

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Vuslat GÜRLÜ

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA  
DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL  
RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Şeref KİNYAS**

EDİRNE – 2015

## **TEŐEKKÜR**

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen ve tez çalıŐmamı hazırlama s¼recinde yardımlarıyla yanımda olduklarını yakından hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Vuslat G¼RL¼ ve Prof. Dr. Haluk ESGİN'e; tez çalıŐmamdaki verilerin elde edilmesi s¼recinde emeği geçen baŐta eŐim, ailem ve t¼m mesai arkadaşlarıma teŐekk¼r ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>RETİNA ANATOMİSİ .....</b>	<b>3</b>
<b>YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU .....</b>	<b>5</b>
<b>YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNUN OPTİK KOHERENS     TOMOGRAFİ BULGULARI.....</b>	<b>13</b>
<b>YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ     SEÇENEKLERİ.....</b>	<b>14</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>19</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>41</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>43</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

- ANCHOR** : (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) Predominant Klasik Koroidal Neovaskülerizasyonlu Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde Anti-VEGF Antikor
- EİDGK** : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
- ETDRS** : (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
- FAZ** : Foveal avasküler zon
- FDT** : Fotodinamik tedavi
- FFA** : Fundus flöresein anjiyografi
- İVR** : İntravitreal ranibizumab
- İVTA** : İntravitreal triamsinolon asetonid
- KNV** : Koroid neovaskülerizasyonu
- logMAR** : Logarithm of Minimal Angle of Resolution (Minimum Çözünürlük Açısının Logaritmik Değeri)
- MARINA** : (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age -Related Macular Degeneration) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde Anti-VEGF Antikor Ranibizumabın Minimal Klasik/ Gizli Lezyon Çalışması
- OKT** : Optik koherens tomografi
- PED** : Pigment epitel dekolmanı

- PIER** : (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) Subfoveal Koroidal Neovaskülerizasyona Sekonder Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu Olgularda Faz 3b, Çok Merkezli, Randomize, Çift Maskeli Ranibizumab
- PRN** : Pro Re Nata
- PrONTO** : (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis) Göz İçi Lucentis Tedavili Neovasküler YBMD Hastalarının Prospektif OKT ile Görüntülenmesi
- RPE** : Retina pigment epiteli
- SFK** : Santral foveal kalınlık
- SUSTAIN** : (Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration) Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Esnek Doz Rejimli Ranibizumabın Güvenlik ve Etkinliliği
- VEGF** : Vasküler endotelial büyüme faktörü
- YBMD** : Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 65 yaş üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en yaygın sebebidir. Artan insan ömrü ve çevresel faktörlerin de etkisi sonucunda YBMD insidansında giderek bir artış izlenmekte olup, görülme sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bildirilmiştir ve bu nedenle de önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1,2) .

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun daha sık rastlanan ve yavaş görme kaybına yol açan ‘kuru tip’ ve koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile seyrederek hızlı ve ağır görme kaybı ile sonuçlanan ‘yaş tip’ olmak üzere iki farklı formu mevcuttur. Hastalık genellikle bilateral ve asimetric seyirlidir. Tüm YBMD hastalarının %90’ını kuru tip YBMD, %10’unu ise yaş tip YBMD hastaları oluşturmaktadır olup, YBMD’ye bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğundan yaş tip YBMD sorumludur (3,4).

Kuru tip YBMD tedavisinde etkin bir tedavi yoktur, hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve yaş tipe dönüşünü azaltmak için antioksidan vitaminler ve bazı mineralleri içeren preparatlar önerilmektedir (5). Yaş tip YBMD’de ise hastalığın henüz tam tedavisi yoktur. Ancak son yıllarda hastalığın aktivasyonunu durdurmaya ve görme kaybını önlemeye yönelik en güncel tedavi seçeneği anti-vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Ranibizumab (Lucentis®, Novartis), YBMD’ye sekonder gelişen KNV tedavisinde onay almış, VEGF-A’nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke eden, fare monoklonal antikor fragmanıdır (6). İntravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin yaş tip YBMD'deki etkinliği ve güvenilirliği çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir (7-11).

Biz bu çalışmada; kliniğimizde uyguladığımız takip ve tedavi protokolüyle İVR tedavi yanıtına; başlangıç görme keskinliği düzeyinin ve KNV alt tipinin etkisini değerlendirmeyi ve 12 aylık takip dönemindeki görsel ve anatomik sonuçları sunmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

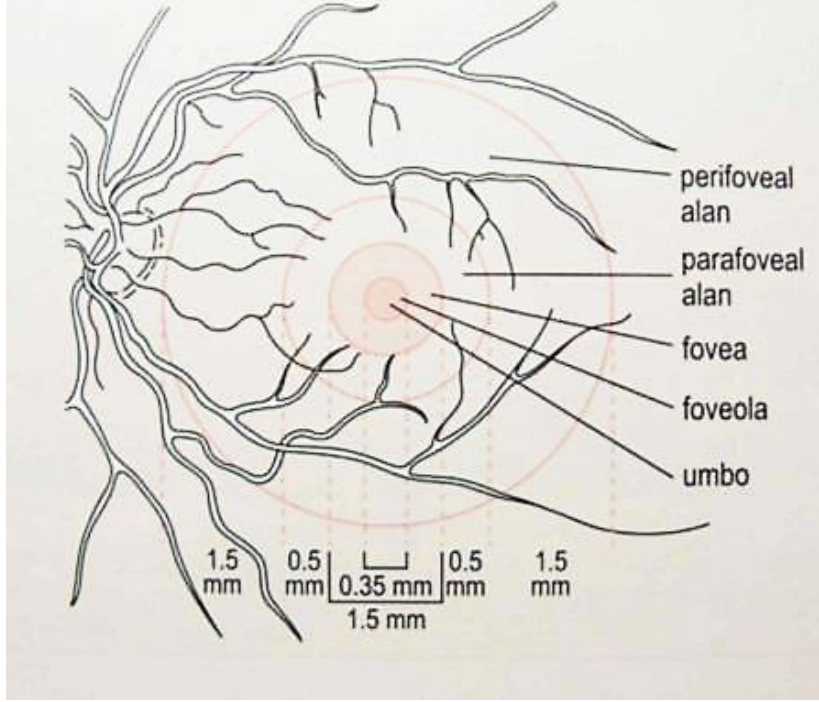
### RETİNA ANATOMİSİ

Retina, dışta retina pigment epiteli (RPE), ite duyuşal retina olmak üzere iki laminer tabakadan oluşan, optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka bölümünü çevreleyen saydam bir dokudur ve embriyolojik olarak nöroektodermden köken almıştır. Işık mikroskobu bulgularına dayanarak retina dıştan içe doğru 10 ayrı kat şeklinde incelenmektedir. Bu katmanlar dıştan içe doğru retina pigment epiteli, koni ve basiller, dış limitan membran, dış nükleer kat (Fotoreseptör nukleusları), dış pleksiform kat, iç nükleer kat, iç pleksiform kat, sinir lifleri katı (Ganglion hücre nükleusları), müller hücre terminal uzantıları ve bazal membrandır (12).

Retina oftalmoskopik olarak ise merkezi retina (arka kutup veya makula), periferik retina (ekvator) ve ora serrata olmak üzere üç bölgeye ayrılır.

### Merkezi Retina veya Arka Kutup (Makula)

Sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösterir ve yaklaşık çapı 5,5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alan alandır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea hep birlikte makulayı meydana getirirler (şekil 1).



**Şekil 1. Makula anatomisi (13)**

**Fovea:** Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveanın kenarı (margo fovea) biyomikroskopik olarak, çapı 1,5 mm (1500 µm) ve kalınlığı 0,55 mm olan iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması olarak görülür (13).

**Foveola:** Daha baskın olarak konilerin yer aldığı 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığındaki fovea çukurluğudur, ganglion hücresi içermez. Foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar (14).

**Parafovea:** Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır. Koni-rod oranı 1:1'dir (15).

**Perifovea:** Makula bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (16).

### **Periferik Retina (Ekvator)**

Perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Burada karanlık adaptasyonunu sağlayan basiller çoğunluktadır. Perifere doğru ora serratayla devam eder.

### **Ora Serrata**

Ora serrata; duyuşal retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştıği, retinanın en periferindeki bölgedir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Retina katlarında çoğunlukla Blessig-Ivanof kistleri vardır (12). Duyusal retina, korpus siliyare epitelinin iç katıyla, pigment epiteli de dış katıyla devam eder. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir (15).

### **YAŞA BAğLI MAKULA DEJENERASYONU**

Yaş bağlı makula dejenerasyonu, makulada fotoreseptör, RPE, Bruch membran ve koriokapillarisin etkilendiği komplike bir dejeneresans olarak ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir. Sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (17). YBMD kuru (nonneovasküler veya atrofik) ve yaş (neovasküler veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılır. Kuru tip olguların % 85-90'ında saptanır ve yavaş ilerleyen kuru YBMD'de ağır görme kaybı olguların % 10-12'sinde ortaya çıkar. Yaş tip ise, tüm YBMD hastalarının % 10-15'inde görülür ancak YBMD'ye bağlı ağır görme kayıplarının % 88'inden sorumludur (17,18).

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre de YBMD bulgulara bağlı olarak çeşitli evrelerde/gruplarda incelenebilir (17):

Grup 1: Drusen yok, bilateral yaygın olmayan küçük drusen

Grup 2: (Erken Evre YBMD) : En az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pigment anomalileri

Grup 3: (Orta Evre YBMD) : En az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi

Grup 4: (İleri Evre YBMD) : En az bir gözde foveayı tutan coğrafik atrofi veya koroid neovaskularizasyonu veya drusenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal drusen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin 20/32'den az olması

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Epidemiyolojisi**

**Prevalans:** YBMD'nin görülme sıklığı yaşla beraber anlamlı olarak artmaktadır. Hastalık genellikle iki taraflı olmakla beraber, iki göz aynı anda ve eşit ağırlıkla tutulmayabilir. Bir gözde KNV varlığında diğer gözde 5 yıl içerisinde KNV gelişme riski % 50-60 civarındadır (19). Diğer gözde KNV gelişme riskini 100  $\mu$ 'dan büyük, birleşik, foveaya yakın yerleşimli ve fokal hiperpigmentasyon içeren druzen, RPE değişikliği ve sistemik hipertansiyon varlığı anlamlı olarak arttırmaktadır (20). Çalışmalara bakıldığında prevalans %1,2-1,7 arasında değişmekle birlikte yaş ilerledikçe artmakta ve 75 yaş üzerinde sıklık %30'ları bulmaktadır (21).

**İnsidans:** YBMD'de yaşla birlikte hastalık insidansı da artmaktadır. Beaver Dam Eye çalışmasında geç YBMD'nin 5 yıllık insidansı tüm yaş gruplarında %0,9, 75 yaş ve üzerinde %5,4, erken YBMD'nin 5 yıllık insidansı ise 43-54 yaşları arasında %3,9, 75 yaş ve üzerinde %22,8 olarak tespit edilmiştir (22).

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri**

**Yaş:** Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 olarak bulunmuştur (14). Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında yaş tip YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası % 0,6 ve % 0,1, 75 yaş ve üzerinde %7,1 ve % 7,4 tespit edilmiştir (21-24).

**Cinsiyet:** Framingham Eye çalışmasında YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğu bulunmuştur (23). Beaver Dam çalışmasında da erken YBMD insidansının 75 yaş üstünde kadınlarda erkeklerden 2,2 kat daha sık olduğu görülmüştür (22).

**İrk:** Erken ve geç YBMD'nin beyazlarda siyah ırka göre daha sık olduğu bildirilmiştir (25).

**İris rengi:** Açık renk irisli kişilerin YBMD gelişimine daha yatkın oldukları düşünülse de Klein ve ark. (26) 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlarda iris renginin YBMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır.

**Kırılma kusuru:** Erken YBMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğuna dair bir çalışma mevcuttur (27).

**Katarakt cerrahisi:** Katarakt cerrahisinin, ileri YBMD ile birlikte görüldüğü ve cerrahinin YBMD progresyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (28). Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, kataraktlı lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

**Sigara:** Günde 25 adet ve üzeri sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere göre YBMD gelişimi için rölatif riskin 2,4 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (29). Sigara kullanımının, trombosit kümelenmesini ve fibrinojen düzeyini artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (30).

**Antioksidanlar ve beslenme:** Antioksidan etkisi mevcut olan karotenoidler, vitamin C, vitamin E ve selenyum, çinko gibi elementlerin YBMD gelişim riskini ve ilerlemesini azalttığı AREDS çalışmasında gösterilmiştir (31).

**Kardiyovasküler faktörler:** İleri YBMD gelişme riskini, karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının 4,5 kat; ana karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir (32). Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (33).

**Hormonal faktörler:** Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (34).

**Genetik faktörler:** Apolipoprotein E geninin YBMD gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır (35). Bunun yanı sıra Klein ve ark. (36) çalışmasında, 1q kromozomunda yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır.

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi**

Retina pigment epitelinin görevlerinden birisi fotoresöptör dış segmentlerinden kaynaklanan artıkların fagositoz yoluyla temizlenmesidir. Yaşla birlikte RPE'nin sindirme kapasitesi oksidatif strese bağlı olarak azalır ve bazal lineer depozit ve bazal laminar depozit adı verilen fotoresöptör kaynaklı yıkım ürünlerinin birikimine sebep olur. Bazal laminar depozit birikimi ve yaşla beraber lipid içeriğinin artması Bruch membranının kalınlığının artmasına, su geçirgenliğinin azalmasına ve besin-atık değişiminin bozulmasına sebep olur. Perokside lipitlerden oluşmuş sitoplazmik yıkım ürünü olan sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla aşırı birikime uğrar ve RPE'nin fagositoz yeteneğini bozarak RPE ve fotoresöptör hücre apoptozunu uyarır (37). Oluşan bu değişikliklerin RPE hücre ölümünü tetiklemesine bağlı olarak fotoresöptör kaybı ve koryokapilaris atrofisi görülür. Bruch membranında gözlenen yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler, membranın immünolojik açıdan aktif bir doku haline gelmesine yol açmakta ve makrofajların, dev hücrelerin, komplemanın ve immün komplekslerin eşlik ettiği düşük dereceli bir inflamasyona sebep olmakta ve büyüme faktörlerini tetiklemektedir (38).

### **Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Koroid Neovaskülarizasyonu**

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün retinadaki ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. VEGF damar endotel hücrelerine özgü, kromozom 6p21 üzerinde yer alan ve 43 KD büyüklüğünde glukoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür. VEGF gen ailesi içinde 7 üye tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörüdür. VEGF-A, anjiyogenezisle en güçlü ilişkisi olan ve hipoksi ile aktive olabilen tek VEGF üyesidir (39).

Retina pigment epiteli, kompleman aktivasyonuna ve oksidatif strese cevap olarak VEGF-A üretir ve salgılar. VEGF sekrete edildikten sonra koryokapillarisdeki reseptörlerine bağlanır. Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lümen formasyonu, komşu kapiller füzyonu ile oluşan yeni damarlarda dolaşım başlar. Ayrıca vasküler permeabilityyi artırarak intraretinal sıvı birikimine neden olur. Bunlardan başka inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olarak inflamasyon ve anjiogenezis döngüsünün devam etmesini sağlar (40). KNV, koriokapillarisden başlayan ve Bruch membranındaki defekler üzerinden RPE altına ve oradan da subretinal mesafeye ilerleyen fibrovasküler dokudan oluşmaktadır. Eğer KNV, RPE altında ise tip I, subretinal alanda ise tip II olarak değerlendirilir. Tip I KNV klinik

olarak gri-yeşil hafif seviyeli lezyon, tip II KNV ise subretinal kabarıklık ve pigmente plak şeklinde görülebilir (41).

### **Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri**

**Kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu:** YBMD'li olguların %85-90'nını kuru tip oluşturmaktadır. Kuru tip YBMD; druzen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi ile karakterizedir.

**Druzen:** Kuru tip YBMD'nin karakteristik bulgusudur. RPE bazal membranı ile Bruch membranı iç kollajen tabakası arasında biriken, küçük sarı-beyaz renkte, kollajen ve RPE hücre birikimlerini içeren hücre dışı eosinofilik meteryallerdir (42). Druzen genellikle arka kutupa yerleşir ve fundus muayenesinde yüzeyden hafifçe kabarık görülür. Druzen her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemeyip normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilmekle birlikte; zamanla beyazlaşabilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya yerinde incelmış retina pigment epiteli veya coğrafik atrofi alanları ortaya çıkabilir (19).

#### **Druzen özellikleri:**

a-Druzen tipi: Genel olarak sert ve yumuşak druzen olmak üzere 2 tipe ayrılır. Sert druzen, iyi sınırlı, sarı-beyaz birikimlerdir. Yumuşak druzen ise sınırları keskin olmayan, birleşmeye eğilimli, yoğunluğu merkezine göre kenarlarda daha az olan yaşa bağlı değişikliklerdir (43).

b-Druzen boyutu: Çapı 63  $\mu\text{m}$ 'den az olanlar küçük druzenlerdir ve genellikle sert druzen olarak düşünülür. Çapı 125  $\mu\text{m}$ 'den fazla olanlar büyük druzenlerdir ve genellikle yumuşak druzen olarak düşünülür. Çapı 63-125  $\mu\text{m}$  arasında olanlar yumuşak veya sert olabilir (43).

c-Druzen floresansı: Sert druzenler, floresein anjiyografide pencere defekti olarak görülür. Yumuşak druzenler, fundus floresein anjiyografide (FFA) erken dönemde hiperfloresans, geç dönemde ise solabilir veya boyanın devam etmesi olarak görülebilir. Hiperfloresan druzen, düşük yağ içerikli hidrofilik yapıya sahip olup, daha sonraları ortaya çıkan KNV'ye yatkınlık sağladığı öne sürülmektedir. Hipofloresan druzen ise yüksek yağ içerikli hidrofobik yapıya sahip olup, geniş ve konfluent halde bulunduğu zaman daha sonraları RPE dekolmanına predispozisyon sağlamaktadır (44).

### **Klinikopatolojik sınıflama:**

1-Küçük, sert druzen: Keskin sınırlı, yuvarlak, sarı-beyaz birikintiler olarak görülürler. Genellikle tek bir sert druzenin büyüklüğü 63  $\mu$ 'nun altındadır. KNV gelişimi için risk oluşturmaları kabul edilmektedir (45).

2-Sert druzen kümeleri (yalancı yumuşak druzen): Sert druzen birikimlerinin sıkı bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan ve yumuşak druzeni andıran lezyonlardan ibarettir. FFA ve indosiyanın yeşili anjiyografisinde (İSYA) erken ve geç evrede hiperfloresan olarak izlenirler. Sert druzenin varlığı ve sayısı YBMD'de progresyon açısından risk faktörü değildir (45).

3-Yumuşak druzen: Sınırları belirsizdir, genellikle 63  $\mu$ 'dan büyüktürler. Genellikle birleşme ve kümelenme eğilimindedirler (Konfluent druzen). 1000  $\mu$ 'dan büyük yumuşak druzen, drusenoid pigment epitel dekolmanı (PED) adını alır. FFA'da geç ve hafif hiperfloresans gösterirler. Konfluent ve büyük yumuşak druzende coğrafik atrofi ve KNV gelişme riski oldukça fazladır (45).

4-Retiküler psödodruzen: Gerçek druzen değildirler, koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. 40 yaş üstü prevalansı %0,7 olarak bulunmuştur. Retiküler druzenler FFA'da bulgu vermezler. Histolojik yapısı aydınlatılmamıştır. KNV oluşması için yüksek risklidir (45).

5-Gerileyen druzen: Druzenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden ve bunu zamanla RPE incilmesi veya atrofisinin takip ettiği lezyonlardır. FFA'da hiperfloresans verirler. Geç YBMD için düşük risklidir (45).

**Retina pigment epitel değişiklikleri:** Druzen ile beraber RPE hücrelerinde incelme, azalma, fokal hiperpigmentasyon ve atrofi gelişebilir. Fokal hiperpigmentasyon RPE'nin fokal hipertrofisi ile karakterizedir ve FFA'da hipofloresansa yol açar. Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak druzen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (19).

**Coğrafik atrofi:** RPE'nin coğrafik atrofisi kuru tip YBMD'nin ileri formudur. Coğrafik atrofide nörosensoryel tabaka incelmıştır. RPE ve fotoreseptör kaybı mevcuttur. Koriokapiller vasküler yetmezlik mevcuttur. Atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer, önceden var olan druzenler kaybolur. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik

atrofiye bağılı ciddi görme kaybı gelişmektedir. Coğrafi atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir (46).

**Yaş Tip yaşa bağılı makula dejenerasyonu:** YBMD'nin %10-15'ini oluşturmaya karşın, yasal körlüklerin %80-90'ından sorumludur. Koriokapillaristen kaynaklanan KNV'nin Bruch membranındaki çatlaklardan ilerleyerek RPE altına veya subretinal alana ilerlemesi ile karakterizedir. Yaş tip YBMD; makula ödemi, retinal ya da subretinal lipid eksudaları, pigment epitel dekolmanı, retina veya RPE altı hemorajiler ve fibrozis şeklinde kendini gösterebilir (47).

**Retina pigment epitel dekolmanı:** RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz mayi ya da drusen birikimiyle oluşur. RPE dekolmanı, altta yatan bir KNV'nin habercisi olabilir. PED, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir.

**a) Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı:** Gizli KNV'lerin bir alt grubudur. FFA'da fibrovasküler PED'in dolması yavaş ve lekeliştir.

**b) Hemorajik pigment epitel dekolmanı:** RPE altında kanamaya bağılı olarak koyulaşma ve elevasyonla karakterizedir. FFA'da floresansın maskelendiği görülür.

**c) Seröz pigment epitel dekolmanı:** RPE'de kubbe şeklinde ayrılmayla beraber FFA'da yoğun diffüz hiperfloresans ve göllenme ile karakterizedir.

**d) Drusenoid pigment epitel dekolmanı:** Geç fazda hafif boyanma vardır, sızıntı görülmez. Tüm anjiografi boyunca değişmez.

**Retina pigment epitel yırtığı:** Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da lazer fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Yırtık, RPE'nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluştuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir.

**Koroidal neovaskülarizasyon:** Yaş tip YBMD'nin en tipik ve önemli lezyonudur. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensöriyel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNV olarak tanımlanmaktadır. KNV, FFA bulgularına göre

klasik ve gizli (okkült) olmak üzere iki şekilde görünür. FFA'da lezyonun en az %50'si klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon baskın klasik, %50'den azı klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon minimal klasik, tamamı gizli bileşenden oluşuyorsa lezyon gizli / okkült olarak tanımlanır (48).

a) Klasik koroidal neovaskülarizasyon: FFA'da retina damarları dolmadan, boya geçişinin erken fazı olan koroid dolum fazında sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar. Endotel bağlantıları gevşek olan yeni damarlardan subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları belirsizleşir. Klasik KNV FAZ merkezine olan uzaklığına göre 3 şekilde sınıflandırılır (49):

1- Subfoveal koroidal neovaskülarizasyon: FAZ merkezinde

2- Jukstafoveal koroidal neovaskülarizasyon: FAZ merkezinden 1-199 mikron uzaklıkta

3- Ekstafoveal koroidal neovaskülarizasyon: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar

Klasik KNV içerdiği klasik içeriğinin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak tanımlanır.

-Baskın klasik koroidal neovaskülarizasyon: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının % 50 veya üzerini kaplaması

-Minimal klasik koroidal neovaskülarizasyon: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının % 50'sinden daha azını kaplaması

b) Gizli KNV: İki farklı gizli floresans paterni tanımlanmıştır. Bunlar kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans ve fibrovasküler PED'dir (50).

-Kaynağı belirsiz geç hiperfloresans: FFA'nın erken fazında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperflöresans veren, geç fazda ise ortaya çıkan RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensöriyel retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir (51).

-Fibrovasküler pigment epitel yırtığı: FFA'da sınırları belirgin ya da belirsiz olabilir. FFA'nın orta fazında hiperfloresansla karakterizedir, ancak bu klasik KNV kadar parlak değildir. Koroidal neovaskülarizasyon, foveal avasküler zonun (FAZ) merkeziyle ilişkisine göre 3 gruba ayrılmaktadır (51). Lezyon, foveaya en yakın FAZ merkezinden 200-2500 µ mesafede ise ekstafoveal, 1-199 µ mesafede ise jukstafoveal, fovea merkezinin altında ise subfoveal olarak tanımlanmaktadır.

**Diskiform skar:** YBMD'nin doğal seyri, diskiform skar ile sonlanır. KNV'ye eşlik eden fibröz doku, KNV ile birlikte klinik olarak görünür hale geçtiğinde diskiform skar olarak tanımlanır. Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji ya da lipid bulunabilir. Çoğu zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilir.

## **YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNUN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARI**

Optik koherens tomografi (OKT), arka segment hastalıklarında objektif invaziv olmayan ve niteliksel bir muayene yöntemidir. Özellikle KNV'nin yeri, uzanımı, yaygınlığı ve KNV'ye sekonder gelişen hemoraji, subretinal-intraretinal sıvı, eksüdasyon, kistik makular ödem, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ve tam lokalizasyonunun yapılmasında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde çok faydalı bir yöntemdir (52,53).

Druzen, OKT'de RPE ve koriokapillaris kompleksini temsil eden bantta düzensizlik şeklinde görülür. Klasik KNV, OKT'de RPE-koriokapillaris bandında lokalize kalınlaşma ve sensoriyel retinaya doğru fusiform genişleme şeklinde görülür. KNV'nin yaptığı yüksek yansımaya bağlı olarak altta kalan dokularda gölgelenme olur. İyi sınırlı lezyonların çevre dokulardan ayırt edilmesi mümkün olmakla beraber, seröz, hemorajik PED veya geniş intraretinal hemorajiler KNV'nin görülmesini engelleyebilir (53).

Optik koherens tomografide intraretinal veya subretinal sıvı birikimi KNV'nin aktif olduğunu gösterir. İntraretinal sıvı birikimleri kistik veya diffüz tipte sıvı artışı şeklindedir. Diffüz tipte sıvı artışında fovea refleksi kaybolur. Subretinal sıvı birikimleri nörosensoriyel retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür. OKT'de PED, seröz, hemorajik veya fibrovasküler olarak farklı görünümlere yol açar. Seröz PED genellikle yüksek ve geniş tabanlı RPE'nin lokalize kabarıklığı ve dekolman altında siyah boş bir alan şeklinde görülür. Fibröz PED, OKT'de küçük ve sık RPE kabarıklığı ve bunun altındaki fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansımaları şeklinde (siyah boşluk olarak değil) görülür ve dekolmanın sınırları belli değildir. Hemorajik PED'de ise, dekolman bölgesindeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansımaya mevcuttur. Coğrafik atrofi OKT'de RPE-koriokapillaris bandı ve nörosensoriyel retinanın incilmesi şeklinde görülür ve üstteki yapıların gölgeleme etkisi azaldığından derin koroidden gelen yansımaya artmıştır.

Diskiform skarda ise OKT'de RPE-koriokapillaris bandı genişler, sınırları düzensizleşir ve üzerindeki retinada incelme görülür (52,53).

## **YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

### **Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patogeneğinde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Antioksidanların fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonu nedeniyle ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak fotoreseptör ve RPE hasarına yol açan oksidasyon ürünlerinin bu hücrelerde birikimini engelleyebileceği düşünülmüştür. AREDS çalışma grubu YBMD'de yüksek doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir (54). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri YBMD'de ilerleyişi %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir. YBMD olmayanlarda veya erken YBMD'deki faydası izlenmemiştir. Günümüzde halen kuru tip YBMD'de bazı vitamin preparatları dışında aktif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

### **Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi**

**Lazer Fotokoagülasyon:** Lazer ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir ve ısıya çevrilir. Amaç neovaskularizasyonu koagülasyon nekrozu oluşturarak önlemektir. Bu tedavi sonucunda subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı oluşturma söz konusu olduğundan lazer fotokoagülasyon tedavisi ektrafoveal lezyonlar ile sınırlıdır, ancak birçok jukstafoveal lezyonda bile günümüzde tedavi tercihi fotodinamik tedavi (FDT) yönünde olmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler yetersiz tedavi ve nüks oranının yüksek olmasıdır (55).

**Transpupiller Termoterapi:** Transpupiller termoterapide biyomikroskoba monte edilmiş 810 nm bir diod lazer kullanılarak ısı, pupil alanından koroid ve retina pigment epiteline iletilir. Uygulanan alanda nekroz oluşturarak etki eder. Fiyat ve teknik olarak

uygulanabilirliği kolay olan bu tedavi yöntemi de FDT'nin gündeme gelmesinden sonra popüleritesini kaybetmiştir (56).

### **Radyoterapi**

Radyasyon tedavisi direk iyonizan radyasyonun patolojik bölgeye verilmesi ile uygulanır. Teleterapi (eksternal ışın tedavisi) ve brakiterapi (episkleral radyoaktif plak tedavisi) olmak üzere 2 teknik mevcuttur. Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı gruplarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür (57).

**Makula translokasyonu:** Makula translokasyonu, santral nörosensöriyel retina yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. 360 derece periferik retinotomi ile veya sınırlı makular translokasyon şeklinde uygulanabilir (58).

**Submaküler cerrahi:** Teorik olarak submaküler cerrahide, foveadaki retinal fotoreseptörler korunarak alttaki KNV uzaklaştırılması planlanmıştır. Submaküler membranektomi 1998 yılında De Juan ve Machemer tarafından uygulanmış ancak 180 derece retinotomi uygulayarak ulaştıkları KNV'de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir. Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon yüksek nüks veya persistan KNV'dir (59).

**Fotodinamik tedavi:** Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT'de sentetik fotosensitize edici ajan olarak kullanılmaktadır. Verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde sulandırılmakta ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m<sup>2</sup> dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması, enjeksiyonun başlamasından 15 dakika sonra 689 nm boyunda 83 saniye süresince yapılmaktadır. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0,01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır. Verteporfin, enjeksiyonu takiben plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, reaktif oksijen radikali açığa çıkarır.

Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagulan ve vazoaaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon meydana gelir (60).

### **Antianjiogenik Ajanlar**

#### **Selektif vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü**

- Pegaptanib (Macugen®)

#### **Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü antikor**

- Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®)
- Ranibizumab (Lucentis®)

### **Steroidler**

- Triamsinolon (Kenacort®, Sinekort®)
- Deksametazon (Dekort®; Onadron®)
- Anekortav asetat (Retaane®)

**Pegaptanip Sodyum (Macugen®):** Pegaptanip, VEGF'nin selektif antagonistidir. VEGF'nin 165 aminoasitlik majör patolojik izoformuna bağlanarak, bunun VEGF reseptörüne bağlanmasını engeller. VEGF'nin inhibisyonuyla, anjiogenezisi ve vasküler permeabiliteyi azaltarak etkinliğini gösterir. Önerilen tedavi şekli 0,3 mg pegaptanip sodyumun 6 hafta aralıklarla intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır (61).

**Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®):** Vasküler endotelyal büyüme faktörü - A'nın tüm izoformlarını inhibe eden humanize edilmiş total uzunlukta murin monoklonal antikorudur. Metastatik kolon kanserleri ve küçük hücreli dışındaki akciğer kanserlerinin tedavisinde 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden onay almış bir ajandır. Kolon kanseri nedeniyle sistemik bevacizumab tedavisi alan hastalarda YBMD bulgularında belirgin bir düzelmenin fark edilmesi üzerine Mayıs 2005 tarihinden beri intravitreal off-label olarak kullanılmaktadır. Molekül ağırlığı yaklaşık 150 kDa'dır (6,62). Başlangıçta yüksek moleküler yapıya sahip olduğu için iç limitan membranı ve iç pleksiform tabakayı aşamayacağı, bu nedenle retinaya penetre olamayacağı ve retina altındaki KNV'yi tedavi edemeyeceği düşünülerek sistemik kullanılmıştır. Bevacizumabın sistemik kullanımı

sonrası miyokard enfarktüsü, serobrovasküler atak gibi tromboembolik olaylar yanında hipertansiyon ve proteinüri gibi ciddi yan etkiler görülmesi sistemik kullanımını sınırlamıştır (63).

**Ranibizumab (Lucentis®):** 2006 yılında tüm yaş tip YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikör parçasıdır ve tüm VEGF-A izoformlarını inhibe etmektedir. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan monoklonal antikörün antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde bir Fab parçasıdır. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazladır. Yarılanma ömrünün 2-4 gün olması hızlı bir sistemik temizlenme ve yüksek sistemik güvenlik sağlamaktadır (64).

**Triamsinolon Asetonid (Kenacort®, Sinekort®):** İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), santral retina ven tıkanıklığına sekonder kronik maküla ödemi, diffüz diyabetik maküla ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, kronik üveit ve kronik psödo fakik kistoid maküla ödemi gibi intraoküler proliferatif, ödematöz ve neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir steroiddir. Proinflamatuvar ve anjiyogenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuvar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF'e bağlı permeabilite artışını da inhibe etmektedir (65). Pilot çalışmalar İVTA'yı eksudatif YBMD tedavisinde monoterapi olarak önermemiş olup, İVTA ile kombine edilen FDT çalışmalarında daha olumlu sonuçlar alınmıştır (66,67).

**Deksametazon (Dekort®; Onadron®):** Hidrokortizondan 25 kat daha yüksek antiinflamatuvar özelliğe sahip bir kortikosteroiddir. Tüm kortikosteroidler gibi prostoglandin ve lökotrienlerin öncüsü olan arasıdonik asit salınımını engelleyerek etki gösterir. Antifibrotik, antimigratuvar, antiproliferatif özelliklere sahiptir. Deksametazon enflamasyonu baskılayarak retinal ödemi ve hemorajiyi azaltırken, enflamasyonla ilişkili VEGF üretimini de sınırlı olarak baskılar. KNV'li YBMD tedavisinde düşük dozda yapılan FDT'ye kombine intravitreal deksametazon ve intravitreal bevacizumab üçlü olarak kullanılmış, deksametazonun FDTnin etkisini arttırdığı belirtilmiştir (68).

**Anekortav asetat (Retaane®):** Anekortav asetat anjiyostatik bir steroid olup kortikosteroid olan kortizol asetatın modifikasyonu ile elde edilir. Bu modifikasyon

sayesinde kortikosteroidlerin anjiyostatik etkisi korunurken glukokortikoid ve antienflamatuar etkileri görülmemektedir. Anekortav asetatin etkisini ve güvenilirliğini araştırmak için subfoveal baskın klasik KNV'li 128 YBMD hastasına üç ayrı dozda (30 mg, 15 mg, 3 mg) ve plasebo tedavisi uygulanmış ve bir yıllık takip sonuçları karşılaştırılmıştır. 12. ayın sonunda gerek ortalama görme düzeylerindeki değişiklik, gerekse görmenin stabilitesi ve şiddetli görme kaybının önlenmesi açısından 15 mg anekortav asetatin kontrol grubuna üstünlüğü gözlenmiştir (69,70).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde, Şubat 2012 ile Kasım 2014 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı almış ve subfoveal KNV nedeniyle İVR (Lucentis®, Novartis) enjeksiyonu uygulanan toplam 166 hastanın retrospektif incelenmesi sonucunda aşağıda sıralanan özellikteki 105 hasta değerlendirme dışı bırakılıp, 61 hastanın 61 gözü çalışmamıza dahil edildi.

Çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunulurak TÜTF-BAEK 2014/177 protokol kodu ile 19.11.2014 tarihinde onaylandı (Ek 1).

### **ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ**

1. Dosya verilerinin değerlendirildiği süreçte katarakt veya herhangi bir göz içi ameliyatı (vitrektomi vb.) geçirmiş gözler
2. Fundus floresein anjiografi ve OKT tetkiklerinde retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskülopati ile uyumlu KNV'li hastalar
3. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu dışında görme seviyesini etkileyecek oküler patolojisi olanlar
4. FFA'da subretinal fibrozisi (diskiform skar) olan ve OKT'de retina içi veya retina altında sıvı bulunmayan hastalar
5. Santral foveal kalınlığı (SFK) etkileyebilecek vitreomaküler çekinti veya traksiyon görülen gözler
6. En az 3 İVR yükleme dozunu ve en az 12 aylık takip süresini tamamlamayan hastalar

Kliniğimize merkezi görme azalması veya metamorfopsi şikâyeti ile başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenede makulada RPE değişikliği, RPE dekolmanı, diskiform skar, retina içinde veya retina altında kanama, lipid eksudasyon, sıvı birikmesi saptanarak yaş tip YBMD ön tanısı konulan hastaların spektral domain OKT (RS-3000 Lite, Nidek) ve FFA (TRC-50IX Retinal Camera, Topcon) tetkikleri ile tanısı kesinleştirildi. OKT görüntülerinde retina içi ve retina altı sıvı birikimi ile SFK parametreleri değerlendirildi. Anjiyografide ise fluoresein kaçağına sebep olan KNV odağının boyutu, lokalizasyonu, sızıntı olup olmadığı değerlendirilerek, saptanan KNV'ler klasik ve gizli olarak 2 alt grupta sınıflandırıldı. Olgulara en az 3 yükleme dozu İVR enjeksiyonu planlandı.

Tüm olgulara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve göz içi enjeksiyon için aydınlatılmış onamları alındı. Ardışık olarak ayda bir olmak üzere 3 kez İVR enjeksiyonu yapıldı. Her enjeksiyondan önce Snellen Eşeliyle hastaların görme keskinlikleri ölçüldü. GİB'leri pnömotik tonometreyle (NT-4000 Auto Non-Contact Tonometer, Nidek) ölçüldü. Biomikroskopik muayene sonrası siklopentolat HCL (Sikloplejin® %1, Abdi İbrahim) damla ile midriazis sağlandı. Kontakt olmayan fundus lensi (SuperField, Volk) ile indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı. OKT ile her iki gözde SFK ölçüldü. SFK'yı tespit etmek için 'macula multiline' programında fovea merkezinden geçen ve yerleşimi manuel olarak ayarlanabilen vertikal ve horizontal seri kesitler tarandı. Fovea çukurluğuna en uygun kesitler saptandıktan sonra SFK mikron cinsinden manuel olarak kaydedildi.

## **İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB UYGULANMASI**

Hasta enjeksiyon için yarı steril bir odaya alındı. Hastanın her iki gözüne lokal anestezi olarak %0,5 proparakain (Alcaine®, Alcon) damlatıldı. Enjeksiyon yapılacak olan tarafın göz kapağı ve çevresi polividon-iyot (Batticon solüsyon %5) ile temizlendi. Blefarosta takılıp polividon-iyot ile kirpik dibi ve forniks lavajı yapıldı. Otuz saniye bekledikten sonra %0,9 izotonik sodyum klorür ile polividon-iyot temizleninceye kadar yıkandı. Ranibizumab (0,05mg/0,05ml, Lucentis®, Novartis) alt temporal kadrandan limbusun fakiklerde 4 mm, psödo-faklarda 3,5 mm gerisinden (pars plana) vitreus içine enjekte edildi. Blefarosta çıkartılıp göz % 0,3 tobramisın (Tobradex®, Bilim) pomadla kapatıldı ve olgulara eve gidince gözlerini açmaları önerildi. Enjeksiyondan sonraki 1. gün kontrol muayenesinde hastalarda oküler inflamasyondan şüphelenilmişse 1 hafta süreyle günde 4 kez %0,5 Moksifloksasin (Vigamox®, Alcon) göz damlası kullanması önerildi ve çapaklanma, görme azalması veya gözde ağrı meydana gelmesi halinde hemen gelmeleri konusunda uyarıldı.

## TEDAVİ PROTOKOLÜ

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle İVR endikasyonu konan olguların tedavileri aşağıdaki şekilde yapıldı:

3 ay süreyle aylık İVR enjeksiyonu (Yükleme Dozu)



İzlem



İzlem sırasında nüks görülen olgulara ek İVR enjeksiyonu.

### Nüks Kriterleri:

1. Oftalmoskopik olarak makulada yeni gelişen kanama ve eksüdasyon alanlarının izlenmesi
2. Snellen Eşelinde en az 1 sıra azalma ile birlikte OKT'de makulada retina içi veya retina altı sıvı bulgusu
3. Santral foveal kalınlıkta 100 mikron ve üzerinde artış
4. Önceki enjeksiyondan sonra OKT'de  $\geq$  1 ay süreyle kalıcı retina içi veya retina altı sıvı varlığı

## TAKİP PROTOKOLÜ

Yükleme dozu



İlk 3 ay süreyle aylık takip



Nüks kriteri (+) ise  
ek İVR enjeksiyonu



Nüks kriteri (-) ise takip aralığı ikişer  
haftalık uzatmalarla üç aya kadar açıldı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların dosya kayıtlarında tedavi öncesinde ve her kontrol muayenesinde Snellen Eşeliyle 5 metre mesafeden görme keskinliği alınmış olması, biomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapılmış olması, göz içi basıncı ve SFK ölçülmüş olması şartı arandı. Dosya kayıtları tam olan hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalığı, lens özelliği, daha önce YBMD nedeniyle başka bir tedavi alıp almadığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin Snellen Eşeline göre başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), OKT ile ölçülen SFK'ları, FFA tetkikindeki KNV lezyonunun tipi not edildi. Tedavi sonrası 1.ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay görme keskinlikleri ve aylık, 1,5, 2, 2,5, 3 aylık periyotlarda OKT ile saptanan SFK'ları, nüks eden olgularda toplam enjeksiyon sayısı ve nüks zamanı, 1 yıllık takip periyodu esnasında herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği (göz içi basıncı yükselmesi, endoftalmi ) kaydedildi.

Snellen Eşeli ile alınan EİDGK değerleri istatistiksel analizler için Logarythm of Minimum Angle of Resolution (LogMAR) ölçeğine çevrildi (Tablo 1).

**Tablo 1. Görme keskinliği denklik tablosu**

Ondalık Sistem	Snellen Eşdeğeri	LogMAR
2,00	20/10	- 0,30
1,60	20/12	- 0,20
1,25	20/16	- 0,10
1,00	20/20	- 0,00
0,80	20/25	+ 0,10
0,63	20/32	+ 0,20
0,50	20/40	+ 0,30
0,40	20/50	+ 0,40
0,32	20/63	+ 0,50
0,25	20/80	+ 0,60
0,20	20/100	+ 0,70
0,16	20/125	+ 0,80
0,13	20/160	+ 0,90
0,10	20/200	+ 1,00
0,08	20/250	+ 1,10
0,063	20/320	+ 1,20
0,05	20/400	+ 1,30
0.01*	20/2000	+2,00
0.001**	20/20000	+3,00

**LogMAR:** Logarythm of minimum angle of resolution ; (\*): 0,01= parmak sayma , (\*\*): 0,001=El hareketi

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirmede Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bölümünde; GS-35F-5899H numaralı SPSS 15.0 programı (SPSS Inc--, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde kesikli değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun olanlarda t testi, uygun olmayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uygun olanlar için eşleştirilmiş örnekler t testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama ve standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **OLGULARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ**

#### **Olguların Demografik Özellikleri**

Çalışmaya 61 olgunun 61 gözü dahil edildi. Olguların 33'ü (%54) kadın, 28'i (%46) erkek olup, yaş ortalaması  $73,57 \pm 8,01$  (54-87 yaş arası) idi.

16 hastada (%26,2) HT, 5 hastada (%8,2) DM tip 2, 7 hastada (%11,5) HT ve DM birlikteliği mevcut idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

#### **Olguların Belirleyici Klinik Özellikleri**

Olguların lens durumu incelendiğinde, 42 göz (%69) fakik iken; 19 göz (%31) pseudofakikti. FFA' da saptanan subfoveal KNV' nin anjiyografik özelliklerine göre 61 gözün 36'sında (%59) klasik (baskın klasik veya minimal klasik), 25 gözde (%41) ise gizli KNV olduğu saptandı. Çalışmaya alınan 10 göze (%16,4) yaş tip YBMD nedeniyle daha önce IVB tedavisi uygulanmışken, 51 göz (%83,6) herhangi bir tedavi almamıştı. Tüm hastaların takip süresi 12 aydı. Olguların klinik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Olguların demografik özellikleri**

<b>DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER</b>	<b>TÜM OLGULAR (n=61)</b>
<b>Yaş (yıl) Ortalama (SS)</b>	<b>73,57 ±8,01 (54-87)</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Erkek	<b>28 (%45,9)</b>
Kadın	<b>33 (%54,1)</b>
<b>Sistemik hastalık, n (%)</b>	
HT	<b>16 (%26,2)</b>
DM	<b>5 (%8,2)</b>
HT, DM	<b>7 (%11,5)</b>

**HT:** Hipertansiyon, **DM:**Diabetes mellitus, **SS:** Standart sapma.

**Tablo 3. Olguların belirleyici klinik özellikleri**

<b>KLİNİK ÖZELLİKLER</b>	<b>TÜM OLGULAR (n=61)</b>
<b>Lens Durumu, n (%)</b>	
Fakik	<b>42 (%68,8)</b>
Psödo fakik	<b>19 (%31,2)</b>
<b>Lezyon Tipi, n (%)</b>	
Klasik	<b>36 (%59)</b>
Gizli	<b>25 (%41)</b>
<b>Önceden Tedavi Durumu, n (%)</b>	
Var	<b>10 (%16,4)</b>
Yok	<b>51 (%83,6)</b>

### **Olguların Görme Keskinliğinin Değerlendirilmesi**

Olguların tedavi öncesi ortalama görme keskinliği  $0,79 \pm 0,61$  logMAR iken, 3 yükleme dozu sonrası 1. ayda ortalama görme keskinliği  $0,69 \pm 0,58$  logMAR olup, tedavi öncesine göre görme keskinliği değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (eşleştirilmiş t testi,  $p = 0,008$ ).

Yükleme dozu sonrası 2. ayda olguların ortalama görme keskinliği  $0,66 \pm 0,51$  logMAR, 3. ayda  $0,65 \pm 0,51$  logMAR, 6. ayda  $0,67 \pm 0,52$  logMAR idi. Tedavi öncesi görme keskinliği ortalaması ile 2, 3, ve 6. aylarda saptanan görme keskinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ve yükleme dozu sonrası 1. ayda var olan farklılığın devam etmekte olduğu görüldü (eşleştirilmiş t testi, sırasıyla  $p = 0,004$ ,  $p = 0,011$ ,  $p = 0,016$ ). Çalışmamızda görme keskinliğinde en iyi kaznımın ilk üç ayda ortaya çıktığı ve bu etkinin 6. aya kadar devam ettiği tespit edildi.

Yükleme dozu sonrası 9. ayda ortalama görme keskinliği  $0,69 \pm 0,53$  logMAR, ve 12. ayda  $0,71 \pm 0,54$  logMAR idi. Tedavi öncesine göre görme keskinliği daha iyi olmasına rağmen;

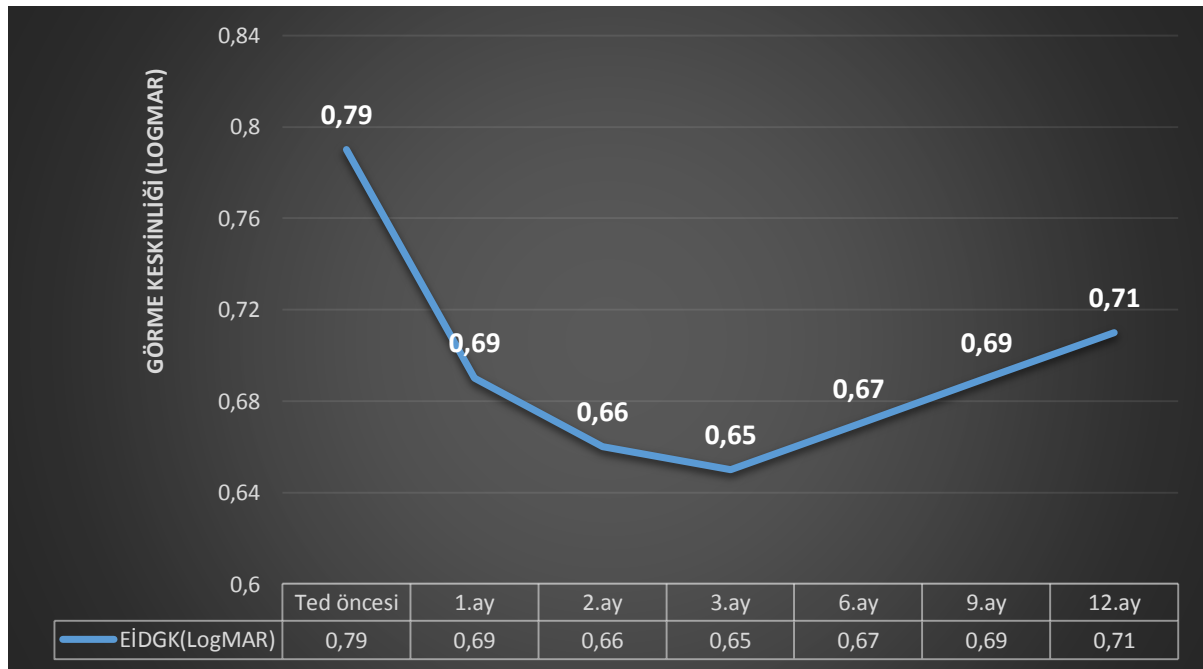
görme keskinliğindeki istatistiksel olarak anlamlı farkın ortadan kaybolduğu görüldü (eşleştirilmiş t testi, sırasıyla  $p = 0,072$ ,  $p = 0,168$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. Olguların tedavi sonrası görme keskinliği ortalamalarının tedavi öncesiyle karşılaştırılması**

	Görme Keskinliği (Ortalama logMAR±SS)	p* değeri
İVR Enjeksiyonu Öncesi	0,79±0,61	-
Tedavi Sonrası 1. Ay	0,69±0,58	0,008*
Tedavi Sonrası 2. Ay	0,66±0,51	0,004*
Tedavi Sonrası 3. Ay	0,65±0,51	0,011*
Tedavi Sonrası 6. Ay	0,67±0,52	0,016*
Tedavi Sonrası 9. Ay	0,69±0,53	0,072
Tedavi Sonrası 12. Ay	0,71±0,54	0,168

**LogMAR:** Logarythm of minimum angle of resolution, **İVR:** İntravitreal ranibizumab **SS:** Standart sapma. Eşleştirilmiş t testine ait p değeri, \*: istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki 1, 2, 3, 6, 9, 12. aylardaki ortalama görme keskinliği değişimi Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinlikle rinin aylara göre değişimi**

**LogMAR:** Logarythm of minimum angle of resolution, **EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Tedavi sonrasında Snellen Eşeli'ne göre 16 gözde (%26,2) görme düzeyi 3 sıra ve daha fazla, 7 gözde (%11,5) 2 sıra ve daha fazla, 8 gözde (%13,1) 1 sıra ve daha fazla artış gösterirken; 15 gözde (%24,6) görme aynı düzeyde kaldı. 9 gözde (%14,8) 2 sıra ve daha az görme kaybı gözlenirken; 6 gözde (%9,8) görme düzeyi 3 sıradan fazla azaldı. Toplamda 61 gözün 46'sının (%75,4) görmesi artış gösterdi veya aynı düzeyde kaldı. Üç sıradan daha az görme kaybı %90,2 gözde gerçekleşti (Tablo 5).

61 olgunun çalışmaya alınmayan diğer gözleri incelendiğinde; 20 göz (%32,8) normal olup, 15 gözde (%24,6) kuru tip YBMD, 26 gözde (%42,6) yaş tip YBMD saptandı.

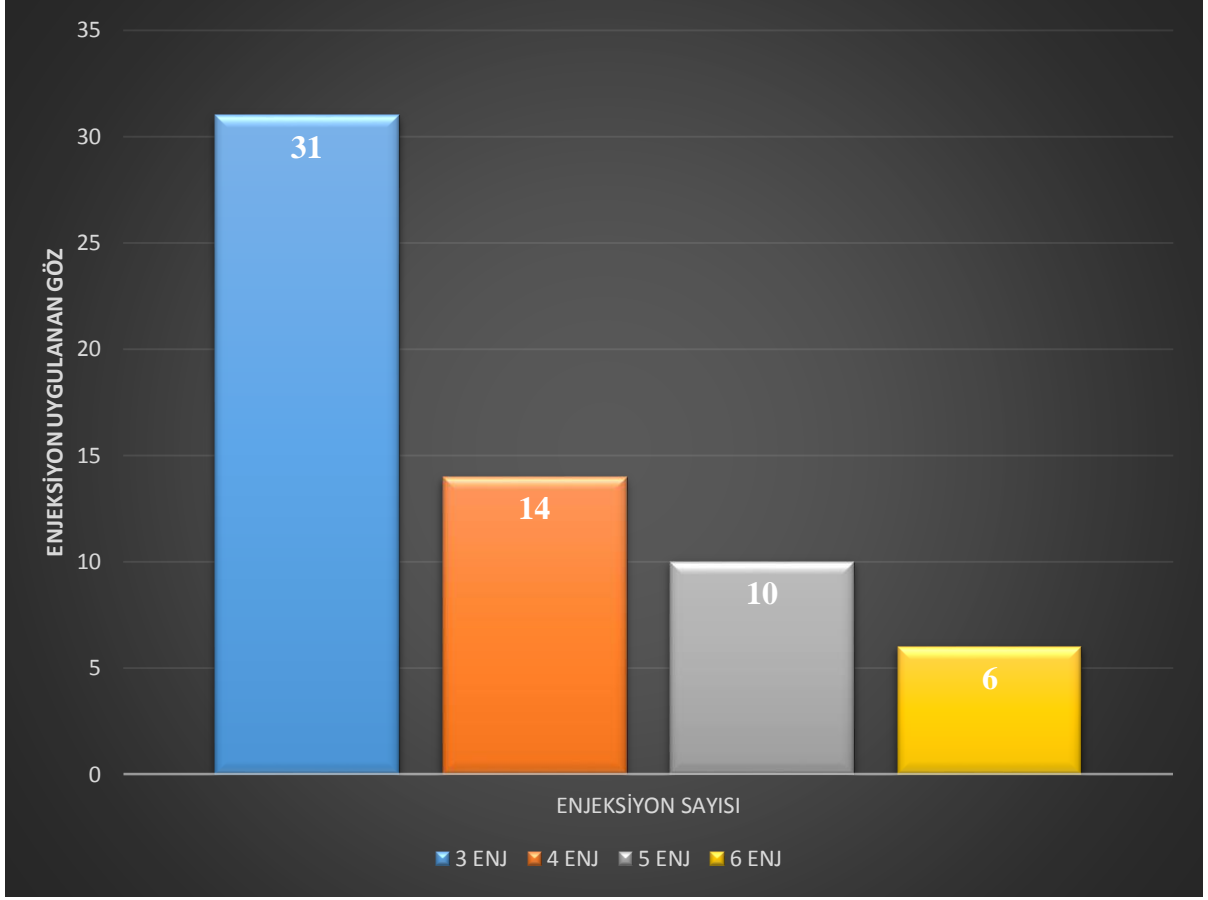
**Tablo 5. Olguların tedavi sonrası görme keskinliklerinin tedavi öncesiyle karşılaştırılması**

Snellen Eşeli'ne göre değerlendirme	Tedavi Sonrası n (%)
≥ 3 sıra artış	16 (%26,2)
≥ 2 sıra artış	7 (% 11,5)
≥ 1 sıra artış	8 (% 13,1)
Görmesi aynı kalan	15 (% 24,6)
≤ 2 sıra azalma	9 (%14,8)
≥ 3 sıra azalma	6 (%9,8)

### **Nüks Görülen Olguların Değerlendirilmesi ve Ek İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonları**

Takip sürecinde ortalama enjeksiyon sayısı yıllık  $3,85 \pm 1,03$  (3-6) olarak bulundu. 61 gözün 30'u (%49,2) ilave enjeksiyona ihtiyaç duymuşken; 31 göz (%50,8) yükleme dozu ile sınırlı kalmıştır. Nüks nedeniyle ek enjeksiyon yapılan 30 gözün 14'üne 1, 10'una 2 kez, 6'sına 3 kez ek enjeksiyon yapıldı (Şekil 3). Nüks saptanan olgular incelendiğinde 30 gözün 20'sinde (%66,7) klasik (baskın klasik veya minimal klasik), 10'unda (%33,3) gizli tip KNV, nüks gözlenmeyen grupta ise 31 gözün 15'inde (%48,4) klasik (baskın klasik veya minimal klasik), 16'sında (%51,6) gizli tip KNV bulunmaktaydı. Nüks saptanan olgular arasında klasik KNV oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Hiçbir hastada İVR' ye bağlı endoftalmi, retina dekolmanı veya vitreus kanaması gibi ciddi komplikasyonlar gelişmedi.



**Şekil 3. Çalışmaya alınan gözlerin intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayılarına göre dağılımı**

### **Olguların Başlangıç Görme Keskinliği Düzeyine Göre Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen 61 göz; başlangıç EİDGK'larına göre iki gruba ayrıldı. EİDGK logMAR ünite cinsinden 0,70 ve üzerinde olan Grup1'de (düşük görme keskinliği) 29 göz (%47,5), 0,70'ın altında olan Grup 2'de (yüksek görme keskinliği) 32 göz (%52,5) bulunmaktaydı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, lens durumu ve KNV tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 6) (eşsiz t ve  $\chi^2$  testi, sırasıyla  $p = 0,18$ ,  $p = 0,80$ ,  $p = 0,44$ ,  $p = 0,78$ ,  $p = 0,48$ ). Grup 1'de 1 yıl sonunda ortalama İVR enjeksiyonu sayısı  $3,76 \pm 0,98$ , Grup 2'de  $3,94 \pm 1,07$  idi. İki grup arasında ortalama enjeksiyon sayısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Mann Whitney U testi,  $p = 0,50$ ) (Tablo 7).

**Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>GRUP 1 (n=29)</b>	<b>GRUP 2 (n=32)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b> Ortalama (SS) Aralık	<b>74,86 ±8,03</b> (54-87)	<b>72,41 ±8,11</b> (56-86)	0,18*
<b>Cinsiyet, n(%)</b> Erkek Kadın	<b>15(%51,7)</b> <b>14(%48,3)</b>	<b>18(%56,3)</b> <b>14(%43,7)</b>	0,80**
<b>Lens durumu, n(%)</b> Fakik Psödo fakik	<b>19(%65,5)</b> <b>10(%34,5)</b>	<b>23(%71,9)</b> <b>9(%28,1)</b>	0,78**
<b>Sistemik hastalık, n(%)</b> var yok	<b>15(%51)</b> <b>14(%49)</b>	<b>13(%40)</b> <b>19(%60)</b>	0,44**
<b>Lezyon Tipi</b> Klasik Okkült	<b>20(%69)</b> <b>9 (%31)</b>	<b>16(%50)</b> <b>16(%50)</b>	0,48**

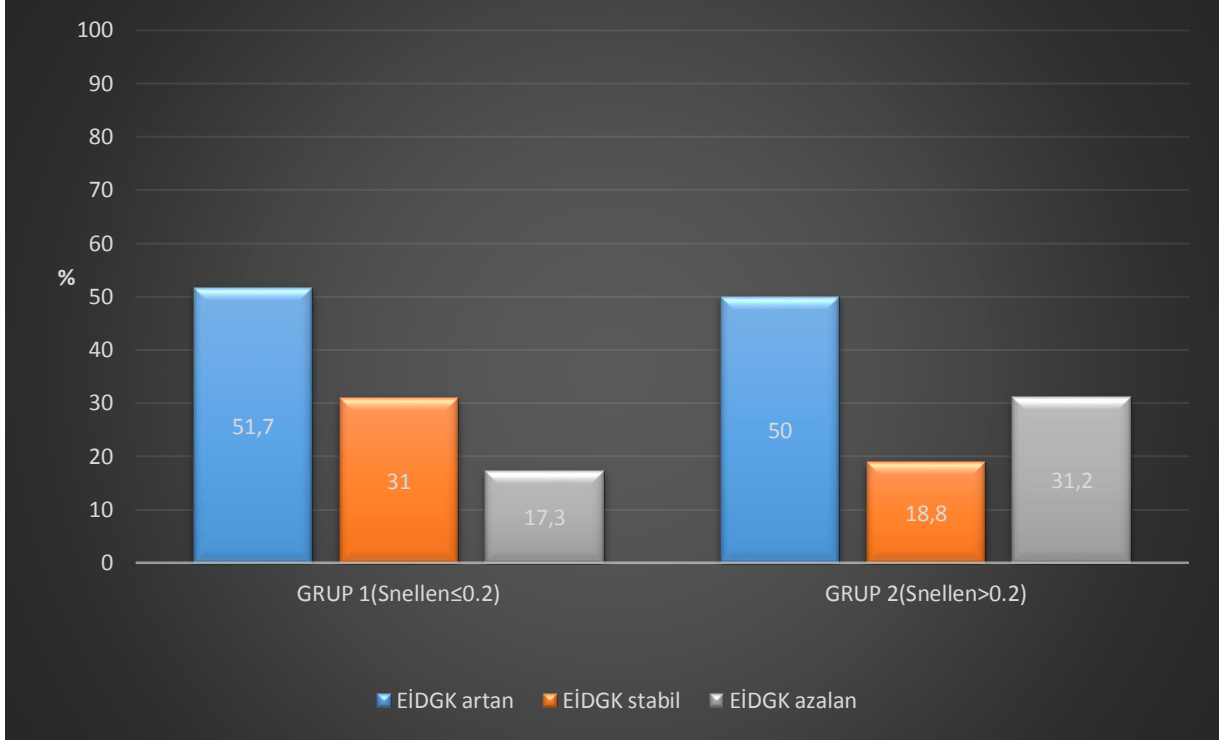
\*Eşiz t testine ait p değeri, \*\* x<sup>2</sup> testine ait p değeri

**Tablo 7. Ortalama enjeksiyon sayısı dağılımı**

	<b>TÜM OLGULAR(n=61)</b>	<b>GRUP 1 (n=29)</b>	<b>GRUP 2 (n=32)</b>	<b>p* değeri</b>
<b>Ortalama İVR enjeksiyonu sayısı</b>	<b>3,85±1,03</b>	<b>3,76±0,98</b>	<b>3,94±1,07</b>	<b>0,50*</b>

İVR:İntravitreal ranibizumab. \*Mann Whitney U testine ait p değeri

İzlem süresi sonunda Grup 1'deki 29 gözün 15'inde (%51,7) EİDGK artmış iken, 9'unda (%31) aynı kaldığı, 5'inde (%17,3) ise azaldığı tespit edildi. Grup 2'deki 32 gözün 16'sında (%50) EİDGK'de artma, 6'sında (%18,8) aynı kalma, 10'unda (%31,2) ise azalma görüldü (Şekil 4). Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında; 1 yıl sonunda görme keskinliğinde artış sağlanan hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (x<sup>2</sup> testi, p = 0,99).



**Şekil 4. 12 aylık takip süresi sonunda hastaların görme keskinliklerinin değişimi**

**EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Grup 1 ve Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası EİDGK'lerini karşılaştırdığımızda Grup 1' de tedavi öncesine göre EİDGK'de artış görülürken; Grup 2' de EİDGK'de 0,03 LogMAR ünit azalma görüldü. Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrası EİDGK değişimi istatistiksel açıdan anlamlı, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamsız bulundu (eşleştirilmiş t testi, sırasıyla p=0,048, p=0,533) (Tablo 8). Her iki grupta da 12 aylık takip sonunda nüks olan olgu sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2$  testi, p = 0,937) (Tablo 9).

**Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2' de ilk ve son görme keskinlikleri**

	İlk Görme Keskinliği (ortalama LogMAR+ SS)	Son Görme Keskinliği (ortalama LogMAR+ SS)	p* değeri
<b>Grup 1 (n=29)</b>	<b>1,24±0,62</b>	<b>1,05±0,50</b>	<b>0,048</b>
<b>Grup 2 (n=32)</b>	<b>0,38±0,16</b>	<b>0,41±0,37</b>	<b>0,533</b>

**LogMAR:** Logarythm of minimum angle of resolution, **SS:** Standart sapma.

Eşleştirilmiş t testine ait p değerleri

**Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2’ de intravitreal ranibizumab yükleme dozu sonrası nüks olan olgu sayıları**

Nüks	GRUP 1 (n=29)	GRUP 2 (n=32)	p* değeri
Nüks görülen göz sayısı (n)	14	16	0,937*
(%)	%48,3	%50	

\*  $\chi^2$  testine ait p değeri

### **Olguların Koroidal Neovasküler Membran Tipine Göre Değerlendirilmesi**

Gizli ve klasik tip KNV’lerin tedavi öncesi ve sonrası EİDGK’lerini karşılaştırdığımızda; yine hem gizli hem klasik tipli gözlerin tedavi öncesine göre EİDGK’lerinde artış görülürken; bu iyileşme istatistiksel olarak gizli tipte anlamlı idi (eşleştirilmiş t testi, sırasıyla  $p= 0,033$ ,  $p= 0,748$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Koroid neovaskülarizasyonu tipine göre ilk ve son görme keskinlikleri**

Lezyon Tipi	İlk Görme Keskinliği (ortalama LogMAR+ SS)	Son Görme Keskinliği (ortalama LogMAR+ SS)	p* değeri
Gizli (n=26)	0,72±0,57	0,58±0,55	0,033
Klasik (n=35)	0,84±0,65	0,81±0,52	0,748

**LogMAR:** Logarythm of minimum angle of resolution, **SS:** Standart sapma.

\*Eşleştirilmiş t testi.

### **Olguların Makula Ödemlerinin Değerlendirilmesi**

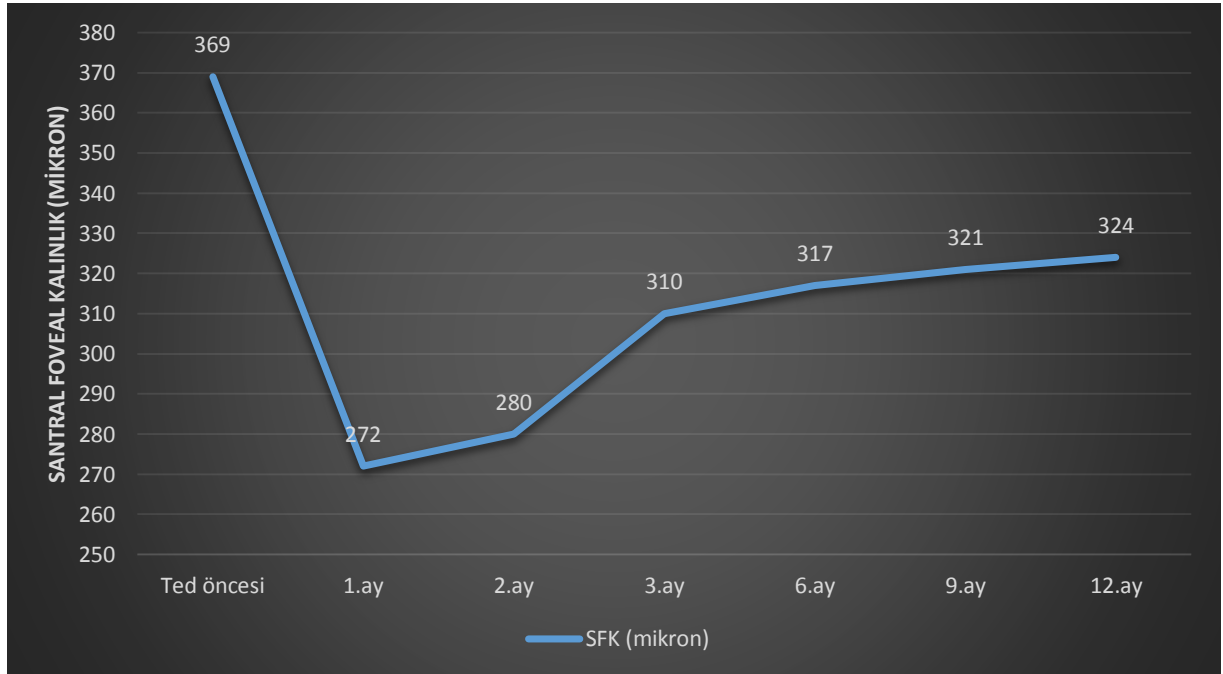
Tedavi öncesi ortalama SFK 369,93±120,11 mikron iken, tedavi sonrası 1. ayda 272,33±65,99 mikron ( $\mu\text{m}$ ), 2. ayda 280,55±82,71  $\mu\text{m}$ , 3. ayda 310,80±104,80  $\mu\text{m}$ , 6.ayda 317,18±129,91  $\mu\text{m}$ , 9. ayda 321,37±135,17  $\mu\text{m}$ , 12. ayda ise 324,91±140,17  $\mu\text{m}$  saptanmıştır. Enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde SFK’ daki azalma, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eşleştirilmiş t testi, sırasıyla  $p =0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,008$ ,  $p = 0,026$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Olguların tedavi sonrası santral foveal kalınlıklarının tedavi öncesiyle karşılaştırılması**

Santral Fovea Kalınlığı±SS (mikron)		p*
IVR Enjeksiyonu Öncesi	369,93±120,11	-
Tedavi Sonrası 1. Ay	272,33±65,99	0,000*
Tedavi Sonrası 2. Ay	280,55±82,71	0,000*
Tedavi Sonrası 3. Ay	310,80±104,80	0,001*
Tedavi Sonrası 6. Ay	317,18±129,91	0,005*
Tedavi Sonrası 9. Ay	321,37±135,17	0,008*
Tedavi Sonrası 12. Ay	324,91±140,17	0,026*

IVR:İntravitreal ranibizumab, SS: Standart sapma. Eşleştirilmiş t testine ait p değeri, \*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki 1, 2, 3, 6, 9, 12. aylardaki ortalama SFK değişimi Şekil 5’de gösterilmiştir



**Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama santral foveal kalınlığı**

### **Olguların Optik Koherens Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Olguların tedavi öncesindeki OKT bulguları incelendiğinde; 4 gözde (%6,6) retina içi sıvı, 30 gözde (%49,2) retina altı sıvı, 16 gözde (%26,2) retina içi ve retina altı sıvı mevcut olup, 11 gözde (%18) retina içi veya altı sıvıyla birlikte PED izlenmiştir.

Takip süresi sonunda 42 gözde (%68,9) OKT’de retina içinde veya retina altında sıvı bulgusuna rastlanmazken, 2 gözde (%6,6) retina içi sıvı, 4 gözde (%6,6) retina altı sıvı, 6 gözde (%9,8) retina içi ve retina altı sıvı mevcut olup, 7 gözde (%11,4) retina içi veya altı sıvıyla birlikte PED sebat etmekteydi (Tablo 12).

Nüks gözlenen 30 gözün 15’inde (%50) retina içi ve retina altında sıvı, 13’ünde sadece retina altında sıvı (%43,3), 2 gözde (%6,6) retina içi veya retina altı sıvıyla birlikte PED görüldü. Nüks saptanmayan grupta ise 31 gözün 17’sinde (%54,8) retina altı sıvı, 5’inde (%16,1) retina içi sıvı, 9 gözde (%29,1) ise retina içi veya retina altı sıvıyla birlikte PED mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların çalışmada kullanılan tüm verileri Ek 2’de verilmiştir.

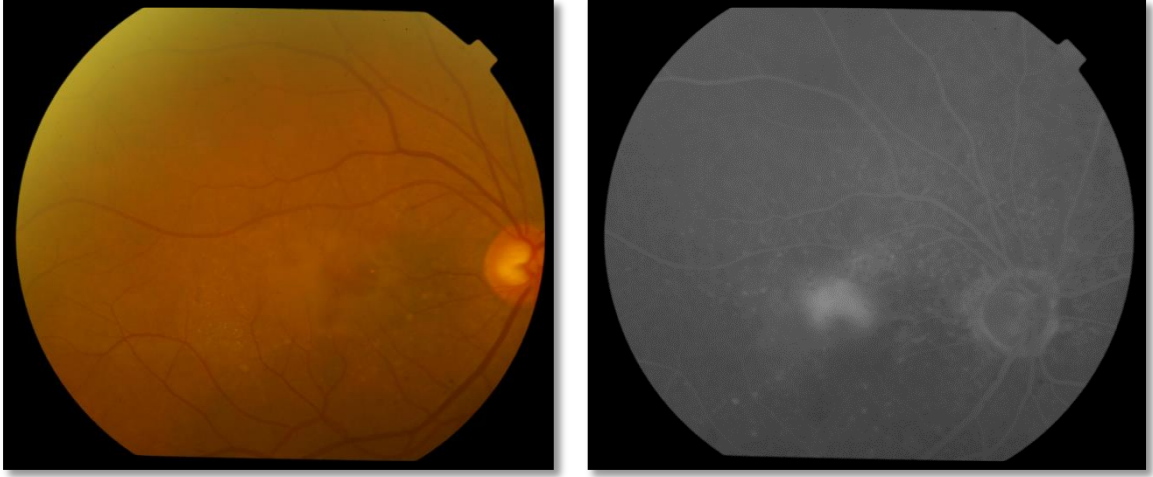
**Tablo 12. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası optik koherens tomografi bulguları**

<b>OKT Bulguları</b>	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Tedavi Sonrası</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Retina içi sıvı</b>	4 (% 6,6)	2 (% 3,3)
<b>Retina altı sıvı</b>	30 (% 49,2)	4 (% 6,6)
<b>Retina içi ve retina altı sıvı</b>	16 (% 26,2)	6 (% 9,8)
<b>PED + Retina içi veya retina altı sıvı</b>	11 (% 18)	7 (% 11,4)
<b>Sıvı yok</b>	-	42 (%68,9)

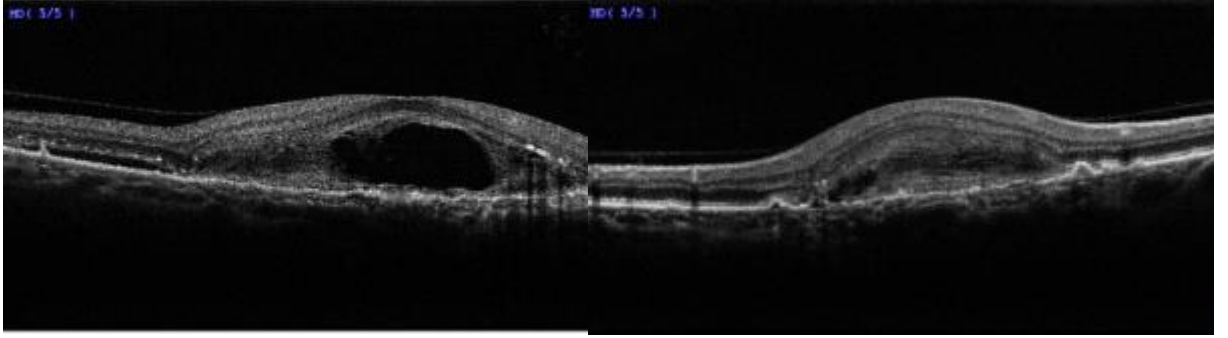
**OKT:** Optik koherens tomografi **PED:** Pigment epitel dekolmanı

### **KLİNİK UYGULAMALARIMIZDAN ÖRNEKLER**

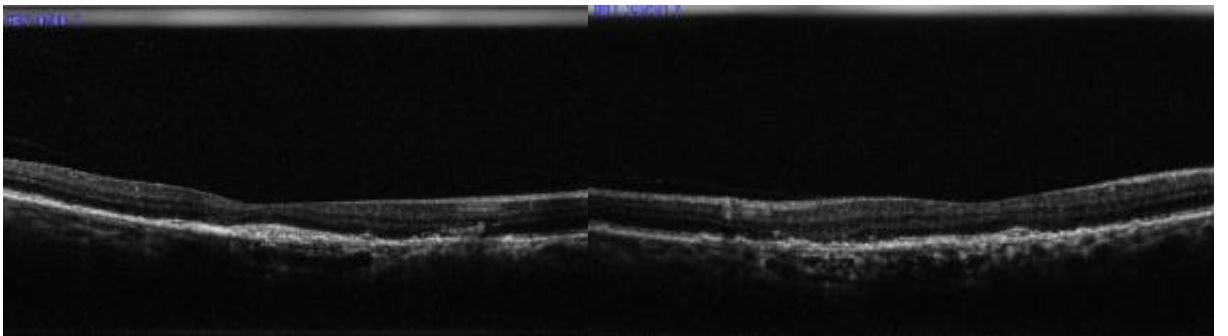
Şekil-6 ve Şekil 7’de subfoveal KNV nedeniyle yüklenme dozu uygulanmış olgunun tedavi öncesi çekilmiş fundus fotoğrafı, FFA’sı ve OKT’si izlenmektedir. İşlem öncesinde 0,8 logMAR olan görme keskinliği, 12 ay sonunda 0,3 logMAR olup, olgu şikayetlerinin belirgin biçimde azaldığını ifade etmektedir (Şekil 8).



**Şekil 6. Subfoveal klasik koroid neovaskülarizasyonu saptanan olgunun fundus ve anjiografi görüntüsü**



**Şekil 7. Subfoveal klasik koroid neovaskülarizasyonu saptanan olgunun optik koherens tomografi görüntüsü**

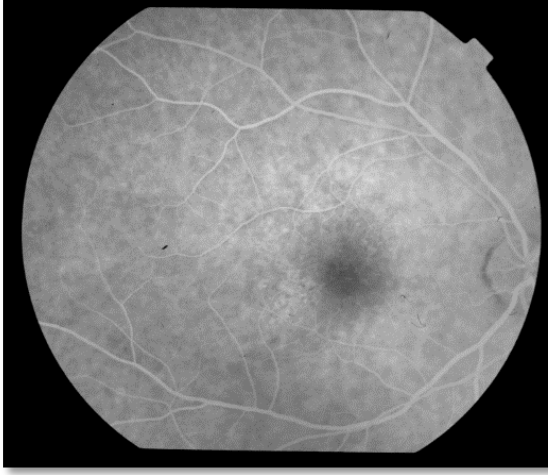


**Şekil 8. Olgunun tedavi sonrası 12. aydaki optik koherens tomografi görüntüleri**

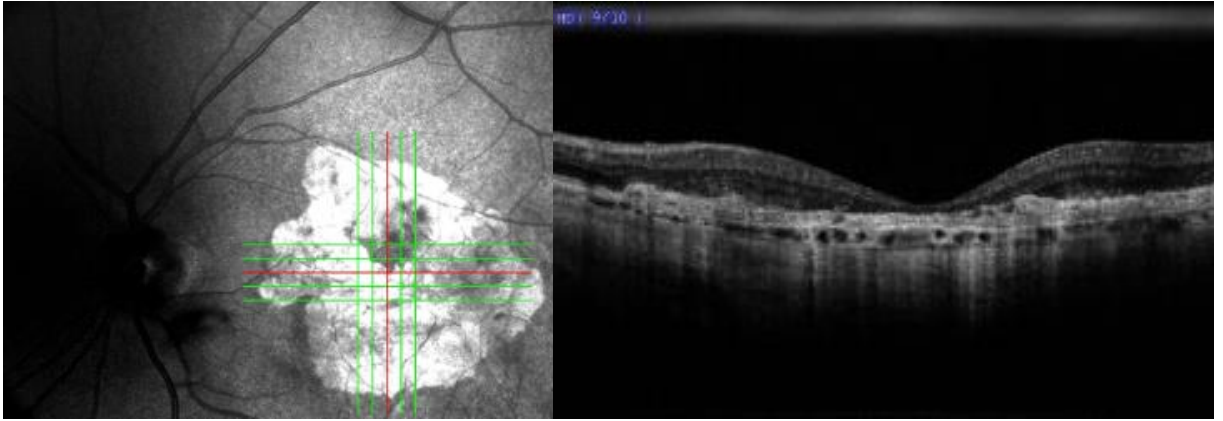
Şekil 9a ve Şekil 9b’de ise sol göze subfoveal KNV nedeniyle 3 doz İVR enjeksiyonu uygulanmış ve 6. ayında nüks saptanıp tekrar enjeksiyon yapılan hastanın tedavi öncesi çekilmiş fundus fotoğrafı, anjiografisi, Şekil 10’da ise tedavi sonrası OKT görüntüsü izlenmektedir. Olguda tedavi sonrası skar oluşumunu görüyoruz.



**Şekil 9a. Subfoveal klasik koroid neovaskularizasyonu saptanan olgunun fundus fotoğrafı görüntüsü**



**Şekil 9b. Subfoveal klasik koroid neovaskularizasyonu saptanan olgunun anjiografi görüntüsü**



**Şekil 10. Olgunun tedavi sonrası 12. aydaki optik koherens tomografi görüntüleri**

## TARTIŞMA

Günümüzde YBMD'ye bağlı KNV'nin tedavisinde fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF ve anjiostatik steroidler kullanılmaktadır (71). YBMD'ye sekonder KNV oluşununun direkt olarak VEGF seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde VEGF uygulanması ile KNV oluşturulabilmesi yaş tip YBMD tedavisinde anti-VEGF kullanımının temelini oluşurmaktadır (72).

Son yıllarda YBMD tedavisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları altın standart haline gelmiştir. Aylık tedavi rejimleri ve farklı protokollerle uygulanan gerektiğinde tedavi rejimleri çok ve tek merkezli prospektif, randomize, sham kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çok merkezli çalışmalardan çıkan sonuçlarda görme artışının özellikle ilk 3 aylık dönemde zirve yaptığı, sonraki dönemde ise hafifçe bir artış veya sabit seyretme eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu bulgular sonucunda aylık enjeksiyonları azaltmak için esnek tedavi yöntemleri denenmiş ve günümüzdeki çalışmalar en iyi tedavi rejimini yakalamak üzerine yoğunlaşmıştır (7-11).

Enjeksiyon sıklığını azaltarak, aylık enjeksiyonlarla benzer sonuçlar alınıp alınamayacağını araştıran ilk araştırma olan 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) çalışmasında; üç aylık yükleme dozunun ardından 3 ayda bir İVR enjeksiyonu yapılmıştır (73). Bu tedavi şekli ile EİDGK, 0,3 mg grubunda %83,3, 0,5 mg grubunda %90,2 hastada 15 harften daha az azalma göstermiştir. Ortalama EİDGK'de 0,3 mg grubunda 1,6 harf, 0,5 mg grubunda 0,2 harflik azalma tespit

edilmiştir. İlk üç ayda görmede artış olmasına rağmen, 1. yıl sonunda görmenin başlangıç seviyelerine gerilediği gösterilmiştir. PIER çalışmasında görmede istenilen artışın saptanamaması üzerine ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PrONTO (Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis) ve SUSTAIN (Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmaları yapılmıştır (9,74).

Başlangıçta yükleme dozu şeklinde üç kez aylık ranibizumab enjeksiyonu uygulandıktan sonra hastaların aylık kontrol edildiği PrONTO çalışmasında, kontrolde makulada sıvı bulgusu ile birlikte görmede  $\geq 5$  harflik kayıp, SFK'da  $\geq 100$  mikron artış, yeni oluşan makuler hemoraji odakları ve OKT'de önceki enjeksiyondan sonra  $\geq 1$  ay süreyle kalıcı sıvı bulgusu saptandığında ek enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmada 12 aylık takip süresi sonunda hastalara ortalama 5,6 enjeksiyon uygulandığı, ortalama 9,3 harflik bir görme artışı olduğu ve hastaların %35'inde 15 harf ve daha fazla görme artışı olduğu bildirilmiştir. İkinci yıl sonunda ise ortalama 9,9 enjeksiyon ile 11,1 harflik bir görme artışı ve hastaların %43'ünde 15 harf veya daha fazla görme artışı olduğu tespit edilmiştir (9).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastalarda OKT rehberliğinde gerektiğinde tekrarlanan enjeksiyonların uygulandığı Pro Re Nata (PRN) tedavide, standart aylık enjeksiyonlarla elde edilen sonuçlarla aynı etkinlik ve güvenilirlikte sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. On iki ay süreli, çok merkezli, tek kollu bir faz 3 çalışma olan SUSTAIN çalışmasında; görme keskinliği ve OKT ile bireyselleştirilmiş yeniden tedavi uygulanan hastalarda ortalama en iyi görme keskinliğine ilk üç aylık enjeksiyon sonrası erişilmiş, PRN tedavisi altında sonraki 2-3 ayda hafifçe azalmış ve tedavi süresince sabit kalmıştır (74).

Ülkemizde de yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumab kullanımı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Aslankara ve ark. (75) yaptıkları retrospektif bir çalışmada ortalama 9.6 aylık takip süresi ve ortalama 3.6 enjeksiyon sayısı ile EİDGK'de 1,1 LogMAR'lık artış olduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark. (76) ortalama 9 ay takip süresine sahip, prospektif çalışmalarında ortalama 3,7 enjeksiyon sayısı ile, ortalama 2 LogMAR'lık görme artışı bildirmişlerdir. Şengül ve ark. (77) en az bir yıl takip süresine sahip yaş tip YBMD hastalarında İVR 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.

Intravitreal enjeksiyon sayısını azaltmak ve aylık takip aralığını uzatmak amacıyla 2006 yılında ilk kez Bailey Freund tarafından "tedavi et ve uzat" adı verilen bir protokol ortaya konmuştur (78). Bu tedavi protokolünde aylık enjeksiyonlarla takip edilen hastada OKT'de

retinadaki sıvı kayboluncaya kadar tedaviye devam edilip, takip aralıkları 1 veya 2'şer hafta açılarak 2 veya 3 aya kadar uzatılmaktadır. Gusta ve ark. (79) bu tedavi rejimini uyguladıkları çalışmalarında başlangıçta snellen eşelinde 20/135 olan ortalama görme keskinliğini 1. yılda 20/77, 2. yılda 20/83 olarak bulmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptamıştır. Üç Snellen Eşeli sırasından daha az görme kaybı %96 gözde gerçekleşmiş, hastaların %32'sinde üç Snellen eşeli sırasından fazla görme artışı sağlanmıştır. Sanral retinal kalınlık 303 mikrondan 1. yılın sonunda 238 mikrona düşmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Cohen ve ark. (80) yapmış olduğu çalışmada yükleme dozunu takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişileştirilmiş doz uygulaması yapmıştır. Bir yıl takip edilen hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3,79 bulunmuştur. %90,3 hastada EİDGK 15 harften daha az kayıp göstermiştir. Hastaların ortalama EİDGK 1 yılda 0,7 harf artmıştır.

'Tedavi et ve uzat' rejimi ile aylık takip edilen ve PRN tedavi uygulanan iki grubun 3 yıllık uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yaklaşımda da görsel sonuçların ve enjeksiyon sayılarının benzer olduğu bildirilmiştir (81).

Bizim çalışmamızda da 'tedavi et ve uzat' protokolüne benzer şekilde yükleme dozunu takiben aylık kontrollere göre gerektiğinde ek enjeksiyon yapılarak ranibizumab uygulanan olgularda, 3 ay sonunda nüks saptanmamışsa takip aralığı ikişer hafta uzatılarak iki aya kadar açıldı. Yeniden tedavi kriterleri olarak PRONTO çalışmasındaki kriterler uygulandı. 12 ay boyunca nüks kriterlerini göz ardı ederek sürekli enjeksiyon yapmak yerine ilk 3 ay ardışık enjeksiyon uygulayıp, ek enjeksiyonlara takiplerde karar verip, hastalığı stabil seyreden olgularda takip aralığını açmanın hasta konforu ve takibinde daha uygun bir yaklaşım olduğu kanısındayız.

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde en iyi kazanç elde ettiğimiz zaman dilimi ilk üç ayda meydana gelmiş olup, 3. ayda ortalama 0,14 logMAR ünit artış elde ettik. Tedavi öncesine göre görme keskinliği değişiminde 1, 2, 3, 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken 9. ve 12. aylarda başlangıca göre görme keskinliği daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farkın ortadan kaybolduğu görüldü. Üç Snellen Eşeli sırasından daha az görme kaybı %90,2 gözde gerçekleşti. MARINA (The Minimally Classic/ Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD), ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration) ve PRONTO çalışmalarında görme kaybı olmayan hastalar %71,3, %77,7, %82,5 oranlarında, bizim çalışmamızda ise %75,4 olarak bulundu. MARINA, ANCHOR, PRONTO çalışmalarında 0,5

mg ranibizumab alan grupta %33, %40,3, %35 oranında 15'den fazla harf kazancı varken bizim çalışmamızda %26,2 gözde 3 Snellen Eşeli sırası ve daha fazla, %11,5 gözde 2 Snellen Eşeli sırası ve daha fazla, %13,1 gözde 1 Snellen Eşeli sırası ve daha fazla kazanç bulunmuştur (7-9). 12 ay takipte ortalama enjeksiyon sayısı 3,85 idi. Bu sonuca bakarak hastalarda görme stabilizasyonu sağladığımız fakat diğer çalışmalardan daha az enjeksiyon uygulamakla görme düzeylerini diğer çalışmalar kadar arttırmadığımız sonucuna varılabilir. Görme keskinliğindeki artışın istenilen seviyede olmamasında dahil edilme kriteri olarak tüm multisentrik çalışmalarda Snellen eşelinde  $\geq 0.05$  görme şartı aranmasına rağmen, bizim çalışmamızda görmesi parmak sayma ve el hareketi düzeyinde olan düşük görme keskinliği grubunun da çalışmaya dahil edilmesi etkili olmuş olabilir.

Kang ve Roh'un (82) çalışmasında tedavi öncesi görme keskinliği daha düşük olan ve KNV'nin daha küçük olduğu gözlerde sonuç görme keskinliğinin daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Menghimi ve ark. (83) çalışmalarında başlangıç görme keskinliği düşük olan hastalarda görme kazanımı daha fazla bulmuştur. Shona ve ark. (84) başlangıç görmesi 24-34 harf olan olgularda +14 harf, 35-54 harf olanlarda +7,1 harf ve 55 harf ve üzeri olanlar da ise +2,5 harflik bir görme artışı bildirmektedir. Ünlü ve ark. (85) ise başlangıç görmesi 15-35 harf olanlarda +13,6, 36-55 harf olanlarda +6,7 ve 56-85 harf olanlarda ise +3,2 harf görme artışı elde etmiştir. Bizim çalışmamızda da 12 aylık takip süresi sonunda literatürle uyumlu olarak başlangıç görmesi düşük olan grupta daha fazla görme kazanımı elde edilmiştir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda KNV alt tipinin değerlendirildiği ANCHOR çalışmasında baskın klasik tip lezyonlar minimal klasik ve gizli tipe göre daha agresif seyretmesine karşın MARINA çalışmasından daha fazla harf kazancı elde edilmiştir. Bunu da baskın klasik tip lezyonların daha hızlı görme kaybına yol açtığı ve bu yüzden daha erken tedaviye başlandığı ve erken tedaviyle KNV'nin geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı olmadan bir miktar geriletebileceği ama gizli tipin yavaş seyirli olması ve geç başvuruya yol açmasından dolayı fotoreseptör hasarının gelişebileceğine bağlamışlar ayrıca baskın klasik tip lezyonların tedavi öncesi görme keskinliği daha düşük olduğu için oransal olarak görme keskinliğinde daha fazla artma meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (7,8). Bizim çalışmamızda her iki grupta da görme keskinliğinde artış meydana gelmiştir fakat bu iki çalışmadan farklı olarak, gizli tipte görme keskinliğindeki artış artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken klasik tipte anlamsız bulunmuştur.

Optik koherens tomografi, SFK takibinde, foveal kontürün tanımlanmasında, sıvı veya membran varlığının belirlenmesinde, nüks saptanmasında, yüksek çözünürlüklü

modelleriyle histopatolojik kesitlere hemen hemen eşdeğer görüntüler verebilen bir yöntem olarak klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu çalışmada 12 ay sonunda görme keskinliğinde önemli bir kazanç sağlayamasa da OKT'de enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde SFK' da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemledik. Genel olarak gizli KNV saptadığımız ve OKT'de subretinal sıvısı bulunan hastalar tedaviye daha iyi cevap verirken, klasik KNV'li ve OKT'de retina içi ve retina altı sıvı bulunan hastalar tedaviye daha dirençli bulunmuşlardır ve ek enjeksiyon ihtiyacı göstermişlerdir.

Yapılan enjeksiyonlarda sistemik ve oküler herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. İVR enjeksiyonların steril ameliyathane şartlarında yapılması, göz kapakları, kirpikler ve konjonktivanın %5'lik povidon iyotla temizlenmesi ve enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi uygulanması sebebiyle MARINA ve ANCHOR çalışmalarında %1 ve %1,4 oranında görülen endoftalmi vakalarının bizim çalışmamızda gözlenmediğini düşünmekteyiz (7,8).

Sonuç olarak ranibizumab tedavisinde olgularımızın %50,8' inde yükleme dozu ile stabilizasyon sağlanmış olup, hastalara yükleme dozunun mutlaka tamamlanması gerektiği; yükleme dozundan sonra nüks saptanan hastalarda yapılan ek dozlarda görmenin stabil seyrettiği ya da daha iyi seviyelere ulaşabileceği görülmüştür. İVR tedavisi, görme düzeyi çok düşük noktalardan başlansa bile, görme artışı vaat eden bir tedavi uygulaması olarak gözükmektedir. Enjeksiyonlar sonrası aylık takiplerde OKT ve görme keskinliği ölçümüyle hastalığı stabil seyreden olgularda takip aralığını açmanın, enjeksiyon sayısı ihtiyacını belirgin olarak azaltarak hem sağlık ekonomisini olumlu etkileyeceği hem de enjeksiyonlara bağlı komplikasyonları düşüreceği açıktır.



## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Retina Biriminde, Şubat 2012 ile Kasım 2014 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı almış ve subfoveal KNV nedeniyle İVR (Lucentis®, Novartis) enjeksiyonu uygulanan toplam 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek çalışma koşullarına uygun 61 hastanın 61 gözü çalışmamıza dahil edilmiş olup, elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. Ortalama EİDGK değişiminde; tedavi öncesine göre 1, 2, 3, 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken; 9. ve 12. aylarda tedavi öncesine göre görme keskinliği daha iyi olmasına rağmen; görme keskinliğindeki istatistiksel olarak anlamlı farkın ortadan kaybolduğu görüldü.

2. Üç Snellen Eşeli sırasından daha az görme kaybı %90,2 gözde gerçekleşti.

3. On iki aylık takip süresindeki ortalama enjeksiyon sayısı  $3,85 \pm 1,03$  (3-6) olarak bulundu.

4. Enjeksiyon sonrası tüm kontrollerde; SFK'daki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. Yaş tip YBMD'de İVR uygulamasında başlangıç görmesi düşük olanlarda görme kazanımı daha fazla bulundu.

6. Gizli tip lezyonlarda tedavi klasik tipe göre daha başarılı bulundu.

7. Sadece retina altı sıvısı bulunan gözlerde sıvı kaybolma ihtimalinin daha fazla olduğu görüldü.

8. Hiçbir hastada İVR' ye bağlı endoftalmi, üveit, retina dekolmanı veya vitreus kanaması gibi ciddi komplikasyonlar gelişmedi.

Sonuç olarak yaş tip YBMD'de İVR tedavisiyle anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanmakta, hatta görme keskinliği bir miktar artırılabilir. Uyguladığımız bu tedavi protokolüyle tüm lezyon tiplerinde görme keskinliği stabilizasyonu sağlanmış olup, gizli tip lezyonlarda tedavi klasik tipe göre daha başarılı bulunmuştur.

## ÖZET

Bu çalışmada, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Şubat 2012 ve Kasım 2014 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde intravitreal ranibizumab tedavisi yapılan ve en az 12 aylık takibi tamamlanan 61 hastanın 61 gözü çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tedavi öncesi klinik muayene ve demografik özellikleri, ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi öncesi ve kontrollerdeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral fovea kalınlığındaki değişim değerlendirildi. İntravitreal ranibizumab tedavisi standart 3 doz uygulamanın ardından takiplerde görme ve optik koherens tomografi bulgularına göre tekrarlandı.

Hastaların 33'ü kadın, 28'i erkekti. Ortalama yaş  $73,57 \pm 8,01$  idi. Gözlerin 25' inde gizli tip lezyon, 36' ünde ise klasik bileşeni bulunan (minimal veya baskın klasik) lezyon mevcuttu. Ortalama ranibizumab enjeksiyonu 3,85 (3-6) olarak bulundu. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama görme keskinliği  $0,79 \pm 0,61$  logMAR ünit iken, 12. ayda ortalama görme keskinliği  $0,71 \pm 0,54$  logMAR ünit saptandı. Santral foveal kalınlık tedavi başlangıcında ortalama 369 mikron iken 12. ayda ortalama 324 mikrona düştü. Tedavi başlangıcı ve takip süresi sonunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 9. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme, santral foveal kalınlıkta ise tüm kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. ( $p < 0,05$ )

Çalışmamızda yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu takip süresince görme keskinliğini artırarak ve santral fovea kalınlığını azaltarak hem anatomik yarar hem de görsel yarar sağlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, intravitreal ranibizumab, görme keskinliği.

## **EFFICACY OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB TREATMENT IN WET TYPE AGE RELATED MACULAR DEGENERATION**

### **SUMMARY**

In this study , it was aimed to evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection for wet type age-related macular degeneration. Medical records of the patients were evaluated retrospectively. Sixty-one eyes of 61 patients who were received intravitreal ranibizumab injections and completed at least 12 months of follow-up at the retina service of the Ophtalmology Department of Trakya University Hospital between February 2012 and November 2014 were included.

Baseline clinical examination and demographic characteristics, number of ranibizumab injections, follow up period, change in best corrected visual acuity, central foveal thickness were evaluated. Intravitreal ranibizumab injections after a standard 3 dose injection were repeated according to vision and optical coherence tomography findings.

Thirty-three patients were female and 28 were male. Mean age was  $73,57\pm 8,01$  years. Twenty-five of the lesions were occult and 36 were classic (minimally and predominantly classic). The average number of ranibizumab injections was 3,85 (3-6). Mean visual acuity was  $0,79\pm 0,61$  logMAR unit at the initial examination and  $0,71\pm 0,54$  logMAR unit at the end of the 12 months follow up. The mean central foveal thickness was 369 micron at the initial examination and 324 micron at the end of the 12 months follow up. There were statistically significant improvement up to 9. months visual acuities and while all controls were statistically significant decrease central foveal thickness ( $p<0,05$ ).

In our study, intravitreal ranibizumab injection caused a decrease in central foveal thickness and an increase in visual acuity thereby improved both anatomic and functional outcome in wet type age related macular degeneration.

**Key words:** Wet type age related macular degeneration, intravitreal ranibizumab, visual acuity

## KAYNAKLAR

1. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
2. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, De Jong PT. Epidemiology of age related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17:347-60.
3. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
5. Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related maculopathy AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
6. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27(5):536-44.
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
9. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al.: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83.

10. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R et al. EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9.
11. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
12. Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova YA (Editörler). Temel göz hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.s.3-25.
13. Hermann DS. Structure and function of the neural retina. In: Yanoff M, Duker JS (Eds.). *Ophthalmology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2004.p.771-5.
14. Akar S. Retina embriogenezi. Aydın P, Akova YA (Editörler). Temel göz hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.s.289-96.
15. Bengisu Ü. Göz hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1998: 161-208.
16. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1303-7.
17. Age-Related Eye Disease Study Research Group: 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 Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
18. 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 Number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:668-81.
19. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108(10):1442-7.
20. Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP. Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1988; 8(2):109-14.
21. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
22. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7-21.
23. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:335-610.

24. Vingerling J, Dielemans I, Hofman A, Grobbee D, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmol* 1995;102(2):205-10.
25. Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126(2):241-5.
26. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:506-13.
27. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9):3778-82.
28. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. Is age-related maculopathy associated with cataracts? *Arch Ophthalmol* 1994;112(2):191-6.
29. Hughes A, Orr N, Patterson C, Esfandiary H, Hogg R, McConnell V et al. Neovascular age related macular degeneration risk based on CFH, LOC387715/HTRA1, and smoking. *Plos medicine* 2007;4(12):e355;1993-2000.
30. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
31. Schutt F, Pauleikhoff D, Holz FG. [Vitamins and trace elements in age-related macular degeneration. Current recommendations, based on the results of the AREDS study]. *Ophthalmologie* 2002; 99(4):301-3.
32. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, Tomany SC. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119(9):1354-9.
33. The Beaver Dam Eye Study. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;100:406-14.
34. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1527-34.
35. Claver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee De et al. Genetic association of apolipoprotein E with age related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):200-6.
36. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998;116(8):1082-8.
37. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(10):3158-64.
38. Cour M, Kilgaard J, Nissen M. Age related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002;19(2):101-33.

39. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(12):1542-7.
40. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(14):1994-2009.
41. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3158-64.
42. Boldt HC, Folk JC. Slow leakage from the retinal pigment epithelium (ooze) in age-related macular degeneration. *Retina* 1990;10(4):244-250.
43. Klein R, Davis M, Magli Y, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol* 1991;98(7):1128-34.
44. Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol* 1985;92:615-27.
45. Sarks S, Sarks J. Age-related maculopathy: nonneovascular age related macular degeneration and the evolution of geographic atrophy. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. LosAngeles. Mosby. 2001:1064-99.
46. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677-91.
47. Spaide RF. Age related macular degeneration. In: Yanoff M, Duker JS (Eds). *Ophthalmology*. St Louis: Mosby Inc; 2004:925-34.
48. 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(9):1242-57.
49. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(5):365-74.
50. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114(4):400-12.
51. Mitra R, Singerman L. Recent advances in the management of age related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2002;79:218-24.
52. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):156-69.
53. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103(8):1260-70.

54. Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age related maculopathy AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
55. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-14.
56. Reichel E, Berrocal AM, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.
57. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1999;106:2239-47.
58. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(4):313-25.
59. De Juan JR. E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophtalmol* 1991;111:1-7.
60. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L (Eds.). *Photodynamic therapy of ocular diseases*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lipincott Williams and wilkins; 2004.p.520-36.
61. Fraunfelder FW. Pegaptanib for wet macular degeneration. *Drugs Today* 2005;41(11):703-9.
62. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(5):495-511.
63. 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):1035-47.
64. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(6):1048-53.
65. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetone for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-8.
66. Nocolo M, Ghihlione D, Lai S, Nasciuti F, Cicinelli S, Calabria G. Occult with no classic secondary to age related maculer degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* 2006;26(1):58-64.

67. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W et al. Randomized clinic trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: one year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):667-73.
68. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007; 27(2):133-40.
69. Clark AF. AL-3789: a novel ophthalmic angiostatic steroid. *Expert Opin Investig Drugs* 1997;6(12):1867-77.
70. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology*. 2003;110:2372-83.
71. Özkaya A, Gürcan Z, Yiğit U, Elmastaş Gültekin Ö, Özkaya HM. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında tedavi sonuçları. *Ret-Vit* 2010;18:289-96.
72. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
73. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
74. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO 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.
75. Aslankara H, Öner FH, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit* 2010;18:134-8.
76. Kılıç M, Yiğit U, Onur İU, Özkaya A, Keskin Ş. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularımızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2012;20:129-33.
77. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Rasier R, Şenel A, Bahcecioglu H. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2010;18:143-8.
78. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:627-37.
79. 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):2134-40.
80. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nighiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):409-13.

81. Calvo P, Wang Y, Ferreras A, Lam WC, Devenyl R, Brent MH. Treat and extend versus treat and observe regimens in wet age-related macular degeneration patients treated with Ranibizumab: 3-year surveillance period. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014, 5:1.
82. Kang S and Roh YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:389-395.
83. Menghini M, Kurz-Levin MM, Amstutz C, Michels S, Windisch R, Barthelmes D et al. Response to ranibizumab therapy in neovascular AMD - an evaluation of good and bad responders. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227(4):244-8.
84. Shona O, Gupta B, Vemala R, Sivaprasad S. Visual acuity outcomes in ranibizumab-treated neovascular age-related macular degeneration; stratified by baseline vision. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(1):5-8.
85. Ünlü N, Hızırolan D, Acar MA, Acar Ergintürk D, Üney GO, Karabulut E. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab uygulamalarında son fonksiyonel ve anatomik başarıya etki eden faktörler. *Ret-Vit* 2011;19:103-7.

## **EKLER**

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2014/177	
	PROTOKOL ADI	Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu Olgularda İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VANI / ADI	Prof. Dr. Haluk ESGİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21/06		Tarih: 19.11.2014
	Fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Haluk ESGİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Şeref KINYAS'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Mazeretli!
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Redep YAĞIZ  
Dekan V.

**T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye**

<b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2014/177	
	PROTOKOL ADI	Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu Olgularda Intravitreal Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Haluk ESGİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<p><b>Karar No: 04/18</b> <span style="float: right;"><b>Tarih: 04.03.2015</b></span></p> <p>Fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Haluk ESGİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Şeref KINYAS'ın tez çalışmasına ait değişiklik başvuru dosyası incelenmiş. araştırmamanın yürütücüsünün Doç. Dr. Vuslat GÜRLÜ olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.</p>		
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>			
<b>CALIŞMA ESASI</b>	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

**ÜYELER**

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Mazeretli</i>
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Mazeretli</i>
Yrd. Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Mazeretli</i>
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Mazeretli</i>

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ  
Dekan