



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ KLİNİĞİ

(Eğitim Sorumlusu: PROF.DR. MUSTAFA NURİ ELÇİOĞLU)

**NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNA
SEKONDER MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ**

DR.AYLİN KARADAŞ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul,2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ KLİNİĞİ

(Eğitim Sorumlusu: PROF.DR. MUSTAFA NURİ ELÇİOĞLU)

**NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNA
SEKONDER MAKULA ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONUNUN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ**

DR.AYLİN KARADAŞ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MUSTAFA NURİ ELÇİOĞLU

OP.DR.SELİM BÖLÜKBAŞI

İstanbul,2017

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar Dizini.....	I
Tablolar Dizini.....	IV
Şekiller Dizini.....	V
Özet.....	VI
Abstract.....	VII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
I.Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Epidemiyolojisi.....	4
II. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Risk faktörleri.....	5
A.Yaş.....	5
B.Irk.....	5
C.Genetik Faktörler.....	5
D.Cinsiyet.....	5
E. Sigara.....	5
F.Işık Maruziyeti.....	6
G.Oküler Faktörler.....	6
H. Antioksidanlar ve beslenme.....	6
I. İlaçlar.....	7

İ.Hipertansiyon.....	7
III-Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez.....	7
A.Oksidatif Stres.....	7
B.Kronik İnflamasyon.....	8
C.RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisde meydana gelen değişiklikler....	8
D.VEGF'in Rolü.....	9
1.VEGF reseptörleri.....	10
2.VEGF salgılanması.....	10
3.VEGF – A Fonksiyonları.....	11
4.Oküler Anjiogenezde ve YBMD 'de VEGF'in Rolü.....	11
IV.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik.....	12
A.Non-Neovasküler YBMD(Kuru Tip YBMD).....	12
1.Drusen.....	12
2. Sert drusen.....	12
3. Yumuşak drusen.....	12
4.Konfluen drusen.....	12
5.Coğrafik atrofi.....	13
B. Neovasküler YBMD(Yaş Tip YBMD).....	13
1.Klasik KNV.....	13
2.Gizli KNV.....	13
V. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı.....	14
A.Optik Koherens Tomografi (OCT).....	14
B.Fundus Floresein Anjiografi (FFA).....	15

C.İndosiyenin Yeşili Anjiografi (ICGA).....	15
D.Fundus Otofloresans (FAF).....	16
VI.Yaş Tip YBMD’de Tedavi.....	16
A. Lazer Fotokogülasyon.....	16
B.Fotodinamik Tedavi.....	17
C.Transpupiller Termoterapi.....	17
D.Cerrahi Tedavi.....	18
E.Pnömotik Yer Değiştirme.....	18
F.İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ajanları.....	19
1.Pegaptanib sodyum(Macugen).....	19
2.Bevacizumab(Avastin).....	19
3.Ranibizumab(Lucentis).....	20
4.Aflibercept(Eylea).....	20
GEREÇ-YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	26
I.Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Görme Değerleri.....	26
II.Hastaların başlangıç ve takiplerdeki göz içi basıncı değerleri.....	27
III.Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Ortalama Santral Makular Kalınlık Değerleri.....	29
IV.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Subretinal Sıvı Varlığı.....	30
V.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de İntraretinal Sıvı Varlığı.....	31
VI.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Hiperreflektif noktalar Varlığı.....	32
VII.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Dış Retinal Tübülasyon Varlığı.....	32

TARTIşMA.....	38
I. YBMD’de İntıvıtreal Aflıbercept Enjeksiyonu ve Görme Keskinliği.....	39
II. YBMD’de İntıvıtreal Aflıbercept Enjeksiyonu ve OCT Bulguları.....	41
III. YBMD’de İntıvıtreal Aflıbercept Enjeksiyonu ve Güvenilirlik.....	44
SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	49



TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca vermiş olduğu destek ve katkılarında dolayı tez danışmanım ve sayın hocam Prof.Dr. Mustafa Nuri ELÇİÖĞLU'na, tez danışmanım Op.Dr. Selim BÖLÜKBAŞI'na, başasistanlarımız Op.Dr. Burak ERDEN ve Op.Dr. Serap YURTTAŞER OCAK' a, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde emeği olan Op.Dr. Akın ÇAKIR'a ve eğitimimde katkıda bulunan tüm uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım. Dört yıl içerisinde yolumun kesiştiği ve her biriyle tanıştığım için çok mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma,kliniğimiz hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde büyük emeği olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakarlığı gösteren sevgili anneme, babama ve her zaman sevgileriyle, destekleriyle yanımda olan kardeşlerime ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr.Aylin KARADAŞ

İstanbul,2017

KISALTMALAR DİZİNİ

AMD: Age-Related Macular Degeneration

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

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

CATT: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial

DHA:Docosaheksaeonic Asit

EİDGK:En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

EPA:Eicosapentaneic Asit

FAF: Fundus Autoflourescence

FDA: Food Drug Administration

FDT: Fotodinamik Tedavi

FES: Framingham Eye Study

FFA: Fundus Floresein Anjiografi

GİB: Göz İçi Basınç

HIF:Hipoksinin indüklediği faktör

HRD: Hyper-Reflective Dots

ICGA: Indocyanine Green Angiography

İRS:Intraretinal sıvı

KNV: Koroidal Neovaskülerizasyon

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

MI: Miyokard İnfarktus

OCT: Optic Coherence Tomography

ORT: Outer Retinal Tubulation

PAS: Periodic Acit-Shiff

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor

PrONTO : Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Intraocular Ranibizumab

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

RPE: Retina Pigment Epiteli

SANA: Systemic Avastin for Neovascular AMD

SMK: Santral Makula Kalınlığı

SRS: Subretinal sıvı

SVO: Serebrovasküler Olay

TAP: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy

TTT: Transpupiller termoterapi

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF-R: Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor

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

VİO: Visudyne in Occult

VİP: Verteporfin In Photodynamic Therapy

VISION: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

YBMD: Yaşı Bağlı Makula Dejenerasyonu



TABLÖLAR DİZİNİ

- 1. Tablo 3.1:** Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değişimi
- 2. Tablo 3.2:** Tedavi öncesi ve sonrası göz içi basıncı değişimi
- 3. Tablo 3.3:** Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimi



ŞEKİLLER DİZİNİ

1. **Şekil 3.1:**Başlangıç ve enjeksiyonlar sonrası görme keskinliği analizi
2. **Şekil 3.2:**Başlangıçta ve takiplerde göz içi basıncı ölçümlerinin değişimi
3. **Şekil 3.3:** Başlangıç ve enjeksiyonlardan sonra ölçülen santral makula kalınlığı analizi
4. **Şekil 3.4:** Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de subretinal sıvı varlığı değişimi
5. **Şekil 3.5:** Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de intraretinal sıvı varlığı değişimi
6. **Şekil 3.6:** Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de hiperreflektif nokta varlığının değişimi
7. **Şekil 3.7:** Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de ORT varlığı değişimi
8. **Şekil 3.8:** Çalışmadaki bir hastanın enjeksiyon öncesi çekilen OCT'sinde yoğun subretinal sıvı ve hiperreflektif noktalar
9. **Şekil 3.9:** Aynı hastanın (şekil 3.8'deki) ilk enjeksiyon sonrası OCT görüntüsü
10. **Şekil 3.10:** İntravitreal enjeksiyon öncesi KNVM, Yoğun SRS ve HRD olan bir hastanın OCT görüntüsü
11. **Şekil 3.11:**Aynı hastanın(şekil 3.10'daki) intravitreal aflibercept enjeksiyonları sonrası OCT görüntüsü
12. **Şekil 3.12:**İntravitreal enjeksiyon öncesi bir hastanın OCT' sinde intraretinal sıvı görünümü

13.Şekil 3.13: Aynı hastanın(şekil 3.12'deki) ilk intravitreal enjeksiyon sonrası OCT görüntüsü



ÖZET

AMAÇ: Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder koroid neovaskülarizasyonuna bağlı makula ödemi olan hastalarda intravitreal aflibercept tedavisinin görme keskinliğine, santral makula kalınlığına ve retinal sıvıya olan etkisinin ve güvenilirliğinin saptanması

GEREÇ-YÖNTEM: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde 2014-2016 yılları arasında neovasküler YBMD tanısı almış,daha önce tedavi almamış ve intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanmış 35 hastanın 35 gözü geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında ve 4. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı,çekilen OCT'de santral makula kalınlığı,intraretinal-subretinal sıvı varlığı, hiper-reflektif nokta ve dış retinal tübülasyon varlığı kaydedilmiştir. Bunun sonucunda tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR: Hastaların enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği $0,146 \pm 0,16$ olarak saptanmıştır.İlk intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,232 \pm 0,24$, ikinci intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,230 \pm 0,23$, üçüncü intravitreal enjeksiyon sonrası kontrolde $0,284 \pm 0,28$ ve 4. aydaki kontrolünde görme keskinliği $0,306 \pm 0,30$ olarak saptanmıştır.(Tablo 1)Hastaların düzenli enjeksiyonlar sonrası görme keskinliğinde saptanan bu artış istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur.($p \leq 0,001$) Ortalama santral makula kalınlığı başlangıçta $339,94 \pm 82,37$ mikron olarak saptanmıştır.Sırasıyla 1. ,2. ,3. enjeksiyonlardan sonra $265,4 \pm 55,25$ mikron $248,31 \pm 48,48$ mikron , $235,25 \pm 41,49$ mikrona gerilemiştir. Hastaların dördüncü ay kontrolündeyse SMK değeri $248,02 \pm 63,17$ mikron olarak ölçülmüştür.İstatistiksel olarak anlamlıdır.($p < 0,001$)Hastaların enjeksiyon sonrası

subretinal ve intraretinal sıvı miktarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Posthoc analizlerde bu azalmanın özellikle ilk enjeksiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalarda en anlamlı değişiklik ilk enjeksiyonda olmakla beraber her enjeksiyon sonrasında hiper-reflektif noktalarda azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada dış retinal tübülayonla intravitreal aflibercept tedavisi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Çalışmada ciddi oküler ve sistemik yan etki görülmemiştir. 1 hastada topikal antiglokomatözlerle kontrol altına alınabilen göz içi basıncı artışı izlenmiştir.

SONUÇ:Bu çalışmada neovasküler YBMD'da intravitreal aflibercept tedavisinin görme keskinliğini arttırmada ve OCT'de anatomik konfigürasyonun düzelmesinde etkili ve güvenli olduğu ortaya konmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Aflibercept, görme keskinliği, koroid neovaskülarizasyonu, santral makula kalınlığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ABSTRACT

Aim: To determine affect of intravitreal aflibercept treatment on visual acuity, central macular thickness and retinal fluid in patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration with macular edema.

METHOD: Thirty five eyes of 35 patients retrospectively reviewed who are diagnosed with neovascular age related macular degeneration, previously have not get any treatment and have intravitreal aflibercept injection treatment in Okmeydanı Training and Research Hospital, Eye Clinic, Retina Division between 2014-2016 years. Pretreatment, post injection and 4th months best corrected visual acuity, intraocular pressure and OCT findings as central macular thickness, presence of intraretinal- subretinal fluid, hyperreflective dots and outer retinal tubulation available in medical records of patients. All datas were analysed statistically.

RESULTS: Pre-injection average visual acuity of patients was $0,146 \pm 0,16$. First post injectional average visual acuity was $0,232 \pm 0,24$, on 2nd $0,230 \pm 0,23$, on third $0,284 \pm 0,28$ and 4th months follow up examination it was $0,306 \pm 0,30$ (Table 1). Following regular injection treatment, increase of visual acuity of patients was found statistically significant ($p \leq 0,001$). Average central macular thickness was found as $339,94 \pm 82,37$ micron. Average central macular thickness regressed to $265,4 \pm 55,25$ micron, $248,31 \pm 48,48$ micron, $235,25 \pm 41,49$ micron following 1 st, 2nd, 3 rd injection respectively. Average 4th month central macular thickness was found as $248,02 \pm 63,17$ micron. It was statistically significant ($p \leq 0,001$). On post enjection follow up examination, there was a significant regression of subretinal and intraretinal fluid on OCT. Analysis showed the most important part of this regression was related with first injection. Although, major part of regression of hyperreflective

dots was related with first injection, follow up injections also found effective on hyperreflective dots. There was no significant effect of aflibercept treatment on outer retinal tubulation. In this study neither serious ocular nor systemic adverse effect have been seen. In one patient an increase in intraocular pressure have been observed which is effectively managed with anti-glaucomatose agent.

CONCLUSION: In this study it is determined that intravitreal aflibercept treatment effective and safe on visual acuity and management of anatomical configuration in neovascular AMD.

KEY WORDS: Aflibercept, age related macular degeneration, central macular thickness, choroidal neovascularization, visual acuity.

GİRİŞ

Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte ileri yaş hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. Bu grup hastalıklardan biri olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstünde en önemli görme kaybı nedenlerinden biridir(1). Çevresel faktörler ve insan ömrünün uzaması sonucunda beklenmektedir(2). YBMD, kuru(non-neovasküler) ve yaş(neovasküler ya da eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler tip olguların %10'unu oluşturur ancak koroidal neovasküler membranın varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur.(4) Kuru tip; drusen, coğrafik atrofi, coğrafik olmayan atrofi alanları ve makülada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi RPE'nin (retina pigment epiteli) anormalliklerini içerir. Yaş tip yani neovasküler tip ise KNV (koroidal neovaskülarizasyon), RPE'nin seröz ya da hemorajik dekolmanı ve diskiform skar ile karakterizedir ve ciddi görme kaybını içeren gruptur(3,4). YBMD için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. En önemli risk faktörleri yaş ve sigara kullanımıdır. Bunun dışında ırk, cinsiyet, kırma kusuru, iris rengi, beslenme özellikleri, katarakt cerrahisi, alkol kullanımı, obezite, hipertansiyon, hormonal faktörler, inflamasyon, genetik ve ailevi özellikler de önemli etkenler arasında gösterilmiştir(5,6,7). YBMD patogenezinde; koryokapillariste ve RPE hücrelerinde oksidatif hasar, fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı olarak ekstrasellüler birikintilerin artması, koryokapillaristeki değişiklikler sonucu koroidal iskemi, bunlara bağlı

olarak inflamatuvar ve anjiojenik mediatörlerin salınımı sonuçta Bruch membranı hasarı ve koroidal neovaskülarizasyon gelişimi öne sürülmüştür(8,9).

Neovasküler YBMD'de görme kaybı riski çok daha yüksek olduğundan tedavi üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır.Uygulanan tedavi seçenekleri;submaküler cerrahi, maküla translokasyonu, argon laser fotokoagülasyon, verteporfinli fotodinamik tedavi vb. sayılabilir.Komplikasyon oranları ve nüks oranı yüksek olduğu için makula translokasyon cerrahisi ve submaküler cerrahi günümüzde tercih edilmemektedir.(10,11).Verteporfin kullanılarak yapılan FDT (fotodinamik tedavi) çok merkezli çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir.(15) Laser fotokoagülasyon, ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir; ancak subfoveal lezyonlarda santral skotoma yol açabilecek kalıcı fotoreseptör hasarına neden olabilmektedir(11,13,14). Ancak son yıllarda VEGF'in (vascular endothelial growth factor) neovasküler tip YBMD'de anahtar rol oynadığı gösterilmiş ve bu doğrultuda VEGF blokajı yapan ajanlar ile tedavi gündeme gelmiştir.VEGF 165 patolojik neovaskularizasyondan sorumlu temel VEGF alt tipidir. VEGF 165'i inhibe etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu, bir veya daha fazla VEGF izoformuna karşı monoklonal antikor, oligonukleotid veya VEGF reseptörüne(VEGF-R) bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir.(23) Bugün için neovaskülarizasyon tedavisinde kullanılabilecek dört VEGF inhibitörü mevcuttur. İlk olarak kullanıma giren pegaptanib sodyum VEGF 165'i inhibe eden bir VEGF aptameridir. VEGF-A izomerlerinden sadece VEGF 165'i inhibe eden pegaptanib sodyumu, daha etkili ve görme artışı sağlayıcı iki ajanın kullanımı takip etmiştir.Bevacizumab öncelikle kolorektal kanserlerde metastatik anjiogenezis inhibisyonunda kullanılmıştır.Oküler kullanım için onayı yoktur.Tam uzunlukta humanize monoklonal antikordur ve etkisi VEGF-A izoformlarının hepsine yöneliktir.(17).Ranibizumab bevacizumab gibi tüm VEGF izoformlarını inhibe etmektedir, ancak bevacizumab tam uzunlukta bir antikor iken ranibizumab onun bir Fab fragmanıdır. Etkinliği ve güvenilirliği çok sayıda kontrollü randomize klinik çalışmalar ile gösterilmiştir ve oküler kullanım için onay almıştır(18,19,20).

Aflibercept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir(21).Afliberceptin yapısal özelliği, VEGF'in VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmasına göre daha fazla afinite göstermesini sağlar. VEGF-A izoformlarını bloke etmenin yanı sıra afliberceptin VEGF-B ve PlGF-2'ye de bağlanma özelliği bulunmaktadır. Afliberceptin diğer anti-VEGF moleküllerinden temel farkı, VEGF-A izoformları yanında VEGF-B, PlGF1, ve PlGF-2 inhibisyonu da yapmasıdır. Aflibercept daha geniş kapsamlı olarak büyüme faktörlerini inhibe eder, VEGF121 ve VEGF165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevacizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberceptin VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevacizumabdan 120 kat daha fazladır.(22) Bu çalışmada neovasküler YBMD saptanan naif hastalardan oluşan kendi olgu serimizde 3 ay ardışık intravitreal aflibercept enjeksiyonu ve ardından enjeksiyonlar tamamlandıktan sonra 1. aydaki sonuçların sunulması aflibercept enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin saptanmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Yaşa bağı makula dejenerasyonu; bir multifaktöriyel makulopati olup, fotoreseptörler ve Retina Pigment Epitelinin (RPE) geç başlangıçlı progresif nörodejenerasyonu ile karakterizedir. Gelişmiş ülkelerde, yaşlı bireylerde geri dönüşsüz körlüğün önde giden nedenini oluşturmaktadır.(4) Hastalık yaşam kalitesi ve günlük aktiviteleri olumsuz etkilemektedir. Pek çok hastanın ileri yaşlarda bağımsızlığını kaybetmesine yol açar.Yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen 2050 yılında hastalığın görülme sıklığının, 97% oranında artması beklenmektedir.(23) YBMD, kuru(non-neovasküler) ve yaş(neovasküler ya da eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler tip olguların %10'unu oluşturur ancak koroidal neovasküler membranın varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur.(4)

I.Yaşa Bağı Makula Dejenerasyonunun Epidemiyolojisi

65 yaş üzeri hastalarda yasal körlüğün en önemli nedenidir. (24) Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study, ve Blue Mountains Eye Study'den elde edilen verilere göre ileri YBMD prevelansı 55–64 yaş arasında 0.2% iken, 85 yaş üzerinde bu oran %13'e çıkmaktadır. Framingham Eye Study (FES)'te 5 yıllık YBMD geliştirme insidansı 65, 70 ve 75 yaşlar için sırasıyla 2.5%, 6.7% ve 10.8% bulunmuştur. Beaver Dam Eye Study'de 43– 54 yaş arası erken ve ileri evre YBMD insidansı 3.9% iken, 75 yaş ve üzerinde 22.8%'e çıktığı izlenmiştir.(2)Mevcut prevalans

alışmalarından yola çıkılarak; 2020 ve 2040 yıllarında, dünyada,farklı coğrafyalarda, YBMD tanısı alacak hasta sayısı üzerine yapılan hesaplamalarda;2020 yılında, herhangi bir evrede, toplam 196 milyon ve 2040 yılında en fazla Asya’da(113 milyon) olmak üzere dünyada toplam 288 milyon YBMD hastası olacağı tahmin edilmektedir. (25)

II. Yaşı Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Risk faktörleri

A.Yaşı: Yaşı her evre için bağımsız bir risk faktörüdür.Yaşı ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır.60-80 yaşı grubundakilerin 60 yaşından küçüklere nazaran YBMD geliştirme riski yaklaşık 3 kat daha fazladır.(2)

B.Irk: YBMD prevalansı farklı ırklarda farklı sonuçlar vermektedir. Beyaz ırkta, beyaz ırk dışındakilere göre daha yüksek YBMD prevalansı rapor edilmiştir. (2,4) Hastalığın altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmese de hücresel yaşılanma için bir marker olan ve oksidatif stresi teşıvik eden lipofuksinin oluşıumuna karşıın melaninin koruyucu bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür(26)Bir diğer yandan,erken YBMD gözlenen göz ile normal göz arasında makulada veya pigment yoğunluğunda bir farklılık gözlenmediği de rapor edilmiştir.(27)

C.Genetik Faktörler:YBMD oluşıumundaki değişıkenliğin %71’inde genetik faktörlerdeki farklılıklar etken olarak görülürken %29 çevresel faktörlere bağlanmaktadır.(28) Klaver ve ark. yaptığı çalışmada, ileri evre YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında YBMD gelişıme riski %50 olduğu ve hasta akrabalarında kontrol akrabalarına göre YBMD’nin daha erken yaşıta gelişıtiği saptanmıştır. Aynı şekilde YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında YBMD gelişıme olasılığının 5 kat arttığı tespit edilmiştir.(29)

D.Cinsiyet:Tüm yaşı grupları değerlendirildiğinde YBMD için anlamlı bir cinsiyet eğilimi bulunamamıştır(30) Ancak 75 yaşı ve üzerinde kadınlarda erkeklere oranla erken YBMD’nin iki kat, geç YBMD’nin yedi kat daha fazla grldği bilinmektedir. Menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD gelişıiminde etkili olduğu düşünülmektedir.(31)

E.Sigara:çalışmalarda sigara içme öyküsü bulunan kişıilerle halen sigara kullanan kişıilerin,hiç imemişı bireylere göre 5-10 yıl daha erken yaşıa bağlı makula dejenerasyonu tablosu ile karşıılaşıtkları belirtilmektedir (32,33). YBMD ile sigara

arasında içilen paket yıla bağımlı olan bir ilişki mevcuttur. Sigara içimini bıraktıktan sonra risk giderek azalır. Sigara kullanımının antioksidan düzeyini azaltarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu insidansını arttırdığı düşünülmektedir (33). Suçlanan diğer bir mekanizma ise sigaranın vazokonstriktör etkisiyle koroid kan akımında azalma, trombosit agregasyonunda artma meydana getirmesidir.(34)

F.Işık Maruziyeti: Güneş ışığının fototoksik etkisiyle makula bölgesindeki oksidatif reaksiyonlar artmakta ve bu durum yaşlanma etkilerini hızlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem mavi, hem de görünür ışığa maruz kalanlarda YBMD'nin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.(35,36)

G.Oküler Faktörler: Oküler faktörler açık renk iris rengi, hipermetropi, geçirilmiş katarakt cerrahisi gibi sebeplerdir. Bazı çalışmalarda hastalığın açık renk irisli hastalarda daha şiddetli seyrettiğine yönelik bulgular elde edilmiştir ve melaninin ışığa bağlı oksidatif hasardan koruyucu olduğu düşünülmüştür(37,38). Ancak Klein ve ark. 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda iris renginin YBMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır.(31) Diğer bir oküler faktör olan katarakt cerrahisinin neovasküler YBMD sıklığını arttırdığı ileri sürülmektedir.Yaş tip YBMD ve coğrafik atrofinin katarakt cerrahisi geçirmiş hastalarda%6- 7,5 oranında izlenirken fakik hastalarda %0,7 oranında geliştiği gözlemlenmiş (6), bu durumdan sorumlu olabilecek bazı nedenler ileri sürülmüştür. Ameliyatta kullanılan ameliyat mikroskobunun kuvvetli fototoksik etkisi bunlardan birisidir.(39) Katarakt ameliyatı sonrasında görülen inflamatuvar olaylar veya kataraktın alınması ile hastanın daha fazla fototoksik etkilere maruzkalması hasarın şiddetlenmesine yol açıyor olduğu düşüncesi bir diğer açıklayıcı neden olarak ileri sürülmektedir. Fakat ultraviyole filtreli intraoküler lens kullanımının hastalığın ilerlemesi üzerinde düzeltici bir etkisi saptanmamıştır.(40) Bunun dışında patogenezi tam anlaşılamamakla beraber hipermetropik refraktif kusuru olan kişilerde daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD gelişim riski olduğu bildirilmektedir(41).Ayrıca kronik vitreo maküler çekintinin submakular sitokinlerin salınımına ve serbest oksijen radikallerinin birikimine neden olup KNV gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir(42).

H. Antioksidanlar ve beslenme: Antioksidan enzimler (glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler,selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementler fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonuna

bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir ederler. AREDS (Age Related Eye Disease Study) çalışmasında vitamin C, vitamin E, beta karoten ve çinko alımının YBMD ilerlemesini yavaşlattığı, lutein ve zeaksantin alımının YBMD gelişim olasılığını azalttığı bildirilmiştir. 43) Kronik alkol kullanımı ile YBMD arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, ancak alkol kullanımı ile druzen sayı ve büyüklüğünün arttığı gösterilmiştir. (44) Obezitenin oksidatif stres artışı, lipoprotein profilinde değişim ve artmış inflamasyona sebep olarak makulada lutein ve zeaksantin düzeyinin azalması ile YBMD için risk oluşturduğu düşünülmektedir. (45)

I.İlaçlar: Beta-bloker antihipertansif ilaç kullananlarda erken YBMD riskinde anlamlı ilişki görülürken, aspirin ve kolesterol düşürücü ilaçların (statinler) antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı KNV riskini azaltabileceği düşünülmektedir (46). Ancak, statinlerin ve aspirinin YBMD riskinin azalttığını gösteren çalışma yoktur.

İ.Hipertansiyon: Daha önceki çalışmalarda yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (47). Klein ve ark. ise yaptıkları çalışmada, yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra, hipertansiyonun YBMD gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığını, buna karşılık bir ateroskleroz belirtisi olan yüksek nabız basıncının, hem erken dönem YBMD hem de neovasküler YBMD oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. (31) AREDS çalışmasında da kontrolsüz hipertansiyonun coğrafik atrofi ve yaş tip YBMD riskini arttırdığı belirtilmiştir (49) Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (48).

III-Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenezi

A.Oksidatif Stres: Yaşlanma oksijen hasarıyla ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri (ROT'lar) olarak bilinen hidrojen peroksit, tekli oksijen türleri ve serbest radikaller fototransdüksiyon ve hücre metabolizmasının yan ürünleri olarak sentezlenirler (50). RPE tarafından fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagosite edilmesi oksidatif stresi arttıracak ROT'ları üretir. Fotoreseptörlerin dış segmentleri çokludoyunmuş yağ asitleri ve vitamin A içermektedir. Özellikle makuladaki fotoreseptörlerin dış segmentleri yüksek oksijen maruziyeti ve ışık iridasyonunda lipid peroksidasyonuna giderler (51). Bu nedenle lipid peroksidasyonunun ışığın neden olduğu retinal dejenerasyona dahil olduğu öne sürülmüştür (52). Sağlıklı bir

RPE, retinanın doğru bir şekilde fonksiyon göstermesi için gereklidir fakat RPE hücrelerinin içinde yaşlanmayla beraber biriken lipofuksin granülleri nedeniyle değişikliğe uğrar (53). Lipofuksin vitamin A ve lipid peroksidazlardan oluşur. Lipofuksin insan RPE'sinde 20 yaşından itibaren birikmeye başlar ve yaşam boyu bu birikim devam eder(55). Lipofuksinin sürekli görünür ışığa (400-700nm) ve yüksek oksijene(~70mmHg) maruz kalması ROT'ların sentezlenmesine ve muhtemel RPE hasarına neden olmaktadır (54). RPE melanozomlarının ROT'ları tutarak koruyucu etki sağladığıyla ilgili farklı düşünceler mevcuttur (56). Bu nedenle RPE içindeki melanozomların artan yaşla düşüş göstermesi RPE hücreleri tarafından bu ROT'ların tutulmasını azaltmaktadır.(57) Bununla birlikte fototoksikmelanin-lipofuksin kompleksleri (melanolipofuksinler) ayrıca yaşın artmasıyla da oluşur ve belki de tek başına lipofuksin birikiminden daha çok RPE'ye zarar vererek YBMD'nin başlamasına neden olabilir(58).

B.Kronik İnflamasyon: Çeşitli çalışmalarda druzenlerin aktive kompleman komponentlerini içerdiği gösterilmiştir. C3 ve C5'in bioaktif fragmanlarının druzen lezyonlarında bulunduğu ve RPE'de VEGF ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir.(59,60) Histopatolojik çalışmalarda ise YBMD'li gözlerin RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris kompleksinde inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir.(61)

C.RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisste meydana gelen değişiklikler:Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch membranı ile fotoresöptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir. RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. Bu anormal hücrelerin fonksiyonları koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır.(62) YBMD'nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanları, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiğini göstermektedir. Koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarlar da izlenebilmektedir. Bruch membranında dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra elastik tabakaya doğru ilerlemektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında lipid birikimine bağlı olarak PAS (periodic acit-schiff) boyanmasında artma tespit edilmektedir.

Bruch membranında biriken bu lipoid maddeler kişiden kişiye ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Bazı gözlerde nötral lipidler, bazı gözlerde de fosfolipidler daha fazla birirmektedir(63). Yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerinde ve elastik fibrillerinde hem sayıca artma hem de diziliminde bozulmalar tespit edilmektedir. YBMD'nin tipik bulgularından olan, Bruch membranının iç yüzü ve RPE bazal membranı üzerinde bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün birikinti tabakası gözlenmektedir. Bu değişiklikler bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü oluşmaktadır. Bu bölgede toplanan makrofajlar bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken, bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve bu bölgede neovaskülarizasyonu başlatarak hastalığı neovasküler forma dönüştürebilmektedir.(66)

D.VEGF'in Rolü:VEGF, damar endotel hücrelerine özgü glikoprotein yapısında heparin bağlayan bir maddedir ve büyüme faktörüdür. 45 kiloDalton (kD) büyüklüğündedir. İlk olarak 1980'lerin başında vasküler geçirgenlik faktörü, deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısından izole edilmiştir(65). Vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir (66). Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, VEGF olarak adlandırılmıştır. VEGF-A pleotropik bir gen ailesinin üyesidir ve bu molekülün çoklu varyantları tanımlanmıştır. (VEGF121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF206). Bu farklı izoformlar moleküler ağırlıkları, heparine bağlanma kapasiteleri ve asiditeleri ile birbirlerinden farklılık gösterir (67). En sık rastlanan form VEGF165'tir. Farklı izoformların farklı anjiogenik özellikleri mevcuttur. Aralarında en anjiogenik özellikleri olanlar VEGF 121 ve VEGF 165 tir (68). VEGF embriyogenezis sırasındaki fizyolojik anjiyogenezisin anahtar düzenleyicisidir ancak patolojik anjiogenezisle seyreden intraoküler neovasküler hastalıklar ve tümör büyümesi gibi durumlarda da önemli rol üstlendiğibilinmektedir. VEGF düzeyleri hipoksi ile artar ayrıca Epidermal büyüme faktörü,TGF, Keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü -1, fibroblastbüyüme faktörü, PDGF gibi büyüme faktörleri lokal VEGF konsantrasyonunu etkiler. İn vivo fare modelleri koroidal neovaskülarizasyonda VEGF'in anahtar molekül olduğunu göstermiştir. VEGF'in

retinal vasküler endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanması endotel hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve göçü ile sonuçlanan intraselüler sinyal yollarını aktive eder. Ek olarak VEGF kan damarları duvarlarından artmış sıvı sızıntısına sebep olan güçlü bir vaskülergeçirgenlik faktörüdür. Preklinik verilere göre VEGF'in proinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleride vardır.YBMD olan hastaların gözlerinde RPE ve dış nükleer tabakada postmortem yapılan analizlerde sağlıklı gözlere göre daha yüksek düzeyde VEGF saptanmıştır. Hipoksik şartlarda oluşturulan hücre kültürlerinde RPE hücrelerininVEGF salgılama yeteneği olduğu da in vitro çalışmalarda tespit edilmiştir. Yine YBMD hastaların aköz humörlerinde sağlıklı gözlere oranla artmış VEGF düzeyleri saptanmıştır. Preklinik çalışmalar VEGF inhibisyonunun koroidoneovasküler membran gelişimini önleyebileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Dolayısıyla VEGF'in intravitreal uygulanabilen spesifik inhibitörleri neovasküler YBMD tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (69)

1.VEGF Reseptörleri:VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (70).VEGF hücre dışına salgılanır ardından reseptörüne bağlanır (71). Reseptörlerinden VEGF reseptör 1 (VEGFR1) , pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır(72). Endotel hücreleri dışında monositler, makrofajlar, perisitler, hemopoetik kökhücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (70). VEGFR2 , VEGF – A'nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden esas sorumlu olan reseptördür. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül sisteminin oluşumunu düzenler (72).VEGFR3, esas olarak lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur (68)

2.VEGF Salgılanması :Retinada, VEGF'in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir (73). Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogeneze başlıca zemin hazırlayan olaylardır (74). VEGF – A geninin ekspresyonunda ana düzenleyici faktör hipoksinin indüklediği faktör – 1 (HIF – 1)'dir (75). Diğer pek çok büyüme faktörü (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (Interlökin – 1, IL – 1, IL – 6, IL – 8) de VEGF ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir (76).RPE'nin koryokapillaris damar sistemi ile komşu olan taban kısmında VEGF salgısı, fotoreseptörlerle komşu olan üst kısmına göre 2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da

belirginleşir (77). Reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF salınımını arttıran en güçlü uyarıcılardır.

3.VEGF – A Fonksiyonları:Çok sayıda yapılan çalışmalarla VEGF – A'nın birçok fonksiyonu araştırılmış ve gösterilmiştir. Bunlar;vaskülogenez, anjiogenez ve lenfanjiogenezi düzenler.Damar geçirgenliğinde artışa neden olur (78) Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir.Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar. Nöron koruyucu etkileri vardır. (79) Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere reseptörleri aracılığıyla bağlanabilir(80) VEGF'in normal retinadaki bütün fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Gözde aşırı ve sürekli VEGF inhibisyonunun VEGF'in bilinmeyen fonksiyonlarını engelleyerek (örnek: endotel hücre devamlılığı için fizyolojik düzey) yan etki oluşturup oluşturmadığı konusu tartışmalıdır (81).

4.Oküler Anjiogenezde ve YBMD 'de VEGF'in Rolü:VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en etkin büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (82) ve eksize edilen KNV membranlardaki RPE hücrelerinde gösterilmiştir (83). Ayrıca YBMD saptanan hastalarda vitreusda VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (84). VEGF, RPE hücrelerinin koryokapillaris bakan taban kısmından sürekli üretilir ve koryokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar (85). Hipoksi durumunda tabandan VEGF salınımının ileri derecede arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisde VEGF'in endotelde lökositlerin endotele adezyonunu arttırdığı bulunmuştur. Makrofajların da bu olaya salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan bruch membranı erode ederek katkıda bulundukları ve koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (77). Başka bir teoriye göre, YBMD hastalarında Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillaris ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine veya kaybına yol açar. Böylece bruch membranından artıkların temizlenmesi daha zorlaşır. Bu mekanizma hipoksi ile beraber VEGF oluşumunu daha da artıracak ve KNV oluşumu meydana gelecektir (86,87).KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavisi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır

IV.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik:

A.Non-Neovasküler YBMD(Kuru Tip YBMD): Görülen temel lezyonlar; drusen, RPE değişikliği,RPE nin coğrafik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyondur. Kuru tip YBMD' de görme azalması yıllar içerisinde yavaş yavaş gelişir. Ancak zamanla yaş tipe dönüşebilir ve ani görme kaybı meydana gelebilir.(88) Normal olarak yaşlanan bir fundusta foveal avasküler zon(FAZ) genişlemesi, iç retina tabakalarında hücre kaybına ve fovea refle kaybına neden olur.İleri yaşlılarda küçük drusen olabilir . Retina pigmentasyonunun düzensizleşmesiyle gelişen ince granularite tigroid bir görünüm oluşturmaz. Fundus başlangıçta normal görünür , ancak yaşla birlikte dökülen hücrelerin sayısı artar ve küçük pigment kümeleri veya küçük çizgilerin oluşturduğu mikoretiküler görünüm ortaya çıkar.(89) YBMD için çeşitli sınıflama şemaları geliştirilmiştir. Bunlardan biri Wisconsin sınıflamasıdır. Bu sınıflamada hastalık erken, orta, ileri olarak 3 evrede incelenebilir. 20'den az sayıda 63-124 µm arası drusen varlığı veya pigment değişiklikleri erken YBMD olarak, 20'den fazla 63-124µm arası drusen varlığı veya en az bir tane 125µm drusen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafik atrofi varlığı orta evre YBMD olarak, makula merkezini tutan coğrafik atrofi varlığı ise ileri YBMD olarak adlandırılır. (92)

1.Drusen: RPE ve bruch membranı arasında biriken yuvarlak-oval şekilli hyalinize görünümlü PAS + boyanabilen ekstraselüler materyal depozitlere denir. Klinik görünümüne göre sert, yumuşak ya da granüler , konfluen veya diffüz olarak sınıflandırılabilir. (90)

2.Sert Drusen: RPE ile Bruch membranı arasındaki hyalin içerikli PAS+ materyaldir. 63 mikrondan küçük ve sınırları belirgin lezyonlardır.YBMD'de görülme olasılığı % 6.2 dir. İleri YBMD oluşturma riski düşüktür.(90)

3.Yumuşak Drusen: Sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli, çapları 63 mikrondan büyük depozitlerdir.YBMD'de görülme olasılığı %28 dir.Yumuşak drusenin oluşması, Bruch membranının iç tabakasının kalınlaşmasına ve RPE'den ayrmasına neden olabilir. Oluşan hidrofobik boşluk KNV için potansiyel oluşturmaz.(90)

4.Konfluen Drusen: Birden fazla yumuşak drusenin birleşimiyle oluşur. Yumuşak drusenin birleşimi kliniğin seröz dekolmana veya yaş tipe doğru ilerlediğini gösterir.Küçük ve sert drusen YBMD riski oluşturmaz.Orta boy yumuşak

drusen ise YBMD riski taşır ve görme kaybı potansiyeli vardır.Büyük ve yumuşak drusen ise YBMD için en yüksek risktir. (90)

5.Coğrafik Atrofi: Kuru tip YBMD'nin en ciddi formu ve son evresi coğrafik atrofidir.RPE değişiklikleri ve fotoreseptör atrofisi meydana gelir.(90)En az 175 mikrometre çapında bir sahada koroid damarlarının görünürlüğünün artmasına yol açan ,keskin sınırlı yuvarlak ya da oval , hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da RPE'nin tamamının kaybıyla karakterize alan olarak tanımlanır.(91)Coğrafik atrofinin progresyon hızını arttıran faktörler arasında başlangıçtaki lezyon boyutunun büyüklüğü, atrofik alanın tek yerine çok odaklı olması sayılabilir(93)Yaş, Vücut /kitle indeksi, sigara içme öyküsü, diyabet ve hipertansiyonun coğrafik atrofi progresyonunda herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (94)

B. Neovasküler YBMD(Yaş Tip YBMD):Hastaların başvuru anındaki semptomları sıklıkla görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve metamorfopsidir. Neovasküler YBMD patolojik KNVM gelişimi, eksudasyon ve hemoraji ile karakterizedir. Eğer tedavi edilmezse önce fotoreseptörler hasarlanır ve sonra görme kaybı gelişir.Hastalık ilerledikçe KNVM yerini fibrovasküler dokuya bırakır (95). Neovaskülarizasyon RPE altında ya da duyusal retina altında gelişebilir. RPE altı alanda sınırlı kaldığında Tip 1 KNV, RPE' yi penetre edip retina altı alana girdiğinde Tip 2 KNV olarak sınıflandırılır (96).KNV lezyonu floresein anjiyografik paternine göre klasik veya okkült olarak sınıflandırılır:

1.Klasik KNV; koroid fazında erken dönemde floresans vermeye başlar. Parlak, sınırları belirgin ve geç fazda sızıntı gösteren ve sınırları belirsizleşen hiperfloresans ile karakterizedir. KNV, dantel veya tekerlek şeklinde görüntülenebilir.Baskın klasik tip KNV'de; lezyonun %50'den fazlası klasik komponentten oluşur. Minimal klasik tip KNV'de ise; klasik komponent lezyonun %50'sinden daha az bir kısmını oluşturur .Klasik KNV lezyonunun yerleşimi foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktasına göre belirlenebilir. Lezyon, lokalizasyonuna göre şu şekilde sınıflandırılır: a. Extrafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 200 μ veya daha fazla, b. Jukstafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μ , c. Subfoveal: FAZ merkezinin sınırları içerisinde

2. Gizli KNV: klasik komponent içermez. Anjiyografik olarak fibrovasküler PED (Pigment Epitel Dekolmanı) veya kaynağı belirsiz geç sızıntı seklinde görülebilir.Fibrovasküler PED; RPE'nin düzensiz kabarıklığı ve PED görünümü

mevcuttur, anjiogramın erken döneminde çok sayıda granüler tarzda hiperfloresans görülür, floresans giderek belirginleşir, geç dönemde sızıntı görülür. Kaynağı belirsiz geç sızıntı; FA'nın geç fazında sınırları belirsiz, lekeli hiperfloresans görülür. Hiperfloresans 2-5 dk sonra geç dönemde belirginleşir. Sızıntının kaynağı olabilecek net bir alan tanımlanamaz.(97)

V. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı:

KNVM'den şüphelenilen hastalarda tanı koymak, tedaviyi planlayabilmek ve takip edebilmek için gözdibi muayesinin yanında birtakım yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılır. FFA, KNVM tanısı için altın standart yöntemdir.(89) Bazı özellikli olgularda İSYA'da (indosiyenin yeşili anjiografisi) kullanılabilir. Bunların yanı sıra OCT (optik kohrens tomografi), YBMD tanı ve tedavisinde diğer yöntemlerle birlikte oldukça değerli bir tanı aracıdır.

A.Optik Koherens Tomografi (OCT) :Retinal dokunun yüksek çözünürlükte kesitsel görüntülerinin alınmasını sağlayan hızlı, non- invaziv görüntüleme tekniğidir.Retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler verir Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içeren bu yöntemin prensibi, kıızılötesi ötesi bir ışığı (820 nm) retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin değerlendirilmesidir. OCT'nin çalışma prensibi B-scan ultrasonografiye benzer ancak OCT'de ses dalgaları yerine, ışık kullanılır ve daha detaylı mikron çözünürlükte görüntüler elde edilir. Işık kaynağından gönderilen ışık, yansıma aynasında referans ve ölçüm ışığı olarak iki farklı ışığa ayrılır. Referans ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze ulaşır. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti belirlenir. OCT klinik muayene veya anjiografik olarak tespit edilemeyen bazı retinal patolojilerin tanımlanmasında yardımcı bir cihazdır. KNVM' ların RPE üzerinde veya altında yerleştiği OCT yardımı ile tespit edilebilir. Yine RPE yırtıkları, kistoid makula ödemi ve drusenoid PED' ler OCT ile kolayca tanınabilir (98) OCT'de drusen; fokal RPE deformasyonları şeklinde izlenirler (99). OCT'de coğrafik atrofi sahaları; eksternal limitan membran ve RPE-Bruch membran kompleksinin kaybı şeklinde görülür. RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir OCT' de diskiform skarda

KNVM'nin fibrotik komponenti fazla olduğu için RPE koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektan band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır. OCT ile YBMD seyrinde; intra ve subretinal sıvı, intraretinal kistik boşluklar, PED kantitatif olarak değerlendirilip, tedavi etkinliği takip edilebilir (99) Klasik KNVM, OCT'de RPE-koriokapillaris hattında lokalize ıgısi kalınlaşma, elevasyon ve sensoryal retinaya doğru genişleme şeklinde görülür. Beraberinde seröz ya da hemorajik PED ya da geniş intraretinal hemorajilerin olması KNVM'nin görülmesini engelleyebilir. Subretinal sıvı birikimleri nörosensöryal retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür. OCT' de intraretinal ya da subretinal sıvı birikimleri olması KNVM'nin aktif olduğunu gösterir. Seröz PED, genellikle yüksek ve geniş tabanlı RPE'nin lokalize elevasyonu ve dekolman altında siyah boş bir alan şeklinde görülür. Fibrovasküler PED, küçük ve sığ RPE elevasyonları, elevasyon bölgelerinde septa formasyonu ve fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansıması şeklinde görülür. Hemorajik PED'de ise, dekolman bölgedeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansıma mevcuttur.(100)

B.Fundus Floresein Anjiografi (FFA):Floreseinin intravenöz enjeksiyonunu takiben retina ve koroid sirkülasyonuna geçişinin fotoğrafik gözlemidir.Coğrafik atrofi sahaları; altta yatan koroid damarlarından artmış geçirgenliğe bağılı olarak iyi sınırlı hiperfloresan alanlar olarak görülürler. KNV'ler; retina derininde hiperfloresan lezyonlar olarak görülürler. Neovasküler membrandan sızıntı nedeni ile zamanla daha hiperfloresan olur ve boyutlarında artış izlenir. Erken hiperfloresansla birlikte, sınırlar net bir şekilde belirlenebiliyorsa bu klasik KNV olarak adlandırılır. Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı veya belirlenemeyen bir kaynaktan yine iyi tanımlanamayan bir sızıntı şeklinde izleniyorsa okült KNV olarak tanımlanmaktadırlar (99) FFA'da hipofloresans, floresans blokajı ya da vasküler dolum defektini gösterir. YBMD'de floresans blokajı intraretinal, subretinal, subpigment epitel hemorajisi ya da pigment proliferasyonu nedeniyle oluşabilir.

C.Indosiyenin Yeşili Anjiografi (ICGA): ICGA de FFA gibi retina ve koroid sirkülasyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. ICGA; fundusun derin katlarının ve koroid damarların incelenmesinde,gizli KNV'lerin saptanmasında FFA'ya üstündür. FFA retina sirkülasyonunun değerlendirilmesinde mükemmel bir metod olmakla birlikte RPE'nin maskeleymesi nedeni ile koroid dolaşımının tanımlanmasında

yetersiz kalabilir. ICGA'de kullanılan kızılötesine yakın ışık; melanin, ksantofil, eksüda ve ince subretinal hemoraji gibi oküler pigmentlerden penetre olabilir(101). İndosiyanin, proteine fluoreseine göre daha yüksek oranda bağlanır, bu nedenle lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez ICGA; FFA ile gözden kaçabilecek sızıntı sahalarının saptanmasında ve özellikler polipoidal koroidal vaskülopati tanısının konmasında faydalı olabilir (102).ICGA'da KNVM için tanımlayıcı kabul edilen bulgular; hot spot (sıcak nokta) ve plaktır. Hot spot, çapı bir disk çapından daha küçük ve sızıntı yapan aktif lezyona işaret eder; plak ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif floresans görülür ve sızdırmayan inaktif KNVM'leri gösterirler. Her iki bulgunun da birlikte olduğu KNVM'lere kombine lezyonlar denir(103)

D.Fundus Otofloresans (FAF); FAF, RPE'yi değerdendiren non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Fundus otofloresansının RPE'deki lipofuksinden kaynaklandığı bildirilmiştir (105) Atrofik bölgeler keskin sınırlı, otofloresans kaybı olan sahalar şeklinde izlenirler. Bu alanların kantitatif olarak ölçülebilmesi mümkündür ve bu sayede; FAF atrofi progresyonu takibinde kullanılabilir. Lezyon sınırlarında hiperotofloresans görülmesi progresyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (104)FAF druzen ve atrofik değişikliklerin fenotiplendirilmesinde ve YBMD'nin Stargardt hastalığı veya santral areolar koroidal distrofi gibi hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılmasında yararlıdır (106).

VI.Yaş Tip YBMD'de Tedavi:

A.Lazer Fotokogülasyon: Laser ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilip ısıya dönüşerek neovaskülarizasyonu koagülasyon nekrozu oluşturarak harap etmektedir. Fotokoagülasyonda amaç, hastanın yaşadığı görme kaybına ek yeni görme kaybı yaşama ihtimalini azaltmaktır. Maküler fotokoagülasyon çalışmasında, tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 5 yıl içinde en az 6 sıra görme kaybı olanların oranı daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV'da termal laser ile başarılı sonuç alınmıştır,ancak KNVM olgularının yaklaşık dörtte üçü subfovealdir ve tedavi kriterlerine uymamaktadır. Lazer fotokoagülasyon YBMD'ye bağlı KNVM'de sadece sınırları iyi belirlenmiş, yerleşim yeri olarak ekstrafoveal ve jukstafoveal membranlar üzerine uygulanabilir. Subfoveal KNVM üzerinde önceden yapılmış ve etkinliği gösteren çalışmalar olsa da, fotoreseptör ve RPE'de geri dönüşsüz hasara yol açarak

ani ve merkezi görme kaybına neden olabildiği için günümüzde yerini FDT, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ya da kombine tedavilere bırakmıştır(13,14)

B.Fotodinamik Tedavi: Verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir ve FDT' de fotosensitizan ajan olarak etki etmektedir. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda kırmızı laser ışını uygulanması şeklinde bir protokoldür. Bu fotokimyasal aktivasyon sonrası artan serbest radikallerin neovasküler alandaki endotelde yol açtığı oksidatif hasar sonucu damarlarda tromboz gelişir. FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisi için ilk ilaçlı tedavidir ve lazer fotokoagülasyona göre nörosensöryel retina daha az zarar veren bir tedavi şeklidir.(113) Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde ≥ 4 harf kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir (114,115). TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışması yeni tanı almış ya da tekrarlanmış, FFA'da klasik komponent içeren, subfoveal KNVM'si olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Buna göre fotodinamik tedavinin klasik tip KNVM de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir(114). VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmasında da verteporfin tedavisi almış hastalarda orta ve ciddi görme kaybı yaşama oranları belirgin azdır ve tedavinin faydası en yüksek oranda klasik komponenti olmayan gizli KNVM'lilerde (özellikle lezyon küçük ise, ≤ 4 disk alanı) ya da düşük görme keskinliği ile başvuranlarda ($\leq 20/50$) olduğu saptanmıştır(115). Okkult Membranda Visudyne (Visudyne in Occult) (VIO) çalışması ise çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmadır ve klinik çalışmaya dahil olma kriterleri VIP çalışması ile aynıdır. 12. ve 24. ayın sonunda verteporfin ile tedavi edilmiş hastalarda hafif bir fayda sağlansa da, birincil sonuca ulaşamamıştır(116). Sonuç olarak FDT görme artışı sağlamaktan çok görme kaybını yavaşlatmaktadır ve farmakoterapinin tedaviye girmesi ile FDT sayılarında ciddi düşmeler meydana gelmiştir.

C.Transpupiller Termoterapi: TTT (transpupiller termoterapi) öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir(117).Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtası ile spot büyüklüğü 3 mm

civarında ve genelde 800 mw enerji altında bir dozda göze yöneltilerek RPE'deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60 saniyelik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. TTT uygulaması sonrası retinada oluşan 4-9 °C'lık ısı artışı, sitotoksik serbest radikallerin salınımını ve neovasküler alanda intravasküler trombozisi uyarır. Görme keskinliğinin korunduğunu bildiren yayınlar olsa da tedavinin kontrol gruplarına üstünlüğü tespit edilememiştir(118).

D.Cerrahi Tedavi: Submaküler cerrahi, ile KNV dokusu çıkarılarak foveal nörosensöryel tabakayı korumak, hastalığın ilerlemesini engellemek, mevcut görmeyi korumak bu tedavinin esas amacıdır.(119). Makula translokasyon cerrahisinde pars plana vitrektomi ile arka hyaloid yapışıkça tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek retina tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV cerrahi olarak çıkarılır veya termal lazer ile tahrip edilir. Disloke edilen retina sağlıklı subretinal dokuların olduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilerek 360 derece endolazer ve silikon tamponad yardımı ile yerleştirildiği yerde kalması sağlanır (120).Bu tedavi yöntemleri daha çok geniş KNV olan ve diğer tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalarda tercih edilmektedir. En tipik endikasyonu ise yoğun subretinal hemoraji ile presente olan KNV'lerdir. Çünkü bu grupta farmakoterapi ile sonuç alınması pek mümkün değildir.Diğer bir cerrahi yöntem ise 'RPE –koroid serbest greft translokasyonu' dur. Bu teknikte paramakular retinotomiyi takiben koroid neovasküler membran uzaklaştırılmakta ardından submaküler alanda ortaya çıkan RPE-koryopakillaris defektini örtebilecek büyüklükte saat 12 hizasından hazırlanan dairesel bir yama greft subfoveal bölgeye retina altına transfer edilmektedir. Bu cerrahiyi ilk uygulayan Hollandalı cerrah van Meurs ve arkadaşları 6 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada 7-13 aylık takip süresinin sonunda 4 hastada görme keskinliğinde 2 sıra ve üstü, 2 hastada ise 0-1 sıra artış tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada 3 hastada greft dokusunun revaskülarizasyonu FFA ve İSYA ile gösterilmiş, 4 hastada ise RPE'nin normal otofloresansı saptanmıştır (121)

E.Pnömotik Yer Değiştirme: YBMD olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce ya da hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir(122)

F.İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ajanları: VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF'nin etkinliği önlenebilmektedir (123).

1.Pegaptanib Sodyum(Macugen): Selektif olarak insan gözündeki en önemli patolojik izoform olan VEGF-A 165 izoformuna bağlanan bir anti VEGF aptamerdir. 2004'te FDA tarafından onaylanmış olup oküler neovaskularizasyonda kullanılan ilk anti- VEGF ajandır. Pegaptanib, 28 bazlı bir oligonükleotid ve polietilen glikol kompleksinden oluşmaktadır. Yük ve üç boyutlu uyumu ile ekstraselüler VEGF 165'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanarak VEGF reseptör stimülasyonunu engellemektedir(124). VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION), prospektif, randomize, çift körlü ve kontrollü faz III çalışmasıdır. Tüm anjiyografik lezyon tiplerinin dahil edildiği çalışmada 54 haftanın sonunda 1 yıl boyunca 6 haftada bir pegaptanib tedavisi alan grupta plaseboya göre ciddi görme kaybı (30 harf ya da daha fazla) riskinin anlamlı olarak az olduğu (%10-%22) bildirilmiştir. Pegaptanib sodyum YBMD tedavisinde tüm anjiyografik alt tipler için kullanım onayı almıştır ancak tedavi altındaki hastalarda görme düşüşü yaşanması nedeniyle ve yeni anti-anjiyogenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile kullanımı azalmıştır.(125)

2.Bevacizumab(Avastin):Bevacizumab VEGF'in tüm aktif izoformlarını bloke eder. Rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile fareden üretilmiş monoklonal bir antikordur. Molekül ağırlığı yaklaşık 150 kDa'dur. Başlangıçta yüksek moleküler yapıya sahip olduğu için retinaya penetre olamayacağı ve subretinal mesafeye ulaşip retina altındaki KNVM'yi tedavi edemeyeceği düşünülmüştür.Neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı düşünülmüştür.2004 yılında SANA çalışmasında hastalara 2 hafta arayla 2-3 kez intravenöz bevacizumab infüzyonu uygulanmıştır. 12 haftanın sonunda görme keskinliğinde, OCT bulgularında ve anjiyografi bulgularında etkin olarak saptanmıştır. Belirgin oküler yan etki saptanmamış ve sistemik yan etki olarak yalnızca antihipertansiflerle kontrol altına alınabilen hipertansiyon bildirilmiştir.(126) YBMD'de intravitreal bevacizumab kullanımı 2005 yılında endikasyon dışı olarak başlamıştır. Sistemik uygulamanın 1/400'ü olan 1-1,5mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, önceki FDT ve 2 doz pegaptanib enjeksiyonuna rağmen progresyon gösteren yoğun subretinal sıvının

izlendiği baskın klasik tip KNV olan bir olguda 1 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme olduğu ve bunun 4 hafta boyunca devam ettiği bildirilmiştir.(127) Bevacizumabın ranibizumaba göre etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği karşılaştırmalı tek çalışma olan CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial) çalışması prospektif, randomize ve maskelenmiş olarak planlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ilaçların kendi aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadığı yönündedir(128).Bevacizumab etkinliği ve güvenilirliği iyi ispatlanmış olmasa da düşük maliyeti nedeniyle tercih edilmektedir.

3.Ranibizumab(Lucentis): Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe edebilen ve 2006 yılında FDA tarafından tüm neovasküler YBMD lezyonları için onaylanmış humanize rekombinant antikor parçasıdır. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde bir Fab parçasıdır. Böylece intravitreal uygulamada internal limitan membranı aşip subretinal alana geçebilmekte ve tüm VEGF izoformlarını inhibe etmektedir. Faz I-II klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun gösterilmesi üzerine neovasküler YBMD’de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz III çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır.(128,129) MARINA ve ANCHOR çalışmalarında iyi sonuçlar alınmış olsa da hastalığın takibi boyunca her ay enjeksiyon uygulanması hem taşıdığı riskler hem de getirdiği ekonomik maliyet açısından tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yeni çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. YBMD'de intravitreal enjeksiyon takvimini belirlemek ve enjeksiyon sayısını azaltabilmek için yapılan ilk büyük çalışma PIER çalışmasıdır. PIER çalışmasında çok merkezli, randomize, çift kör olgulara ilk 3 ay ayda bir 0,3 mg, 0,5 mg ranibizumab ya da plasebo tedavisi verilmiş ve daha sonra enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda görme keskinliğinde plasebo grubunda ortalama 16,3, 0,3 mg ile 1,6, 0,5 mg ile 0,2 harf azalma görülmüştür. Ancak görme keskinliğinde ranibizumab ile ilk 3 ayda görülen artış sürdürülememiştir(131). PrONTO çalışmasında ise intravitreal enjeksiyon sonrası kontrollerde OCT bulguları baz alınarak daha az enjeksiyon sonucu başarılı sonuçlar elde edilmesia amaçlanmıştır. Bu çalışmada MARINA ve ANCHOR çalışmamalarına oranla daha az enjeksiyon uygulanmasına rağmen görme keskinliğinde benzer sonuçlar alınmıştır(132)

4.Aflibercept(Eylea): Aflibercept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir.İnsan IgG1’inin Fc parçasıyla VEGFR-1’in

ikinci ve VEGFR2'nin üçüncü bağlanma bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşturulur. (133,134) Afliberceptin yapısal özelliği, VEGF'in VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmasına göre daha fazla afinite göstermesini sağlar. Diğer anti-VEGF'lerden farklı olarak VEGF-B, PIGF-1 ve PIGF-2 inhibisyonu da yapabilir. Aflibercept daha geniş kapsamlı olarak büyüme faktörlerini inhibe eder, VEGF121 ve VEGF165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevacizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberceptin VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevacizumabdan 120 kat daha fazladır. (135)

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD" (VIEW 1 ve VIEW 2) çalışmaları, afliberceptin klinik etkinliğini araştıran prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. İki çalışma da benzer şekilde tasarlanmıştır. Her iki çalışmada da 52. haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından aflibercept tedavi gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (136,137) Bunun sonucunda daha önce VEGF-Trap-Eye olarak adlandırılan aflibercept (Eylea; Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA and Bayer, Basel, Switzerland) FDA tarafından 2011 yılında neovasküler YBMD tedavisinde onaylanmıştır.

Afliberceptin intravitreal yarı ömrü (4.7 gün) ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanipten daha uzundur. Afliberceptin 79. günde intravitreal VEGF bağlama kapasitesinin enjeksiyon sonrası ranibizumabın 30. gününe eşdeğer olduğunu gösterilmiştir. (138) Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PIGF ve VEGF-B'yi inhibe etmesi, ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır. Bu nedenle diğer anti-VEGF moleküllerinin tedavide başarısız olduğu durumlarda afliberceptin denenebileceği ve başarılı olabileceği düşünülmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, tekrarlayan ve dirençli KNVM olgularında afliberceptin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmalarda aflibercepte geçilmesi sonrasında ciddi anatomik düzelme görülmüştür. (137,139) Ancak bu çalışmalarda kontrol grubunun bulunmamaktadır, yanıtız hastalarda aflibercept etkinliğinin değerlendirilmesi için kontrol grubu olan ve daha fazla sayıda hasta dahil edilen çalışmalar yapılmalıdır

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 17.10.2016 tarih ve 69870 sayılı karar ile onay alındıktan sonra 2014-2016 yılları arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde neovasküler YBMD tanısı almış ve intravitreal aflibercept uygulanmış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 35 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

- 1.)30 yaş ve üzerinde olmak
- 2.)Daha önce farklı bir ajanla enjeksiyon yapılmamış olmak
- 3.)Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı koroid neovaskülerizasyonu gelişmiş ve 3 doz intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılmış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1.Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler, vb) varlığı,

2. Kontrolsüz hipertansiyon, kanama profilinde bozukluk, renal disfonksiyon, tromboembolik hastalık hikâyesi olan hastalar,
3. Son 1 yıl içinde yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder KNV nedeniyle intravitreal enjeksiyon tedavisi görmüş hastalar.
4. Son 1 yıl içinde yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder KNV nedeniyle lazer tedavisi görmüş hastalar.
5. Optik disk patolojisinin varlığı
6. Net fundus görüntülemesini engelleyecek durumların varlığı (dar pupil, lens kesafeti, arka kapsül kesafeti)

Yukardaki koşullara uygun olup çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti, yaşı, Snellen eşeline göre başlangıç EİDGK'leri (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği) ve OCT ölçümlerine göre SMK'ları (santral maküler kalınlık), SRS(Subretinal sıvı) varlığı, İRS(İntraretinal sıvı) varlığı, HRD(Hyper-reflective dots) varlığı ORT(Outer retinal tubulation) varlığı, hastanın göz içi basınç değeri kaydedildi. Hastalara ayda bir olmak üzere 3 kez intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapıldı. Hastaların her enjeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonraki OCT tetkikleri değerlendirilerek santral makula kalınlık değerleri, subretinal sıvı- intraretinal sıvı- hiperreflektif noktalar- dış retinal tübüstasyon varlığı var-yok şeklinde not edildi. En iyi görme keskinlikleri ve göz içi basıncı değerleri kaydedildi. 3. enjeksiyon sonrası kontrolünde subretinal sıvı ve intraretinal sıvı artışı ile beraber SMK'da artış izlenen hastalara tekrar enjeksiyon yapılarak 1. ay kontrolüne çağırıldı. 3. enjeksiyon sonrasında artış izlenmeyen hastalar 1 ay sonra kontrole çağırılarak tüm hastalar enjeksiyon sonrası 1. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göziçi basıncı değeri, OCT de SMK'ları (santral maküler kalınlık), SRS(Subretinal sıvı) varlığı, İRS(İntraretinal sıvı) varlığı, HRD(Hyper-reflective dots) varlığı ORT(Outer retinal tubulation) varlığı tekrar değerlendirildi.

Takipler sırasında hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği çalışmaya dahil olmayan, deneyimli ve sabit bir personel tarafından Snellen eşeli kullanılarak

saptandı. Göz içi basınçları deneyimli ve sabit bir personel tarafından applanasyon tonometrisiyle değerlendirildi. OCT (Cirrus HD-OCT model 4000, software version 5.1.1.6 Carl Zeiss Meditec, Inc) çekimleri aynı cihazlarla ve aynı deneyimli teknisyenler tarafından yapıldı.

Hastalar hastanemizin 2. katında yer alan enjeksiyon odasına yönlendirildi. Hastalara ameliyat önlüğü ve bonesi giydirildi. İntravitreal aflibercept enjeksiyonu pupilla dilatasyonu takiben ameliyathane koşullarında, steril şartlarda deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Göz kapakları ve etrafı %10'luk povidon iyodür ile temizlendikten sonra hasta steril drape ile örtüldü ve steril bir kapak ekartörü takıldı. Enjeksiyondan önce hastalara topikal anestetik ve %5 povidon iyodür damlatıldı. 2 mg aflibercept , 27G iğne ile katarakt cerrahisi geçirmemiş olan hastalarda limbusun 4 mm gerisinden, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden vitreus içine enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile moksifloksasin damla günde 4 defa kullanılmak üzere verildi. Hastalara enjeksiyon sonrası, endoftalmi riskini azaltmak için gözlerini 1 hafta süreyle su veya başka bir şeyle temas ettirmemeleri söylendi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün ve 1. hafta sonunda kontrole çağırılarak göz içi basınç artışı, üveit, endoftalmi ve diğer yan etkiler açısından değerlendirildi. Çapaklanma, görme azalması ve ağrı meydana gelmesi halinde hemen gelmeleri konusunda bilgilendirildi.

İstatiksel inceleme: İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (denek sayısı 50'den az olduğu için Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Zamanla parametrelerdeki değişimin istatistiksel anlamlılığı normal dağılım uygunluğu esas alınarak; Tekrarlı ölçümler varyans analizi, Friedmann testi ve Cochran's Q testi kullanılarak incelendi. Gereği halinde ikişerli karşılaştırmalarda Eşleştirilmiş t-testi, McNemar testi ve Wilcoxon testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak esas alındı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak görme

keskinliği artışı üzerine etkili prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı.



BULGULAR

Çalışmaya daha önce intravitreal enjeksiyon ve lazer fotokoagülasyon yapılmamış 35 hastanın 35 gözü dahil edildi. Hastaların %37.1' i kadın(13) %62,9'u erkekti(22)Hastaların ortalama yaşı $72,40 \pm 19,48$ idi. Hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı ortalama $3,40 \pm 0,49$ idi.

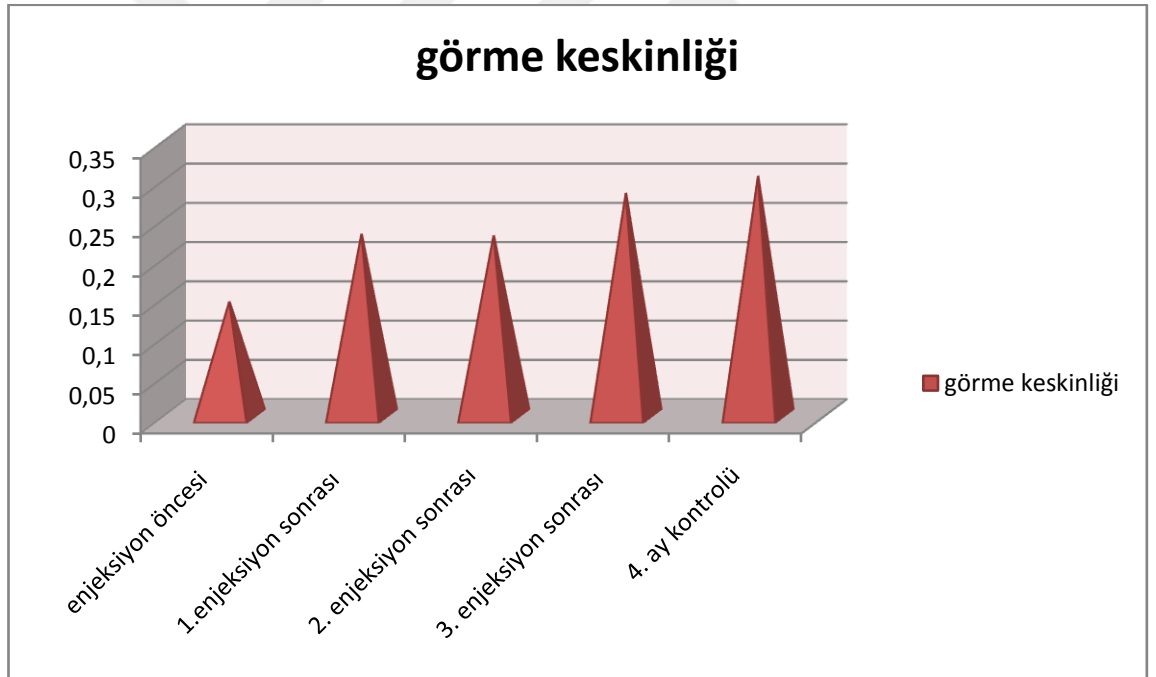
I.Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Görme Değerleri:

Hastaların görme keskinliği Snellen eşeliyle değerlendirilmiş ve ondalık Snellen değerleriyle çalışmaya alınmıştır. Hastaların enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği $0,146 \pm 0,16$ olarak saptanmıştır. İlk intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,232 \pm 0,24$, ikinci intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,230 \pm 0,23$, üçüncü intravitreal enjeksiyon sonrası kontrolde $0,284 \pm 0,28$ ve 4. aydaki kontrolünde görme keskinliği $0,306 \pm 0,30$ olarak saptanmıştır.(Tablo 3.1)Hastaların düzenli enjeksiyonlar sonrası görme keskinliğinde saptanan bu artış istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur.($p \leq 0,001$) (Şekil 3.1) İstatistikler ardından yapılan post hoc analizde görme keskinliğindeki anlamlı değişikliğin ilk enjeksiyon ardından olduğu ($p \leq 0,005$) görülmüş, ikinci enjeksiyon-3. enjeksiyon arasında anlamlı değişikliğin izlenmemiştir. Üçüncü enjeksiyon ardından tekrar istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmıştır($p \leq 0,005$).Dördüncü enjeksiyon ya da 4. ay kontrolü yapılan hastalarda görme keskinliğinde değişim saptanmamıştır.Bununla beraber

görme keskinliğinin korunması için 2 ayda bir enjeksiyonun faydalı olabileceği düşünülmüştür.

...	ort.vizyon	std. Deviasyon
enjeksiyon öncesi	0,1462857	$\pm 0,16458$
1.enjeksiyon sonrası	0,2325714	$\pm 0,24761$
2. enjeksiyon sonrası	0,2305714	$\pm 0,23094$
3. enjeksiyon sonrası	0,2845714	$\pm 0,28334$
4. ay kontrolü	0,3062857	$\pm 0,30455$

Tablo 3.1: Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değişimi



Şekil 3.1:Başlangıç ve enjeksiyonlar sonrası görme keskinliği analizi

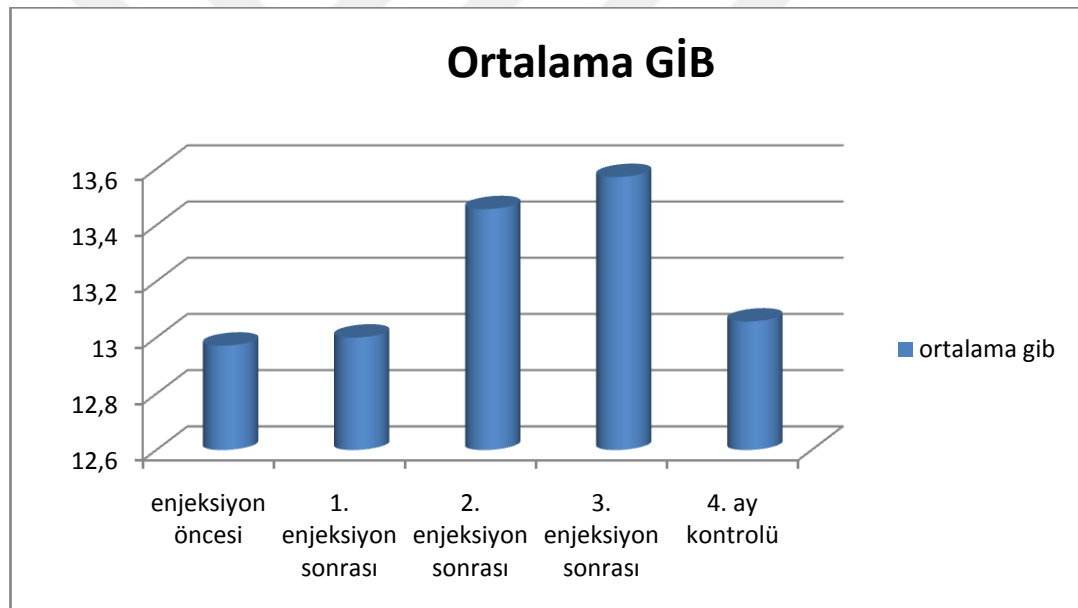
II.Hastaların başlangıç ve takiplerdeki göz içi basıncı değerleri:

Hastaların enjeksiyonlardan önce ölçülen göz içi basıncı değeri ortalama $12,97 \pm 2,62$ mm Hg olarak ölçülmüştür.İlk enjeksiyon sonrası alınan ölçümlerde $13 \pm 2,91$ mm Hg

ikinci enjeksiyon sonrası kontrolünde $13,45 \pm 3,1$ mm Hg , üçüncü enjeksiyon sonrası kontrolünde $13,57 \pm 3,48$ mm Hg, 4. ay kontrolünde ise $13,05 \pm 2,47$ mm Hg olarak ölçülmüştür.(Tablo 3.2) Göz içi basıncı değişimi istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır.($p=0,604$) (Şekil 3.2)

	ortalama gib	stn deviasyon	minimum	Maximum
enjeksiyon öncesi	12,9714	2,62886	8	18
1. enjeksiyon sonrası	13	2,91043	9	21
2. enjeksiyon sonrası	13,4571	3,10922	8	23
3. enjeksiyon sonrası	13,5714	3,48345	9	28
4. ay kontrolü	13,0571	2,47271	9	18

Tablo 3.2: Tedavi öncesi ve sonrası göz içi basıncı değişimi



Şekil 3.2:Başlangıçta ve takiplerde göz içi basıncı ölçümlerinin değişimi

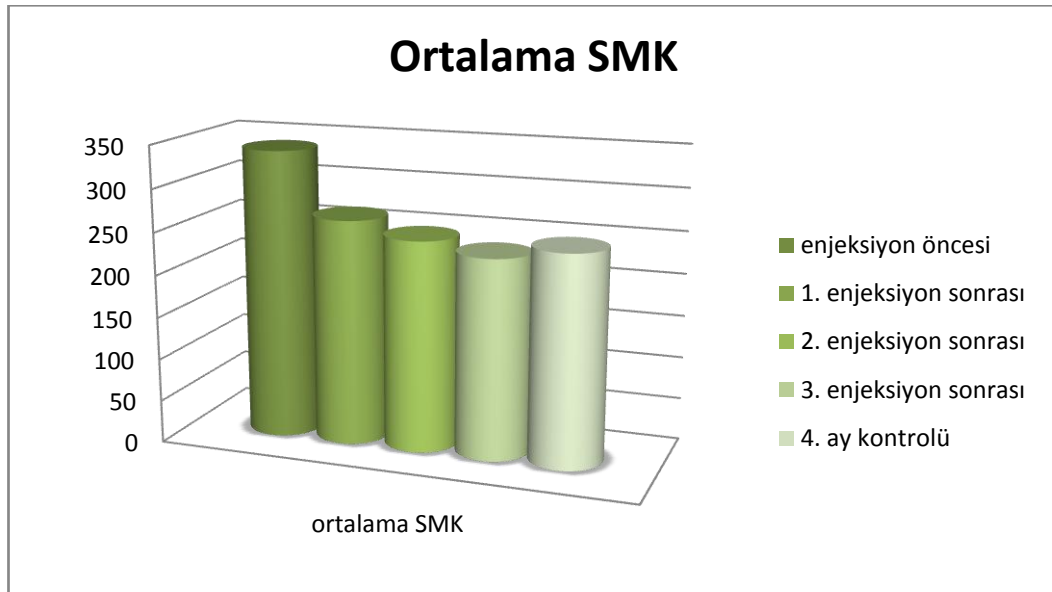
Tüm hastalar enjeksiyonlardan sonra gelişebilecek komplikasyonlar açısından çok iyi bilgilendirildi. Takip süresince tüm gözlerde intraoküler basıncı değişimi normal sınırlarda kaldı.Yalnızca bir hastada 2. ve 3. enjeksiyon ardından göz içi basıncı yükselmesi saptandı. Topikal antiglokomatöz ilaçlar yardımıyla kontrol altına alındı. Yapılan enjeksiyonlar sonrasında herhangi bir sistemik yan etki görülmedi.

III.Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Ortalama Santral Makular Kalınlık Değerleri:

Hastaların enjeksiyon öncesi OCT yardımıyla değerlendirilen santral makular kalınlığı ortalaması $339,94 \pm 82,37$ mikron olarak saptanmıştır. İlk enjeksiyon sonrasında SMK değeri $265,4 \pm 55,25$ mikron ,ikinci enjeksiyon sonrasında $248,31 \pm 48,48$, üçüncü enjeksiyon sonrasında $235,25 \pm 41,49$ mikrona gerilemiştir. Hastaların dördüncü ay kontrolündeyse SMK değeri $248,02 \pm 63,17$ mikron olarak ölçülmüştür.(Tablo 3.3) Hastaların başlangıç muayenesine göre enjeksiyonlar sonrasında santral makula kalınlığında ileri derece anlamlı bir azalma saptanmıştır.($p \leq 0,001$)(Şekil 3.3)

	Ortalama SMK	Stn. Deviasyon
enjeksiyon öncesi	339,9429	82,37145
1. enjeksiyon sonrası	265,4	55,25353
2. enjeksiyon sonrası	248,3143	48,48879
3. enjeksiyon sonrası	235,2571	41,49014
4. ay kontrolü	248,0286	63,17505

Tablo 3.3: Tedavi öncesi ve sonrası santral makula kalınlığı değişimi



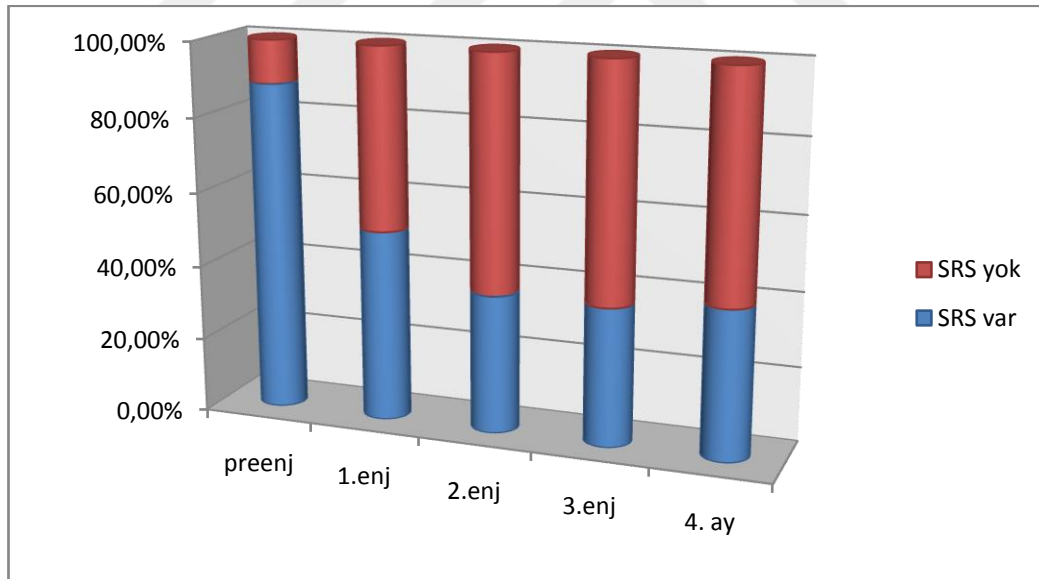
Şekil 3.3: Başlangıç ve enjeksiyonlardan sonra ölçülen santral makula kalınlığı

analizi

İstatistiksel analizler ardından yapılan posthoc analizde yapılan her enjeksiyonun ardından santral makula kalınlığında istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır.($p \leq 0,005$)

IV.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Subretinal Sıvı Varlığı:

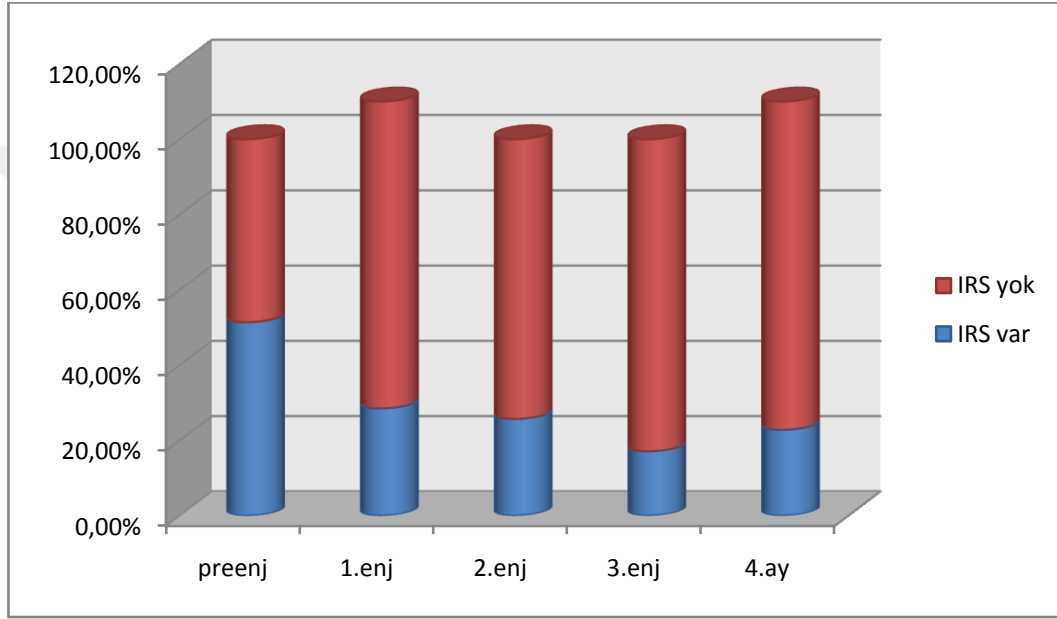
Enjeksiyonların öncesinde yapılan OCT değerlendirmesinde 35 hastanın 31'inde subretinal sıvı saptanmıştır.İlk enjeksiyon ardından yapılan OCT değerlendirmesinde bu hastaların 13'ünde subretinal sıvının kaybolduğu izlenmiş ve subretinal sıvısı olan hasta sayısı 18 olarak saptanmıştır. İkinci enjeksiyon ardından 5 hastada daha subretinal sıvı gerilemiş ve 13 hastada subretinal sıvı saptanmıştır. Üçüncü enjeksiyon ardından yapılan OCT değerlendirmesinde 13 ve dördüncü ayda yapılan OCT değerlendirmesinde 14 hastada subretinal sıvı saptanmıştır. İstatistiksel analizde $p \leq 0,001$ olarak bulunmuş ve hastalardaki subretinal sıvı kaybı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 3.4)



Şekil 3.4: Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de subretinal sıvı varlığı değişimi

İstatistiksel analizlerden sonra yapılan post hoc analizde subretinal sıvı açısından yalnızca ilk enjeksiyonun yarattığı fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.($p \leq 0,005$) Diğer enjeksiyonlardan sonra istatistiksel fark saptanmamıştır.(sırasıyla $p=0,22$, $p=0,45$, $p=1,0$)

V.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de İntraretinal Sıvı Varlığı:Enjeksiyonların öncesinde yapılan OCT değerlendirmesinde 35 hastanın 18'inde intraretinal sıvı saptanmıştır. İlk enjeksiyon ardından 8 hastada İRS gerilemiş ve 10 hastada İRS saptanmıştır. İkinci enjeksiyon ardından yapılan OCT değerlendirmesinde 9, üçüncü enjeksiyon sonrasındaysa 6 hastada İRS saptanmıştır. Hastaların 4. ay kontrolündeys 8 hastada İRS saptanmıştır.İstatistiksel analizde $p \leq 0,001$ olarak saptanmış olup , hastalardaki İRS kaybı ileri derece anlamlı olarak değerlendirilmiştir.(Şekil 3.5)



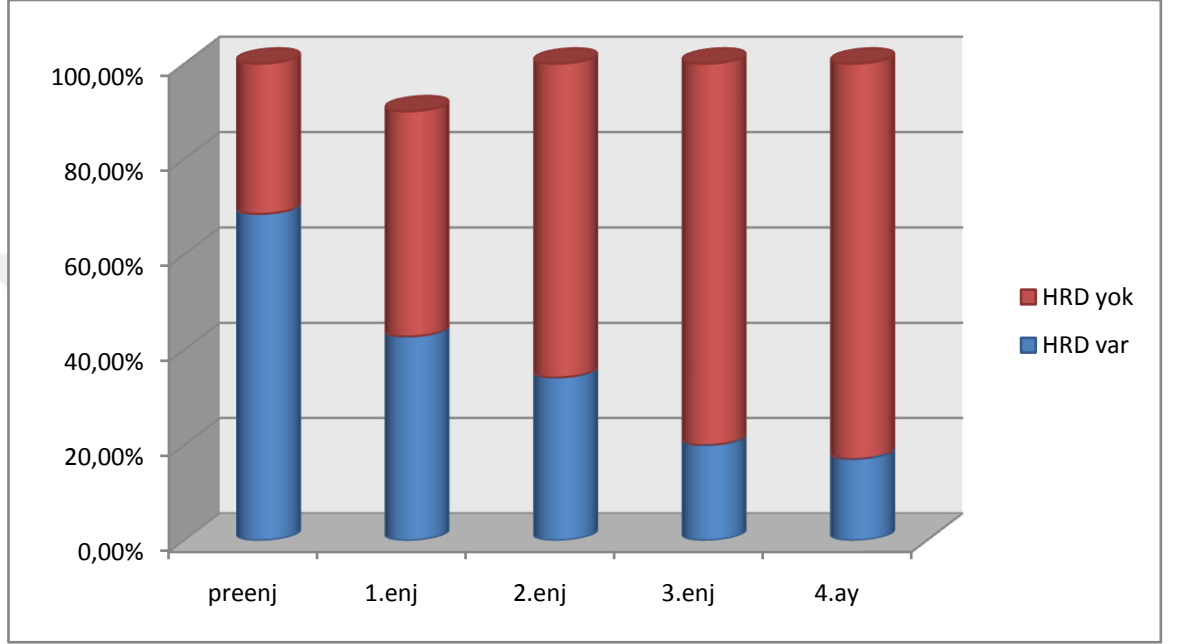
Şekil 3.5: Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de intraretinal sıvı varlığı değişimi

İstatistiksel analizlerden sonra yapılan post hoc analizde OCT'de intraretinal sıvının kaybı açısından yalnızca ilk enjeksiyonun yarattığı fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.($p \leq 0,005$) Diğer enjeksiyonlardan sonra istatistiksel fark saptanmamıştır.($p=1,0$, $p=0,3$, $p=0,6$)

VI.Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Hiperreflektif noktalar (HRD) Varlığı:

Enjeksiyon yapılmadan önce değerlendirilen OCT'lerde 35 hastadan 24 hastada HRD saptanmıştır.İlk enjeksiyon sonrasında 9 hastada HRD varlığı gerilemiş ve

yalnızca 15 hastada HRD saptanmıştır. İkinci enjeksiyon sonrası OCT değerlendirmesinde 12 hastada HRD saptanmıştır. Üçüncü enjeksiyon sonrasında 5 hastada daha HRD kaybolmuş ve 7 hastada OCT'de HRD saptanmıştır. Dördüncü ay kontrolünde 6 hastada OCT'de HRD saptanmıştır. İstatistiksel analizde $p \leq 0,001$ olarak saptanmış ve HRD varlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 3.6)

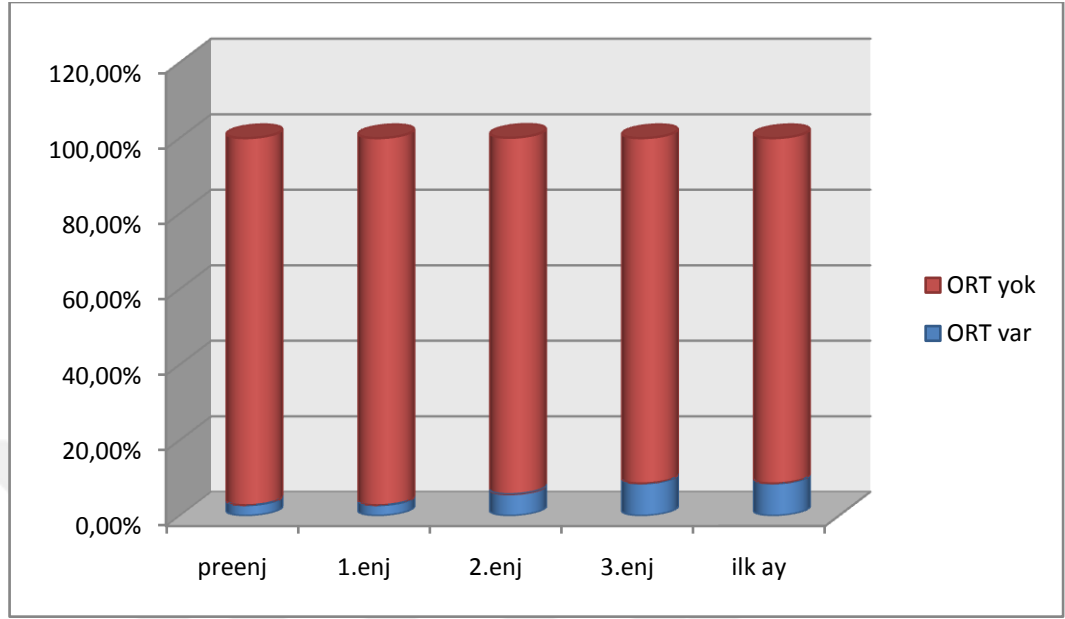


Şekil 3.6: Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de hiperreflektif nokta varlığının değişimi

İstatistiksel analizlerden sonra yapılan post hoc analizde subretinal sıvı açısından yalnızca ilk enjeksiyonun yarattığı fark anlamlı olarak kabul edilmiştir. ($p \leq 0,005$) Diğer enjeksiyonlardan sonra istatistiksel fark saptanmamıştır. ($p=0,4$, $p=0,1$, $p=1,0$)

VII. Başlangıçta ve takiplerde OCT' de Dış Retinal Tübülasyon (ORT) Varlığı:

Başlangıçta çekilen OCT'de sadece 1 hastada ORT saptanmıştır. İlk enjeksiyon sonrasında da 1 hastada ORT izlenmiştir. İkinci enjeksiyon sonrası yapılan kontrollerde 2 hastada, Üçüncü enjeksiyon sonrası 3 ve dördüncü ay kontrolünde de 3 hastada OCT'de ORT izlenmiştir. (Şekil 3.7) İstatistiksel analizde $p=0,155$ olduğundan çalışmamızdaki ORT değişimi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu nedenle hastalara posthoc analiz yapılmamıştır.

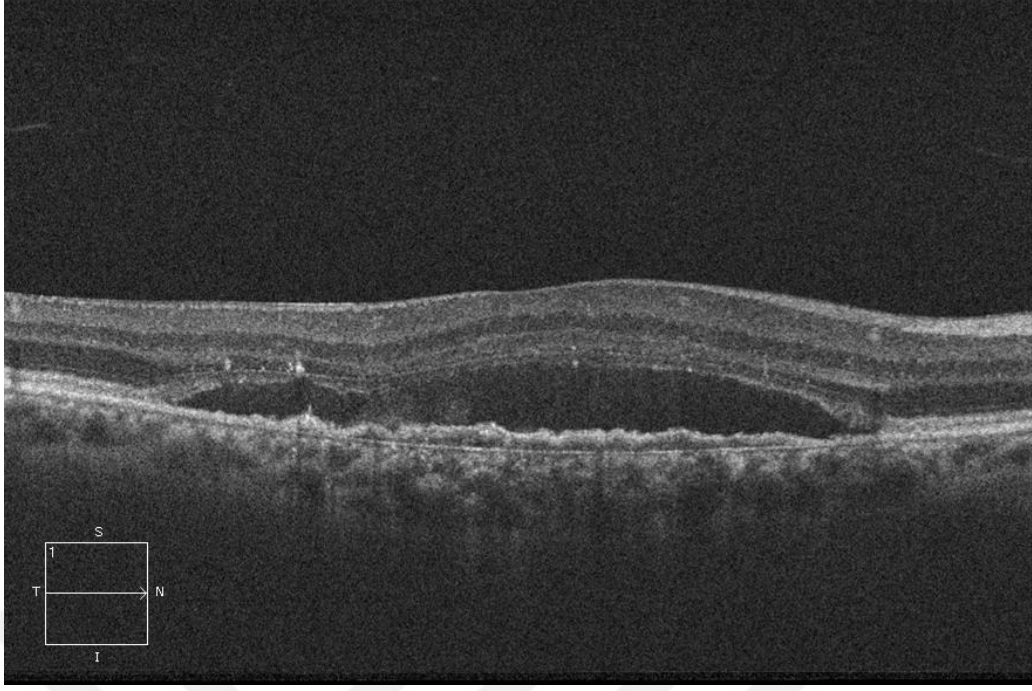


Şekil 3.7: Başlangıçta ve enjeksiyonlar sonrasında OCT'de ORT varlığı değişimi

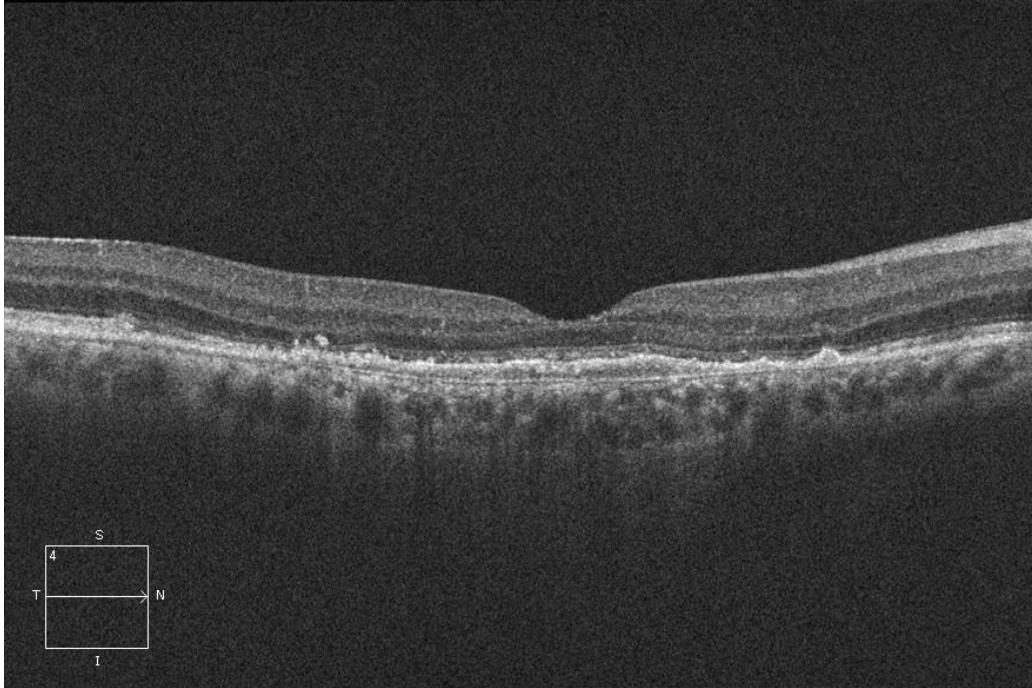
- Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan santral makula kalınlığındaki incelmeye korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliği artışı ile SMK incelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r:0,191$, $p=0,271$).
- Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan OCT'de subretinal sıvı varlığı korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliği artışı ile mevcut subretinal sıvının kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r:0,623$, $p<0,001$). Subretinal sıvı kaybı olan hastaların görme keskinliğinde artış daha fazladır.
- Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan OCT'de intraretinal sıvı varlığı korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliğindeki artış ile intraretinal sıvının kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($r: 0,057$, $p=0,745$).

- Hastaların görme keskinliğindeki artış ile enjeksiyon sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($r:-0,270$, $p:0,116$).
- Görme keskinliği artışı üzerine etkili olabilecek olası parametreleri(SRS kaybı, İRS kaybı,SMK değişimi, HRD kaybı,yaş,cinsiyet) kullanarak olan lojistik regresyon analizi yapıldığında bu parametrelerden yalnızca subretinal sıvı kaybı görme keskinliği artışıyla ilişkili saptanmıştır($p=0,004$). RR=30,438 olarak saptanmıştır.

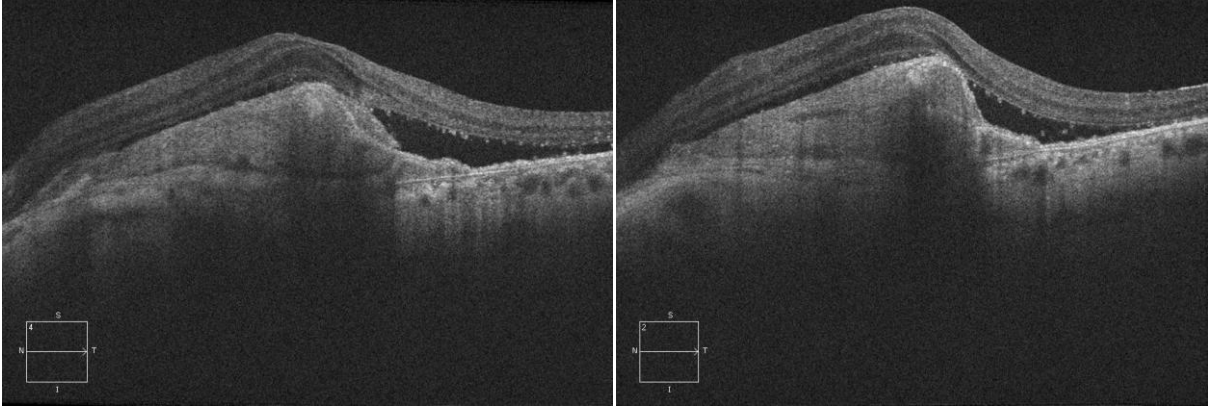




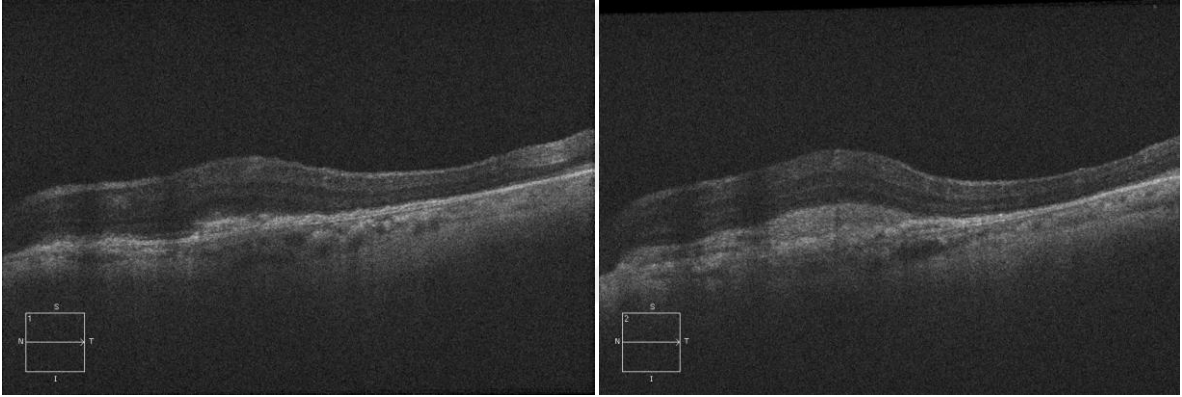
Şekil 3.8: Çalışmadaki bir hastanın enjeksiyon öncesi çekilen OCT'sinde yoğun subretinal sıvı ve hiperreflektif noktalar



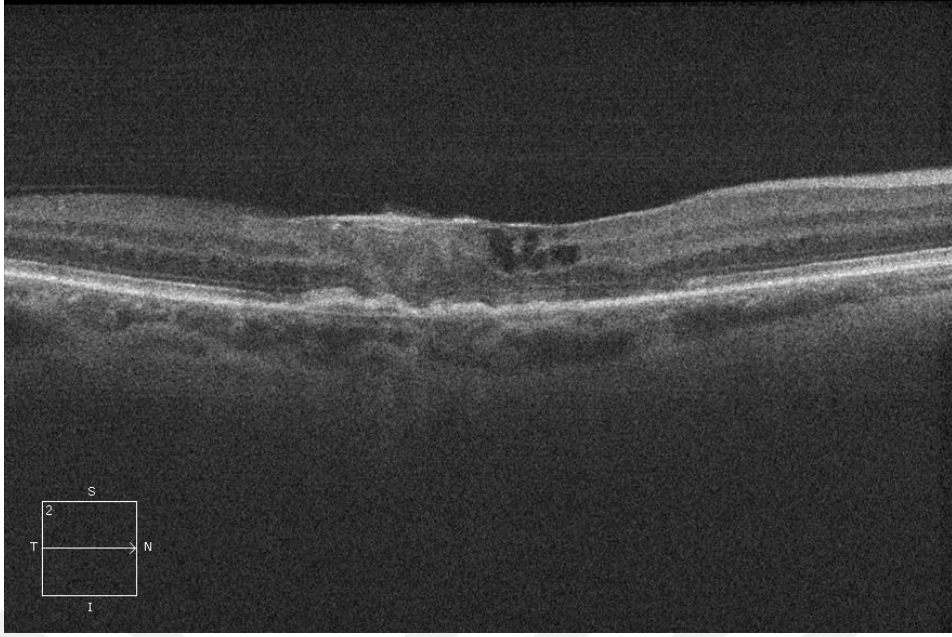
Şekil 3.9: Aynı hastanın ilk enjeksiyon sonrası OCT görüntüsü



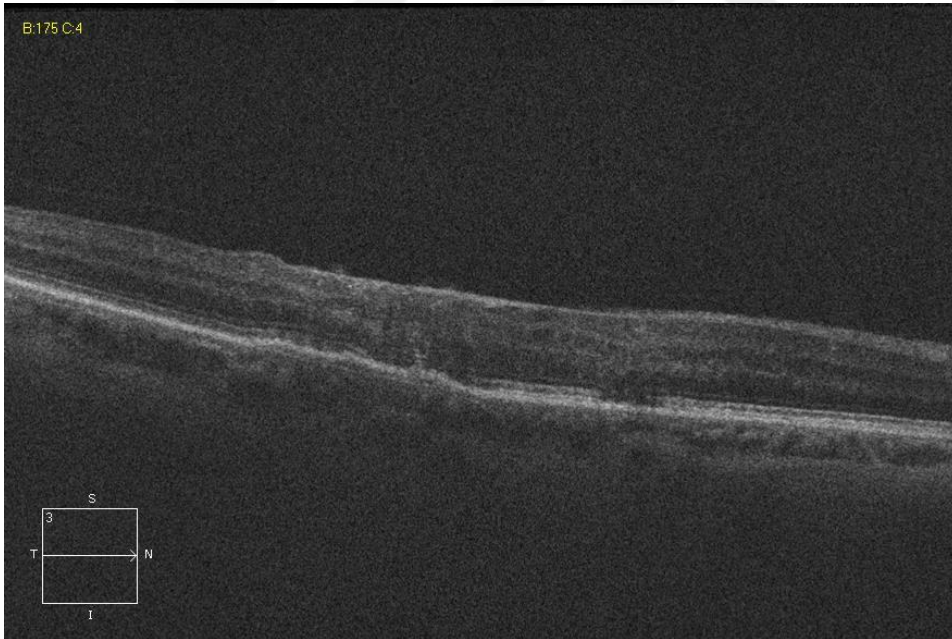
Şekil 3.10: İntravitreal enjeksiyon öncesi KNVM, Yoğun SRS ve HRD olan bir hastanın OCT görüntüsü



Şekil 3.11: Aynı hastanın intravitreal aflibercept enjeksiyonları sonrası OCT görüntüsü



Şekil 3.12:İntravitreal enjeksiyon öncesi bir hastanın OCT' sinde intraretinal sıvı görünümü



Şekil 3.13: Aynı hastanın ilk intravitreal enjeksiyon sonrası OCT görüntüsü

TARTIŞMA

Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte ileri yaş hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. Bu grup hastalıklardan biri olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstünde en önemli görme kaybı nedenlerinden biridir(1). Neovasküler tip olguların %10'unu oluşturur ancak koroidal neovasküler membranın varlığı nedeniyle gelişen vasküler sızıntı ve subretinal skar oluşumu hastalığın neden olduğu körlüklerin %90'ından sorumludur.(4) Bu nedenle özellikle neovasküler YBMD'nun tedavisi yaşam kalitesini, görme fonksiyonunu korumak için çok önemlidir.

KNV tedavisi için pek çok tedavi denenmiş ve denenmeye devam etmektedir. Medikal ve cerrahi tedaviler denenmiş olup son yıllarda KNV patogenezinde VEGF rolü üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve tedavide de anti-VEGF konusuna ağırlık verilmiştir. YBMD tedavisinde kullanılabilecek 4 ajan mevcuttur; pegaptanib sodyum, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept. Bunlarda pegaptanib'in tedavi altındaki hastalarda görme düşüşü yaşanması nedeniyle ve yeni anti-anjiyogenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile kullanımı azalmıştır. Bevacizumab ise göz için ruhsatlı preparatı bulunmadığından kullanımı tercih edilmemektedir. Ranibizumab ve aflibercept ise şu an aktif olarak kullanımda olan anti-VEGF ajanlardır. The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1, VIEW 2) çalışmaları, 2011 yılında Amerika'da FDA (food drug administration) tarafından afliberceptin (Eylea; VEGF Trap-Eye; Regeneron, Tarrytown, NY and Bayer HealthCare, Berlin, Germany) onaylamasını sağlamıştır.

I. YBMD’de İntravitreal Aflibercept Enjeksiyonu ve Görme Keskinliği

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarına 360'ın üzerinde merkezden 2400'ün üzerinde daha önce tedavi almış ve almamış neovasküler YBMD hastası dahil edilmiştir. Bu randomize çok merkezli çift kör kontrollü çalışmalarda 4 grup belirlenmiştir. Bir gruba her 4 haftada bir 0.5mg intravitreal aflibercept (0.5q4) enjeksiyonu, bir gruba her 4 hastada bir 2 mg intravitreal aflibercept (2q4) enjeksiyonu, diğer bir gruba 3 aylık yükleme dozunun ardından her 8 haftada bir 2 mg (2q8) intravitreal aflibercept enjeksiyonu, bir gruba ise her 4 hastada bir 0.5 mg ranibizumab (Rq4) intravitreal olarak uygulanmıştır. Bu grupların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, KNV lezyon genişliğindeki değişim, santral makula kalınlıkları, kuru retina oranları değerlendirilmiştir. Elli ikinci haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki çalışmada da görme keskinliğini korumada aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubunun benzer olduğu bulunmuştur; yalnızca VIEW 1 çalışmasında vizyonu korumada 52. haftada ranibizumaba göre 2q4 grubunun görme keskinliğini arttırmada istatistiksel anlamlı üstünlüğü olduğu görülmüştür (10.9 vs 8.1 harf). (136,137) VIEW çalışmalarının sonucunda hastaların ortalama görme keskinliklerinde yaklaşık 8-10 harflik artış olduğu görülmüştür ve bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama görme keskinliğinde başlangıça göre enjeksiyonlar sonrasında anlamlı bir artış saptanmıştır. Başlangıçta görme keskinliği (Snellen eşeli ile) $0,146 \pm 0,16$ olarak saptanmışken enjeksiyonlar sonrasında $0,306 \pm 0,30$ olarak saptanmıştır.

Mastropasqua ve arkadaşları, daha önce hiç tedavi almamış 15 neovasküler YBMD hastasının 15 gözünü çalışmaya dahil etmiş ve bu hastalara başlangıç 3 doz aylık intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılmış her enjeksiyondan 1 ay sonra hastaların görme keskinliği ve OCT bulguları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre hastaların başlangıçta 0,45 logMAR (Snellen ile yaklaşık 0,4) olan vizyonu ilk enjeksiyon sonrasında ortalama 0.35 logMAR olarak (Snellen 0,5) ölçülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.155$) ikinci enjeksiyon sonrası görme keskinliği 0.25 logMAR (Snellen 0.6) olarak saptanmış ve istatistiksel olarak

anlamlıdır. Son olarak 3. enjeksiyondan 2 ay sonraki görme keskinliği 0.2 logMAR (Snellen ile 0.65) olarak ölçülmüştür(140). Bu çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde vizyon kazancı sağlanmış ancak bizim çalışmamızda özellikle ilk enjeksiyon ve üçüncü enjeksiyon ardından istatistiksel anlamlı görme keskinliği izlenmişken bu çalışmada ilk enjeksiyon ardından bu artışın izlenmemesi başlangıç görme keskinliği farklı olan gruplarda görme keskinliği kazanımında farklılık olabileceği ilişkilendirilmiş ve bununla ilgili daha fazla hasta sayısı olan geniş çalışmalarla konunun aydınlatılması gerektiği düşünülmüştür.

Maringe ve arkadaşları 17 adet daha önce tedavi almamış ve 69 adet daha önce ranibizumabla tedavi edilmiş neovasküler YBMD'li hastaya başlangıç üçlü enjeksiyon sonrası PRN uygulamasıyla intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapmış ve 12. ayın sonunda ortalama düzeltilmiş görme keskinliğinde 5.4 ETDRS harflik kazanım izlemişlerdir. (P=0.0026) (141).

Cho ve arkadaşları, daha önce tedavi için ranibizumab ve/veya bevacizumab kullanılmış sonrasında aflibercepte geçilmiş eksudatif YBMD'li 249 hastanın 266 gözünü ilk aflibercept enjeksiyonu sonrası 1., 3., 6. ve 12 aylarda retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Ortalama görme keskinliği 0.60 logMAR'dan 1. ay sonrası 0.54 logMAR'a yükselmiş ve 6. ayda 0.55 logMAR olarak stabil kalmıştır, daha sonraki kontrollerinde de görme keskinliği stabildir.(142)

Aghdam ve arkadaşları, yaptıkları prospektif çalışmada tedaviye dirençli 30 hastanın 33 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. 6 aydan uzun süre aylık intravitreal ranibizumab tedavisine rağmen subretinal ya da intraretinal sıvısı sebat eden hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edilmişlerdir. Hastalara 1 ay arayla 3 doz intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. Başlangıçta hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 48.03 ± 17.50 harf olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda ise görme keskinliği 58.65 ± 17.80 harf olarak ölçülmüştür. Görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p \leq 0.001$) Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyumludur.(145)

Ho VY ve arkadaşları, daha önce ranibizumab ve bevacizumab ile tedavi edilen 85 hastanın 96 gözünü çalışmaya dahil ederek 3 aflibercept yükleme dozunun ardından 2 ay sonra bir doz daha enjeksiyon uygulamışlardır. Çalışmadaki 30 göz daha önce çoğunlukla bevacizumab ile tedavi edilmiş iken 43 göz çoğunlukla ranibizumabla tedavi edilmiştir. Sadece başlangıçtaki ve çalışma sonundaki parametreleri değerlendirmişlerdir. Görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra artışı olanlar ve görme keskinliği aynı kalanların (± 1 sıra) oranı değerlendirilmiştir. Başlangıç görmeleri ortalama 20/50 bulunmuş, sonuçta hastaların %85'inin görmeleri stabil kalmış (görme keskinliği sırasında ± 1 sıra değişiklik), %7'sinde 2 sıra veya daha fazla görme kazancı olmuş ve yine %7'sinde 2 sıra görme kaybı izlenmiştir.(143) Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmasına rağmen bu çalışmada görme keskinliğinde beklenen artışın olmamasının nedenini, bizim çalışmamızda daha önce tedavi almamış olan hastaların bulunması, bu çalışmadaysa hastaların tedaviye dirençli gruptan olması olarak değerlendirdik.

II. YBMD'de İntravitreal Aflibercept Enjeksiyonu ve OCT Bulguları

Çalışmamızdaki OCT değişikliklerini değerlendirdiğimizde başlangıçta ortalama SMK $339,94 \pm 82,37$ mikron olarak saptanmıştır. Sırasıyla her enjeksiyon sonrası $265,4 \pm 55,25$ mikron , $248,31 \pm 48,48$, $235,25 \pm 41,49$ mikrona gerilemiştir. Hastaların dördüncü ay kontrolündeysen SMK değeri $248,02 \pm 63,17$ mikron olarak saptanmıştır. hastalarda 4. ayın sonunda ortalama SMK azalması 91.92 mikron düzeyindedir.

VIEW 1 çalışmasına bakıldığında başlangıçta santral makula kalınlıkları Rq4 grubunda 315.3 ± 108.3 mikron, 2q4 grubunda 313.6 ± 103.4 mikron , 0,5q4 grubunda 313.2 ± 106 , 2q8 grubunda ise 324.4 ± 111.2 mikron olarak saptanmıştır. 52.hafta sonuçları yayınlandığında santral makula kalınlığında azalma sırasıyla Rq4 grubunda

116.8[±]109 mikron , 2q4 grubunda 116.5[±]98.4 mikron ,0.5q4 grubuna 115.6[±]104.1 mikron ,2q8 grubunda 128[±]108.5 mikron olarak saptanmıştır. (136)

VIEW 2 çalışmasında ise başlangıçta santral makula kalınlıkları Rq4 grubunda 325.9[±]110.9 mikron, 2q4 grubunda 334.6[±]119.8 mikron , 0,5q4 grubunda 326.5[±]116.5 , 2q8 grubunda ise 342.6[±]124 mikron olarak saptanmıştır. 52.hafta sonuçları yayınlandığında santral makula kalınlığında azalma sırasıyla Rq4 grubunda 138.5[±]122.2 mikron , 2q4 grubunda 156.8[±]122.8 mikron ,0.5q4 grubuna 129.8[±]114.8 mikron ,2q8 grubunda 149.2[±]119.7 mikron olarak saptanmıştır (136) 96. hafta sonuçlarıdaysa 52. hafta sonuçlarıyla kıyaslandığında santral makula kalınlığında Rq4 grubunda 10 mikron, 2q4 grubunda 10mikron,0.5q4 grubunda 10 mikron ve 2q8 grubunda 6 mikron azalma saptanmıştır.(137)

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama santral retina kalınlığı ilk enjeksiyonla ilk ayda 300 mikrondan 275 mikrona gerilemiş ve 6 ay boyunca stabil kalmıştır (p<0.001)(142)

Aghdam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedaviye dirençli hasta grubunda başlangıçta ölçülen santral makula kalınlığı ortalama 381.2[±]124.9 mikron larak saptanmıştır. İntravitreal aflibercept enjeksiyonları tamamlandıktan sonra ölçülen santral makula kalınlığı 281.4[±]83.9 olarak saptanmıştır. Santral makula kalınlığında görülen bu incelmeye istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir.(p≤0.001) Sonuçlar bizim çalışmamızla da uyumlu izlenmiştir.(145)

Mastropasqua ve arkadaşlarını çalışmasında enjeksiyon öncesinde ölçülen SMK ortalama 372 mikrondur.Birinci enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolünde SMK 235 mikron olarak saptanmıştır.(p=0,008) İkinci enjeksiyondan 1 ay sonrasında makula kalınlığı 237 mikron olarak, üçüncü enjeksiyon sonrasında 2 ay sonra yapılan ölçümlerdeyse 240 mikron olarak saptanmıştır.Bu çalışmada da bizim çalışmamıza

benzer şekilde ilk enjeksiyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir santral makula kalınlığı azalması gözlenmiştir.

Jorstad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 adet daha önce ranibizumab ya da bevacizumab tedavisi almış olan hastaya intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. İlk 3 yükleme dozu aylık olarak uygulanmış ardından önerildiği şekilde 2 ayda bir intravitreal aflibercept uygulaması olarak devam edilmiştir. Başlangıçta 279 mikron olarak saptanan santral makula kalınlığı aylık aflibercept dozlamasının ardından değerlendirildiğinde 244 mikrona gerilemiştir. ($p=0.007$) Ancak iki aylık dozlamaya geçildiğinde kazanılan bu anatomik düzelmenin kötüleştiği gözlenmiş ve hastaların ortalama santral makula kalınlığı 277 mikron olarak saptanmıştır. Bu çalışmada enjeksiyonlar öncesinde tüm hastalarda retinal sıvı izlenmiş, aylık dozlama sonrasında 17 hastada (%34) tüm sıvı kurumuş, 22 hastada (%44) sıvıda azalma izlenmiş, 6 hastada (%12) sıvıda değişiklik olmamış, 10 hastada (%20) sıvı da artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda başlangıçta tüm hastalarda intraretinal sıvı mevcut, bunlardan 14 tanesinde subretinal+intraretinal sıvı, 4 tanesinde intraretinal sıvı, 17 tanesinde subretinal sıvı mevcuttur. Enjeksiyonlar sonrasında 19 hastada (%54.3) tüm sıvı kurumuştur. Bizim hastalarımızda tüm sıvının azaldığı hasta oranının yüksek çıkması Jorstad ve arkadaşlarının hastalarının dirençli gruptan oluşmasıyla ilgili olabilir. (144)

VIEW 1 çalışmasının 52. hafta sonuçlarında yayınlanan kuru retina (intraretinal ödem ve subretinal sıvı yokluğu) oranı Rq4, 2q4, 0.5q4, 2q8 gruplarında sırasıyla %63.6(171 hasta) , %64.8(184 hasta), %56.7(148 hasta), %63.4(168 hasta) olarak saptanmıştır. VIEW 2 çalışmasının 52. hafta sonuçlarındaysa aynı sıralamayla %60.4(162 hasta), %80.3(220 hasta), %63.9(170 hasta), %71.9(197 hasta) olarak raporlanmıştır. (136)

Ho ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama merkezi makula kalınlığı başlangıçta 276 mikrondur. Daha önce sadece bevacizumab ile tedavi olmuş hastaların ortalama SMK 278 mikron, ranibizumab ile tedavi olmuş hastaların ortalama SMK değeri 258

mikron, her ikisiyle tedavi edilmiş gözlerin ortalama SMK değeri 299 mikro olarak saptanmış. İntravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastaların çalışma sonunda SMK değeri ortalama 18 µm azalmıştır.(p=0,06) Ayrıca bu hastalardan başlangıçta 31 tanesinde OCT'de İRS, 49 tanesinde SRS saptanmıştır.Çalışmanın sonunda İRS bulunan hastaların 13'ünde(%42) kuru retina, 6'sında(%19) parsiyel düzelme saptanmış,10 tanesinde (%32) değişiklik gözlenmemiş ve 2 tanesinde (%6) sıvıda kötüleşme izlenmiştir. 49 adet SRS bulunan hastanın ise çalışmanın sonunda 17'sinde (%35) kuru retina, 12 sinde(%25) parsiyel düzelme saptanmış , 11'inde (%22) değişiklik saptanmamış ve 9 tanesinde (%18) kötüleşme saptanmıştır. (143) Bu çalışmada hem SMK azalmasının hem de retinal sıvı kaybının bizim çalışmamıza göre daha düşük olmasının çalışmaya alınan hasta grubunun dirençli olmasıyla ilişkili olabileceğini ve bununla ilgili olarak daha önce tedavi almış ve almamış hasta gruplarını kıyaslayabilecek, hasta sayısı yüksek ve daha uzun dönem sonuçları içeren çalışmalar yapılarak konunun aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

III. YBMD'de İntravitreal Aflibercept Enjeksiyonu ve Güvenilirlik

VIEW 1 ve 2 çalışmalarında güvenlik açısından değerlendirildiğinde tüm aflibercept ve ranibizumab grupları benzer şekilde güvenli saptanmıştır. oküler yan etkiler tüm gruplarda ortalama % 10 civarında saptanmıştır; konjonktival hemoraji,göz ağrısı, vizyonda kötüleşme, intraoküler basınç artışı. İntraoküler inflamasyon %0.8,%0.7,%0.3 ve %0.2 olarak saptanmıştır. Ciddi oküler yan etkilerse çok seyrek oranda görülmüş ve tüm tedavi gruplarında benzer saptanmıştır.Ciddi sistemik yan etkiler ise MI, SVO ve vasküler nedenli ölümlerdi. Tüm gruplarda benzer ve çok düşük oranlarda saptanmış ve bunun intravitreal tedaviyi alan grubun ileri yaşta olmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülmüş.(137)

Bizim çalışmamızda ise yalnızca bir hastada ikinci ve üçüncü enjeksiyonlardan sonra göz içi basıncında yükselme izlenmiş ve bu topikal antiglokomatöz ajanlarla kontrol altına alınabilmiştir. Ciddi sistemik yan etki ise izlenmemiştir.

Ho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaysa endoftalmi, retina dekolmanı,RPE yırtığı, masif submakuler hemoraji,üveit ya da basınç artışından hiçbiri saptanmamış. Yalnızca 4 gözde subretinal hemoraji izlenmiş bunlardan 1'i kötüleşmiş, 1 tanesi sabit kalmış, 2 tanesi de çalışma sürecinde tamamen çekilmiştir. Çalışma boyunca hiçbir sistemik yan etki saptanmamıştır.(143)



SONUÇ

Sonuç olarak, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastaların ilk tanı anından itibaren hastalığın nedenleri, ciddiyeti, süreçte gelişebilecek komplikasyonlar, tedavi yöntemleri ile ilgili bilgilendirilmesi ve sürece dahil olmalarının sağlanması gerekmektedir. YBMD'na sekonder makula ödeminin sonucunda gelişen görme keskinliği azalması ne kadar fazla olursa olsun intravitreal anti-VEGF'ler hastalara görme keskinliği kazanımında yardımcı olabilmektedir. Biz de bu çalışmayla bu hastalarda intravitreal aflibercept enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini saptamayı hedefledik.

Çalışmamızın sonucunda hastalarda ilk 3 doz aylık intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonucunda;

- Hastaların enjeksiyon öncesi ortalama görme keskinliği $0,146 \pm 0,16$ iken çalışmanın sonucunda görme keskinliği anlamlı olarak artmış ve ilk intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,232 \pm 0,24$, ikinci intravitreal enjeksiyon sonrası görme keskinliği $0,230 \pm 0,23$, üçüncü intravitreal enjeksiyon sonrası kontrolde $0,284 \pm 0,28$ ve 4. aydaki kontrolünde görme keskinliği $0,306 \pm 0,30$ olarak saptanmıştır. Her enjeksiyon sonrasında görme keskinliğinde artış görülmesine rağmen posthoc analizde en anlamlı artış 1. ve 3. enjeksiyonda saptanmıştır.

•Hastaların santral makula kalınlığı başlangıçta $339,94 \pm 82,37$ mikron olarak saptanmıştır. Her enjeksiyon sonrasında SMK'da azalma saptanmış ve çalışma sonunda hastaların SMK değeri $248,02 \pm 63,17$ mikrona gerilemiş ve anlamlı bir incelme elde edilmiştir.

•Hastaların göz içi basıncı ortalamaları enjeksiyon öncesi ve sonrasında değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Yalnızca bir hastada topikal antiglokomatöz ajanlarla kontrol altına alınabilen bir GİB artışı yaşanmıştır. Ciddi oküler ve sistemik yan etki görülmemiştir.

•Hastaların subretinal ve intraretinal sıvı miktarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Posthoc analizlerde bu azalmanın özellikle ilk enjeksiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır.

•Hastalarda en anlamlı değişiklik ilk enjeksiyonda olmakla beraber her enjeksiyon sonrasında hiper-reflektif noktalarda azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada dış retinal tübülasyonla intravitreal aflibercept tedavisi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

•Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan santral makula kalınlığındaki incelmeyle korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliği artışı ile SMK incelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r: 0,191$, $p=0,271$).

•Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan OCT'de intraretinal sıvı varlığı korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliğindeki artış ile intraretinal sıvının kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($r: 0,057$, $p=0,745$).

•Hastaların görme keskinliğindeki artış ile enjeksiyon sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r: -0,270$, $p: 0,116$).

•Hastaların görme keskinliklerinin birbirleriyle eş zamanlı saptanan OCT'de subretinal sıvı varlığı korelasyonu incelendiğinde; görme keskinliği artışı ile mevcut

subretinal sıvının kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r:0,623$, $p<0.001$). Subretinal sıvı kaybı olan hastaların görme keskinliğinde artış daha fazladır.

•Görme keskinliği artışı üzerine etkili olabilecek olası parametreleri(SRS kaybı, İRS kaybı,SMK değişimi, HRD kaybı,yaş,cinsiyet) kullanarak olan lojistik regresyon analizi yapıldığında bu parametrelerden yalnızca subretinal sıvı kaybı görme keskinliği artışıyla ilişkili saptanmıştır.($p=0,004$). $RR=30,438$ olarak saptanmıştır.

•Daha aydınlatıcı sonuçlar için daha fazla hasta sayısı içeren, farklı görme keskinliği düzeyindeki hastaların gruplandırılabilceğı, daha uzun süreli takipleri olan ve alt grup analizlerinin yapılabilceğı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Evans J, Wormald R. Is the incidence of registrable age related maculopathy increasing? Br J Ophthalmol 1996;80:9-14
2. Friedman DS, OColmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001;119: 1417–36.
4. Neely, K. A., Bressler, N. M., Bressler, S.B. Clinical characteristics, epidemiology and natural history of age related macular degeneration. Ophthalmology Clinics of North America 1996;6: 291-306
5. Huang LL, Coleman HR, Kim J, et al. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(9): 3864-9
6. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. Ophthalmology. 2003;110(10): 1960-7

7. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008;18(8): 647-56
8. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122: 598-614
9. Das A, McGuire PG. Retinal and Choroidal Angiogenesis: Pathophysiology and Strategies for Inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2003;22: 721-48
10. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes Submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4): 387-407
11. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug;128(2): 135-46
12. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9): 1220-31
13. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Aug;109(8): 1109-14
14. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993 Sep;111(9): 1200-9
15. Harding S. Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. *Eye.* 2001;15: 407-12.
16. VISION Clinical Trial Group Year. 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2006 Sep;113(9): 1508.
17. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006 Mar;113(3): 363-72

18. Brown DM, Michels M, Kasier PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T: ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1): 57-65.
19. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(10): 1868-75.
20. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1): 2-13
21. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs R D*. 2008. 9: p. 261-9.
22. Papadopoulos N, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun. 15: p. 171-85
23. Ryan, Stephen. *Retina* 5. baskı. Elsevier Inc.Yayınları, 2013. p. 82-110, 562-578, 618-625, 1134-212
24. Pascolini D, et al, 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004 Apr. 11: p. 67-115
25. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16
26. Kawasaki, R., Wang, J.J, Ji, G.J., Taylor, B., Oiumi, T., Daimon, M. (2008). Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population. The Funagata Study. *Ophthalmology*,115: 1376-81.
27. Kayatz, P., Thumann, G., Luther, T.T., Jordan, J.F., Bartz-Schmidt, K. U., Esser, P.J. (2001). Oxidation causes melanin fluorescence. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 42: 241-6.
28. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006;47: 536-540.
29. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al: Genetic risk of age-related maculopathy.

- Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116: 1646-51.
30. Leibowitz HM, Krueger DE, 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, 1973-75. Surv Ophthalmol. 1980;24: 335-610
31. 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 Jan; 104 (1): 7-21
- 32.- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies oculaires liées à l'âge. Arch Ophthalmol 1998; 116 (8): 1031-5.
33. Berendschot TT, Willemsse-Assink JJ., Bastiaanse M, de Jong PT, van Norren D. Macular pigment and melanin in age-related maculopathy in a general population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43 (6): 1928-32.
34. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2001; 20 (2): 227-53.
35. Taylor HR, West S, Munoz B, et al: The long term effects of visible light on the eye. Arch Ophthalmol. 1992;110: 99-104.
36. De Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 1988;105: 25-9.
37. 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.
38. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000; 98: 109-15
39. Akbatur HH, Sengün A. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu. Proplast, Ankara. 1998;1-40.
40. Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC, Mulder PG, Pameyer JH, de Jong PT. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. Br J Ophthalmol. 1994; 78 (6): 441-5.
41. 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.

42. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144(5): 741-6.

43. 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.

44. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3: 391-400.

45. Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. *Nutr Rev* 2005; 63 (1): 9– 15.

46. Seddon JM, Chen CA, The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2004 Fall;44 (4):17-39.

47. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102(2): 205-10.

48. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90: 1344-9.

49. Clemons TE., Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL.3rd.;Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112 (4), 533–9.

50. Dargel, R. (1992).Lipid peroxidation--a common pathogenetic mechanism? *Experimental and Toxicologic Pathology*, 44(4): 169-81.

51. Delapaz, M., Anderson, R.E. (1992).Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid-peroxidation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*,33(13): 3497-9.

52. Wiegand, R.D., Giusto, N.M., Rapp, L.M., Anderson, R.E. (1983).Evidence for rod outer segment lipid-peroxidation following constant illumination of the rat retina.*Investigative Ophthalmology and Visual Science*,24(10): 1433-5

53. Kasahara, E., Lin, L.R., Ho, Y.S., Reddy, V.N. (2005). SOD2 protects against oxidation-induced apoptosis in mouse retinal pigment epithelium: Implications for age related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(9): 3426-34
54. Wassell, J., Davies, S., Bardsley, W., Boulton, M. (1999). The photoreactivity of the retinal age pigment lipofuscin. *Journal of Biological Chemistry*, 274(34): 23828-32
55. Delori, F.C., Goger, D.G., Dorey, C.K. (2001). Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(8): 1855-66
56. Rozanowski, B., Burke, J.M., Boulton, M.E., Sarna, T., Rozanowska, M. (2008). Human RPE melanosomes protect from photosensitized and iron-mediated oxidation but become pro-oxidant in the presence of iron upon photodegradation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49(7): 2838-47.
57. Guymer, R., Luthert, P., Bird, A. (1999). Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Progress in Retinal and Eye Research*, 18(1): 59-90.
58. Warburton, S., Dais, W.E., Southwick, K., Xin, H., Wooley, A.T., Burton, G.F., Thulin, C.D. (2007). Proteomic and phototoxic characterization of melanolipofuscin: Correlation to disease and model for its origin. *Molecular Vision*, 13(35-37): 318-29.
59. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29: 95– 112.
60. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103: 2328– 33.
61. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE- Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20: 705–32.

62. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7:259-70.
63. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Sci.* 1996;37: 855-68.
64. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1176-84.
65. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983 – 5
66. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K et al. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165(3):1198 - 206.
67. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2001;106 (4):148 –56
68. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142 (4):660–8.
69. Veritti D, Sarao V, Lanzetta P, Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2012;227 (suppl 1):11–20
70. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;9 (4): 777 - 94.
71. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev* 2004;25 (4):581 – 611
72. Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res* 2006; 83(5):1005 - 16.
73. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19 (3): 335 – 44

74. Tong JP, Yao YF: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. Clin Biochem 2006;39 (3): 267 – 76.
75. Ozaki H, Yu AY, Della N, Luna JD, Yamada H, Hackett SF et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40 (1):182 – 9
76. Arjima O, Nikinmaa M. Oxygen- dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. Exp Eye Res 2006;83 (3):473 – 83.
77. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium an localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner chorio capillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol 1999;155 (2):421- 8
78. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Moromizato Y, Aiello LP, Ogura Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM-1). Am J Pathol 2000;156 (5): 1733 - 9.
79. Oosthuysen B, Moons L, S torkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K et al. Dilatation of the hypoxia- response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. Nat Genet 2001;28 (2):131- 8.
80. Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. Exp Cell Res 2006;312 (5): 527 - 37.
81. Lu M, Adamis AP. Molecular biology of choroidal neovascularization. Ophthalmol Clin North Am 2006;19 (3): 323 - 34
82. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997;81 (2):154 – 62.
83. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37 (9):1929 – 34.

84. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of 82 patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996; 80 (4): 363-6.
85. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998;140 (4):947 – 59.
86. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112 (3): 402 – 6.
87. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35 (6): 2857 – 64.
88. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990;1;247-57
89. Muftuoglu G. Retina- Güncel Tanı ve Tedavi. *Türk Oftalmoloji Derneği*; 2008 S17-8
90. Pesce A, Santiago F, Gree WR Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfro DV, Ligget PE, Mieler WF, Quiraz-Mercado H, Jager RD, Taro Y, Eds. *Age- Related Macular Degeneration* Philadelphia, PA: Lipincott Williams & Wilkins, 2006:40-3
91. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1740-7
- 92.- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991; 98 (7): 1128-34
- 93.- Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BE. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146 (5):692–9.

- 94.Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106 (9):1768–79.
- 95.Zarbin M, Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration, *Arch Ophthalmol* 2004,122 (4): 598-614
- 96.Puliafito CA, Rogers AH, Martidis A, et al. AMD and subfoveal choroidal neovascularization. In: *Ocular Photodynamic Therapy*. Thorofare, New Jersey: Slack Incorporated; 2002: 2-11.
- 97.- Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27 (4): 372– 90
- 98.Smith RT, Nagasaki T, Sparrow JR, Barbazetto I, Klaver CC, Chan JK.A method of drusen measurement based on the geometry of fundus reflectance. *Biomed Eng Online* 2003; 2: 10.
- 99.Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J Clin Med* 2015,4:343-59.
- 100.Ritter M, Elledge J, Simader C, et al. Evaluation of optical coherence tomography findings in age-related macular degeneration: a reproducibility study of two independent reading centres. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3): 381-5.
- 101.Kanski J BB. Akkiz Makula Hastalıkları. *Klinik oftalmoloji, Sistematik Yaklaşım* 2011.
- 102.Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. [Current uses and indications for indocyanine green angiography]. *J Fr Ophtalmol* 2011,34:568-82
103. Karaçorlu M, Karaçorlu S. Koroid neovaskülerizasyonu ve fotodinamik tedavi.1. baskı, İstanbul: Yelken basım, 2006; 1-13.
- 104.Schmitz-Valckenberg S. B-WA, Dolar-Szczasny J., Dreyhaupt J., Wolf S., Scholl H.P., Holz F.G. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with amd. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:2648– 54.

105. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718-29
106. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1-35 e13.
107. AREDS-Study-Group Risk factors associated with age-related macular degeneration. A casecontrol study in the age-related eye disease study: Age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32
108. AREDS2-Study-Group Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
- 109 CD. R. Lampalizumab (anti-factor D) in patients with geography atrophy: The mahalo phase 2 results; Proceedings of the 2013 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology 2013, New Orleans, LA, USA.:16-19 November
110. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y, et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012;149:847-59.
111. Kubota R, Boman NL, David R, Mallikaarjun S, Patil S, Birch D. Safety and effect on rod function of ACU-4429, a novel small-molecule visual cycle modulator. *Retina* 2012;32:183- 8
112. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012;379:713-20.
113. - Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. AAO Learning Management System San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2006
114. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 198-207
115. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-

- year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 541-60,
- 116.Visudyne In Occult CNV (VIO) Study Group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug;25(8):1853-60
- 117.Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(3): 315-21.
118. Ahuja RM, Benner DJ, Schwartz JC, et al. Efficacy of transpupillary thermotherapy (TTT) in the treatment of occult subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.* 2001;16(2): 81-5
- 119.Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina.* 2001;21 (4):293-303. 120.Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG, Macular Translocation with and without counterrotation of the globe in patients with age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237 (4):313-25.
- 121.Van Meurs JC, Van Den Biesen PR, Autologous Retinal Pigment Epithelium and Choroid Translocation in Patients With Exudative Age-related Macular Degeneration: Short-term Follow-up, *Am J Ophthalmol* 2003;136 (3):688–95.
122. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology.* 106:1900; 1906-99
123. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38 (8): 1133-40
124. Ruckman J, Green LS, Beeson J, et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7- encoded domain. *J Biol Chem* 1998; 273(32): 20556-67.
125. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF

Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351: 2805-16

126. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age related macular degeneration : twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophtalmology*; 113:2002.el-12.

127. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophtalmol Clin* 2007;47:117-37

128. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20): 1897-908.

129. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 5;355(14):1419-31

130. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1432-44.

131. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER study. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3): 315-24.

132. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1): 43-58.

133. Regeneron Pharmaceuticals. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age- Related Macular Degeneration (AMD) (VIEW 1). In: ClinicalTrials. gov [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2007 [updated December 20, 2012]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509795>. NLM identifier: NCT00509795. Accessed November 13, 2012. 37.

134. Bayer. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investiga- tion of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) (VIEW 2) In: ClinicalTrials.gov [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2008 [updated February 27, 2012]. Available from:

[http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00637377](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00637377). NLM identifier: NCT00637377. Accessed November 13, 2012.

135. Papadopoulos N, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun. 15: p. 171-85
136. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012.119: p. 2537–48.
137. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014. 121: p. 193–201
138. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF trapeye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep*. 2011. 1: p. e5.
139. Yonekawa Y, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013. 156: p. 29–35.e22.
140. Mastropasqua L, Toto L, Borrelli E, Carpineto P, Antonio LD, Mastropasqua R. Optical coherence tomography angiography assessment of vascular effects occurring after aflibercept intravitreal injections in treatment-naïve patients with wet AMD. *Retina*. 2016. 0:1-10
141. Maringe E, et al. Evaluation of the efficacy of aflibercept's in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in treatment-naïve and switched patients. Report of 86 cases. *J Fr Ophtalmol*. 2016 Mar. 39 : p. 255-60.
142. Cho H et al. Initial utilization of aflibercept in exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jul-Aug. 24: p. 576-81
143. Ho VY et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul. 156: p. 23-8.e2
144. Jorstad OK, Faber RT, Moe MC. Initial improvements when converting eyes with treatment-resistant exudative AMD to aflibercept are substantially diminished after increasing treatment intervals from 4 to 8 weeks. *Acta Ophtalmol*. 2015 Sept. 93(6): p510-1
145. Aghdam KA, Seidensticker F, Pielen A, Framme C, Junker B. The Short-Term Effects of Aflibercept on the Size of Choroidal Neovascularization Lesion in

Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular degeneration as determined by SD Optic coherence tomography. Lasers Surg. Med. 2016 48:688-77



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Aylin KARADAŞ

1989	İzmir'de doğdum
1994-2002	İzmir Tuğsavul İlköğretim Okulu
2002-2006	İzmir Anadolu Öğretmen Lisesi
2006-2007	Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
2007-2012	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
2013-	Halen S.B. Okmeydanı E.A. Hastanesi Göz Kliniği'nde eğitim görmekteyim