece gerekli takip aralığı sağlanmış olacak ve hastalığın aktif hale gelmesi engellenerek daha iyi sonuçlara ulaşmak mümkün olabilecektir.
10. YBMD hastalarında en uygun takip ve tedavi aralığının ne olacağı hala tam olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili daha geniş ve daha uzun takip süreli araştırmalara gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*. 2011;118:2203-2211.
2. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114:1157-1163.
3. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
4. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 2006;78:852-864.
5. Francis PJ, George S, Schultz DW, et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*. 2007;63:212-218.
6. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:311-317.
7. Sui GY, Liu GC, Liu GY, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:389-394.
8. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:209-218.
9. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1191-1199.
10. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1728-1737.
11. Guymer RH, Chong EW. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust*.

2006;184:455-458.

12. Robman L, Vu H, Hodge A, et al. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:720-726.
13. Chong EW, Robman LD, Simpson JA, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:674-680.
14. Parekh N, Volland RP, Moeller SM, et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1483-1493.
15. Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, Singh BB, Ghribi O. Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. *BMC Ophthalmol*. 2011;11:22.
16. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013;120:1020-1080.
17. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:995-1001.
18. Delcourt C, Carriere I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1341-1344.
19. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005-2015.
20. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:785-792.
21. Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: the SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:204-211.
22. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*. 2006;61:157-165.

23. Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2010;16:2412-2424.
24. Momeni-Moghaddam H, Kundart J, Ehsani M, Abdeh-Kykha A. Body mass index and binocular vision skills. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26:331-334.
25. Ulas F, Balbaba M, Ozmen S, Celebi S, Dogan U. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2013;33:485-491.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436.
27. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102:371–81.
28. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7–21.
29. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450–60.
30. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24: 335–610.
31. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933–43.
32. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412–7.
33. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY. Features of agerelated maculopathy in a black population: The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 728-35
34. Leske MC, Wu SY, Hyman L, et al. Four-year incidence of macular changes in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2004;111:706–11.

35. Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, et al. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado–Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:242–50.
36. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288–97.
37. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921–7.
38. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199–206.
39. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 1646–51.
40. Edwards AO, Ritter 3rd R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
41. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308: 419–21.
42. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102: 7227–32.
43. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–9.
44. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458–62.
45. Maller J, George S, Purcell S, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:10559.
46. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553–61.
47. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007;39:1200–1.

48. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009;17: 100–4.
49. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case–Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–8.
50. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report no. 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224–32.
51. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102:371–81.
52. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102:371–81.
53. Cho E, Hankinson SE, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:681–8.
54. Hyman L, Schachat AP, He Q, et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351–8.
55. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
56. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113:2020-2025.
57. Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1993;100:1009-1013
58. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*. 2009;116:297-303.
59. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:404–9.

60. Mariotti SP, Pascolini D. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-618.
61. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. Incidence of visual impairment over a 20-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:1210-1219.
62. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):92-98.
63. Weiner DE, Tighiouart H, Reynolds R, Seddon JM. Kidney function, albuminuria and age-related macular degeneration in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3159-3165.
64. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2006;113:29-35.
65. Jarrett SG1, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):399-417.
66. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 668-81.
67. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Inv Ophthalm Vis Sci*. 2007;48(3):968-977.
68. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies; the 1992 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology*. 1993;100:1519-1535.
69. Curcio C, Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:329-339
70. Abdelsalam A, Zarbin MA. Review of drusen pathogenesis, natural history and laser photocoagulation- induced regression in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1999;44(1):1-29.
71. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Oron FG, Mulder PG, de Jong PT. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration: a statistical analysis. *Ophthalmology*. 1992;99:278-286.

72. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Inv Ophthalm Vis Sci.* 2007;48(3):968-977.
73. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570-1574.
74. Green RW. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;5:27.
75. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachments in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:224–30.
76. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):496-503.
77. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(4):464-472.
78. Tomita M, Yamada H, Adachi Y, Cui Y, Yamada E, Higuchi A. Choroidal neovascularization is provided by bone marrow cells. *Stem Cells.* 2004;22(1):21-26.
79. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, et al. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina.* 2009; 29: 732–739.
80. Hikichi, T., Higuchi, M., Matsushita, T., Kosaka, S., Matsushita, R., Takami, K., ... & Shioya, S. (2013). Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 97(5), 617-621.
81. 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;109:1242–57.
82. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375–413.
83. Taylor HR, West S, Munoz B, et al. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992;110:99–104.
84. Wood WJ, Smith TR. Senile disciform macular degeneration complicated by massive hemorrhagic retinal detachment and angle closure glaucoma. *Retina* 1983;3:296–303.

85. el Baba F, Jarrett WH II, Harbin IS, et al. Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:1281–592.
86. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a random-ized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220–31.
87. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no. 11. *Ophthalmology* 2004;111:1967–80.
88. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of juxtafo-veal choroidal neovascularization: 5-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;111:500–9.
89. De Jong PTVM, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder. The European Eye Study. *Ophthalmology* 2012; in press.
90. Cantrill HL, Ramsay RC, Knoblock WH. Rips in the pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1074–9.
91. Decker WL, Sanborn GF, Ridley M, et al. Retinal pigment epithelial tears. *Ophthalmology* 1983;90:507–12.
92. Green SN, Yarian D. Acute tears of the retinal pigment epithelium. *Retina* 1983;3:16–20.
93. Hoskin A, Bird AC, Sehow K. Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1981;65:417–22.
94. Yeo JH, Marcus S, Murphy RP. Retinal pigment epithelial tears: patterns and prognosis. *Ophthalmology* 1988;95:813.
95. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease and treatment, 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.
96. Grossniklaus HE, Green WR, for the Submacular Surgery Trials Research Group. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically-excised choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1998;116:745–9.
97. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Histopathological and ultrastructural features of surgically-excised subfoveal choroidal neovascularization and associated tissue. SST report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005;123:914–21.
98. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease and treatment, 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.

99. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):295-317.
100. Nowak, J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol rep*, 58(3), 353-363.
101. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 354-362.
102. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-39
103. Spaide R. Etiology of late age-related macular disease. In age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, eds.. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006. p23-39.
104. Paulikhoﬀ D, Spital G, Rademacher M et al. A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1353-8
105. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina.* 2010;30:1441-1454.
106. Leuschen JN, Schuman SG, Winter KP, et al. Spectral-domain optical coherence tomography characteristics of intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(1):140-150.
107. Schuman S, Koreishi A, Farsiu S, et al. Photoreceptor layer thinning over drusen in eyes with age-related macular degeneration imaged in vivo with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116:488-496.
108. Bearely S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1762-1769.
109. Hughes EH, Khan J, Patel N, et al. In vivo demonstration of the anatomic differences between classic and occult choroidal neovascularization using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:344-346.

110. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):644-652.
111. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(5):541-551.
112. Truong SN, Alam S, Zawadzki RJ, et al. High resolution Fourier-domain optical coherence tomography of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2007;27:915-925.
113. Do DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:244-247.
114. Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology*. 2012;119:771-778.
115. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:912-918.
116. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:694-701.
117. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21:416-434.
118. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-1345.
119. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):541-560.
120. Shah AR, Del Priore LV. Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1901-1907.
121. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2011;26:225-233

122. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:227-243.
123. Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:638-642.
124. Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina.* 2002;22:557-568.
125. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:745-751.e1.
126. Reichel E, Pollock DA, Duker JS, Puliafito CA. Indocyanine green angiography for recurrent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1995;26(6):513-518.
127. Rudolf M, Vogt SD, Curcio CA, et al. Histologic basis of variations in retinal pigment epithelium autofluorescence in eyes with geographic atrophy. *Ophthalmology.* 2013;120:821-828.
128. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology.* 2008;115:342-346.
129. Chhablani J, Kozak IR, Mojana F, et al. Fundus autofluorescence not predictive of treatment response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2012;32:1465-1470.
130. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1200-1209.
131. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004004. (143)
132. Dugel PU, Bebhuk JD, Nau J, et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). *Ophthalmology.* 2013;120:317-327.
133. Dugel PU, Petrarca R, Bennett M, et al. Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related

macular degeneration: MERITAGE study: twelve-month safety and efficacy results. *Ophthalmology*. 2012;119:1425-1431.

134. Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: one year results of two randomized clinical trials- TAP report 1. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-1345.

135. TAP Study Group. Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207.

136. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:448-57.

137. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in Age Related Macular Degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation- Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:541-560.

138. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611.

139. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem*. 1996;271(13):7788-7795.

140. Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*. 2005;169(4):681-691.

141. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.

142. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e55.

143. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548.

144. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 283(9900):1258-1267.
145. Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1966-1967.
146. Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP): the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(6):497-508.
147. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines: Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
148. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005;25(2):111-118.
149. Sassa Y, Hata Y. Antiangiogenic drugs in the management of ocular diseases: focus on antivascular endothelial growth factor. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:275-283.
150. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992-1001.e1006.
151. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-2816.
152. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1508.e1501-e1525.
153. Doggrell SA. Pegaptanib: the first antiangiogenic agent approved for neovascular macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(8):1421-1423.
154. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines: Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
155. Yancopoulos GD. Clinical application of therapies targeting VEGF. *Cell*. 2010;143(1):13-16.
156. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and

leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342.

157. Adding a humanized antibody to vascular endothelial growth factor (Bevacizumab, Avastin) to chemotherapy improves survival in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2003;3(2):85-88.

158. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-1047.

159. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331-335.

160. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(5):495-511.

161. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(4):383-390.

162. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363- 372.e365.

163. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):1-9.

164. Geitzenauer W, Michels S, Prager F, et al. Early effects of systemic and intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(10):822-827.

165. Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [in German]. *Ophthalmologe*. 2006;103(6):463-470.

166. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4569-4578.

167. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement

following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(9):994-998.

168. Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(6):446-454.

169. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(2):215-220.

170. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):510-512.

171. Giansanti F, Virgili G, Bini A, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(2):230-237.

172. Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(4):445-450.

173. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459.

174. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324.e311.

175. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-870.

176. Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Montero J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:1444-9.

177. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1868-1875.

178. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
179. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):850-857.
180. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.
181. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.
182. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-1183.
183. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
184. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):2-13.
185. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):130-139.
186. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839.
187. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-671.
188. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e41.

189. Busbee B. HARBOR 2-year results support individualized dosing in patients with wet age-related macular degeneration. Paper presented at: American Society of Retina Specialists (ASRS) Meeting; August 2013; Toronto, Canada.
190. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
191. Shienbaum G, Flynn HW Jr. Compounding bevacizumab for intravitreal injection: does USP <797> always apply? *Retina*. 2013;33(9):1733-1734.
192. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056.
193. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceed Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(17):11393-11398.
194. Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different antivasculature endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(12):1497-507.
195. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):222-226.
196. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1175-1186.
197. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1157-1158.
198. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):103-113.
199. Stewart MW, Grippon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(4):269-270.
200. Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(4):153-161.

201. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:711-722.
202. Nguyen DH, Luo J, Zhang K, Zhang M. Current therapeutic approaches in neovascular age-related macular degeneration. *Disc Med.* 2013;15(85):343-348.
203. Xu D, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Immunotherapy.* 2013;5(2):121-130.
204. BLA approval. Department of Health and Human Services. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/125387s000ltr.pdf. Published November 18, 2011. Accessed June 17, 2014.
205. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193-201.
206. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-1398.
207. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology.* 2013;120(11):2300-2309.
208. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):266-271.
209. Ehlers JP. The MANTA 1-year results: the anti-VEGF debate continues. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):248-250.
210. American Society of Retina Specialists Preferences and Trends Membership Survey, 2013. <http://www.asrs.org/asrs-community/pat-survey>. Accessed June 17, 2014.
211. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):468-473.
212. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend

regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134-2140.

213. Aslankara H. ,ner HF, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit*. 2010;18:134-8.

214. Ünlü N, Hazırolan D, Acar MA, ve ark. Yaş bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etki eden faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-7.

215. Kılıç M, Yiğit U, Onur İU ve ark. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularımızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2012;20:129-33.

216. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaş bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülerizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-8.

217. Turgut B, Kasar K, Bilir Can N, ve ark. Yaş bağlı maküla dejenerasansında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2012;20:27-30.

218. Özkaya A, Alkın Z ,Garip R, Yeşilkaya C, Yazıcı A , Demirok A . Yaş Tip Yaş Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin 24 Aylık Sonuçları. *Ret-Vit* 2014;22:21-24

219. Rauch R, Weingessel B, Maca SM, et al. Time to first treatment: The significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32:1260-4.

220. Koçak N , Kaya M , Uyar Göğüş M, Öztürk T , Kaynak S. İyi Gören Yaş Bağlı Maküla Dejenerasyonlu Hastalarda Erken Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği. *Ret-Vit* 2014;22:35-39

221. Karaca U, Durukan AH, Erdurm FC ve ark. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:25-9.

222. Supervielle A.C. ,Gozlan J ,Cabasson S ,Boissonnot M ,Manic H ,Leveziel N, Intravitreal Ranibizumab in Daily Clinical Practice for Age-Related Macular Degeneration: Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration in Real Life , *Ophthalmologica* 2015;234:26–32

223.Munk M, Kiss C, Sulzbacher F, et al. Short-term progression of wet AMD and correlation with 1-year treatment results. *Acta Ophthalmol* 2012;90:420-7.

- 224.Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E ve ark. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-8.
- 225.Galbinur T, Averbukh E, Banin E et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age related macular degeneration associated with poor initial visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1351-2.
226. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S: Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 453– 458.
- 227.Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Quer. S, et al: Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013; 33: 474–481.
228. Holz, F. G., Tadayoni, R., Beatty, S., Berger, A., Cereda, M. G., Hykin, P., ... & Kim, K. (2016). Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *British Journal of Ophthalmology*, bjophthalmol-2015.
229. Hykin, P., Chakravarthy, U., Lotery, A., McKibbin, M., Napier, J., & Sivaprasad, S. (2016). a retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 10, 87.
230. Souied, E. H., Cohen, S. Y., Pouvourville, G., Dupeyron, G., Latour, E., Ponthieux, A., & Weber, M. (2015). Treatment of wet age-related macular degeneration by ranibizumab in “real life” in France: treatment behaviours and associated visual outcome. *Acta ophthalmologica*, 93(2), e179-e180.