



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**NEOVASKÜLER TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERESANSINDA İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE KOROİD KALINLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayna SARIYEVA İSMAYILOV

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN

ADANA-2017

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmamın planlanmasında ve yürütülmesinde ihtiyaç duyduğum her anda yanımda olan danışman hocam, Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve becerilerinden faydalanmama müsaade eden tüm hocalarıma, birlikte uyum içerisinde çalıŐtığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sevgili hemŐire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem, babam, kardeŐime, hayatıma girdiği andan itibaren bana her zaman destek olan sevgili eŐim Eshgin'e ve küçük oğlumuz Engin'e teşekkür ederim.

Dr. Ayna SARIYEVA İSMAYILOV

Adana, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji:.....	2
2.1.1. YBMD Prevalansı	2
2.1.2. YBMD İnsidansı	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.3.1. Çevresel Risk Faktörleri ve Alışkanlıklar	3
2.1.3.2. Toplumsal Risk Faktörleri	8
2.1.3.3. Göze Ait Risk Faktörleri.....	9
2.1.3.4. Sistemik Hastalıklar.....	10
2.1.3.5. Genetik Faktörler	12
2.1.3.6. Hormonal ve Enflamatuvar Faktörler	13
2.2. YBMD Patogenezi	14
2.2.1. Neovasküler Değişikliklerin Patofizyolojisi	15
2.2.2. Ceografik Atrofi Patofizyolojisi.....	16
2.2.3. İnflamasyon.....	17
2.2.4. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu	17
2.3. YBMD Sınıflandırılması	17
2.3.1. Kuru (Neovasküler Olmayan) Tip YBMD.....	18
2.3.2. Neovasküler (Eksudatif) Tip YBMD	20
2.4. YBMD Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	24
2.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	24
2.4.2. İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA).....	25
2.4.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)	26

2.5. YBMD’de Tedavi Yöntemleri	27
2.5.1. Kuru Tip YBMD’de Tedavi.....	27
2.5.2. Neovasküler Tip YBMD’de Tedavi.....	28
2.5.2.1. Lazer Fotokoagülasyon	28
2.5.2.2. Fotodinamik Tedavi	30
2.5.2.3. Anti Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri.....	31
2.5.2.4. Cerrahi Tedavi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	75

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1.	Grup 1 ve Grup 2’de Cinsiyet, Lateralite, Lens Durumu, Sistemik Hastalıklar, Enjeksiyon Sayısı.....	41
Tablo 2.	Grup 1 ve Grup 2’ de OKT ve FFA bulguları	42
Tablo 3.	Neovasküler Tip YBMD Nedeniyle İntravitreal Aflibercept Uygulanan Gözlerin Enjeksiyon Sayısı Dağılımı.....	43
Tablo 4.	Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası EİDGK Değişimi.....	44
Tablo 5.	Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası MMK Değişimi.....	44
Tablo 6.	Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası KK Değişimi.....	45
Tablo 7.	Grupların Enjeksiyon Sayıları.....	47
Tablo 8.	Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası EİDGK Değişiminin Cinsiyet, Lens durumu, Sistemik Hastalık Varlığı ve OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi	47
Tablo 9.	Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası MMK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı ve OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi	48
Tablo 10.	Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı ve OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi	49
Tablo 11.	Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası EİDGK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi.....	49
Tablo 12.	Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası MMK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi.....	50
Tablo 13.	Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi.....	51
Tablo 14.	Grup 1 ve Grup 2’de Sıvı Birikimi Tipi ile Enjeksiyon Sonrası EİDGK, MMK ve KK Değişiminin Karşılaştırılması	51
Tablo 15.	Grup 1’de Sıvı Birikimi Tipi ve MMK Değişimi Miktarı.....	52
Tablo 16.	Grup 1 ve Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişimi ile EİDGK Değişimi Korelasyonu	52
Tablo 17.	Grup 1 ve Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası MMK değişimi ile KK Değişimi Korelasyonu.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	Kuru Tip YBMD	20
Şekil 2.	Neovasküler YBMD.....	20
Şekil 3.	Enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK'deki değişim.....	44
Şekil 4.	Enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK'deki değişim	45
Şekil 5.	Enjeksiyon öncesi ve sonrası KK'deki değişim.....	46
Şekil 6.	Enjeksiyon öncesi OKT görüntüsü (Grup 1).....	46
Şekil 7.	Yükleme dozu sonrası OKT görüntüsü (Grup 1).....	46
Şekil 8.	Enjeksiyon öncesi OKT görüntüsü (Grup 2).....	47
Şekil 9.	Yükleme dozu sonrası OKT görüntüsü (Grup 2).....	47

KISALTMALAR LİSTESİ

AREDS	: Age Related Eye Disease Study
ARMS-2	:Age Related Maculopathy Susceptibility Protein 2
BDES	:Beaver Dam Eye Study
BMES	:Blue Mountains Eye Study
CRP	: C-Reaktif Proteini
GİB	:Göz İçi Basıncı
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: Eksternal Limitan Membran
ETDRS	: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EUREYE	:The European Eye Study
FDA	: Food and Drug Agency
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HTRA-1	:HtraA Serine peptidase
IL	: İnterlökin
IS/OS	: İç Segment/ Dış Segment
İSYA	: İndosiyanın Yeşil Anjiografi
CA	: Ceografik Atrofi
KFH	: Kompleman Faktör H
KK	: Koroid Kalınlığı
KNV	: Koroid Neovaskularizasyonu
LALES	:Los Angeles Latino Eye Study
LAST	:Lutein Antioxidant Supplementation Trial
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LogMAR	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
LUNA	: Lutein Nutrition Effects Measured by Autofluorencence
MCS	: Macular PhotoCoagulation Study
MESA	: Multi-ethnic Study of Atherosclerosis
MMK	: Merkezi Makula Kalınlığı
MPOY	: Makula Pigmenti Optik Yoğunluğu
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey III
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PIBF	: Plasental Büyüme Faktörü
PKV	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
RES	: Rotterdam Eye Study
ROBO 1	: Roundabout Axon Guidance Receptor Homolog 1

RORA	: RAR-Related Orphan Receptor Alpha
RPE	: Retina Pigment Epiteli
TAP	: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VECAT	: Vitamin E Cataract and Age-related Maculopathy
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VIEW	: Investigations of Efficacy and Safety in Wet AMD
VIR	: Verteporfin in Photodynamic Therapy
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı



ÖZET

Amaç: Neovasküler tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (YBMD)'nda intravitreal aflibercept tedavisinin sonuçlarının ve koroid kalınlığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2012-Kasım 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde neovasküler YBMD nedeniyle intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan 76 hastanın 89 gözü prospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları, lens durumları, tedavi süreleri, OKT ve FFA bulguları kaydedildi. Neovasküler YBMD için intravitreal aflibercept enjeksiyonu dışında tedavi almamış olanlar grup 1, daha önceden farklı anti-VEGF tedavisi almış olanlar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Enjeksiyon sonrası kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), merkezi makula kalınlıkları (MMK) ve koroid kalınlıkları (KK) değerlendirilerek iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu öncesinde ortalama EİDGK $1,12 \pm 0,48$, grup 2'de $1,07 \pm 0,56$ idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,647$). Grup 1'de enjeksiyonu sonrası ortalama EİDGK $0,94 \pm 0,5$, grup 2'de $0,98 \pm 0,53$ idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,555$). Enjeksiyon sonrasındaki EİDGK'de grup 1'de ortalama $0,18 \pm 0,34$ artış olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$). Grup 2'de ise $0,092 \pm 0,38$ 'lik artış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,230$).

Grup 1'de enjeksiyonu öncesinde ortalama MMK $454,96 \pm 207,9$ μm (101-1000), grup 2'de $454 \pm 195,3$ μm (148-1039) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,982$). Grup 1'de enjeksiyon sonrasında ortalama MMK $254,60 \pm 140,98$ μm (100-708), grup 2'de $270,63 \pm 115,42$ μm (119-774) idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,686$). Enjeksiyon sonrasında MMK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama $200,35 \pm 216,13$ μm ve grup 2'de $183,36 \pm 203,4$ μm olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$ ve $p=0,00$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,234$).

Grup 1'de enjeksiyon öncesinde ortalama KK $190,98 \pm 56$ μm (100-384), grup 2'de $197 \pm 52,52$ μm (125-330) idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,592$). Enjeksiyonu sonrasında grup 1'de ortalama KK $168,79 \pm 50,64$ μm (98-302), grup 2'de $174,92 \pm 47,59$ μm (106-260) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,14$). Enjeksiyon sonrasında KK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama $22,19 \pm 0,62$ μm olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$). Grup 2'de ise ortalama $22,28 \pm 74,05$ μm olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,061$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,586$).

Grup 1 ve grup 2'de enjeksiyon sonrası EİDGK değişimi ile cinsiyet ($p=0,418$, $p=0,552$), lens durumu ($p=0,182$, $p=0,993$), sistemik hastalık varlığı ($p=0,326$, $p=0,959$), Pigment Epitel Dekolmanı (PED) varlığı ($p=0,855$, $p=0,103$), İç Segment-Dış Segment (IS/OS) bandı durumu ($p=0,203$, $p=0,888$) ve Koroid Neovaskülarizasyonu (KNV) tipi

(p=0,972, p=0,275) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve grup 2’de enjeksiyon sonrası MMK değişimi ile cinsiyet (p=0,543, p=0,955), lens durumu (p=0,793, p=0,879), sistemik hastalık varlığı (p=0,101, p=0,47), PED varlığı (p=0,27, p=0,599), IS/OS bandı durumu (p=0,243, p=0,304) ve KNV tipi (p=0,12, p=0,835) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve grup 2’de enjeksiyon sonrası KK değişimi ile cinsiyet (p=0,568, p=0,449), lens durumu (p=0,615, p=0,084), PED varlığı (p=0,561, p=0,561), IS/OS bandı durumu (p=0,702, p=0,949) ve KNV tipi (p=0,349, p=0,349) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuçlar: Neovasküler tip YBMD’de tedavi seçeneklerinden biri olan intravitreal afliberceptin önceden başka anti-VEGF tedavisi alan ve almayan gözlerde etkili olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, anti-VEGF, koroid kalınlığı, neovasküler YBMD, OKT

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the outcome of intravitreal aflibercept therapy in eyes with neovascular age-related macular degeneration and its effect on choroidal thickness.

Material and Method: In this study a total of 89 eyes of 76 patients with neovascular age-related macular degeneration who were underwent ophthalmic examination in our retina clinic in the department of ophthalmology, Cukurova University Medical Faculty Hospital and reserching between December 2012 and October 2016 were evaluated prospectively. The demographic characteristics, sistemic diseases, condition of lens, duration of treatment, findings of OCT and FFA were recorded. Patients were distributed into two groups. Group 1 includes the patients who underwent primary intravitreal aflibercept, group 2 includes the patients who underwent another anti-VEGF therapy before the treatment of intravitreal aflibercept enjection for neovascular age-related macular degeneration. All patients were evaluated ophthalmologically before the enjection. The effectiveness of the treatment was studied by comparing the best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and choroidal thickness (CT) measured before and after injection. The association between aforementioned factors and change in BCVA, CMT and CT was investigated.

Findings: Before the enjections BCVA's to the logMAR were $1,12 \pm 0,48$ at group 1 and $1,07 \pm 0,56$ at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups in the terms of mean visual acuity before injection ($p=0,647$). After the enjections BCVA's to the logMAR were $0,94 \pm 0,5$ at group 1 and $0,98 \pm 0,53$ at group 2. There was no statistically significant difference between two groups after the enjections ($p=0,555$). The amount of change in visual acuity after injection was $0,18 \pm 0,34$ ($p=0,01$) at group 1, it was statistically significant; $0,092 \pm 0,38$ ($p=0,131$) at group 2, it was not statistically significant. No statistically significant difference was observed between two groups in the amount of change in visual acuity after injection ($p=0,230$).

Before the injection basal CMT values were $454,96 \pm 207,9$ μm (101-1000) at group 1, $454 \pm 195,3$ μm (148-1039) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups ($p=0,982$). After the enjections CMT values were $254,60 \pm 140,98$ μm (100-708) at group 1, $270,63 \pm 115,42$ μm (119-774) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups ($p=0,686$). The amount of change in CMT values were $200,35 \pm 216,13$ μm at group 1, $183,36 \pm 203,4$ μm at group 2. Both of them were statistically significant ($p=0,00$ ve $p=0,00$). No statistically significant difereffence was observed between two group in the amount of change of CMT after injection ($p=0,234$).

Before the injection basal CT values were $190,98 \pm 56$ μm (100-384) at group 1, $197 \pm 52,52$ μm (125-330) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups ($p=0,592$). After the enjections CT values were $168,79 \pm 50,64$ μm (98-302) at group 1, $174,92 \pm 47,59$ μm (106-260) at group 2. No statistically significant difference was observed between two groups ($p=0,14$). The amount of change in CT values were $22,19 \pm 0,62$ μm at group 1. It was statistically significant ($p= 0,014$). The amount of changes in CT values were $22,28 \pm 74,05$ μm at group 2. It was not statistically

significant ($p=0,061$). No statistically significant difference was observed between two group in the amount of change of CT after injection ($p=0,586$).

No statistically significant difference was observed BCVA's change between gender ($p=0,418$, $p=0,552$) condition of lens ($p=0,182$, $p=0,993$), sistemic disease ($p=0,326$, $p=0,959$), presence of PED ($p=0,855$, $p=0,103$), condition of IS/OS ($p=0,203$, $p=0,888$) ve type of CNV ($p=0,972$, $p=0,275$) at group 1 and 2. No statistically significant difference was observed CMT's change between gender ($p=0,543$, $p=0,955$), condition of lens ($p=0,793$, $p=0,879$), sistemic disease ($p=0,101$, $p=0,47$), presence of PED ($p=0,27$, $p=0,599$), condition of IS/OS ($p=0,243$, $p=0,304$) and type of CNV ($p=0,12$, $p=0,835$) at group1 and 2. No statistically significant difference was observed CT's change between gender ($p=0,568$, $p=0,449$), condition of lens ($p=0,615$, $p=0,084$), presence of PED ($p=0,561$, $p=0,561$), condition of IS/OS ($p=0,702$, $p=0,949$) ve type of CNV ($p=0,349$, $p=0,349$) at group 1 and 2.

Conclusion: Intravitreal aflibercept is an effective treatment both of the patients who underwent primary intravitreal aflibercept and the patients who underwent another primary before for neovascular age-related macular degeneration.

Keywords: Aflibercept, anti-VEGF, choroidal thickness, neovascular AMD, OCT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı (YBMD) henüz etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kalıcı santral görme kaybına yol açan ilerleyici bir hastalıktır. YBMD gelişmiş ülkelerde merkezi görme kaybının ve körlüğün en önemli nedenidir ^(1,2). Toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansının artış göstermesi ve hastalığın kısıtlı tedavi seçeneklerinin olması YBMD'yi önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir.

Hastalık birincil olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini (RPE) etkiler. Esas görme kaybı nedeni fotoreseptörlerin etkilenmesidir. YBMD, retinada druzen olarak adlandırılan depozitlerle karakterize kuru ve daha ciddi seyreden koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişen neovasküler olarak iki tipe ayrılır. Günümüzde neovasküler YBMD için farklı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Son dönemlerde YBMD patofizyolojisinde yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı saptanmış ve angiogenezisi bloke etmenin tedavide yerinin olduğu gösterilmiştir ⁽³⁾. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Aflibercept bir VEGF inhibitörü olup neovasküler YBMD tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, neovasküler tip YBMD nedeniyle önceden herhangi bir tedavi uygulanmamış hastalarda ve önceden farklı anti-VEGF'ler uygulanan ancak olumlu yanıt alınamadığı için aflibercepte geçilmiş hastalarda, ilacın yararı ve koroid kalınlığına etkisi araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji:

2.1.1. YBMD Prevalansı

YBMD'nin prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla birlikte artmaktadır. Hastalık prevalansı % 1,2-1,7 olarak bildirilmiştir ^(4,5). On beş yıllık süre içerisinde hastalık prevalansının ikiye katlanacağı öngörülmektedir ⁽⁶⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 verilerine göre tüm dünyada yasal körlük nedenleri içinde katarakt ve glokomdan sonra YBMD % 8,7 sıklıkla 3. sırada yer almaktadır ⁽⁷⁾. A.B.D.'de 40 yaş üstü prevalansı 1,75 milyon iken 2020 yılına kadar 2,95 milyona ulaşılması beklenmektedir ⁽⁸⁾.

Beaver Dam Eye Study (BDES), beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş popülasyonlu çalışma gruplarından biridir. Bu çalışmada erken YBMD prevalansının 43-54 yaş arasında % 8,4; 75 yaş üstü bireylerde % 29,7; ileri YBMD prevalansının 43-54 yaşlarda % 0,1, 75 yaş üstü kadınlarda % 7,8, erkeklerde % 5,6 olduğu görülmüştür ⁽⁸⁾. Aynı gruplarda YBMD progresyonu incelenmiş ve 10 yıl içinde 43-54 yaş arası bireylerde progresyon % 0,2; 75 yaş ve üstü bireylerde % 46,2 bulunmuştur ⁽⁹⁾. Los Angeles Latino Eye Study (LALES) çalışma grubunda, ileri YBMD 40-49 yaş arası bireylerde görülmemiştir. Oysa 80 yaş ve üstü bireylerde ileri YBMD prevalansı % 8,5'e çıkmıştır ⁽¹⁰⁾.

The European Eye Study (EUREYE) grubunun yaptığı çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki Avrupalı nüfusun yaklaşık % 50'sinde YBMD tespit edilmiş olup, tüm popülasyonun % 3,32'sinde geç dönem YBMD saptanmıştır ⁽¹¹⁾. Friedman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 50-59 yaş aralığındaki beyaz ırkın % 0,3'ünde YBMD'nin herhangi bir tipine rastlanmıştır. 80 yaş ve üstü beyaz ırkın % 16'sında YBMD'nin herhangi bir tipi görülürken, bunların % 11'inde neovasküler tipe, %9'unda ceografik atrofiye rastlanmıştır ⁽¹²⁾.

2.1.2. YBMD İnsidansı

BDES'te, 5 yıllık erken YBMD insidansı 43-54 yaş aralığında % 3,9 iken, 75 yaşlarında % 22,8 olarak saptanmıştır. 75 yaş üstü bireylerde ileri YBMD'nin 5 yıllık insidansı % 5,4 bulunmuştur. BDES'te 75 yaş üstü bireylerde, 15 yıllık erken YBMD insidansı % 24, geç YBMD insidansı % 8 olarak saptanmıştır⁽¹³⁾. Aynı çalışmada her iki gözünde YBMD olan bireylerin daha kötü olan gözlerinde neovasküler YBMD için insidans % 2 iken, ceografik atrofi için % 1,3 bulunmuştur. 85 yaş altı bireylerde neovasküler YBMD insidansı, ceografik atrofiye göre daha fazla iken 85 yaş üstü bireylerde ceografik atrofi insidansı eksudatif YBMD'nin 4 katıdır.

Bir veya iki küçük sert druzen, olguların % 94'ünde bulunur. 15 yıllık takiplerde geç YBMD'ye sebep olmadıklarından risk faktörü olarak değerlendirilmemektedirler. Ancak geniş alanda küçük sert druzenlerin olduğu gözlerde, 15 yıllık takiplerde yumuşak druzen insidansı % 16,3, pigment değişikliği insidansı % 10,6, geç YBMD insidansı % 1,5'tir⁽¹⁴⁾.

2.1.3. Risk Faktörleri

Geri dönüşümü olmayan bu hastalığın risk faktörlerinin bilinmesi hastalıktan korunmada oldukça önemlidir.

1. Çevresel risk faktörleri ve alışkanlıklar
2. Toplumsal risk faktörleri
3. Göze ait risk faktörleri
4. Sistemik hastalıklar
5. Genetik faktörler
6. Hormonal ve Enflamatuar faktörler

2.1.3.1. Çevresel Risk Faktörleri ve Alışkanlıklar

Sigara: Sigara kullanımı YBMD gelişme olasılığını 1,5-4 kat artırır. Sigara kullanım süresi ve miktarına bağlı olarak risk yükselir. Sigara önlenebilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara içimine bağlı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi düşer. Trombosit agregasyonu ve fibrinojen düzeyi artar. Bunların sonucunda lipid

peroksidasyonu ve oksidatif stres gelişimi ile serum antioksidan seviyesi azalır. Lökosit adezyonunda artma ve endotelial hücre aktivasyonu ile vazokonstrüksiyona bağlı koroid kan akımında azalma olur. Çeşitli yayınlarda kadmiyum toksisitesinin de burada etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu süreçte RPE sayısında azalma, detoksifikasyon mekanizmasında bozulma sonucunda YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir ⁽¹⁵⁾. Blue Mountains Eye Study (BMES) grubunda sigaranın, genetik duyarlı bireylerde geç YBMD'yi tetiklediği, hiç sigara içmeyen ve genetik yatkınlığı olmayan kişilere göre riski 10 kat arttırdığı görülmüştür ⁽¹⁶⁾. Bu riskin, kullanım dozu ve süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda YBMD gelişimini önlemek için sigara kullanılmaması önerilmektedir ⁽¹⁶⁾.

Alkol tüketimi: Alkol kullanımının YBMD gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Genel olarak oksidatif stresi arttırdığı ve aterosklerotik değişikliklere neden olabileceği düşünülse de YBMD gelişimi ile direkt bağlantısı kurulamamıştır ⁽¹⁷⁾. Ancak Obisesan ve ark.'nın yaptığı çalışmada fazla alkol alımının ileri YBMD riskini arttırdığı, düşük dozda şarap tüketiminin erken YBMD riskini azalttığı sonucuna varılmıştır ⁽¹⁸⁾.

Antioksidanlar, vitaminler ve mineraller: Yaşla birlikte kalori ihtiyacının azalmasına bağlı vitamin ve mineral alımı da azalmaktadır. Bu besinlerin alınmaması YBMD için önemli bir risk faktörüdür.

Retinanın savunma sisteminde endojen (glutasyon, superoksit dismutaz ve katalaz) ve ekzojen (karotenoidler, bioflavonoidler, selenyum, çinko, bakır, magnezyum ve vitamin A,C,E) antioksidanlar rol oynar. Bu antioksidanlar retinanın oksidatif hasarını önleyerek YBMD gelişimini engeller. Retinada fotoreseptör hasarı, foto-oksidasyon ve lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallerle oluşur. Bunun sonucunda okside maddelerin sağlıklı dokularda birikmesi hücre ölümüne, RPE fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta makulayı tutan dejenerasyona yol açar. Antioksidanlar bu zararlı maddelerin oluşumunu azaltır, engeller veya kompanse eder ⁽¹⁹⁾.

Lutein ve zeaksantin (L-Z): Makula pigment epiteli yapısında yüksek miktarda bulunur, makulaya sarı rengi verirler, UV ve kısa dalga boylu mavi ışığı absorbe ederek foto-oksidatif hasarı engellerler. Antioksidan özellikleriyle oksijen radikallerini baskılar ve lipofuskin oluşumunu azaltırlar ^(20, 21). Memelilerde bu karotenoidler sentez edilemezler, dışarıdan besinlerle alınmalıdırlar.

Kuru tip YBMD’de, koruyucu önlemlerin alınması ve özellikle erken hastalık evrelerinde serbest radikalleri nötralize eden antioksidan tedaviler uygulanması konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır. Plasebo, kontrollü, çift kör, randomize olarak düzenlenen Lutein Antioxidant Supplementation Trial (LAST) çalışmasında atrofik YBMD tanılı 90 hastanın, bir grubuna 10mg/gün lutein, diğer grubuna 10mg/gün lutein ve antioksidan, vitamin ve mineral desteği verilmiştir. 12 ay takip sonucunda lutein verilen grupta % 36, lutein ve antioksidan verilen grupta % 43 oranında makula pigmenti optik yoğunluğu (MPOY) artarken, plasebo grubunda MPOY azalmıştır. Ayrıca lutein verilen grupta 5,4 harf, lutein ve antioksidan verilen grupta 3,5 harf görme artışı saptanırken, plasebo grubunda görme azalmıştır. İlaç verilen her iki grupta da kontrast duyarlılık 12 ay sonunda artış göstermiştir. Plasebo grupta ise kontrast duyarlılıkta azalma tespit edilmiştir ⁽²¹⁾. Benzer şekilde Waterford çalışmasında da MPOY ölçülmüştür. Araştırmada MPOY’un yaş, sigara, kadın cinsiyeti ve ailede YBMD varlığı ile azaldığı görülmüştür. Tüm YBMD hastalarında azalmış olarak tespit edilen MPOY’un, besinlerle lutein alımı sonucunda arttığı saptanmıştır ⁽²²⁾.

YBMD’de L-Z alımı ile ilgili çok merkezli, plasebo, kontrollü, çift kör AREDS (Age Related Eye Disease Study) çalışması yapılmıştır. Beslenmeye daha fazla L-Z alanlarda ileri evre YBMD, büyük ve yaygın druzen oluşumu riskinin azaldığı bildirilmiştir. Günde 4mg yüksek doz L-Z beslenmeye ilave edilirse, kontrol grubuna göre ceografik atrofi riskinde % 55, yaş tip YBMD riskinde % 35 ve druzen riskinde % 27 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde BMES çalışmasında diyetle alınan L-Z’nin yaş tip YBMD riskini, yumuşak ve retiküler druzen sıklığını azalttığı gösterilmiştir ⁽²³⁾. AREDS 22 numaralı raporunda, YBMD riskini azaltmak için sağlıklı kişilerin günde 6mg L-Z alması, YBMD hastalarında ise bu dozun 12mg’a kadar yükseltilebileceği önerisi mevcuttur ⁽²²⁾.

L-Z desteğini takiben MPOY ve serum karotenoid konsantrasyonundaki değişikliklerin incelendiği LUNA (Lutein Nutrition Effects Measured by Autofluorescence) çalışmasında hastalara 6 ay boyunca 2mg L ve 1mg Z, 120mg vitamin C, 17,6 mg vitamin E, 10 mg çinko, 40 mikrogram selenyum verilmiştir. Çalışmanın sonunda serum L-Z düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve 6 ay kullanıldıktan sonra ilaç kesildiğinde MPOY’un azaldığı tespit edilmiştir ⁽²⁴⁾.

YBMD riski ile karotenoid alımı ilişkisini inceleyen EDCC çalışmasında serum karotenoid düzeyleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre YBMD riskinde % 43 azalma, benzer şekilde serum lutein düzeyleri yüksek olanlarda düşük olanlara göre YBMD riskinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır⁽²⁵⁾. Beta karoten diğer vitaminlerle birlikte kullanıldığında YBMD riskini azaltmakta, yüksek miktarda beta karoten alınması ise YBMD riskini arttırmaktadır. Ancak beta karoten ve vitamin A alınması, özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini ciddi anlamda yükseltmektedir. Bu nedenle kullanımı sigara içenlerde önerilmemektedir^(26, 27).

Vitamin C (askorbik asit): Lens ve silyer cisimde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hidrofilik ortamda oksidan serbest radikalleri nötralize eder. Hücre membranını stabilize eder ve enzimlerin kofaktörüdür. Ayrıca okside E vitamininin yenilenmesini sağlar.

Vitamin E (alfa-tokoferol): Serbest radikalleri bağlar, hücre membranını stabilize eder ve yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Ancak Vitamin E Cataract and Age-related Maculopathy Study (VECAT) çalışmasında, vitamin E kullanımının YBMD gelişimini önleme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Benzer şekilde E vitamininin günlük 400 IU in üzerinde alındığında kardiovasküler hastalığı olan bireylerde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Vitamin D: Antianjiojenik ve antiinflamatuvar etkilidir. Parekh ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum D vitamini yüksek olan bireylerde erken YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir⁽³⁰⁾.

AREDS çalışmasına göre Vitamin D, antioksidanlarla birlikte kullanıldığında faydalıdır ancak tek başına etkinliğine dair kanıt yoktur.

BMES ve BDES gruplarının çalışmalarında ise vitamin A,C,E,D ve beta karoten alımının YBMD sıklığını azaltıcı etkisi olmadığı saptanmıştır.

Omega-3 (alfa linoleik asit, EPA ve DHA): Damar koruyucudur. Nöronların temel yapı taşı olup, yağda eriyen vitaminler için gereklidir.

Omega-3 yağ asitlerinin, yaş tip YBMD'ye karşı koruyucu olduğu, bitkisel yağların fazla alınmasıyla YBMD riskinin yükselmesine karşılık, balık yağı alımı ile bu riskin azaldığı gösterilmiştir⁽³¹⁾. Omega-3 ve omega-6 kaynağı olması nedeniyle haftada 1-2 kez yağlı balık tüketimi önerilmektedir. AREDS-2'de ise Omega-3 ün koruyucu etkisi gösterilememiştir.

Selenyum: Glutasyon peroksidazın kofaktörüdür.

Bakır, magnezyum, çinko da retinanın antioksidasyonunda yer alır. Çinko, bakır ile birlikte enzimatik antioksidanların ve RPE'nin temel taşı olup, RPE'de SOD ve katalaz için kofaktördür. AREDS-I çalışmasında antioksidan vitamin ile birlikte 80mg/gün çinko oksit alınımının ileri evre YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir ⁽²³⁾. Araştırmada günlük 500 mg vitamin C, 400IU vitamin E, 80 mg çinko oksit, 2mg bakır oksit ve 15 mg beta karoten kullanılmıştır. Bu dozlarda destek madde kullanımının ileri YBMD riskini % 25, üç ve daha fazla sıra görme kaybı riskini % 19 oranında azalttığı bildirilmiştir. Raporda bir gözde erken ve orta evre YBMD olan hastalarda, belirtilen antioksidanların kullanımı ile diğer gözde ileri evre YBMD gelişme riskinin anlamlı derecede azaldığı, erken evredeki olgularda ise anlamlı sonuçların elde edilemediği belirtilmiştir ⁽³²⁾. AREDS-II çalışmasında beta karoten alanlarda akciğer kanseri riskinin arttığı görülmüştür. Çinko dozunun olası yan etkilerinden dolayı 25mg'a düşürülmesi gerektiği saptanmıştır.

Obezite ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, sistemik enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltır. Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) 25'in üzerinde olması, diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ile birlikte kolesterolün alınması, koroidal damarlardaki aterosklerotik süreci hızlandırır. Bu mekanizma ile obezitenin YBMD riskini arttırdığı bildirilmiştir ^(33, 34).

Güneş Işığına Maruziyet

İyonizan radyasyon, ultraviyole ışınları veya görülebilen ışık YBMD'de oksidatif strese yol açan serbest radikal oluşumunu başlatabilir. Güneş ışığına maruziyetin risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. BDES ve BMES çalışmalarında güneş ışığı ile YBMD ilişkisi gösterilememiştir. "Waterman Study" çalışmasında ise güneş ışığı ile YBMD arasında ilişki saptanmıştır ⁽³⁵⁾.

İlaçlar

Beta-bloker grubu antihipertansif ilaç kullanımı ile erken YBMD gelişimi arasında anlamlı ilişki görülürken, aspirin, statin grubu ilaçların antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı KNV riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak bunu kanıtlayan bir çalışma henüz yoktur ⁽³⁶⁾.

2.1.3.2. Toplumsal Risk Faktörleri

Yaş: YBMD gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır. 50 yaş üzerinde risk artmaktadır. Özellikle 75 yaş ve üstünde YBMD daha sık görülmektedir. Tüm çalışmalarda yaşın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığında belirgin artış saptanmıştır. FES çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında % 1,6; 65-74 yaş arasında % 11 ve 75 yaş ve üzerinde % 28 bulunmuştur ⁽³⁷⁾. Chesapeake Bay Waterman çalışmasına göre 60 yaş üzerinde görülme sıklığı her dekat için iki kat artış göstermektedir ⁽³⁸⁾. Yaşla birlikte druzen, RPE değişikliği, ceografik atrofi ve eksudatif değişikliklerde de artış gösterilmiştir ⁽²⁾.

Cinsiyet: FES, “Rotterdam Eye Study” (RES), BMES gruplarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığı gösterilememiştir. “National Health and Nutrition Examination Survey III” (NHANES III) ve BDES gruplarında prevalans ve insidansın erkeklerde düşük olduğu bulunmuştur. 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre erken YBMD’nin 2 kat, ileri YBMD’nin 7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir ^(19, 13). Japonya’da yapılan çalışmalarda ise erken ve ileri YBMD prevalans ve insidansının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir ^(39, 40).

İrk: Siyah ırkta daha yoğun olan melanin pigmentinin serbest radikallere karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. “Barbados Eye Study”, “Baltimore Eye Study” ve “Macular PhotoCoagulation Study” (MCS) gruplarında beyaz ırkta ileri YBMD’nin siyah ırka göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Klein ve ark., “Multi-ethnic Study of Atherosclerosis” (MESA)’da erken YBMD sıklığını beyazlarda % 5,4, Çinlilerde % 4,6, Hispaniklerde % 4,2, siyah ırkta % 2,4 olarak bulmuşlardır⁽⁴⁴⁾. Etnik / ırka bağlı farklılığın nedeni açıklanamamıştır. Neovasküler tip YBMD, beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görülmüştür. Ancak Çin kökenli Amerikalılarda neovasküler tip YBMD’nin bütün ırklara nazaran daha fazla olabileceği bildirilmiştir ^(43, 44).

Sosyoekonomik faktörler: (AREDS), “Eye Disease Case Control Study” (EDCCS) ve Pekin çalışmalarında yaş tip YBMD oranının eğitim düzeyi yüksek kişilerde biraz azaldığı bildirilirken ^(43, 45, 46) eğitim seviyesi ile YBMD arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır. Eğitim düzeyi yüksek kişilerin yaşam tarzı, kaliteli diyet seçimi, obezite ve bilinçli fiziksel aktivite seçiminin YBMD görülme oranını etkilediği düşünülmektedir.

2.1.3.3. Göze Ait Risk Faktörleri

Refraksiyon kusurları: Hipermetropi ile YBMD arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. BMES çalışmasında, hipermetropi varlığının erken YBMD için düşük risk faktörü olduğu saptanmıştır. BDES ve Rotterdam çalışmalarında ise refraktif değişikliklerle YBMD arasında ilişki saptanamamıştır^(13,47).

İris rengi: İris rengi ile korelasyon gösteren oküler melaninin, retinayı fototoksisiteden ve YBMD gelişiminden koruduğu bildirilmiştir. Yaşla birlikte hem cilt hem de saçta melanin düzeyinin azalması barizdir. İrisin epitelyal ve stromal pigment hücreleri de yaşlanma fenomeni olarak relatif pigment kaybına bağlı değişiklikler gösterebilir. Koyu saç ve iris rengi olanlarda RPE depigmentasyonunun daha az olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iris rengi ile YBMD arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da vardır^(2, 4, 19). BDES'te kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken BMES'te açık göz rengine sahip olanlarda erken ve geç YBMD'de anlamlı artış görülmüştür.

Katarakt ve katarakt ameliyatı: Bazı çalışmalarda katarakt ile YBMD birlikteliği fazla görülürken BMES, BDES gruplarında özellikle nükleer kataraktı olanlarda YBMD sıklığının azaldığı görülmüştür⁽³²⁾. Bunun nedeninin kataraktın, ultraviyole ışınlarla karşı bariyer etkisi yaratmış olması olabilir. Katarakt cerrahisi sonrası bu etkinin ortadan kalkmasının ve cerrahiye bağlı enflamatuvar olayların YBMD ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Katarakt cerrahisinin YBMD riskini arttırdığını, katarakt cerrahisi öyküsünün yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır⁽⁴⁸⁾. BDES ve BMES gruplarında psödo fak ve afaklarda erken evre YBMD'nin ileri evreye dönüşme oranının yüksek olduğu vurgulanmış ve afaklarda psödo faklara göre risk daha fazla bulunmuştur. Afaklarda çoğunlukla ceografik atrofi gelişirken, psödo faklarda neovasküler YBMD geliştiği görülmüştür⁽¹³⁾.

Pterjium: Güneş ışığı hem pterjium hem de YBMD için risk faktörüdür. Pterjium veya pterjium ameliyatı öyküsü olan kişilerde geç YBMD üç kat, erken YBMD ve yumuşak druzen iki kat daha fazla saptanmıştır⁽⁴⁹⁾.

Vitreusun özelliği: Yaşa bağlı vitreusun likefaksiyonu sonucu adezyonlarda zayıflık olur ve bu da Posterior Vitreus Dekolmanı (PVD) ile sonuçlanır. Yaşlılık esnasında vitreusun kollajen fibrillerinde değişim meydana geldiği, değişime uğramış bu

kollajen fibrillerin retina ve posterior vitreus korteksi arasındaki yüzeyde hapsoldüğü düşünölmektedir⁽⁵⁰⁾. Makular alanda posterior vitreusun şiddetli yapışıklıkları makulanın bu sitokinlere ciddi şekilde maruz kalmasına, KNV ve yaş tip YBMD gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

2.1.3.4. Sistemik Hastalıklar

Kardiyovasköler hastalıklar: Kardiyovasköler risk faktörleri YBMD risk faktörleri ile benzerlik göstermektedir. Hyman ve ark. ateroskleroz, serebrovasköler olay, geçici iskemik atak ile YBMD arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir⁽⁵¹⁾. Karotis arter bifurkasyon yerinde aterosklerotik plak varlığında ileri evre YBMD riski 4,5 kat, karotis arterin herhangi bir yerindeki plak varlığında YBMD riski 2,5 kat artmaktadır (BDES, Rotterdam Study, EDCCS). Buna karşılık BMES, kardiyovasköler hastalıklar ile YBMD arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir. LALES çalışma grubunda inme veya geçici iskemik atak öyküsü olanlarda ceografik atrofi riski daha sık bulunmuştur⁽⁹⁾. AREDS ve NHANES-III'te anjina pektoris öyküsü ile RPE değışikliğı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. BDES'in 10 yıllık takibinde kardiyovasköler hastalık varlığında YBMD riskinin arttığı gösterilirken, 5 yıllık takiplerinde aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir^(43, 52-54).

Hemodinamik faktörler koroid dolaşımı direncini arttırmaktadır. Azalmış koroid perfüzyonu, kuru tip YBMD'ye, artmış koroid basıncı ise yaş tip YBMD'ye yol açabilir. Bu yüzden YBMD, kardiyovasköler ve serebrovasköler sistem tutulumunda ateroskleroz olarak adlandırılan lipid infiltrasyonu ile kendini gösteren vasköler bir bozukluk olabilir. Yaşla foveolar koroidal kan akımında da azalma gösterilmiştir. Kuru tip YBMD'de kontrol grubuna göre kan akımının azaldığı görölmüştür^(55, 56).

Hipertansiyon: Eksudatif tip YBMD'nin, Bruch membranı ve sklerada lipid birikimi sonucunda meydana gelen artmış koriyokapiller basınç, azalmış koroidal kan akımı ile Bruch membranındaki çatlak ve kalsifikasyonların sonucunda oluştuğı düşünölmektedir⁽⁵⁷⁾. FES, AREDS, MCS' de YBMD ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Ancak BDES ve EDCCS çalışmalarında bu ilişki gösterilememiştir. Khan ve ark⁽⁵⁸⁾ hipertansiyonun süresi arttıkça YBMD ile kan basıncı arasındaki ilişkinin güçlendiğini bildirmişlerdir. Hyman ve ark⁽⁵¹⁾ hipertansiyonla

YBMD arasında ilişki tespit edememelerine rağmen, uzun süredir varolan hipertansiyonla birlikte olan kardiyovasküler hastalıklarla YBMD arasında ilişki saptamışlardır. Hyman ve ark.'nın yaptığı son çalışmada ⁽⁵⁹⁾ eksudatif tip YBMD ile orta ve şiddetli hipertansiyon arasında korelasyon olduğunu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada hipertansiyon şiddeti arttıkça YBMD görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Diyastolik hipertansiyonun, yaş tip YBMD riskini üç kat arttırdığı gösterilmiştir. Diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış, eksudatif tip YBMD sıklığında iki kat artışa sebep olur ^(10, 57).

Hiperlipidemi: Kolesterol ve LDL'nin koroner arter hastalığı açısından risk oluşturduğu, HDL'nin kolesterolü serumdan uzaklaştırarak koroner arter hastalığı riskini azalttığı bilinmektedir ^(55, 14). Lipoprotein(a), serum LDL'nin genetik varyasyonudur. Lipoprotein(a) değerleri arttığında damar duvarında kolesterol depolanması ve ateroskleroz hızlanır. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yapısında bulunan protein veya polipeptidlerdir. Nowak ve ark., YBMD'de trigliserid, Apo-B, Lip (a) ve total kolesterol değerlerini yüksek bulmuşlardır ⁽⁶⁰⁾.

EDCCS'de, kolesterol düzeyi orta ve yüksek olan gruplarda yaş tip YBMD oranının arttığı bildirilirken, FES ve BMES'te kolesterol seviyesi ile YBMD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ^(61, 14, 62). BDES'te 75 yaş üstü total kolesterolü düşük, HDL kolestrolü yüksek bireylerde erken YBMD sık bulunmuştur ⁽⁵³⁾. Yüksek LDL veya düşük HDL değerleri olan bireylerde YBMD prevalans ve insidansının düşüklüğü ise şu hipotezle açıklanmıştır: plazmadaki yüksek LDL, RPE hücrelerindeki LDL reseptörlerinde azalmaya sebep olur. Bu nedenle Bruch membranı ve druzene kolesterol geçişi azalır ve bunun sonucunda YBMD riskinin azaldığı düşünülmektedir ⁽¹⁴⁾. Ancak son zamanlarda yapılan bazı prospektif çalışmalarda HDL değerleri ile ileri YBMD insidansı arasında ters ilişki bildirilmiştir.

Diyabet: Diyabetes mellitus'un (DM), koroid, Bruch membranı ve RPE'de morfolojik ve fonksiyonel hasara yol açması nedeniyle YBMD gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Bu öngörülere rağmen yapılan epidemiyolojik çalışmalarda YBMD ile DM arasında ilişki gösterilememiştir ^(58, 51, 62).

Hemostatik faktörler: BMES'te fibrinojen ile geç YBMD arasında ilişki gösterilirken, fibrinojenin YBMD sıklığını etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır ^(62, 63).

Ayrıca, fibrinolizisin başlıca inhibitörü olan “plazminojen aktivasyonu inhibitörü-1”(PAI-1)’in YBMD ile pozitif ilişkisinin olduğunu, ateroskleroz ve dislipidemide de bu faktörün yüksek miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir ⁽⁶⁴⁾.

2.1.3.5. Genetik Faktörler

Birçok gen YBMD’nin gelişme riskindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Örneğin ARMS2 ⁽⁶⁵⁾ ve KFH gen polimorfizmlerinin YBMD gelişimi için bireylerde yakınlık oluşturduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁶⁾. Kompleman faktör B ve kompleman 2 geni gibi koruyucu genler de tanımlanmış olmasına rağmen mevcut bilgiler kesin değildir ve yapılacak çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyaçları vardır ⁽⁶⁷⁾. Kalıtımın derecesi ve YBMD'nin patogeneze katılan genlerin sayısı kesin olarak bilinmese de ⁽⁶⁸⁾ aile hikâyesi hastalığın gelişmesinde bir risk artışı teşkil etmektedir ^(62,69,70,71). YBMD tanılı bireylerin akrabalarında YBMD riski 2,4 kat, yaş tip YBMD riski ise 3,1 kat artmaktadır. Genetik taramalarda en fazla replikasyon görülen genlerin 1q25 ve 10q26 olduğu saptanmıştır. Muhtemelen çevresel uyaranlara maruziyet ve YBMD’ye genetik yakınlık hastalığın patogeneze birlikte katkı sağlamaktadır ^(70, 72).

Adenozintrifosfat bağlama proteini YBMD ile bağlantısı ilk tespit edilen gen dir. Lipid ve kolesterol taşıma proteini olan apolipoprotein E’deki alel değişikliklerin KVH ve YBMD ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. E4 alelinin ve E2 alelinin bazı alt gruplarının koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. “Hemicentin-1” (fibulin gen-6) lokusunun ve buna yakın lokuslardaki varyasyonların da YBMD ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

RORA (RAR-Related Orphan Receptor Alpha) geni YBMD için bir aday gen olarak gösterilmektedir. ROR-alfa, retinoid ilişkili bir reseptör olup nükleer reseptörlerin ayrı bir alt ailesinin üyesidir. ROR-alfa’nın bağışıklık/inflamasyon, anjiyogenez, lipid ve kolesterol metabolizması gibi YBMD ile potansiyel ilişkili olduğu düşünülen birçok sürece dahil olduğu bilinmektedir ^(73- 80).

ROBO1’in (Roundabout Axon Guidance Receptor Homolog 1) YBMD için güçlü bir aday gen olduğu ve ekspresyon paterninin ve öne sürülen fonksiyonunun yaş tip YBMD için aday gösterilmiş olan RORA geni ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür ⁽⁸¹⁾.

Kompleman faktör H (KFH), kompleman aktivasyonunu düzenlemede ve aktive yüzeylerde kompleman faaliyetini sınırlamada gereklidir. Bu yüzden KFH’nin kompleman inhibisyonu etkisindeki aksamının YBMD patogenezinde rol oynayabileceği

varsayılmaktadır ^(82, 83). KFH ve LOC387715/HtrA1 genleri YBMD için major risk faktörü olarak bulunmuştur. KFH genindeki polimorfizmlerin yaş tip YBMD için yüksek risk oluşturduğu ⁽⁸⁴⁾ ve bunun yanı sıra kuru tip YBMD ile güçlü bir ilişki gösterdiği de rapor edilmiştir.

ARMS-2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility Protein 2) genindeki polimorfizmler özellikle yaş tip YBMD ve kuru tipten yaş tip YBMD gelişimi ile ilişkilendirilmektedir ⁽⁸⁵⁾. İspanya’da yapılan bir çalışmada ARMS2 genindeki polimorfizmlerin YBMD için temel risk faktörlerinden biri olduğu rapor edilmiştir ⁽⁸⁶⁾.

HTRA-1 (HtrA serine peptidase 1) YBMD ile ilişkilendirilen önemli aday genlerden birisidir ^(87, 88). HTRA-1 geni, retina ve RPE’de büyük ölçüde eksprese olan serin proteaz ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. YBMD hastalarında, retinanın Bruch membran katmanında HTRA-1’in ekspresyonunda artış olmuştur ⁽⁸⁹⁾. HTRA-1’in bu fazla ekspresyonunun Bruch membranının yeniden modellenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir ^(90, 91).

2.1.3.6. Hormonal ve Enflamatuar Faktörler

Östrojen düzeyi: Östrojen eksikliğinde RPE altı birikimlerin arttığı, ancak östrojen ilavesinin yararının olmadığı yaşlı dişi farelerde gösterilmiştir. Bu nedenle erken menopoza giren kadınlarda hormon replasman tedavisinin YBMD riskini azaltmada yararı tartışmalıdır ⁽⁹²⁾.

Enflamasyonun, druzen ve YBMD patogenezinde rol aldığını epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları göstermektedir ⁽⁹³⁾. RPE’ne ait hücre atıklarının, RPE’nin bazal laminası ve Bruch membranı arasında birikip kronik enflamasyon yoluyla druzen oluşturabileceği görülmüştür. Druzenin akut ve kronik enflamatuar cevap oluşturan proteinleri, amiloid ve kompleman proteinlerini de içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca enflamasyonun anjiogenezle ilişkili olduğu ve ileri YBMD’deki neovaskülarizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir ⁽⁹⁴⁾.

Kompleman H: Kompleman sistemi, spesifik olmayan immün sistemin bir parçasıdır. Klasik ve alternan yolla aktive edilir. Her türlü aktivasyon, kompleman C3 ayrışmasına, bunun sonucunda da C5b-C9’den oluşan membran atak kompleksinin meydana gelmesine neden olur. Kompleman H, kompleman sistem aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir. Genetik çalışmalarda negatif düzenleyicilerin ekspresyonunda

azalmaya yol açan genlerdeki varyasyonlar ortaya konmuştur ^(93, 94). Kompleman sistemi diyabetik nefropati, sistemik lupus eritematozis (SLE), hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi faktör H eksikliği ile seyreden hastalıkların çeşitli tiplerinde de aktif hale gelmektedir. Postmortem çalışmalarda membranoproliferatif glomerülo nefritlilerin gözlerindeki druzenlerin böbrekteki depozitlerle aynı olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁵⁾. Douglas ve ark., diyabetik nefropatinin kompleman sistemini bozarak YBMD ile ilişkisinin olabileceğini bildirmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

TNF-alfa: TNF-alfa enflamasyonu aktive eden ve makrofaj kaynaklı anjiyojenik aktivite gösteren önemli bir sitokindir. RPE, koroid damar hücreleri ve Müller hücrelerinde reseptörleri bulunur. TNF-alfa'nın KNV oluşumunda etkisi olduğunu, TNF-alfa antagonistlerinin KNV gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar vardır ⁽⁶⁰⁾. Seddon ve ark., yaptıkları çalışmada tümör nekrozis faktör alfa R2 (TNF-alfa-R2) ile YBMD arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir ^(34, 97). BDES, BMES, CVHS'de de TNF-alfa'nın erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

CRP: Sistemik enflamatuar bir belirteçtir. Klasik yoldan kompleman aktivasyonunu uyarır. İskemik kalp hastalıklarının patogeneğinde de yer alan CRP, aynı zamanda koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. İleri YBMD'de diğer risk faktörlerinden bağımsız şekilde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Klein ve ark., CRP'nin sadece ceografik atrofi ile ilişkili olduğunu, erken YBMD veya neovasküler YBMD prevalansını etkilemediğini göstermişlerdir ⁽¹⁶⁾.

IL: Lökositler tarafından salınan protein yapılı moleküllerdir. IL-1 ve IL-6, akut faz proteinlerinin sentezini uyararak enflamasyon oluşumunda ve düzenlenmesinde rol alırlar. IL-6 ve pro-enflamatuar faktörlerin YBMD ilerlemesinde diğer faktörlerden bağımsız şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir ^(34, 97) Klein ve ark., IL-6'nın da CRP gibi sadece ceografik atrofi ile ilişkili olduğunu, erken YBMD veya neovasküler YBMD prevalansını etkilemediğini göstermişlerdir ⁽¹⁶⁾. BDES, BMES ve CVHS'de, IL-6 ve IL-2'nin erken YBMD ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

2.2. YBMD Patogenezi

Yaygınlığına ve önemine rağmen, YBMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma

yeteneğini kaybetmesi üzerinde durulmaktadır. Koroid dolaşımı da patogeneizde önemlidir.

2.2.1. Neovasküler Değişikliklerin Patofizyolojisi

Memelilerde retinanın dış segmenti ve RPE, koroidde bulunan vasküler yapıdan beslenmektedir. Koryokapillaris olarak adlandırılan çok sayıda anastomozları ve pencere kapillerleri olan bu tabaka hemen Bruch membranının dış kollajen zonun aşağı bölgesinde yer almaktadır ⁽¹⁰¹⁾. Koryokapillaris, koroidin orta segmentinde ‘Sattler Tabakası’ olarak adlandırılan, venül ve arteriyollerden oluşan ağ tabakası ile bağlantı kurmaktadır. Bu mikrovasküler yapılar koroid dış segmentinde bulunan ve ‘Haller Tabakası’ olarak adlandırılan arter ve venlerle bağlantılıdır ^(102, 103).

Koroidal yapı çeşitli spesifik fonksiyonel ve yapısal özellikler göstermektedir. Koroidal mikrovasküler yapıda kapiller çap, kan akımı ve oksijen basıncı retina ve beyin vasküler yapısına göre daha yüksek bulunmuştur ^(104, 105).

Koroidal vasküler yapıda yüksek kan akımı olmasına rağmen damar duvarları intermedier filamanlardan yoksun özel duvar hücreleri ile donatılmıştır ^(106, 107). İncelendiğinde makuler koryokapillaris perisit içeriği yaklaşık yalnızca % 11 iken, retinal kapillerde bu oran % 94 olarak bilinmektedir ⁽¹⁰⁶⁾. Bu özellikli damarsal yapı koroiddeki mikro damarları stres ortamında yapısal değişimlere daha yatkın kılmaktadır. Makulanın altında koroidal vasküler yapıda gelişen patolojik gelişmeler neovasküler YBMD’ye neden olmaktadır. Neovasküler YBMD’de koroidal damarlardan gelişen anjiogenez ve ödem, üstünde bulunan Bruch membranı, RPE ve fotoreseptörlerde hasara yol açarak görme kaybı oluşmasına neden olmaktadır.

Hücrel stres ve RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun, pro-anjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve bunun da koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁰⁸⁾. Koroidal vasküler yapıda oluşan dejeneratif farklılıklar patolojik anjiogenez için ayrıca bir neden teşkil eder. Erken evre YBMD olgularında yapılan çalışmalarda; vasküler kayıp, koryokapillaris ve Sattler tabakasındaki perfüzyon basıncında azalma olduğu görülmüştür. Bu evrede endotel hücre ve perisit aktivasyonu da mevcuttur ^(109, 110). Bu tür asemptomatik patolojik vasküler oluşumlar, koroidde hipoksi ve anjiogenik faktörlerin artması ve patolojik düzeyde vasküler yapı

gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Anjiogenik faktörler incelendiğinde, hayvan modellerinde ve YBMD hastalarında Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (VEGF-A)'nın anahtar pozisyonda rol aldığı görülmüştür^(111,112). Klinik uygulamalarda VEGF-A inhibitörlerinin neovasküler YBMD tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹¹³⁾. NV-YBMD oluşumunda ve progresyonunda yukarıda adı geçen patolojik etkenlerin yanında genetik yapının da önemli rol oynadığı bilinmektedir⁽¹¹³⁾.

2.2.2. Ceografik Atrofi Patofizyolojisi

Ceografik atrofide (CA), retinal fotoreseptör, RPE ve koryokapillaris hasarına bağlı olarak görme azalması ve skotom oluşumu tespit edilmektedir. Ara evre YBMD olgularının yaklaşık % 15'i, neovasküler tip YBMD'ye ilerlerken, kalan hastalarda CA gelişmektedir. YBMD'nin doğal seyri ile takip edilen hastalarda, büyük veya konfluent druzen ve hiperpigmentasyon varlığında 5-6 yıl içinde CA'ya geçiş görülürken, hipopigmentasyon olan olgularda 2-3 yıl içinde CA'ya geçiş görüldüğü bildirilmiştir. NV-YBMD'de görme kaybı akut ve hızlı gelişirken CA'da hastalık progresyonu ve görme kaybı kademeli gelişmektedir^(16, 114).

CA'da ana patoloji, fotoreseptör ve koroid arasına yerleşmiş filamenter epitelyal hücre tabakasından oluşan RPE'de görülen fonksiyon kaybıdır. RPE, lipidden zengin olan fotoreseptör dış segment geri dönüşümünde önemli rol almaktadır. RPE hücrelerinin normal fizyolojik gücünün azalması, sitotoksik boyutlarda lipofuskin, lipidden zengin pigment granüllerinin oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan sitotoksik yapılar fundus otofloresans görüntülerinde belirginleşmektedir.

CA'da, fotoreseptör kaybından önce, dış retina bölgesinde Bruch membran kalınlaşması, hücre artığı ürünler, RPE'de lipofuskin yığılması, RPE hipopigmentasyonu ve tek tabakadan oluşan RPE altında druzen oluşumu gerçekleşmektedir. Belirgin sınırlı RPE hücre kaybı ve devamında hipopigmentasyona neden olan büyük ve konfluent druzen CA için anlamlı risk faktörü oluşturmaktadır. Bunu takiben fotoreseptör dejenerasyonu ve retina incilmesi gelişmektedir.

2.2.3. İnflamasyon

Kuru tip YBMD’de, retinada mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar ⁽¹¹⁵⁾.

Kuru tip YBMD’nin anlamlı belirtisi olan druzen; apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, Ig G’ler, kompleman faktörleri gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörler içermektedir. Bu nedenle lokal inflamasyon YBMD’nin erken patogenezi oluşturmaktadır ⁽¹¹⁶⁾.

Kompleman aktivasyonu, klasik ve alternatif yol olmak üzere iki yoldan olabilmektedir. Mannoza bağlı lektin yolu klasik yolun bir parçasıdır. Genetik analizler kuru tip YBMD ile alternatif yolun negatif regülasyonu ve kompleman faktör H, I, B ve C3’ü kodlayan genler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu nedenle alternatif yol ile YBMD arasında sonuç yaratan anlamlı bağlantı olduğu düşünülmektedir ⁽¹¹⁷⁾.

2.2.4. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu

Sürekli ışığa ve oksidatif strese maruz kalma durumu, protein yapıda ve DNA’da lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyon ürünü olduğu bilinen ve YBMD’de biriken malondialdehid (MDA), yeni oksidasyon spesifik epitoplara geliştirerek endojen molekülleri modifiye edebilir ⁽¹¹⁸⁾.

YBMD ayrıca “Advanced lipid peroxidation and product” (ALEs) olarak adlandırılan ürünlerin yığılmasıyla ilişkilendirilmektedir. ALEs protein stabilitesine müdahale ederek fotoreseptör ve RPE’de apoptozise neden olmaktadır. ALEs YBMD hastalarında lipofuskin, druzen, Bruch membran gibi dokularda bulunmuştur ve YBMD’nin patogeneziinde önemli rol almaktadır ^(119, 120).

Lipofuskinin önemli komponenti ve all-trans retinalin kondensasyon ürünü olan N-retinyl-N-retinylidene etanolamine (A2E), NADPH oksidaz yolu ile süperoksidin üretimi ile toksik hale gelerek RPE hücre ölümüne neden olmaktadır ⁽¹²¹⁾.

2.3. YBMD Sınıflandırılması

AREDS çalışmasında YBMD bulgularına göre çeşitli evrelerde incelenmiştir ⁽⁴³⁾:

Grup 1: Makula görünümü normal veya birkaç adet küçük druzen

Grup 2 (Erken YBMD): Çok sayıda küçük druzen, az sayıda orta büyüklükte druzen, RPE değişikliği

Grup 3 (Orta YBMD): Çok sayıda orta büyüklükte druzen, en az bir adet büyük druzen, foveayı tutmayan ceografik atrofi

Grup 4 (Geç YBMD): Foveayı tutan ceografik atrofi, koroidal neovaskülarizasyon, druzenoid olmayan retina pigment epitel dekolmanı

Bunun yanında çeşitli çalışmalarda BDES, BMES, RS, LALES benzer sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır.

Klinik olarak YBMD kuru (neovasküler olmayan) ve neovasküler (yaş, eksudatif) tip olarak ikiye ayrılır.

2.3.1. Kuru (Neovasküler Olmayan) Tip YBMD

Kuru tip hastalığın en sık görülen şekli olup YBMD olgularının % 85-90'nını oluşturur. Buna karşılık kuru tipte ileri düzeyde görme kaybı oranı düşüktür. Bu oran tüm YBMD olgularının % 10-25'ni oluşturur.

Erken evre YBMD, orta evre YBMD ve CA kuru tip YBMD olarak adlandırılır.

Kuru tip YBMD makula bölgesinde RPE değişikliği, lipofuskin birikimi, druzen, RPE atrofisi, fotoreseptörlerde fonksiyon kaybı ve koryokapiller tabakada dejenerasyon ile ortaya çıkmaktadır ^(122, 123) .

Erken evre kuru tip YBMD genellikle asemptomatiktir. Konfluent ve santral yerleşimli druzene sahip olgularda özellikle loş ortamda okuma güçlüğü, hafif metamorfopsi olabilir. Kontrast duyarlılıkta azalma mevcuttur. Foveayı tutmayan ceografik atrofide parasantral skotom, santrali tutan ceografik atrofide ise ağır görme kaybı ve santral skotom görülür.

YBMD'nin klinik bulguları hastalığın tipini ve evresini belirlemede önemlidir. Kuru tip YBMD'de erken dönem bulguları; druzen, RPE'de hipopigmentasyon/hiperpigmentasyon, beneklenme şeklindeki renk değişiklikleridir (Şekil 1). Atrofik YBMD, retinal atrofının genişlemesiyle ceografik atrofiye yani geç evreye ilerler.

Druzen kuru tip YBMD'nin erken evre bulgusudur. Bruch membranı ve RPE hücreleri arasındaki depozitlerdir. Bu depozitler dejenere RPE hücrelerinin metabolizma

ürünleridir. Druzenler erken dönemde retina muayenesinde saptanmayabilir. Zamanla depozitler genişleyip üstündeki RPE inceldikçe druzen sarı-gri-beyaz renkte görülür. Druzenin büyük, sayısının fazla, yaygın ve yumuşak olması geç evre YBMD için risk oluşturabilir.

Görünümlerine göre druzenler:

Sert druzen: Küçük ve sınırları keskindir. Normalde 50-63 mikrondan küçüktür. Görülme sıklığı fazladır. 40 yaş üstü bireylerde makulada en az bir adet küçük sert druzen görülebilir. Bu erken YBMD için spesifik bir bulgu sayılmaz^(122, 123). Kırmızıdan yoksun ışıkta görüntülenir.

Yumuşak druzen: Büyüktür ve sınırları belirgin değildir. Genellikle 50 mikrondan büyük olup yaşla birlikte artış gösterir. Ceografik atrofi ve koroid neovaskülarizasyonu ile karakterize olan geç evre YBMD gelişimi için risk faktörüdür^(122, 123).

Yaygın (diffüz-konfluent) druzen: Bazal lineer depozit olarak da bilinir. İki veya daha fazla yumuşak druzenin birbirine yaklaşması veya birleşmesiyle oluşan druzendir. Büyük ve çok sayıda druzen varlığı YBMD'ye bağlı görme kaybı riskini artırır^(122, 123).

Retiküler Psödodruzen: Makulada en çok üst temporal ark boyunca görülür. Sarı, sınırları belirsiz, yuvarlak veya oval, 125-250 mikron büyüklüğünde lezyonlardır. Başlangıçta ayrı ayrı duran bu noktalar daha sonra dallar oluşturacak şekilde birleşir ve sınırları belirsiz bir ağ tabakası halini alır. İlk olarak Sounrane tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır. Gerçek bir druzen değildir. Düşük koroid perfüzyonuna işaret etmektedir. Koroid neovaskülarizasyonunun gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Büyüklüğüne göre druzenler:

Küçük druzen (<63 mikron), orta büyüklükte druzen (63-125 mikron), büyük druzen (>125 mikrondan) olarak sınıflandırılır. Büyük druzenlerde druzenoid pigment epitel dekolmanı görülebilir^(122, 123).

Ceografik atrofi

Kuru tip YBMD'nin son evresi ceografik atrofidir. RPE değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve atrofi) ve fotoreseptör atrofisi meydana gelir^(124, 125). Bu evrede keskin sınırlı RPE depigmentasyonu ve atrofisi mevcut olup, bu atrofik alandan koroid damarları görülür. CA başlangıçta genellikle bir disk çapından küçük ve

foveanın çevresinde lokalizedir. Zamanla birleşerek belirginleşir ve tek santral bir lezyona dönüşebilir. CA'ya bağlı görme kaybı NV tipe oranla yavaş gelişir^(122, 123).

2.3.2. Neovasküler (Eksudatif) Tip YBMD

Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı (N/YBMD), kuru tip ile karşılaştırıldığında sıklık yönünden daha nadir görülen tiptir. YBMD'ye bağlı görme kayıplarının % 80'nini oluşturur⁽¹²⁴⁾.

N/YBMD, Uluslar Arası Yaşa Bağlı Makulopati Epidemiyoloji Çalışma Grubunun geliştirdiği sınıflamaya göre CA ile birlikte "ileri YBMD" sınıfında incelenir.

N/YBMD, retina altında neovaskülarizasyon (NV) gelişimi ile karakterizedir (Şekil 2). Burada anormal kan damarları retina hücre tabakaları arasına ilerleyebilir. Oluşan yeni damarlardan sızan sıvı ve protein, makulada skar oluşumuna ve buna bağlı santral görmenin kaybına neden olur.

N/YBMD, makulada RPE dekolmanı, koroidal neovasküler membran ve subretinal kanama ile karakterizedir. N/YBMD'nin son evresi diskiform skardır.



Şekil 1. Kuru Tip YBMD

(YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı)



Şekil 2. Neovasküler YBMD

(YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı)

Pigment Epitel Dekolmanı

Pigment epitel dekolmanı, pigment epitelinin, Bruch membranına ait iç kollajen tabakasından ayrılmasıdır. Bruch membranının kalınlaşması sonucu RPE'den koroide

olan sıvı akışına direnç gelişimi sonucu oluşur ⁽¹²⁵⁾. Eğer fovea merkezi etkilenmiş veya hasta 60 yaşın üzerinde ise bu olguların prognozu iyi değildir ⁽¹²⁴⁾.

RPE dekolmanı 4 kategoride incelenir ^(126, 127):

Druzenoid RPE dekolmanı: Çok sayıda büyük druzenin bir araya gelmesiyle oluşur. Genellikle sığdır ve kenarları düzensizdir. Druzenoid RPE dekolmanları diskiform skara en az ilerleyen gruptur.

Seröz RPE dekolmanı: RPE tabakasının, altında çoğunlukla berrak bazen de bulanık olabilen seröz sıvı birikmesi neticesinde oluşan kubbemsi keskin sınırlı kabarıklıklardır.

Hemorajik RPE dekolmanı: Tüm hemorajik PED'lerin zemininde KNV olduğu kabul edilir. Eğer lezyona KNV ve druzen eşlik etmiyorsa PKV düşünülmelidir.

Fibrovasküler RPE dekolmanı: Gizli KNV'nin bir formudur. Seröz RPE'i dekolmanına göre sınırları daha düzensiz ve daha az kabarıktır.

Hemorajik ve fibrovasküler RPE dekolmanlarının her ikisi de KNV içerir. Aralarındaki temel fark, kanamanın yaygınlığıdır. Hemorajik RPE dekolmanlarında kanama daha yoğundur. Floresein anjiografide ise hemorajik RPE dekolmanındaki hemoglobin floresans ile üstüste biner ve KNV sınırları kesin olarak belirlenemez. Şüpheli olgularda, retina ve koroid damar yapılarını hemoglobine rağmen gösterebilen İndosiyanin Yeşili Anjiografi'nin (İSYA) kullanılması mümkündür.

RPE dekolmanının klinik seyri şu şekillerde olabilir ^(126, 127):

Persistan RPE dekolmanı: KNV ortadan kalkarsa, persistan RPE dekolmanı stabilleşebilir. Zamanla büyüklüğünde yavaş bir artış olabilir ve CA gelişir.

Düzleşen RPE dekolmanı: RPE dekolmanı nadiren düzleşir ve bu olursa etkilenen alandaki RPE'de CA gelişir. Daha genç hastalarda belirgin bir kalıcı görme kaybı yapmadan iyileşme olabilir.

RPE yırtığı: Yırtık sıklıkla yatışık ve dekole RPE alanları arasındaki geçiş bölgesinde ve dekole RPE'nin kenarında oluşur. Bu durumda fotoreseptörlerin RPE hücreleri ile teması kaybolur ve absölu santral skotom oluşur. Yırtık kendiliğinden oluşabileceği gibi, lazer, fotodinamik tedavi veya intravitreal enjeksiyonları takiben de gelişebilir. Yaşlı hastalarda, KNV'nin eşlik ettiği geniş ve düzensiz RPE dekolmanların varlığında siktir. Yırtığın seyri sırasında genellikle subretinal kanama oluşur. KNV oluşumu daha az sıklıkta gelişir ve hızla diskiform skarla sonuçlanır.

RPE dekolmanı olan olgularda KNV gelişiminde temel risk faktörü artan yaşır⁽¹²²⁾.

Koroidal Neovasküler Membran

Yaş tip YBMD'nin en önemli bulgusu Koroid Neovaskülarizasyonu (KNV)'dur. KNV, koroidde yeni damar oluşumudur. Oluşan yeni damarlardan sızan sıvılar, retina tabakalarında ayrılmalara, rüptürlere, subretinal ve intraretinal kanamalara sebep olmaktadır.

Koryokapiller damarlar, Bruch membranındaki çatlaklardan geçerek RPE ve Bruch membranı arasındaki boşluğa (sub-RPE KNV, tip 1 büyüme paterni), retina ve RPE arasına (subretinal KNV, tip 2 büyüme paterni) veya her iki boşluğa (kombine büyüme paterni) ilerleyebilirler. Tip 1 KNV'nin anjiyografik bulgusu okült, tip2 KNV'nin anjiyografik bulgusu klasik tipe karşılık gelir. Tip 1 KNV, yaş tip YBMD için karakteristiktir.

Tüm KNV tiplerinin, fovea merkezine göre yerleşimi, seçilecek tedavi yöntemine karar vermede kritik bir öneme sahiptir. KNV'ler fovea merkezine olan uzaklığına göre 3'e ayrılır:

Subfoveal Form: Fovea merkezinin altından geçer ve en sık formdur.

Jukstafoveal Form: KNV, fovea merkezinden 1-199 mikron uzaklıkta yerleşir.

Ekstafoveal Form: KNV'nin fovea merkezinden uzaklığı 200 mikrondan fazladır ve en nadir görülen formdur.

Tipik bir KNV tablosunda, değişken boyut, yerleşim ve kalınlıktaki subretinal yerleşimli, grimsi yeşil veya pembemsi sarı lezyon vardır. Membran klasik karakterde ise lezyonun sınırları genellikle iyi belirli ve kenarları subretinal kanama ile çizilmiştir.

Klinik olarak günler içinde gelişen ağrısız santral görme azalması ve metamorfopsi ile kendisini belli eder. Eğer kanama varsa pozitif skotom tarif edilebilir.

Bir gözde KNV varsa, 5 yıl içinde diğer gözde de gelişme riski % 40'tan fazladır. Bilateral KNV tanılı hastaların 5 yıl içerisindeki tam körlük oranı % 50 iken, unilateral KNV tanılı hastalarda bu oran % 12'dir⁽¹²⁸⁾. Diğer gözde gelişme riskini artıran faktörler ise; büyük druzen, fokal hiperpigmentasyon, 5'ten fazla druzen, sistemik hipertansiyon varlığıdır⁽¹²⁸⁾.

Diskiform skar

Fibrovasküler diskiform skar, yaş tip YBMD'nin son evresidir. Bruch membranı ile fotoreseptörler arasında veya Bruch membranının iç tabakası ile geri kalan Bruch

membranı arasında vaskülarizasyon ve fibrotik dokunun meydana gelmesidir. Skar dokusunun çapı arttıkça fotoreseptör kaybı da artmaktadır.

N/YBMD'nin Özel Formları

Retinal Anjiomatoz Proliferasyon (RAP)

Bu terim, hastalığın temel karakteristiği olan neovaskülarizasyonun retina içinde başlaması özelliğini tarif etmek amacıyla Yanuzzi tarafından tanımlanmıştır. RAP, yeni tanı konulan YBMD olgularının yaklaşık % 10-15'ni oluşturur ⁽¹²⁹⁾.

Sıklıkla ileri yaşlarda gelişir. Yoğun pigmentli ırklarda sık görülen PVK'dan farklı olarak beyaz ırkta daha sık görülür.

RAP oluşumundaki temel faktör Bruch membranının VEGF geçirgenliğinin azalması ve molekülün intraretinal konsantrasyonunun artmasıdır.

Hastalığın 3 klinik evresi vardır ⁽¹²⁹⁾ :

Evre 1- İntraretinal Neovaskularizasyon: Yeni RAP lezyonları tipik olarak Foveal Avasküler Zon (FAZ) dışında gelişir. Gelişim sürecindeki en tipik yayılım, dış ve iç limitan membranlar arasında dikey yöndedir.

Evre 2- Subretinal Neovaskülarizasyon: Evre-1'deki RAP, kompleks fotoreseptör ve RPE arasına hareket ederse Evre 2 tanısı konur. Bu evrede sıklıkla afferent arteriyol ve efferent venüller olan retino-retinal anastomozlar vardır.

Evre 3-KNV: Tipik KNV ile vaskülarize RPE dekolmanının birlikteliği bu evrede görülür. Subretinal alanda KNV gelişimi sırasında, retinal kan akımı ile koryokapillaris arasında koryoretinal anastomozlar gelişir. Son evrede diskiform skar belirgindir.

Polipolidal Koroidal Vaskülopati (PKV)

Orta yaşlı, siyah ırktan olan kadınlarda, tekrarlayan subretinal ve sub-RPE kanaması ile karakterize olan bu klinik tablo, 1990 yılında Yanuzzi tarafından makulanın olağan dışı bir hemorajik bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Genellikle bilateralidir. Yeni tanı konulan N/YBMD olgularının % 4-10'nunu oluşturmaktadır ⁽¹²⁹⁾.

Birincil patolojik değişiklik koroid damarlarından polip şeklinde uzantılar oluşmasıdır. Ayrıca seröz RPE dekolmanına eşlik eden retinal ödem de bu tabloya eşlik eder.

PKV oluşumunda rol alan temel faktörün sert eksudaların yıkıcı etkisiyle birlikte RPE dekolmanına bağlı uzun süreli kronik hipoksi olduğu düşünülmektedir.

PKV'nin temel klinik görünümü: druzenlerin yokluğunda hemorajik veya seröz RPE dekolmanının eşlik ettiği fundus muayene bulgularıdır. PKV sıklıkla optik disk etrafında gelişir. Lezyonlar ise topografik olarak Bruch membranı altındadır. Çok sayıda nükslerle seyreder ve hastaların görmeleri uzun süre korunur.

Tanıda PKV ile birlikte oluşan kan damarlarının şekilleri önemlidir. Üzerinde tipik kırmızı-turuncu renkli RPE bulunan torba şeklinde anevrizmalar bulunur. Buna karşın diğer KNV tipleri oldukça küçük damar örgüleri olup genellikle gri-yeşil renktedir. PKV'de koroid kalınken diğer KNV'lerde koroid incedir.

PKV zemininde gelişen KNV, YBMD'de görülen diğer KNV tiplerine göre daha nadir fibrozise uğrar⁽¹²⁹⁾.

2.4. YBMD Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, KNV'nin varlığını tespit etmek, boyutunu, yerleşimini, bileşenlerinin içeriğini değerlendirmek tedavi endikasyonu olup olmadığına ve eğer endikasyon varsa hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için büyük öneme sahiptir⁽¹³⁰⁻¹³²⁾.

Lezyon iyi sınırlı ise, FAZ'a en yakın noktası aracılığıyla yerleşimi belirlenebilir. Lezyonun yerleşimi anjiyografik olarak; ektrafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı 200 mikrondan fazla), jukstafoveal (FAZ merkezinden 1-199 mikron uzaklıkta), subfoveal (FAZ merkezinin altında) şeklinde sınıflandırılır.

YBMD'nin floresein paterni, hiperfloresan ve hipofloresan lezyonlar şeklinde sınıflandırılabilir⁽¹²²⁾. YBMD'de hiperfloresans, normal bariyerin kaybı sonucu koroidal floresansının (pencere defekti) görülmesidir. Bu tip hiperfloresans, sert druzen, RPE atrofisi ve ceografik atrofilerde görülür. Yumuşak druzen ve seröz PED'de, lezyonun olduğu boşluklara floresein sızması sonucu göllenme tarzında hiperfloresans görülür. Anormal kan damarlarının interselüler bağları olmadığı için floreseinin damar dışına sızması kolaydır. YBMD'de görülen KNV ve intraretinal neovaskülarizasyonda geç sızıntı ile devam eden erken ve progresif hiperfloresans oluşur^(122, 123). FFA'da hipofloresans, floresans blokajı ve vasküler dolmuş defektini gösterir. YBMD'de floresans blokajı intraretinal, sub-retinal, sub-pigment epitel hemorajisi veya pigment proliferasyonu nedeniyle oluşabilir. Neovaskülarizasyonun olmadığı ileri YBMD'de

hipofloresans, koroidal vasküler atrofi veya fotodinamik tedavi sonrası vasküler oklüzyon nedeniyle oluşabilir ⁽¹²³⁾. Kuru tip YBMD’de sert druzen, üzerindeki RPE incilmesi ve depigmentasyon, pencere defekti olarak görülür. Klasik KNV (FFA’da koroidal dolum fazına denk gelen erken dönemde boyanma ile karakterize) sınırları belirgin lezyondur ⁽¹²²⁾. Okkült KNV, FFA’da geç dönemde boyanma ile karakterize sınırları belirsiz lezyondur. Aynı lezyonda her iki komponent de birlikte içerirse buna mikst KNV denir ⁽¹³⁰⁾.

2.4.2. İndosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA)

FFA retina dolaşımının görüntülenmesinde oldukça yararlı olmasına karşın koroid dolaşımını göstermede aynı derecede başarılı değildir. İSYA, koroid dolaşımını daha iyi gösterir. Kanda indosiyenin yeşilinin % 98’i proteinlere bağlı iken, floreseinin % 60-80’i proteinlere bağlıdır. Floreseinin fundus pigmenti, hemoraji ve eksudalardan geçişinin zayıf olması ve koryokapillaristen boyanın hızla sızması nedeniyle normal ve anormal koroid damarlarının incelenmesi güçleşir. İSYA’da ise, indosiyenin boyası tarafından absorbe edilen kızıl ötesi ışınlar melanin ve ksantofil gibi normal oküler pigmentlerden kolayca geçebilir. Bu kızılötesi ışın emisyonu, hemoraji, seröz sıvı, lipid ve pigment birikintileri gibi patolojilere rağmen neovasküler yapıların görüntülenmesini sağlar ⁽¹³³⁾.

İSYA’nın erken fazı boya enjeksiyonundan 1 dakika sonra oluşmakta; 5-15 dakika sonra orta faza geçilmekte ve diffüz, homojen koroidal dolum gözlenmektedir. Bu fazda hiperfloresan lezyonlar arka hipofloresansın üzerinde belirmektedir. Enjeksiyondan 15 dakika sonra olan geç fazda ise retinal veya koroidal damarlar gözlenmezken koroide ait patolojiler hiperfloresan olarak görülür.

FFA’da sınırları tam belirlenemeyen okkült KNV ve PED’in sınırlarının belirlenmesinde kullanılır. FFA’da izlenen klasik KNV’ler, İSYA’da da benzer hiperfloresans paternine sahiptir, ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir ^(122, 130, 134). Hemoraji, seröz eksudasyon, pigment epitel atrofisi ve hiperplazisi gibi birçok faktör, FFA’da KNV’ye ait yeni oluşmuş damar yapılarını gizleyebilir. Bu tür gizli KNV’ler, İSYA’nın erken fazında anormal damar yapıları olarak görülmektedir ⁽¹³⁴⁾.

KNV’ye işaret eden diğer bulgular, “sıcak nokta” ve “plaklar” olarak adlandırılan floresans görüntüleridir. Sıcak noktalar, bir disk alanından küçüktür ve sızdıran aktif

prolifere damarları temsil etmektedirler. Plaklar ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif floresans görülür ve sızdırmayan inaktif KNV'leri gösterirler. Her iki bulgunun da birlikte olduğu KNV'lere kombine lezyonlar denir ⁽¹³⁴⁾.

PKV'de erken dönemde, retinanın büyük polipoid damarlarında dolun izlenirken lezyonun çevresindeki alanlar normal koroidal dokudan daha hipofloresan izlenir. Damar ağrı belirdikten kısa bir süre sonra eşlik eden kanama ve eksudasyon altında karakteristik sakküler, çoklu anevrizma benzeri koroidal damar dilatasyonları izlenir. Geç dönemde lezyonun santrali hipofloresans hal alırken, çevresi hiperfloresan görülür. Çok geç dönemlerinde polipoid lezyonlardaki boya yıkanır. Sızıntı izlenen olgularda ise polipoid lezyonlardaki hiperfloresans sürer ⁽¹³⁴⁾.

2.4.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler veren bir görüntüleme tekniğidir. Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içeren bu yöntemin prensibi, kızılötesi bir ışığı (820 nm) retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin değerlendirilmesidir. Çalışma prensibi B-Scan ultrasonografiye benzemektedir. OKT'de görüntü elde etmek için ses dalgası yerine ışık kullanılır ⁽¹³⁵⁾.

Göze temas etmeden çekilebilmesi, girişimsel olmaması, tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi vermesi önemli avantajlarıdır.

Sinir lifleri tabakası, dış pleksiform tabaka, retina pigment epitel-koryokapillaris kompleksi kızılötesi ışığı kuvvetli bir şekilde yansıtarak kırmızı renkte görünür. Fotoresptör ve nörosensoryel retina orta ve düşük yansıtıcılıktadır ⁽¹³⁶⁾.

Kuru tip YBMD'de yumuşak druzen, RPE-koryokapiller kompleksini temsil eden tabakalar kırmızı yüksek ve kalınlaşmış reflektivite şeklinde görülür. Geografik atrofi, RPE-koryokapiller kompleksine ait band ve nörosensoryel retinanın incilmesi şeklinde görülür. Üstteki dokuların gölgelenme etkisi azaldığından normalde hiporeflektif olan koroid, derin koroidden gelen yansımaların artması nedeniyle yüksek reflektivite olarak görülür.

Klasik KNV'de RPE-koryokapiller kompleksinde lokalize fuziform kalınlaşma görülür. Fibrovasküler PED'de kırmızı hatta elevasyon ve RPE'nin kalınlaşması görülür. Retinada lokalize dekolman, RPE tabakasına denk gelen kırmızı hatta elevasyon olarak görülür. Ancak dekolman sadece nörosensoryel tabakada ise kırmızı hatta elevasyon olmaz. Diskiform skarda ise KNV nin fibrotik komponenti çok ileri olduğu için yüksek yansımaya neden olur ve RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hipereflektivite veren bant kalınlaşır, sınırları bozulur ve skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelir (137).

Retina tabakalarında sıvı birikimleri, koroid neovaskülarizasyonundan sızıntı olduğunun bir göstergesidir. Bu OKT'de intraretinal veya subretinal sıvı olarak görülebilir. İntraretinal sıvı birikimleri kistik veya difüz tipte sıvı artışı şeklindedir, özellikle fovea bölgesinde gelişen bu birikime bağlı olarak foveanın normal çukurluğu kaybolur. Subretinal sıvı birikimleri nörosensoryel retina ile pigment epiteli arasında siyah bir boşluk olarak belirlenir, altındaki dokularda gölgelenmeye neden olmaz. Diskiform skar, nörosensoryel retinanın atrofisi ve retina altı dokuların fibrozisi olarak görülür ve KNV'nin son döneminidir. OKT'de RPE-koryokapiller kompleksine ait parlak normal bant genişler, sınırları düzensizleşir, üzerindeki retinada incelme görülür (135,136).

2.5. YBMD'de Tedavi Yöntemleri

2.5.1. Kuru Tip YBMD'de Tedavi

Sigara, YBMD ile ilgili değiştirilebilen en önemli risk faktörü olduğu için, hastalar sigarayı bırakmanın önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Dengeli beslenme, düşük vücut kitle indeksi, düşük serum trigliserit düzeyi, hipertansiyonun kontrol altına alınması hedeflenmelidir.

Orta evre YBMD % 12-% 50 oranında ileri evre YBMD'ye dönüşme riski taşır. Bazı olgular, görme henüz etkilenmediğinden bulgu vermeyebilir. Bu nedenle 55 yaş ve üzeri bireylerin her yıl kontrol göz muayeneleri yapılmalıdır. Kuru tip YBMD bulguları saptandığı takdirde, hastalığın hangi evrede olduğunun belirlenmesi gerekir. AREDS-1 çalışmasında YBMD tanısı olmayan veya erken evre YBMD tanısı bulunan olguların, orta veya ileri dönem YBMD'ye dönüşümünün engellenmesinde antioksidan vitamin ve minerallerin yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle erken dönem

YBMD olgularında herhangi bir tedavi önerilmez. Ancak AREDS-2 çalışmasında erken dönem YBMD olgularının ilk 5 yılda 1/3 oranında orta evre YBMD'ye ilerlediği saptandığından, erken dönemdeki olguların yılda bir izlenmeleri önerilir. Muayenede orta evre YBMD saptanan ve tek gözünde ileri evre YBMD bulguları (foveyayı tutan ceografik atrofi yada koroidal neovaskülarizasyon) olan olgulara; 10 mg lutein, 2mg zeksantin, 80 veya 25mg çinko, 500mg Vitamin C, 150 IU Vitamin E ve 2mg bakır içeren formül önerilir. Ancak bu formülde günlük beslenme referans değerlerinin üzerinde antioksidan ve çinko bulunduğundan bu formülün potansiyel yan etkileri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. AREDS çalışmasında belli başlı yan etki bildirilmediyse de; yüksek doz vitamin C'ye bağlı böbrek taşı, yüksek doz vitamin E'ye bağlı kas güçsüzlüğü, halsizlik, hemorajik serebrovasküler olay, antikoagülan ilaçlarla etkileşim, tiroid disfonksiyonu, yüksek doz çinkoya bağlı anemi, serum HDL kolesterolde düşme, gastrointestinal sistem yakınmaları gibi potansiyel yan etkiler görülebilir ^(56, 138).

Orta evre YBMD olguları neovasküler tipe dönüştüğü takdirde en erken dönemde saptanıp tedavi edilebilmeleri amacıyla izlenmelidir. Hastaların neovasküler tipe dönüşümü daha erken fark etmelerini için her gün Amsler Grid testi yapmaları önerilmelidir.

2.5.2. Neovasküler Tip YBMD'de Tedavi

2.5.2.1. Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon, neovasküler tip YBMD'de güncelliğini kaybetmekle beraber ektrafoveal KNV'de termal etkiyle KNV ablasyonu prensibine dayanır. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Lazer ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır.

Lazer tedavisi ancak tüm sınırları belirgin olan lezyonlara uygulanabilir. Lezyon sınırlarının belirgin olmadığı olgularda tedavi sonrası nüks görülmesi ihtimali yüksektir ⁽¹³⁹⁾.

Tedaviyi MPS protokolüne göre uygulamak için 48-72 saat içinde çekilmiş bir fundus floresein anjiyografisine ihtiyaç vardır. KNV büyüyebildiği için daha eski

tetkiklerin kullanımı yetersiz kalabilir. Öncelikle lezyon kenarına 200 nm / 0,2sn parametrelerinde beyaz bir spot elde edilecek güçte test atışı yapılarak güç ayarlaması yapılmalıdır. Daha sonra kanama riski göz önünde bulundurularak lezyonun altından başlanıp kenarları bitişik beyaz spotlarla çevrenir. Ardında bu çerçevenin içi beyaz bitişik lazer spotları ile doldurulur. MPS yeterli tedaviyi, anjiyografik lezyon sınırlarını 100nm aşan uniform bir beyazlama olarak tarif etmektedir. Tedavi sırasında oluşabilecek koroidal kanamaları durdurmak için kontakt lens göze bastırılır ve lazer spot çapı genişletilip uygulama süresi arttırılarak kanama bölgesine üst üste atış yapılır. Eğer KNV büyük bir retinal damar dalının altında yerleşirse damar üzerine atış yapılmadan atlanmalıdır. Kalan KNV alanı uniform olarak kapatılmalıdır. Bu uygulamanın tedavi etkinliğini azalttığına dair bir bulgu yoktur.

MPS çalışması sonuçlarına göre argon lazer tedavisi ektrafoveal (FAZ merkezinin 200nm dışında yer alan) lezyonlarda hastalığın doğal seyri ile kıyaslandığında ciddi görme kaybını azaltmada etkili bulunmuştur ⁽¹⁴⁰⁾. 5 yıllık takipte tedavi edilmeyen gözlerin % 64'ü, tedavi edilen gözlerin ise % 46'sı ciddi görme kaybına ilerlerken; tedavi edilmeyen gözler ortalama 7,1 sıra görme kaybı, tedavi edilen gözlerde ortalama 5,2 sıra görme kaybı oluşmuştur ⁽¹⁴⁰⁾. Tedavi grubunda görme azalmasının en önemli nedeni nüks lezyonlar olurken, nüksün en sık ilk 2 yılda olduğu izlenmiştir ⁽¹⁴⁰⁾. Jukstafoveal (FAZ merkezinden 1-199nm mesafede, ancak merkezin altına uzanmayan) lezyonlarda uygulanan kripton lazer tedavisi sonuçlarında, 3 yıllık takipte tedavi edilen gözlerin % 49'u 6 sıra ve üzerinde görme kaybı yaşarken tedavi edilmeyenlerde bu oranın % 58 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴³⁾. Tedavi edilmeyen grupla kıyaslandığında kripton lazer tedavisi ciddi görme kaybı oranını % 10 oranında azaltmıştır ⁽¹⁴¹⁾. Tedaviden en fazla faydayı sistemik hipertansiyonu olmayan hastalar görürken, hipertansif olan veya tedavi için anti hipertansif alan hastalarda ya hiçbir kazanım olmamış ya da az olmuştur ⁽¹⁴¹⁾. MPS grubunun subfoveal lezyonları içeren çalışmasına 3,5 disk alanından küçük, klasik komponenti bulunan ve subfoveal uzanımlı lezyonlar dahil edilmiştir. Başlangıç görme keskinliği 20/40'dan az 20/320'den fazlaydı. 1991 yılında MPS grubu yukarıdaki kriterlere sahip hastaların sonuçlarını değerlendirdiğinde; hastanın ve hekimin tedavinin hemen başlangıcındaki ortalama 3 sıralık görme kaybını kabullenmesi halinde; lazer tedavisi görme keskinliğindeki büyük kayıpları engellemede takipten daha üstün bulunmuştur ⁽¹⁴²⁾. Randomizasyon sonrası 3. ayda 6 sıra ve üzeri kayıp tedavi grubunda

% 20 iken, takip grubunda % 11 bulunmuş, ancak sonraki takiplerde tedavi grubunda görme kaybı stabilize olurken takip grubunda görme kaybının devam ettiği görülmüştür. 24 aylık takipte tedavi grubunda başlangıca göre ortalama 3 harflik kayıp saptanırken, takip grubunda 4 harflik azalma izlenmiştir. 48 aylık izlemede görme keskinliği 20/400'den kötü olanların oranı tedavi grubunda % 60 iken, takip grubunda % 30 olarak saptanmıştır. Ayrıca tedavi grubunda okuma hızı, kontrast duyarlılık değerlerinin daha iyi olduğu ve takiplerde de bu kazanımın kararlılık gösterdiği görülmüştür. Düşük başlangıç görme keskinliğine sahip küçük lezyonlar tedaviden en fazla faydayı görürken, iyi başlangıç görmeli büyük lezyonlarda tedaviden bariz faydalanma izlenmemiştir ⁽¹⁴³⁾.

2.5.2.2. Fotodinamik Tedavi

TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışma grubu subfoveal baskın klasik KNV'li (lezyon alanının % 50'den fazlasını klasik KNV'nin oluşturduğu lezyonlar) olgularda, Verteporfin ile PDT'nin orta-şiddetli görme kaybını, 2 yıllık takipte azaltabileceğini gösterdi ⁽¹⁴⁴⁾.

Daha sonra yapılan VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) çalışması okkült KNV'lerde PDT'nin 1. yıl sonunda 15 harflik görme kaybını engelleme açısından istatistiksel bir üstünlüğünü göstermezken; PDT'nin 2. yıl sonuçları başarılı bulunmuştur ⁽¹⁴⁵⁾. Özellikle yakın zamanda ilerleme göstermiş, KNV'ye kanamanın eşlik ettiği, son üç ayda belirgin görme kaybı gelişen veya FFA'da genişleme gösteren lezyonlar ve daha küçük, hastanın görme seviyesinin düşük olduğu okkült lezyonların daha fazla fayda gördüğü ifade edilmiştir.

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması; intravenöz olarak verilen fotoduyarlayıcı verteporfinin, düşük intansiteli lazer ışığı ile uyarılması sonrasında fotokimyasal reaksiyon oluşturarak koroidal damarların vasküler endotelinde hasar ve tromboz oluşturması esasına dayanır ^(146, 147). Bu tedavinin önemli bir avantajı KNV dokusunda seçici hasar oluşturmasıdır. Böylece sağlıklı koroid dokusuna ve üzerindeki retina hasar minimal tutularak fonksiyon korunur. Düşük dansiteli lipoproteinler ile kompleks haline getirilip (LDL) intravenöz enjekte edildiğinde verteporfin, plazma membranlarında fazlaca LDL reseptörü barındıran hızlı proliferen olan KNV endotel hücrelerince selektif olarak tutulur. Tedavi sonrası 1-4 hafta içinde anjiyografide sızıntı

kaybolur ancak çoğunlukla 12.haftadan önce tekrar ortaya çıkar ⁽¹⁴⁶⁾. Ancak tekrarlayan tedaviler sonucu sızıntı gösteren lezyon sıklığı çok azalır.

Tedavi öncesinde hastalara, PDT'nin görme artışı sağlamaktan çok görme kaybını azaltmada etkili olduğu anlatılmalıdır. Tedaviye rağmen özellikle ilk 12 ayda çoğu hastada bir miktar görme kaybı, PRE yırtığı, koroidal perfüzyon anomalilerine bağlı olarak ilk 7 günlük süreçte akut ciddi görme kaybı görülebilir ⁽¹⁴⁸⁾.

Tedavi planlaması için 2 haftadan daha eski olmayan bir FFA gereklidir. En uygun görüntünün seçimini takiben lezyonun en büyük çapı (greatest linear dimension- GLD) belirlenir. Verteporfini aktive etmek için uygulanacak lazer ışığının spot çapı, en büyük çaptan 1mm geniş olmalıdır. Cihaz üzerinde kullanılacak olan lazer lensinin büyütme oranı seçilmeli, spot çapı daha sonra girilmelidir.

10 dakikayı aşan enjeksiyon süresi boyunca hasta ekstremitasyon açısından izlenmeli, ekstremitasyon olması durumunda rezorbsiyon gerçekleşene kadar bu alan bandajla kapatılarak ışıktan korunmalıdır. Verteporfin ile tedavi edilmiş olan hastalar fotosensitivite reaksiyonlarından kaçınmak için 2 gün boyunca direkt ışık temasından kaçınılmalıdır. Enjeksiyon sırasında geçici görsel rahatsızlık (% 20) ve sırt ağrısı (% 2) görülebilir.

Tedavi sonrası takiplerde tedavinin yeterliliğinin değerlendirilmesi veya yeniden tedavi kararının verilebilmesi için anjiyografide sızıntının kaybolduğunun izlenmesi gerekir. Ancak günümüzde fotodinamik tedavi neovasküler tip YBMD'de güncelliğini yitirmiştir.

2.5.2.3. Anti Vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri

Anjiogeneze en önemli stimulus olan VEGF'in intravitreal olarak enjekte edilebilen anti-VEGF ajanlarla hedef alınabilmesi ve anormal anjiogenezin blokajı veya nötralize edilmesinin sağlanması neovasküler YBMD tedavisinde bir devrim yaratmıştır. Hastalığın doğal seyrine bırakıldığında prognozun çok ağır olması nedeniyle görme kaybını sadece azaltabilen yöntemler yıllarca başarı ile kullanılmıştır. Bu nedenle ilk kez görme artışı sağlayan anti-VEGF tedavisi hastalar için büyük umut olmuştur. Yeni damar oluşumlarının geriletilip VEGF aktivitesinin blokajı ile görme kaybının temel nedeni olan koroidal anjiogenezin durdurulması, vasküler geçirgenliği azaltan en etkin stratejidir, bu

yolla makuladaki sıvının azaltılması amaçlanır. Bu nedenle günümüzde yaş tip YBMD'nin temel tedavisi anti-VEGF'lerin intravitreal enjeksiyonu ile yapılmaktadır.

VEGF mitozu indükleyen anjiogenik sitokin olarak rol alan 36-46 kD'luk bir dimerik glikoproteindir. VEGF gen ailesinin 6 izoformu vardır; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (PIBF). Bu genler 6. kromozomda yer alırlar ve platelet büyüme faktör geni ile birçok sekansı paylaşırlar. VEGF'in nontrombojenik vasküler endotel yapısının korunmasında önemli rolü vardır. Gelişmekte olan beyinlerin nöronlarına, medulla spinalis aksonlarına, akciğer epiteline, retinal nöronlara ve RPE'e trofik etkisi vardır. Anjiogenez esas olarak bir tirozin kinaz reseptörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) tarafından indüklenir. VEGFR1'in de endotel hücre proteazlarını indükleyerek erişkin anjiogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ligand bağlanması VEGFR'lerini aktive eder ve hücre içi sinyaller kaskadı; endotel hücre proliferasyonu, aktivasyonu, yaşam sürdürme, invazyon, göç ve permeabilite artışı ile sonuçlanır. Hem VEGFR1 hem de VEGFR2 vasküler endotelde, nörosensöryel retinada ve RPE hücrelerinde yer alır. Anti-VEGF'ler, VEGF'e bağlanarak 3 membran reseptörünü aktive etmesini önlerler. Bu 3 VEGF reseptör subtipleri; VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3'tür. VEGF'nin angiogenezdeki bu çok önemli rolü yaş tip YBMD'de anti-VEGF'lerin ilaç olarak kullanılmasını sağlamaktadır.

Günümüzde 3 anti-VEGF ilaç intravitreal uygulama için Amerikan Food and Drug Agency (FDA) onayı almıştır. Bevacizumab ise kanser tedavisi için ruhsatlanmıştır ancak yaygın olarak tüm dünyada ruhsatsız olarak intravitreal yoldan uygulanmaktadır. Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Aflibercept (Eylea) intravitreal enjeksiyonla uygulanan ilaçlardır ⁽¹²²⁾.

Pegaptanib Sodyum (Macugen; Eyetech Pharmaceuticala Inc, New York, US):

FDA tarafından 2004 yılında intravitreal tedavi için ilk olarak onay verilen anti-VEGF ajandır. Bu ilaç sadece bir VEGF izoformuna; VEGF-165'e yüksek affinite ve spesifite göstererek bağlanan bir RNA aptameridir. Yarı ömrü bir gündür. Nükleik asit kökenli olması, protein kökenli diğer anti-VEGF'lere göre daha az immünojenik olmasını sağlamaktadır. Pegaptanibin fotodinamik tedavi ile karşılaştırıldığı VISION çalışmasında; pegaptanip grubunda ortalama görme keskinliği kaybı 8 harf olmuştur ⁽¹⁴⁹⁾.

Altı hafta ara ile intravitreal enjeksiyon şeklinde tedavi için ruhsatlanmıştır. Daha güçlü anti-VEGF'lerin kullanıma girmesi ile tedavideki yeri çok daralmıştır.

Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US):

Tüm VEGF-A izoformlarına bağlanan bir anti-VEGF'tir. Bevacizumadan küçüktür ve VEGF-A'ya olan affinitesi ön plana çıkarılmıştır. Yarı ömrü 21 gündür. Ranibizumab, VEGF molekülünün kan damarı hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlandığı bölgesine bağlanarak, VEGF'in reseptörlere bağlanmasına engel olur. Böylece VEGF'nin biyolojik aktivitesini inhibe eder. Klinik olarak bu reseptör blokaj aktivitesi, vasküler hücre çoğalması, neovaskülarizasyonun önlenmesi ve vasküler sızıntısının durdurulmasını sağlayarak retina anatomisinin normale dönmesini amaçlar. Ranibizumabın etkinliği 2 öncü çalışma ile değerlendirilmiştir ⁽¹⁵⁰⁾. Minimal klasik ve gizli KNV'leri içeren MARINA çalışmasında aylık ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen hastalarda 15 harften daha az görme kaybı olan ve görme keskinliği en az 15 harf artan hasta sayısı, taklit enjeksiyona göre daha fazla idi. Ortalama görme keskinliği artışı 1. yılın sonunda 0,3 mg dozunda 6,5 harf (ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study eşel harfi), 0,5 mg dozunda 7,2 harf oldu ⁽¹⁵⁰⁾. Enjeksiyon taklidi yapılan grupta ise 10,4 harf görme kaybı oldu. Çalışmanın 2. yılında da bu görme kazanımı korundu. Baskın klasik KNV'leri içeren ANCHOR çalışmasında ise aylık ranibizumab yapılan olgular fotodinamik tedavi (FDT) yapılan olgularla kıyaslanmıştır ⁽¹⁵¹⁾. Ortalama görme keskinliği artışı 0,3 mg dozunda 8,5 harf, 0,5 mg dozunda ise 11,3 harf olmuştur, bu oranlar 2. yılın sonunda ise 8,1 harf ve 1,7 harf olmuştur. FDT grubunda ise ortalama 1. yılda 9,5 harf görme kaybı, 2. yılda 9,8 harf olmuştur. Bu 2 yıl süren ve görme artışı sağlanan çok merkezli prospektif kontrollü çalışma sonuçlarına göre FDA 2006 yılında neovasküler YBMD tedavisinde ranibizumabı ruhsatlandırmıştır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US):

Tüm VEGF-A izoformlarına bağlanan bir anti-VEGF'tir. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere 2004'te FDA onayı almıştır. Ancak ruhsatsız olarak KNV'lerin tedavisinde de çok yaygın olarak kullanılan antianjiyogenik etkiye sahip olan bir monoklonal antikordur. Yarı ömrü 40 gündür. Ruhsatsız da olsa bevacizumab halen yaygın olarak tüm dünyada kullanılmaktadır.

Son zamanlarda sonuçlanan iki geniş çalışma (CATT ve IVAN) görme keskinliğini artırmada, bevacizumabın ranibizumabdan daha az etkili olmadığını göstermiştir ^(152, 153). CATT çalışmasında ranibizumab ve bevacizumabın aylık enjeksiyon rejimi ile gerektiğinde tedavi (Pro Re nata, PRN) rejimi karşılaştırılmıştır. Gerektiğinde tedavi rejiminde başlangıçta 3 yükleme dozu yapılmamıştır. Tekrar tedavi kriterleri: OKT’de sıvı varlığı, bir önceki muayeneye göre görme keskinliği azalması, yeni veya persistan hemoraji, FFA’da floresein sızıntısı veya lezyon büyüklüğünde artıştır. 1 yılın sonunda aylık bevacizumab ve ranibizumab grupları ortalama görme keskinliği artışı açısından eşit bulunmuştur. Ranibizumab uygulanan olgularda aylık tedavi ile gerektiğinde tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır. Aylık ranibizumab ve bevacizumab grupları ile gerektiğinde bevacizumab grupları arasındaki görme kazanımı kıyaslaması ‘ neticesiz’ bulundu. Bu neticesizlik sonucu; gerektiğinde yapılan bevacizumab rejiminin aylık ranibizumab ve bevacizumab ile kıyaslandığında en iyi görsel sonucu sağlayıp sağlayamadığının açık olmadığı anlamına gelmektedir. Gerektiğinde uygulanan ranibizumab ile aylık ranibizumab tedavisi arasında ciddi bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. OKT’de en fazla inceleme aylık ranibizumab grubunda elde edildi ⁽¹⁵²⁾. CATT çalışmasının 2. yılında hastalar yine aynı ilaçla tedavi edilmeye devam edilmiş ancak aylık enjeksiyon veya gerektiğinde tedavi rejimleri yönünden yeniden randomize edilmişlerdir ⁽¹⁵⁴⁾. İki yılın sonunda aynı rejimde kullanıldığında 2 ilacın etkinliğinin yakın olduğu görülmüştür. Her iki ilaç için de aylık tedavi rejimi, gerektiğinde tedavi rejimine göre daha iyi görme keskinliği ile sonuçlanmıştır. Aylık tedavi özellikle ranibizumab grubunda daha fazla ceografik atrofi ile sonuçlanmıştır. 2. yılda ciddi sistemik yan etki (özellikle gastrointestinal sistem açısından) bevacizumab grubunda daha fazla olmuştur. CATT çalışmasında gerektiğinde tedavi grubunda diğer çalışmalara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeni çalışmadaki tekrar tedavi kriterlerinin daha agresif olması olabilir. IVAN çalışmasında da ranibizumab ile bevacizumab aylık ve gerektiğinde tedavi olmak üzere 4 grupta karşılaştırılmıştır ⁽¹⁵³⁾. CATT’den farklı olarak gerektiğinde tedavi grubunda, başlangıçta aylık 3 yükleme dozu yapılmıştır ve tekrar enjeksiyon kararı verildiğinde 1 ay ara ile 3 doz daha yapılmıştır. Bu uygulama ile aylık tedavi ile gerektiğinde tedavi gruplarında sonuçlar eşdeğer bulunmuştur. Ancak OKT’de kalınlık azalması gerektiğinde tedavi grubunda daha düşük çıkmıştır. Bevacizumab ile ranibizumab karşılaştırıldığında 1 yılın sonunda bevacizumab

aleyhine ortalama görme keskinliği artışı farkı 2 harf olmuştur. Bu sonuç 3,5 harf sınırına göre ne eşdeğer ne de daha aşağı bulunmuş, 'neticesiz' olarak sonuçlanmıştır. IVAN çalışmasında serum VEGF seviyeleri de ölçülmüş ve 1 yılın sonunda ortanca değeri ranibizumab için 151 pg/mL, bevacizumab için 83 pg/mL olarak bulunmuştur. Bevacizumab serum VEGF değerini ranibizumaba göre belirgin olarak daha fazla düşürmektedir. Bevacizumab grubunda arteriyel trombotik olay ve kalp yetmezliği, ranibizumaba göre daha düşük bulunmuştur.

CATT, IVAN ve diğer birçok çalışma bevacizumab ve ranibizumabın hem gerektiğinde tedavi hem de aylık uygulamasının benzer görme artışı sağlayabildiğini göstermiştir. Tedavide aylık ranibizumab uygulaması ile benzer sonuçların hem bevacizumab ile hem de gerektiğinde tedavi rejimi ile elde edilebildiği gösterilmiştir. En iyi görme keskinliği artışında, 2 yıllık bir tedavi süresinin sonunda aradaki fark yaklaşık 2 harftir ve yılda 12 yerine 7-8 enjeksiyon yeterli olabilmektedir.

Aflibercept (VEGF Trap-Eye, Eyelea):

Kasım 2011'de FDA onayı alarak YBMD tedavisinde kullanıma giren VEGF tuzağı olarak da bilinen bir anti-VEGF'tir. VEGF-A'nın tüm izoformlarına, PIBF ve VEGF-B'ye, ranibizumab ve bevacizumaba göre daha yüksek affinite ile bağlanan ve uzun etki gösteren bir insan rekombinant füzyon proteindir. Aflibercept VEGFR1'in 2. bağlantı domaini ve VEGFR2'nin 3. bağlantı domaininin insan IgG-Fc (kristalize edilebilir) fragmanına füzyonu ile oluşturulmuştur. Endojen reseptörlere göre VEGF 165'e daha sıkı bağlanmaktadır, muhtemelen bu yüzden daha seyrek enjeksiyonlar yeterli olabilmektedir. Aflibercept göz hastalıkları ve kanser tedavisine yönelik olarak üretilmiştir. Afliberceptin VEGF'e bağlanma affinitesi bevacizumab ve ranizumabdan daha kuvvetlidir. Bu daha düşük konsantrasyonlarda etkin VEGF blokajı anlamına gelir. Böylece az sayıda intravitreal enjeksiyon uygulanır. Ranibizumab (48kDa) ve bevacizumaba (148 kDa) göre orta büyüklükte bir molekül olan afliberceptin (115kDa) tahmini intravitreal yarı ömrü 7,1 gündür. Güvenlik profilinin diğer anti-VEGF'lere benzer olduğu bildirilmektedir.

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarında 2 mg aflibercept ile 3 yükleme dozunun ardından 2 ayda bir yapılan intravitreal enjeksiyonun görme keskinliği kazanımının aylık yapılan ranibizumabdan daha aşağı olmadığı bildirilmiştir (VIEW 1:+7,9 ve +8,1 harf; VIEW 2: +8,9 ve +9,4 harf) ^(154,155). 8 haftada bir yerine, 4 haftada bir enjeksiyonun daha etkin olduğu gösterilememiştir. 96. haftada ortalama harf kazanımı her iki grupta da +7,6

olmuştur; bu nedenle her ay muayene gereksinimi olmadığı ileri sürülmektedir⁽¹⁵⁵⁾. FDA onayı aflibercept için 2mg 4 hafta ara ile 3 yükleme dozunun ardından 8 hafta ara ile enjeksiyon şeklindedir. Çalışmanın 2. yılında hastalar her ay muayene edilip gerektiğinde tedavi protokolüne göre tedavi edilmişlerdir. Ancak enjeksiyonlar 3 aydan daha fazla aralıklı yapılamamıştır (üst limitli PRN). Tedavi endikasyonu ise OKT'de santral retina kalınlığının daha önce ölçülen en ince kalınlığa göre 100 µm artması veya görme keskinliğinin daha önce alınan en iyi görme keskinliğinin OKT'de sıvı olması ile birlikte 5 harf azalması şeklinde belirlenmiştir. Çalışmanın 2. yılında hem aflibercept hem de ranibizumab gruplarında kazanılan görmeler korunmuştur. VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarının birlikte yapılan analizi sonucu 8 haftada bir 2 mg aflibercept yapılan grupta 52. haftada +8,4 harf olan görme kazanımı, 2. yılın sonunda ortalama 11,2 enjeksiyon ile +7,6 harf olmuştur. Aylık 2 mg aflibercept 1. yılın sonunda aylık ranibizumaba göre daha fazla harf kazanımı sağlamıştır (+10,9,+8,1). 2. yılda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 4,2 olmuştur. Her ay enjeksiyon yapılan ranibizumab grubunda ise 1. yılın sonunda görme artışı +8,7 harf, 96. haftada ise +7,9 olmuştur. Bu grupta 2. yılda yapılan enjeksiyon sayısı ortalama 16,5 iken 2. yılda ort 4,7 olarak bildirilmektedir. Başlangıçta aylık ranibizumab ve aflibercept (2mg, 0,5mg) yapılan gruplarda 96 hafta sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 16,5, 16,0, 16,2 iken başlangıçta 2 ayda bir enjeksiyon planlanan aflibercept grubunda ortalama 11,2 enjeksiyon yapılmıştır. Ölüm, tromboembolik ve diğer yan etkiler yönünden gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır.

2.5.2.4. Cerrahi Tedavi

Submaküler cerrahi, subfoveal KNV'de kullanılan lazer fotokoagulasyona göre daha az retina hasarı olan tedavi seçeneğidir. KNV dokusu çıkarılarak foveal nörosensöryel tabakayı korumak, hastalığın ilerlemesini engellemek, mevcut görmeyi korumak bu tedavinin esas amacıdır. Yapılan çalışmalarda YBMD'ye bağlı KNV tedavisinde fazla yarar görülememesi ve cerrahiye bağlı kanama, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi gibi komplikasyonlar bu tedavinin etkili bir yöntem olmadığını bildirmektedir^(98, 156). Maküler translokasyon cerrahisi, foveanın KNV dokusundan uzaklaştırılıp sağlam retinanın olduğu yere implantasyonu ile gerçekleştirilir. Bu tedavi yönteminde de retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, katarakt, subretinal

kanama, maküler fold yanında ekstraoküler kaslara cerrahi gerektirecek torsiyonel diplopi de sık gör÷lmektedir. Bu tedavi yöntemi daha çok geniş KNV olan ve diğeri tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalarda tercih edilmektedir ⁽¹²²⁾.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2012 - Kasım 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde neovasküler tip YBMD nedeniyle intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan 76 hastanın 89 gözü prospektif olarak incelendi.

Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya neovasküler tip YBMD nedeniyle intravitreal aflibercept uygulanan olgular dahil edildi.

Enjeksiyon öncesinde tüm hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapıldı. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile değerlendirildi. Daha sonra istatistiksel analiz yapılabilmesi için logMAR'a çevrildi. Göz içi basıncı Goldman aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment; 90D lens ile arka segment muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara enjeksiyon öncesi FFA ve OKT (Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering Inc) uygulandı. PKV şüphesi olan, 3'ten az intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan, önceden anti-VEGF dışında tedavi alan (FDT, lazer fotokoagülasyon), takip süresi 5 aydan az olan, kontrollerine düzenli gelmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgular 2 grup olarak değerlendirildi. Grup-1 neovasküler YBMD nedeniyle daha önce anti-VEGF uygulanmayan hastalardan oluşmaktaydı. Grup 2 ise neovasküler YBMD nedeniyle farklı anti-VEGF'ler uygulanmış ancak olumlu yanıt alınamadığı için aflibercept tedavisine geçilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası OKT'de Merkezi Makula Kalınlığı (MMK), makuladaki sıvının lokalizasyonu (intraretinal ve/veya subretinal), Pigment Epitel Dekolmanı (PED) varlığı, İç Segment-Dış Segment (IS/OS) devamlılığı değerlendirildi. FFA'da KNV lokalizasyonu ve en geniş çapları tespit edildi. Tedavi sonrası ortalama takip süresi kaydedildi. Her hastanın fovea altı koroid kalınlığı (KK), EDİ-OKT ile iki araştırmacı tarafından manuel olarak ölçüldü ve ortalaması alındı. Tedaviye yanıt, her grubun kendi içinde değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Her iki gruptaki hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıdan ilk tedaviye kadar geçen süre, eşlik eden sistemik hastalıklar, lens durumu, afliberceptten önce uygulanan intravitreal ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyon sayıları kaydedildi.

Neovasküler tip YBMD'si olan olgulara birer ay ara ile 3 yükleme dozunda intravitreal aflibercept uygulandı. Üç yükleme dozu sonrası 2 ay aralarla yapılan kontrollerde görme keskinliği azalanması, makuler kanama, OKT'de MMK artışı ve reküren sıvı gibi hastalığın aktif olduğunu gösteren bulgular saptandığında tedaviye devam edildi.

İntravitreal enjeksiyon ameliyathanede steril şartlarda gerçekleştirildi. Topikal anestetik (proparakain HCl % 0,5) damlatılmasını takiben göz kapakları % 10'luk povidon iyot ile temizlendi. Hasta steril örtü ile kirpikleri de açıkta kalmayacak şekilde örtüldü. Kapak spekulumu takıldıktan sonra oküler yüzeye % 5'lik povidon iyot damlatıldı ve 3 dakika beklendi. Fakik gözlerde limbusun 4 mm, psödo fakik gözlerde ise 3,5 mm gerisinden 2 mg (50 mikrolitre enjeksiyonluk çözeltiye eş değer) aflibercept (Eylea®) vitreus içine enjekte edildi. Gözler steril ped ile birkaç saat süreyle kapatıldı. Enjeksiyondan sonra 1 hafta süreyle günde dört kez kullanılmak üzere ofloksasin damla önerildi.

Enjeksiyon sonrası aylık olarak ve 3 yükleme dozundan sonra 2 ay aralarla yapılan kontrollerde EİDGK ve GİB ölçüldü, ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. OKT ile makula kalınlıkları, EDİ-OKT ile KK değerlendirildi. Hastalar enjeksiyona bağlı gelişebilecek oküler ve sistemik komplikasyonlar açısından takip edildi. Tedavi öncesi ile son kontroldeki EİDGK ve OKT bulguları karşılaştırılarak tedavinin etkinliği değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli bazı veriler için medyan ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanamaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. EİDGK, MMK ve KK ölçümlerinin zaman içinde değişimini karşılaştırmada tekrarlı ölçüm analizi kullanıldı. Kolerasyon değerlendirilmeleri ise Sperman kolerasyon katsayısı ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 76 hastanın 89 gözü dahil edildi. Hastaların 27'si (% 35,5) kadın, 49'u (% 64,5) erkekti. Grup-1'i neovasküler tip YBMD nedeniyle intravitreal aflibercept enjeksiyonu dışında tedavi uygulanmamış olan hastalar oluşturmaktaydı. Grup 2'yi ise neovasküler tip YBMD nedeniyle farklı anti-VEGF'ler uygulanmış ancak olumlu yanıt alınmadığı için aflibercept tedavisine geçilmiş hastalar oluşturmaktaydı. Grup 2'deki gözlerin 38'ine daha önce ranibizumab, 3'üne bevacizumab uygulanmıştı.

Grup 1'de 48, grup 2'de 41 göz çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süreleri grup 1'de $5,08 \pm 1,2$ (5-36) ay, grup 2'de $56,71 \pm 5,2$ (12-156) aydı. Grup 1'de yaş ortalaması $69,67 \pm 9,425$ (53-90), grup 2'de $71,95 \pm 8,761$ (57-86) idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,242$). Grup 1'de 14 hasta (% 34,14) kadın, 27 (% 65,86) hasta erkekti. Grup 2'de 13 hasta (% 37,14) kadın, 22 hasta (% 62,86) erkekti. Grup 1'de 25 hastanın (% 52,1), grup 2'de 22 hastanın (% 53,7) sağ gözüne; grup 1'de 23 hastanın (% 47,9), grup 2'de 19 hastanın (% 46,3) sol gözüne enjeksiyon uygulandı. Grup 1'de 29 hasta (% 60,4), grup 2'de 30 hasta (% 73,2) fakikti. Grup 1'de 19 hasta (% 39,6), grup 2'de 11 hasta (% 26,8) psödo fakikti. Grup 1'de hastaların 27'sinde (% 56,2), grup 2'de hastaların 15'inde (% 36,6) sistemik hastalık mevcuttu. Grup 1'deki 14 hastada hipertansiyon, 6 hastada diyabetes mellitüs, 5 hastada hipertansiyon ve diyabetes mellitüs, 2 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) mevcuttu. Grup 2'deki 8 hastada hipertansiyon, 1 hastada diyabetes mellitüs, 5 hastada hipertansiyon ve diyabetes mellitüs, 1 hastada kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Ortalama enjeksiyon sayısı grup 1'de $4,08 \pm 1,569$ (3-9), grup 2'de $4,54 \pm 1,614$ (3-9) idi (Tablo1).

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2’de Cinsiyet, Lateralite, Lens Durumu, Sistemik Hastalıklar, Enjeksiyon Sayısı

		Grup 1			Grup 2			p
		Ort. ± s.s.	%	Med (Min-Mak)	Ort. ± s.s.	%	Med (Min-Mak)	
Cinsiyet	Kadın	14	34,14		13	37,14		0,597
	Erkek	27	65,86		22	62,86		
Lateralite	Sağ	25	52,1		22	53,7		0,882
	Sol	23	47,9		19	46,3		
Lens	Fakik	29	60,4		30	73,2		0,41
	Psödofakik	19	39,6		11	26,8		
Sistemik Hastalıklar	Var	27	56,2		15	36,6		0,064
	Yok	21	43,8		26	63,4		
Enjeksiyon Sayısı		4,08±1,569		4 (3-9)	4,54±1,614		4 (3-9)	0,123

Cinsiyet (p=0,597), lateralite (p=0,882), gözün fakik veya psödofakik olması (p=0,41), sistemik hastalık varlığı (p=0,064) ve yapılan enjeksiyon sayıları (p=0,123) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

OKT Bulguları

Tedavi öncesi OKT bulguları irdelendiğinde, Grup 1’de 15 gözde (% 31,2), grup 2’de 21 gözde (% 51,2) intraretinal sıvı izlendi. Grup 1’de 7 gözde (% 14,6), grup 2’de 3 gözde (% 7,3) subretinal sıvı tespit edildi. Grup 1’de 26 gözde (% 54,2), grup 2’de 17 gözde (% 41,5) intraretinal ve subretinal sıvı mevcuttu. Grup 1’de 35 gözde (% 72,9), grup 2’de 19 gözde (% 46,3) PED mevcuttu. Grup 1’de 13 gözde (% 27,1), grup 2’de 22 gözde (% 53,7) PED yoktu. Grup 1’de 41 gözde (% 85,4), grup 2’de 32 gözde (% 8) IS/OS bandı bozuktu. Grup 1’de 7 gözde (% 14,6), grup 2’de 9 gözde (% 22) IS/OS bandı sağlamdı.

FFA Bulguları

Tedavi öncesi FFA bulgularına bakıldığında Grup 1’de 31 gözde (% 64,6), grup 2’de 34 gözde (% 82,9) klasik tip KNV tespit edildi. Grup 1’de 17 gözde (% 35,4), grup 2’de 7 gözde (% 17,1) okkült tip KNV tespit edildi. Grup 1’de 30 gözün (% 62,5), grup 2’de 27 gözün (% 65,9) KNV’si subfoveal; grup 1’de 16 gözün (% 33,3), grup 2’de 12 gözün (% 29,2) KNV’si jukstafoveal; grup 1’de 2 gözün (% 4,2), grup 2’de 2 gözün

(% 4,9) KNV'si ekstrafoveal yerleşimliydi. KNV çapı grup 1'de ortalama 1476±1121,890 (50-4500) µm, grup 2'de ortalama 1374,24±1192,301 (50-4500) µm idi (Tablo 2).

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2' de OKT ve FFA bulguları

		Grup1			Grup2			p
		Ort. ± s.s.	%	Med (Min-Mak)	Ort. ± s.s.	%	Med (Min-Mak)	
Sıvı birikimi	İntaretinal	15	31,2		21	51,2		0,138
	Subretinal	7	14,6		3	7,3		
	İntaretinal ve subretinal	26	54,2		17	41,5		
PED	Var	35	72,9		19	46,3		0,11
	Yok	13	27,1		22	53,7		
IS/OS	Bozuk	41	85,4		32	78		0,367
	Sağlam	7	14,6		9	22		
KNV tipi	Klasik	31	64,6		34	82,9		0,052
	Okkült	17	35,4		7	17,1		
KNV lokalizasyonu	Subfoveal	30	62,5		27	65,9		0,914
	Jukstafoveal	16	33,3		12	29,2		
	Ekstrafoveal	2	4,2		2	4,9		
KNV Çapı (µm)		1476,83±1121,890		1350 (50-4500)	1374,24±1192,301		1000 (50-4500)	0,705

(OKT: Optik koherens tomografi, FFA: Fundus floresein anjiyografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS bandı: İç segment/ Dış segment bandı, KNV: Koroid neovasküler membran)

İki grup arasında sıvı birikimi (p=0,138), PED varlığı (p=0,11), IS/OS bandı bütünlüğü (p=0,367), KNV tipi (p=0,052), KNV lokalizasyonu (p=0,914) ve KNV çapı (p=0,705) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup 1'de 24 hastaya (% 50) 3, 11 hastaya (% 22,9) 4, 8 hastaya (% 16,7) 5, 2 hastaya (% 4,2) 7, 1 hastaya (% 2,1) 8 ve 2 hastaya (% 4,2) 9 kez enjeksiyon uygulandı. Grup 2'de 13 hastaya (% 31,7) 3, 11 hastaya (% 26,8) 4, 8 hastaya (% 19,5) 5, 5 hastaya (% 12,2) 6, 1 hastaya (% 2,4) 7, 1 hastaya (% 2,4) 8 ve 2 hastaya (% 4,9) 9 kez enjeksiyon uygulandı (Tablo 3).

Tablo 3. Neovasküler YBMD Nedeniyle İntravitreal Aflibercept Uygulanan Gözlerin Enjeksiyon Sayısı Dağılımı

Enjeksiyon sayısı	Grup 1		Grup 2	
	Göz Sayısı	(%)	Göz Sayısı	(%)
3	24	50	13	31,7
4	11	22,9	11	26,8
5	8	16,7	8	19,5
6	0	0	5	12,2
7	2	4,2	1	2,4
8	1	2,1	1	2,4
9	2	4,2	2	4,9

(YBMD: Yaşa bağlı makula dejeneresansı)

Grup 1’de intravitreal aflibercept enjeksiyonu öncesi ortalama EİDGK $1,12 \pm 0,48$, grup 2’de $1,07 \pm 0,56$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,647$) (Tablo 4, Şekil 3).

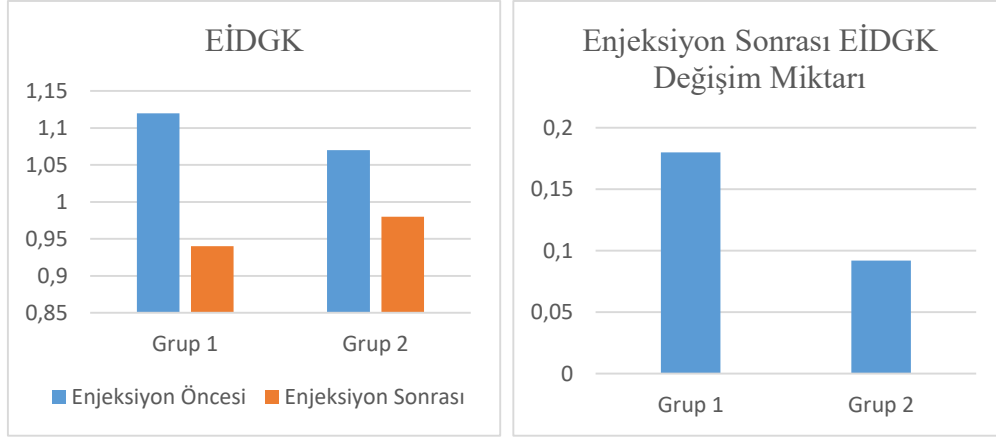
Grup 1’de intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası ortalama EİDGK $0,94 \pm 0,5$, grup 2’de $0,98 \pm 0,53$ idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,555$) (Tablo 4, Şekil 3).

Enjeksiyon sonrasındaki EİDGK değişim miktarına bakıldığında grup 1’de ortalama $0,18 \pm 0,34$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$). Grup 2’de ise $0,092 \pm 0,38$ ’lik artış olup bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,230$) (Tablo 4, Şekil 3).

Tablo 4. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası EİDGK Değişimi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	
EİDGK					
Enjeksiyon Öncesi	$1,12 \pm 0,48$	1,1 (0,22-2,1)	$1,07 \pm 0,56$	1,0 (0,1-2,1)	0,647
Enjeksiyon Sonrası	$0,94 \pm 0,5$	1,1 (0-2,1)	$0,98 \pm 0,53$	1,0 (0,22-2,1)	0,555
Enjeksiyon Sonrası Değişim					
Değişim Miktarı	$0,18 \pm 0,34$	0,00 (-0,41-0,60)	$0,092 \pm 0,38$	0,00 (-0,90-0,70)	0,230
Değişim p	0,01		0,131		

(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği)



Şekil 3. Enjeksiyon öncesi ve sonrası EİDGK'deki değişim
(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği)

Grup 1'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu öncesinde ortalama MMK $454,96 \pm 207,9 \mu\text{m}$ (101-1000), grup 2'de $454 \pm 195,3 \mu\text{m}$ (148-1039) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,982$) (Tablo 5, Şekil 4).

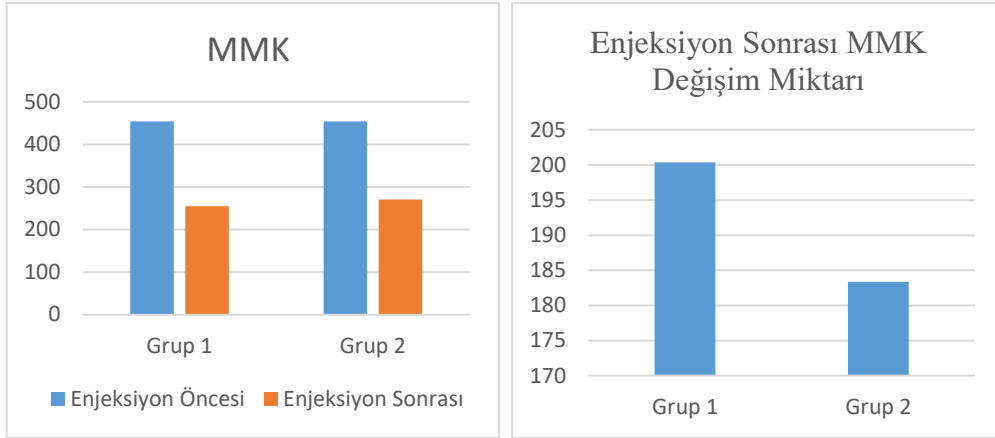
Grup 1'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrasında ortalama MMK $254,60 \pm 140,98 \mu\text{m}$ (100-708), grup 2'de $270,63 \pm 115,42 \mu\text{m}$ (119-774) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,686$) (Tablo 5, Şekil 4).

Enjeksiyon sonrasında MMK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama $200,35 \pm 216,13 \mu\text{m}$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$). Grup 2'de ise ortalama $183,36 \pm 203,4 \mu\text{m}$ olup yine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,234$) (Tablo 5, Şekil 4).

Tablo 5. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası MMK Değişimi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med (Min -Mak)	
MMK(μ)					
Enjeksiyon Öncesi	$454,96 \pm 207,9$	416 (101-1000)	$454 \pm 195,3$	423 (148-1039)	0,982
Enjeksiyon Sonrası	$254,60 \pm 140,98$	256 (100-708)	$270,63 \pm 115,42$	274 (119-774)	0,686
Enjeksiyon Sonrası Değişim					
Değişim Miktarı	$200,35 \pm 216,13$	103,00 (-282,00-577,00)	$183,36 \pm 203,4$	134,00 (-131,00-604,00)	
Değişim p	0,00		0,00		0,234

(MMK: Merkezi makula kalınlığı)



Şekil 4. Enjeksiyon öncesi ve sonrası MMK'deki değişim
(MMK: Merkezi makula kalınlığı)

Grup 1'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu öncesinde ortalama KK $190,98 \pm 56$ µm (100-384), grup 2'de $197 \pm 52,52$ µm (125-330) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,592$) (Tablo 6, Şekil 5).

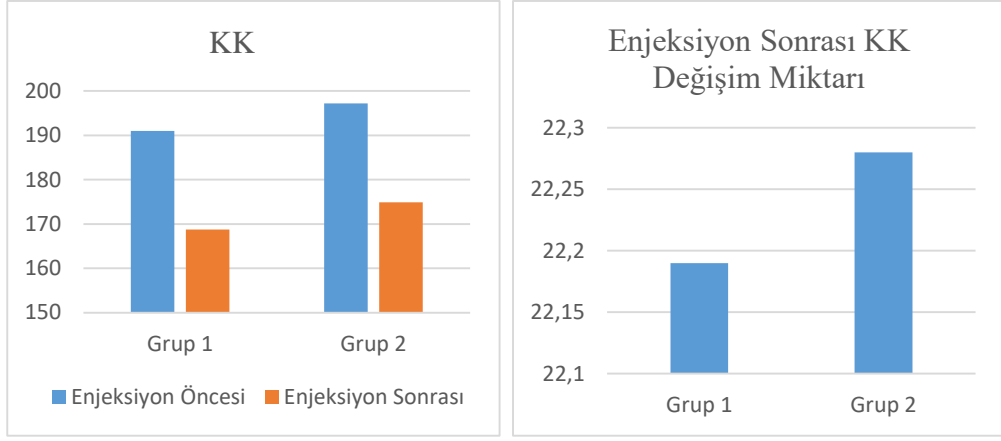
İntravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrasında grup 1'de ortalama KK $168,79 \pm 50,64$ µm (98-302), grup 2'de $174,92 \pm 47,59$ µm (106-260) idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,14$) (Tablo 6, Şekil 5).

Enjeksiyon sonrasında KK'deki değişim miktarı grup 1'de ortalama $22,19 \pm 0,62$ µm olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$). Grup 2'de ise ortalama $22,28 \pm 74,05$ µm olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,061$). Değişim miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,586$) (Tablo 6, Şekil 5).

Tablo 6. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası KK Değişimi

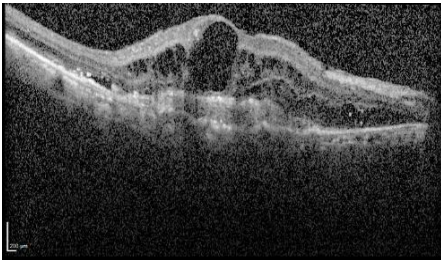
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)	
KK(µ)					
Enjeksiyon Öncesi	190,98±56	185 (100-384)	197,2±52,52	180 (125-330)	0,592
Enjeksiyon Sonrası	168,79±50,64	172 (98-302)	174,92±47,59	170 (106-260)	0,14
Enjeksiyon Sonrası Değişim					
Değişim Miktarı	22,19±0,62	0,00 (-104,0-110,0)	22,28±74,05	13,00 (-64,0-164,0)	
Değişim p	0,014		0,061		0,586

(KK: Koroid kalınlığı)

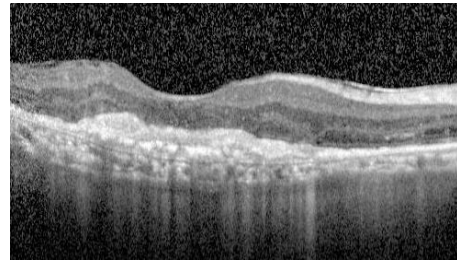


Şekil 5. Enjeksiyon öncesi ve sonrası KK'deki değişim
(KK: Koroid kalınlığı)

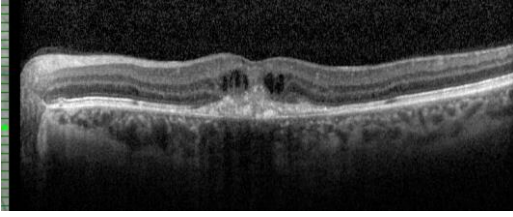
Grup 1'de 24 hasta (% 50), 3 yükleme dozu sonunda intraretinal ve/veya subretinal sıvı gözlenmediği için takibe alındı (Şekil 6 ve Şekil 7). Yirmi dört hastaya (% 50) , 3 yükleme dozu sonrası intraretinal ve/veya subretinal sıvıları devam ettiği için, 3 yükleme dozunun ardından enjeksiyon yapılmaya devam edildi. Grup 2'de ise 13 hasta (% 31,7) 3 yükleme dozu sonunda intraretinal ve/veya subretinal sıvı gözlenmediği için takibe alındı (Şekil 8 ve Şekil 9). Yirmi sekiz hastanın (% 46,1), 3 yükleme dozu sonrası intraretinal ve/veya subretinal sıvıları devam ettiği için, 3 yükleme dozunun ardından enjeksiyon yapılmaya devam edildi. (Tablo 7).



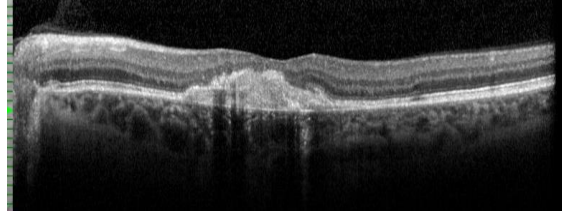
Şekil 6. Enjeksiyon öncesi OKT görüntüsü (Grup 1)



Şekil 7. Yükleme dozu sonrası OKT görüntüsü (Grup 1)



Şekil 8. Enjeksiyon öncesi OKT görüntüsü (Grup 2)



Şekil 9. Yükleme dozu sonrası OKT görüntüsü (Grup 2)

Tablo 7. Grupların Enjeksiyon Sayıları

	GRUP 1	GRUP 2
3 ENJEKSİYON	24 (% 50)	13 (% 31,7)
>3 ENJEKSİYON	24 (% 50)	28 (% 46,1)

Grup 1’de enjeksiyon sonrası EİDGK değişimi ile cinsiyet ($p=0,418$), lens durumu ($p=0,182$), sistemik hastalık varlığı ($p=0,326$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı ($p=0,855$), IS/OS bandı durumu ($p=0,203$) ve KNV tipi ($p=0,972$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası EİDGK Değişiminin Cinsiyet, Lens durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 1		Enjeksiyon Sonrası EİDGK düzeyi değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	0,07±0,238	0,418
	Kadın	0,02±0,251	
Lens	Fakik	0,09±0,281	0,182
	Psödo fakik	0,00±0,160	
Sistemik hastalık	Var	0,02±0,232	0,326
	Yok	0,09±0,254	
PED	Var	0,05±0,258	0,855
	Yok	0,06±0,202	
IS/OS	Bozuk	0,93±62,561	0,203
	Sağlam	26,71±45,777	
KNV Tipi	Okkült	0,05±0,171	0,972
	Klasik	0,05±0,276	

(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İç segment/ Dış segment, KNV: Koroid neovasküler membran)

Grup 1’de enjeksiyon sonrası MMK değişimi ile cinsiyet (p=0,543), lens durumu (p=0,793), sistemik hastalık varlığı (p=0,101) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı (p=0,27), IS/OS bandı durumu (p=0,243) ve KNV tipi (p=0,12) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası MMK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 1		Enjeksiyon Sonrası MMK Değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	0,31±39,219	0,543
	Kadın	11,37±84,536	
Lens	Fakik	2,79±59,999	0,793
	Psödofakik	7,58±63,266	
Sistemik hastalık	Var	17,37±57,042	0,101
	Yok	-11,62±62,682	
PED	Var	-1,26±67,583	0,27
	Yok	20,69±33,222	
IS/OS	Bozuk	13,25±68,842	0,243
	Sağlam	-2,78±17,648	
KNV Tipi	Okkült	-13,76±83,810	0,12
	Klasik	-11,06±18,569	

(MMK: Merkezi makula kalınlığı, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İ segment/ Dış segment, KNV: Koroid neovasküler membran)

Grup 1’de enjeksiyon sonrası KK değişimi ile cinsiyet (p=0,568), lens durumu (p=0,615), sistemik hastalık varlığı (p=0,536) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı (p=0,561), IS/OS bandı durumu (p=0,702) ve KNV tipi (p=0,349) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı ve OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 1		Enjeksiyon Sonrası KK Değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	2,76±37,695	0,568
	Kadın	-3,26±31,608	
Lens	Fakik	-1,72±28,039	0,615
	Psödo fakik	3,58±44,627	
Sistemik hastalık	Var	3,19±38,793	0,536
	Yok	-3,24±30,471	
PED	Var	2,20±39,252	0,561
	Yok	-4,54±21,153	
IS/OS	Bozuk	-0,44±37,439	0,702
	Sağlam	5,14±17,448	
KNV Tipi	Okkült	-14,14±55,041	0,349
	Klasik	5,76±49,730	

(KK: Koroid kalınlığı, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İç segment/ Dış segment, KNV: koroid neovasküler membran)

Grup 2’de enjeksiyon sonrası EİDGK değişimi ile cinsiyet (p=0,552), lens durumu (p=0,993), sistemik hastalık varlığı (p=0,959) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı (p=0,103), IS/OS bandının durumu (p=0,888) ve KNV tipi (p=0,275) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası EİDGK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 2		Enjeksiyon Sonrası EİDGK Düzeyi Değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	0,03±0,135	0,552
	Kadın	0,06±0,199	
Lens	Fakik	0,04±0,177	0,993
	Psödo fakik	0,04±0,094	
Sistemik hastalık	Var	0,01±0,119	0,959
	Yok	0,05±0,178	
PED	Var	0,00±0,106	0,103
	Yok	0,07±0,1870	
IS/OS	Bozuk	13,25±68,842	0,888
	Sağlam	-2,78±17,648	
KNV Tipi	Okkült	0,13±0,236	0,275
	Klasik	0,02±0,135	

(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İç segment/ Dış segment, KNV: Koroid neovasküler membran)

Grup 2’de enjeksiyon sonrası MMK değişimi ile cinsiyet ($p=0,955$), lens durumu ($p=0,879$), sistemik hastalık varlığı ($p=0,47$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı ($p=0,599$), IS/OS bandının durumu ($p=0,304$) ve KNV tipi ($p=0,835$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası MMK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 2		Enjeksiyon Sonrası MMK Değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	9,33±56,840	0,955
	Kadın	10,50±71,897	
Lens	Fakik	8,83±57,391	0,879
	Psödo fakik	12,18±74,568	
Sistemik hastalık	Var	19,00±76,916	0,47
	Yok	4,38±51,519	
PED	Var	4,21±57,944	0,599
	Yok	14,50±65,355	
IS/OS	Bozuk	0,93±82,561	0,304
	Sağlam	26,71±47,777	
KNV Tipi	Okkült	14,29±42,750	0,835
	Klasik	8,79±65,151	

(MMK: Merkezi makula kalınlığı, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İç segment/ Dış segment, KNV: Koroid neovasküler membran)

Grup 2’de enjeksiyon sonrası KK değişimi ile cinsiyet ($p=0,449$) ve lens durumu ($p=0,084$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde PED varlığı ($p=0,561$), IS/OS bandı durumu ($p=0,949$) ve KNV tipi ($p=0,349$) arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sistemik hastalık varlığı ile KK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişiminin Cinsiyet, Lens Durumu, Sistemik Hastalık Varlığı, OKT Bulguları ve KNV Tipi ile İlişkisi

Grup 2		Enjeksiyon Sonrası KK Değişimi	
		Ort.± s.s	p
Cinsiyet	Erkek	-2,00±56,320	0,449
	Kadın	10,79±37,324	
Lens	Fakik	-5,90±47,014	0,084
	Psödo fakik	24,91±55,090	
Sistemik hastalık	Var	28,80±46,530	0,009
	Yok	- 12,88±47,010	
PED	Var	2,20±39,252	0,561
	Yok	-4,54±21,153	
IS/OS	Bozuk	2,09±45,868	0,949
	Sağlam	3,33±67,875	
KNV Tipi	Okkült	-14,14±55,041	0,349
	Klasik	5,76±49,730	

(KK: Koroid kalınlığı, OKT: Optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, IS/OS: İç segment/ Dış segment, KNV: Koroid neovasküler membran)

Grup 1’de sıvı birikimi tipi ile EİDGK ve KK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,773$ ve $p=0,124$). Benzer şekilde Grup 2’de sıvı birikimi tipi ile EİDGK, MMK ve KK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,953$, $p=0,097$, $p=0,9$) (Tablo14).

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2’de Sıvı Birikimi Tipi ile Enjeksiyon Sonrası EİDGK, MMK ve KK Değişiminin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2
EİDGK Değişimi	$p=0,773$	$p=0,953$
MMK değişimi	$p=0,019$	$p=0,097$
KK değişimi	$p=0,124$	$p=0,900$

(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MMK: Merkezi makula kalınlığı, KK: Koroid kalınlığı)

Grup 1’de sıvı birikimi tipi ile MMK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,019$). Enjeksiyon sonrası MMK’de değişim, intraretinal sıvı varlığında,

ortalama $199,80 \pm 156,56 \mu\text{m}$ (28-488), subretinal sıvı varlığında $1,42 \pm 126,62 \mu\text{m}$ (-265-141) idi (Tablo 15).

Tablo 15. Grup 1’de Sıvı Birikimi Tipi ve MMK Değişimi Miktarı

	Ort MMK Değişim Miktarı (μm)	P
İntraretinal Sıvı	$199,80 \pm 156,56$	0,019
Subretinal Sıvı	$1,42 \pm 126,62$	

(MMK: Merkezi makula kalınlığı)

Grup 1 ve grup 2’de enjeksiyon sonrası KK değişimi ile EİDGK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,960$ ve $p=0,877$) (Tablo 16).

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası KK Değişimi ile EİDGK Değişimi Korelasyonu

	Grup 1	Grup 2
Enjeksiyon sonrası KK değişimi ile EİDGK değişimi ilişkisi (p)	$p=0,960$	$p=0,877$

(EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KK: Koroid kalınlığı)

Grup 1 ve grup 2’de enjeksiyon sonrası MMK değişimi ile KK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ilişki görülmedi ($p=0,056$ ve $p=0,540$) (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2’de Enjeksiyon Sonrası MMK değişimi ile KK Değişimi Korelasyonu

	Grup 1	Grup 2
Enjeksiyon sonrası MMK değişimi ile KK değişimi ilişkisi (p)	$P=0,056$	$P=0,540$

(MMK: Merkezi makula kalınlığı, KK: Koroid kalınlığı)

5. TARTIŞMA

YBMD, gelişmiş ülkelerde kalıcı santral görme kaybının en önemli nedenleri arasında yer alır. Toplumlarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle YBMD insidansının artış göstermesi ve hastalığın kısıtlı tedavi seçeneklerinin olması YBMD'yi önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir ^(1,2). Hastalığın etyopatogenezi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekte, ancak yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın etyopatogenezinde VEGF'in önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır. Bu hastalıkta hastalar tedavisiz bırakıldıklarında görme keskinliklerinde belirgin kayıp görülmektedir.

Aflibercept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir ⁽¹⁵⁷⁾. İnsan IgG1'inin Fc parçasıyla VEGFR-1'in ikinci ve VEGFR-2'nin üçüncü bağlanma bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşmuştur. Aflibercept, diğer anti-VEGF'lere göre, VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye daha yüksek affinite ile bağlanır. Aynı zamanda afliberceptin diğer anti-VEGF moleküllerden temel farkı, VEGF-A izoformlarının yanında VEGF-B, PIGF-1 ve PIGF-2 inhibisyonu da yapmasıdır. Bunun yanında VEGFR-121 ve VEGFR-A165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevacizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberceptin VEGFR-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevacizumabdan 120 kat daha fazladır ⁽¹⁵⁸⁾.

Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha yüksek olması, VEGF-B ve PIGF'yi de inhibe etmesi ve yarı ömrünün daha uzun olması nedeniyle diğer anti-VEGF'lere dirençli vakalarda daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda önceden diğer anti-VEGF ajanlar uygulanan gözler ile ilk kez aflibercept enjeksiyonu yapılanları karşılaştırdık.

The VEGF Trap-Eye: Investigations of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1, VIEW 2) çalışmaları, afliberceptin 2011 yılında Amerika'da FDA tarafından (Eylea; VEGF Trap-Eye; Regeneron, Tarrytown, NY and Bayer HealthCare, Berlin, Germany) onaylanmasını sağlamıştır. Randomize, çok merkezli, çift kör, kontrollü bu çalışmada; 4 haftada bir 0,5 mg (0,5q4), 4 haftada bir 2 mg (2q4) veya 3 aylık yükleme dozunun ardından her 8 haftada bir 2mg (2q8) intravitreal aflibercept uygulanmıştır. Bu

uygulamaların EİDGK ve anatomik başarıda 1. ve 2. yılların sonunda aylık ranibizumab enjeksiyonlarıyla (Rq4) benzer etkide olduğu gösterilmiştir. VIEW 2 çalışmasında 2q4 ve 2q8 gruplarında kuru retina oranı daha fazla bulunmuştur. Her iki çalışmada da görme keskinliğini korumada aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubunun benzer olduğu bulunmuştur. Yalnızca VIEW 1 çalışmasında görme keskinliğini korumada 52 haftada ranibizumaba göre 2q4 grubunun görme keskinliğini artırmada anlamlı olarak üstünlüğü saptanmıştır ^(154, 155).

Hirakata T ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ranibizumaba dirençli 14 YBMD'li hastanın 14 gözü incelenmiştir. Hastalar bir yıl takip edilmiştir. Olguların 7'sinde okkült tip KNV, 7'sinde ise PKV tablosunun varlığı bildirilmiştir. 1, 3, 6 ve 12. aylarda hastaların EİDGK ve santral makula kalınlıkları ölçülmüştür. EİDGK 3, 6 ve 12. aylarda tüm olgularda artmış ve santral makula kalınlığı tüm olgularda azalmıştır. PKV tanılı hastaların anatomik cevabının ve PED'lerindeki küçülmenin okkült tip KNV tanılı hastalardan daha hızlı olduğu görülmüştür ⁽¹⁵⁹⁾.

Ho VY ve arkadaşları, daha önce ranibizumab ve bevacizumab ile tedavi edilen eksudatif tip YBMD tanılı 85 hastanın 96 gözünü çalışmaya dahil etmiş ve hastalara 3 yükleme dozunun ardından, 2 aylık aradan sonra bir doz daha aflibercept enjeksiyonu uygulamışlardır. Başlangıçtaki ve ilk aflibercept enjeksiyonundan 4±1 ay sonraki sonuçlar değerlendirilmiştir. EİDGK'de 2 veya daha fazla sıra artışı olanlar ve EİDGK stabil kalanların (±1 sıra) oranı incelenmiştir. Çalışmadaki 30 göz daha önce bevacizumab ile tedavi edilmiş iken, 43 göz ranibizumabla tedavi edilmiştir. Gözlerin % 85'i, daha önce uygulanan ortalama 17 intravitreal enjeksiyona rağmen eksudatif değişiklikler göstermeye devam etmiştir. Başlangıç görmeleri ortalama 20/50 bulunmuş, sonuçta hastaların % 85'inin görmeleri stabil kalmış, % 7'sinde 2 sıra veya daha fazla görme kazancı elde edilmiş ve yine % 7'sinde 2 sıra görme kaybı izlenmiştir. Ortalama merkezi makula kalınlığı başlangıçta 276 (130–559) µm iken çalışma sonunda bu ortalama 18 µm azalmıştır (p =0,06) ⁽¹⁶⁰⁾. Görme keskinliği ve santral makula kalınlığı ortalamasındaki değişim ile OKT'deki niteliksel anatomik değişimler kaydedilmiştir. OKT'deki sıvının niteliksel analizinde 4 gözde sıvının tamamen kaybolduğunu, 40 gözde kısmen azaldığını, 26 gözde değişiklik izlenmediğini ve 12 gözde sıvıda artış olduğunu gözlemlemişlerdir ⁽¹⁶⁰⁾.

Maringe E ve arkadaşları, daha önce hiç tedavi almamış 17 ve daha önce ranibizumab tedavisi almış 69 eksudatif YBMD tanılı hastaya, 3 yükleme dozu sonrası PRN uygulamasıyla intravitreal aflibercept uygulamıştır. On ikinci ayın sonunda ortalama EİDGK'de 5,4 harflik kazanım sağlanmıştır. MMK'de 3. ay sonuna hızlı bir azalma izlenmiştir. 3-6 ay arasında aylık ortalama 4,6 µm, 6-12 ay arasında ise aylık ortalama 36 µm azalma olduğu gözlenmiştir(p=0,003) ⁽¹⁶¹⁾.

Saito M ve arkadaşlarının çalışmasında 27 neovasküler YBMD ve 20 PKV tanılı hasta takip edilmiştir. Tüm hastalara 3 yükleme dozu sonrasında 2 ay arayla 12 aya kadar intravitreal aflibercept uygulanmıştır. Neovasküler YBMD'de EİDGK 0,60 logMAR'dan 0,29 logMAR'a; PKV'de 0,32 logMAR'dan 0,21 logMAR'a yükselmiştir (p<0,0001 ve p<0,05). 12 ayın sonunda her iki grupta da subfoveal koroidal kalınlığın azaldığı görülmüştür (her iki grupta p<0,0001) ⁽¹⁶²⁾.

Çalışmamızda başlangıçta 3 yükleme dozunun ardından PRN (Pro ReNata: gereklilik halinde) tedavi protokolü ile 2 ay aralarla enjeksiyonlar uygulandı.

Enjeksiyon sonrası grup 1'deki hastaların 24 (% 50)'ünün EİDGK'lerinin arttığı, 16 (% 33)'sının stabil kaldığı ve 8 (% 17)'inin azaldığı görüldü. EİDGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,01). Grup 2'deki hastaların 12 (% 29)'sinin EİDGK'lerinin arttığı, 25 (% 60)'inin stabil kaldığı, 4 (% 11)'ünün azaldığı görüldü. Grup 2'deki EİDGK artışı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,131). Her iki grup karşılaştırıldığında ise EİDGK artışları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,230). Grup 2, diğer anti-VEGF ajanlara yanıt alınmadığı için aflibercepte geçilmiş dirençli hasta grubunu içermekteydi. EİDGK değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması bununla açıklanabilir. Ayrıca MMK'da azalma olsa bile, bizim de çalışmamızda değerlendirdiğimiz IS/OS bandı bütünlüğü olmadığı için hastalarda EİDGK artmamış olabilir.

Grup 1'de enjeksiyon sonrası MMK'da ortalama 200,35 µm, grup 2'de ortalama 183,36 µm azalma görüldü. Her iki grupta da MMK'daki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,00 ve p=0,00). Ancak iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,234). Grup 2'deki hastalar daha önceden çok sayıda farklı anti-VEGF'lerle tedavi görmüş uzun süre takip edilen hastalardı. Bu grupta hastalarda anatomik başarı sağlanmasına rağmen fonksiyonel başarı sağlanamamasının

nedeni kronik değişikliklere bağlı gelişmiş geri dönüşümsüz retinal nöral disfonksiyon olabilir.

Nagai N ve arkadaşlarının araştırmasında daha önceden tedavi almamış 62 ve daha önce farklı anti-VEGF'lerle tedavi görmüş 71 eksudatif tip YBMD tanılı hasta incelenmiştir. Enjeksiyon sonrası merkezi makula kalınlığı her iki grupta azalırken, önceden tedavi almamış grupta EİDGK enjeksiyon sonrası artmış; ancak daha önceden tedavi görmüş grupta artış görülmemiştir. Her iki grupta da aflibercept enjeksiyonuna dirençli grubun fibrovasküler PED'i olan hastalar olduğu görülmüştür ⁽¹⁶³⁾.

Major JC Jr ve arkadaşları, daha önce tedavi almış eksudatif tip YBMD tanılı 60 hastada afliberceptin PED üzerine etkisini incelemiştir. Ortalama PED yüksekliği 258 µm (80-687) iken; 1, 6 ve 12. aylarda bu değerler sırayla, 226 µm (34-701), 215 µm (0-666) ve 208 µm (0-752)'ye düşmüştür. Afliberceptle tedavinin ardından PED yüksekliğinde önemli bir düşüş kaydedildiği gözlenmiştir ⁽¹⁶⁴⁾.

He L ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ranibizumab ve bevacizumab tedavisinden fayda görmeyip aflibercept tedavisine geçilmiş 40 hasta incelenmiştir. 3 yükleme dozu sonunda PED yüksekliği ortalama $31,7 \pm 71,53$ µm ($p=0,008$)'den, 1 yılın sonunda $47,81 \pm 77,94$ µm'ye ($p<0,001$) düşmüştür. Merkezi makula kalınlığı 3 enjeksiyonun sonunda $9,1 \pm 52,0$ µm'den ($p=0,27$), bir yılın sonunda $24,4 \pm 55,3$ µm'ye ($p=0,01$) düşmüştür. Ancak hastaların görme keskinlikleri 3 yükleme dozu enjeksiyonun sonunda; $0,39 \pm 2,43$ sıra ($p=0,32$) ve bir yılın sonunda $1,27 \pm 3,48$ sıra ($p=0,03$) artış göstermiştir. Sonuç olarak görme keskinliğindeki artış PED yüksekliğindeki azalma ve merkezi makula kalınlığındaki azalma ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur ⁽¹⁶⁵⁾.

Bizim çalışmamızda ise her iki grupta PED varlığı ile enjeksiyon sonrasındaki EİDGK değişimi ($p=0,855$ ve $p=0,103$), MMK değişimi ($p=0,270$ ve $p=0,599$) ve KK değişimi ($p=0,561$ ve $p=0,561$) arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Fotoreseptör iç segment/dış segment çizgisi (IS/OS)'nin önemi her geçen gün artmaktadır. Hüresel aktivitenin ve fotoreseptör dış segmentlerindeki disklerin bu hiperreflektif görünüme yol açtığı düşünülmektedir. IS/OS bandı fotoreseptör

bütünlüğünü göstermektedir. IS/OS bandı hasarının görme keskinliğini olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinmektedir ⁽¹⁶⁶⁾.

Maria AG ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada eksudatif tip YBMD’de ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ile OKT parametrelerinin (ELM, IS/OS) ilişkisi incelenmiştir. Sonuçta görme keskinliği ile OKT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ⁽¹⁶⁷⁾.

Bizim çalışmamızda da her iki grupta IS/OS bandı durumu ile EİDGK değişimi ($p=0,203$ ve $p=0,888$), MMK değişimi ($p=0,243$ ve $p=0,304$), KK değişimi ($p=0,701$ ve $p=0,949$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kataraktın ultraviyole ışınlar karşı bariyer etkisi yaratmış olduğu düşünülmektedir. Katarakt cerrahisi sonrası bu etkinin ortadan kalkması ve cerrahiye bağlı inflamatuvar olayların YBMD ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Katarakt cerrahisinin YBMD riskini arttırdığını ve katarakt cerrahisi öyküsünün yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır ⁽⁵⁰⁾.

Line K ve arkadaşlarının çalışmasında eksudatif tip YBMD tanısıyla anti-VEGF tedavisi alırken katarakt cerrahisi geçirmiş 89 hasta incelenmiştir. Cerrahi öncesi 6 ayda anti-VEGF ihtiyacı ortalama 1,5 iken, cerrahi sonrası 6 ay takiplerde 1,7 olduğu bildirilmiştir ($p=0,25$). Çalışma sonunda katarakt cerrahisi sonrası intravitreal anti-VEGF ihtiyacının artmadığı görülmüştür ⁽¹⁶⁸⁾.

Bizim çalışmamızda ise, her iki grupta hastaların lens durumu ile enjeksiyon sonrası EİDGK değişimi ($p=0,182$ ve $p=0,993$), MMK değişimi ($p=0,793$ ve $p=0,879$) ve KK değişimi ($p=0,615$ ve $p=0,084$) arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Hastaların fakik veya psödo fakik olmasının, aflibercept tedavisine verilen cevabı etkilemediği görülmüştür.

Castro NV ve arkadaşlarının çalışmasında KNV tipi ile ‘Tedavi Et ve Uzat’ protokolü uygulanarak aflibercept uygulanan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. 11 tip 1 KNV, 7 tip 2 KNV, 5 mikst tip ve 7 tip 3 KNV tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm gruplarda görme keskinliği $0,61\pm 0,26$ logMAR’dan $0,38\pm 0,34$ logMAR’a yükselmiştir. Ortalama yapılan enjeksiyon sayılarının sıra ile

7,5±1,65, 8,71±0,76, 7,4±0,89 ve 7,2±0,7 olduğu bildirilmiştir. Görme keskinliği kazanımı ve yapılan enjeksiyon sayıları tüm gruplarda benzer bulunmuştur ⁽¹⁶⁹⁾.

Bizim çalışmamızda da, her iki grupta KNV tipi ile enjeksiyon sonrası EİDGK değişimi (p=0,972 ve p=0,275), MMK değişimi (p=0,120 ve p=0,835) ve KK değişimi (p=0,349, p=0,349) arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Sonuç olarak tedaviye verilen yanıtın KNV tipinden bağımsız olduğu görülmüştür.

Koroid, santral seröz retinopati, yaşa bağlı makula dejeneresansı ve dejeneratif miyopi gibi sık görülen korioretinal hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. Koroid kalınlığının ölçülebilmesi, koroiddeki normal ve patolojik süreçlere yönelik araştırmalara yön vermiştir. Yaşa bağlı makula dejeneresansının bir alt tipi olan PKV'de YBMD'nin diğer alt tiplerine göre daha fazla subfoveal koroidal kalınlık tespit edilmiştir ⁽¹⁷⁰⁾. Koroiddeki bu kalınlık artışı, orta ve büyük koroidal damarların genişlemesine veya İSYA ile gözlenen koroidal damarsal geçirgenliğin artmasına bağlı olarak gelişmektedir. Azalmış koroid perfüzyonu, kuru tip YBMD'ye, artmış koroid basıncı ise neovasküler tip YBMD'ye yol açabilir. Bu nedenle neovasküler YBMD'de koroid kalınlığı artmış olabilir ^(55,56). Ancak hem neovasküler hem de kuru tipte subfoveal koroid kalınlığının daha az olduğunu gösteren çalışmalarda vardır ⁽¹⁷⁰⁾.

Afliberceptin koroid kalınlığı üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada ranibizumab ve afliberceptin koriyokapiller endotel kalınlığını ve koroid damar fenestrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁶⁶⁾. VEGF-A, retina ve koroidde anjiogenezi, damar geçirgenliğini ve dilatasyonunu artırır. Aflibercept, VEGF-A blokajı yaptığı için koroid kalınlığını azaltıyor olabilir.

Koizumi H ve arkadaşları, daha önceden tedavi almayan 144 YBMD tanılı hastaya 3 yükleme dozunun ardından, 2 ay ara ile 2 mg aflibercept uygulamıştır. Bu hastaların subfoveal koroid kalınlıkları EDI-OCT ile 12 ay boyunca ölçülmüştür. Sonuçta ilk 3 ayda subfoveal koroidal kalınlık ortalama 268,1±101,3 µm'den 233,0±99,7 µm'ye düşmüştür. 12 ay takibin sonunda ise 232,4±99,6 µm'ye düşmüştür. Subfoveal koroidal kalınlık azalması, PKV tanılı gözlerde görme keskinliği artışı ile ilişkili bulunmuştur (p=0,0087). Ancak neovasküler tip YBMD tanılı hastalarda bu ilişki gösterilememiştir (p=0,17) ⁽¹⁷¹⁾.

Sakurada Y ve arkadaşları 56 PKV tanılı hastaya fotodinamik tedavi sonrası intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastaların EİDGK, subfoveal retina ve koroid kalınlıkları kaydedilmiştir. Sonuçta EİDGK düzeyi artışı ile santral makular kalınlık azalması ve subfoveal koroidal kalınlık azalması korele bulunmuştur (p=0,001). 12 ay boyunca tekrar tedavi ihtiyacı subfoveal koroidal kalınlığı düşük olan hastalarda daha az olarak tespit edilmiştir (p=0,036) ⁽¹⁷²⁾.

Koizumi H ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 102 daha önceden tedavi almamış neovasküler tip YBMD tanılı hastaya 3 ay yükleme dozunda 2 mg aflibercept enjeksiyonu yapılmıştır. Olguların 56 (% 54,9)'sında PKV, 46 (% 45,1)'sında neovasküler tip YBMD mevcut olduğu bildirilmiştir. 3 ayın sonunda subfoveal koroidal kalınlık 252,0±99,7 µm'den 217,9±95,6 µm'ye düşmüştür (p=0,0001) ⁽¹⁷³⁾.

Bizim çalışmamızda hastalar KK açısından değerlendirildiklerinde grup 1 ve grup 2'de aflibercept enjeksiyonu öncesinde hastaların KK'ları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,592). Enjeksiyon sonrası grup 1'de, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görülürken (p= 0,014), grup 2'de de azalma olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,061). Grup 2'deki bu azalmanın anlamlı bulunmama nedeni; grup 2'deki hastalarda kronik değişikliklerin daha fazla olması ve buna bağlı afliberceptin etkinliğinin kısıtlı olması olabilir.

KK değişimi ile EİDGK değişimi karşılaştırıldığında, grup 1 (p=0,960) ve grup 2 (p=0,877) arasında korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde MMK değişimi ile KK değişimi karşılaştırıldığında, grup 1 (p=0,056) ve grup 2 (p=0,540) arasında korelasyon yoktu.

Çalışmamızda intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonucu hiçbir oküler ve sistemik komplikasyona rastlanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neovasküler YBMD tedavisinde 2 mg intravitreal aflibercept tedavisinin anatomik ve fonksiyonel sonuçları ve afliberceptin koroid kalınlığına etkisi değerlendirilmiştir.

1. Daha önceden neovasküler tip YBMD'ye yönelik anti-VEGF tedavisi alan ve almayan grupta görme keskinliği artışı saptanmıştır. Daha önceden tedavi almayan grupta artış anlamlı iken, tedavi alan gruptaki artış anlamlı bulunmamıştır.
2. MMK'deki azalma her iki grupta da anlamlı bulunmuştur.
3. KK'deki azalma önceden tedavi almayan grupta anlamlı saptanmış ancak daha önceden tedavi alan grupta anlamlı bulunmamıştır.
4. Önceden tedavi alan ve almayan grupta EİDGK, MMK, KK değişimine hastanın cinsiyetinin, sistemik hastalık varlığının, lens durumunun etkisinin olmadığı görülmüştür.
5. Her iki grupta da PED varlığının ve IS/OS bandı durumunun, KNV tipinin EİDGK, MMK, KK değişimine etkisinin olmadığı bulunmuştur.
6. Etkinliği daha geniş kapsamlı çalışmalarda da kanıtlanmış olan intravitreal aflibercept uygulamasının neovasküler tip YBMD tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Miller JM, Schmidt U, Sickenberg M, Poumaras CJ, Laqua H, Barbazetto. I.** Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration; results of a single treatment in Phase I. and II. study. *Arch Ophthalmol* **1999**;177:1177-1187.
2. **Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM.** The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: Beaver Dam Eye Study *Ophthalmology* **1997**;104:7-21.
3. **Ng EW, Adamis AP.** Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* **2005**;40:352-368.
4. **Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ.** Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **1995**;102:450-60.
5. **Bressler SB.** Defining the prevalence of AMD and investigating racial differences prevalence rates and racial differences in AMD can help guide the development of screening treatment policies. *Retina Today* **2007**;5:10.
6. **Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, at al.** An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Suru Ophthalmol* **1995**;39:367-74.
7. **Bressler NM, Bressler SB, West SK, at al.** The grading and prevalence of macular degeneration in chesapeake.
8. **Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, Mc Carty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J.** Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* **2004**;122:546-572.
9. **Ferris FL, Fine SL, Hynon L.** Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1984**;102:1640-1642.
10. **Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R.** Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration. The Los Angeles Latino Eye Study. *AM J Ophthalmol* **2008**;145(2):308-316.
11. **Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT al .** Prevalence of age-related maculopathy in older European. The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* **2006 Apr**;124(4):529-35.
12. **Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomary SC, Mc Carty C, de Jang PT, Nemesure B, Mithell P, Kempen J.** Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* **2006**;122:564-572.

13. **Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR.** Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2004**;137(3):486-95.
14. **Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE.** Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2007**;114:253-262.
15. **Bhagat N.** Non-exudative age-related macular degeneration. In: Lim JI, ed. Age related macular degeneration. Informa Healthcare, Newyork. **2008**;17(3):97-109.
16. **Klein R, Barbara E, Klein K, Scot E.** Relation of smoking and the risk of age related macular degeneration. A meta analysis. *Ann Epidemiol* **2008**;18(8):647-56.
17. **Eong KG.** Risk faktörs for age-related macular degeneration and coroidal neovascularization. In: Lim JI, ed. Age related macular degeneration. Informa Healthcare, Newyork. **2008**;15(9):47-86.
18. **Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, et al.** Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* **1998**;46:1-7.
19. **Bürümcek EY.** Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; *Retina 'Güncel Tanı ve Tedavi'*. Ankara-Türkiye. **2008**;23-28.
20. **Klein R, Karen J.** The prevalence of age related macular degeneration and associated risk factors: The Beaver Dam Offapring Study. *Archives of Ophthalmology* **2005**;5:79-101.
21. **Richter S, Stiles W, Statkute L, et al.** Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of atrophic age related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* **2004**;16(2):216-230.
22. **Nolan JM, Stack J, O' Donovan O.** Risk factors for age related maculopahty are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res.* **2007**;84:61-74.
23. **Tan JS, WANG JJ, Flood V, et al.** the Blue Mountains Eye Study: Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2008**;115:334-341.
24. **Trieschmann, M, Beatty S, Nolan JM et al.** Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin:the LUNA study. *Exp Eye Res.* **2007**;84:718-28.
25. **Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al.** Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* **1994**;272:1413-1420.

26. **Bressler NM, Bressler, SB, Congdon NG, et al.** Age-Related Eye Disease Study Research Group: Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no11. *Arch Ophthalmol* **2003**;121:1621-1624.
27. **Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al.** Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2008**;115:334-341.
28. **Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, et al.** Vitamin E supplementation and macular degeneration: VECAT study -randomized controlled trial. *BMJ* **2002**;11:325.
29. **Menteş J.** Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansının Tedavisi. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:19; Tıbbi Retina. Ankara -Türkiye **2009**;85-87.
30. **Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, et al.** Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the third National Health and Nutrition Examination Survey.1988-1994. *Arch Ophthalmol* **2007**;125:661-669.
31. **Seddon J, Cote J, Rosner B.** Progression of age related macular degeneration: association with dietary fat, trans-unsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* **2003**;121:1728-1737.
32. **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**;119:1417-1436.
33. **Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al.** A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* **2002**;134:411-431.
34. **Seddon JM, George S, Rosner B, et al.** Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C- reactive protein, interleukin- 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* **2005**;123:774-782.
35. **Eong KG.** Risk factors for age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Age related macular degeneration. Informa Healthcare, New York. **2008**;230:47-86.
36. **Seddon JM, Chen CA.** Epidemiology of age-related macular degeneration. Macular Disease, Philadelphia. **2006**;508:1017-1027.
37. **Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR.** The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* **1980**;24:335-610.

38. **Bressler NM, Bressler SB, West SK.** The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* **1989**;107:847-852.
39. **Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M.** Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: The Hisayama Study. *Br J Ophthalmol* **2003**;87:469–472.
40. **Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T.** Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol* **1997**;21:1–3.
41. **American Academy of Ophthalmology Retina Panel.** Preferred practice pattern® guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: *American Academy of Ophthalmology* **2008**.
42. **Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY.** Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* **1995**;113:728–735.
43. **The Age-Related Eye Disease Study Research Group.** Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology* **2000**;107:2224–2232.
44. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR Jr.** Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* **2006**;113:373–380.
45. **Eye Disease Case-Control Study Group.** Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1992**;110:1701–1708.
46. **Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas J B.** Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* **2006**;90:1087–1090.
47. **Ergin MH, Koçak N.** Yaşa bağlı makula dejerenesansında epidemiyoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri* **2006**;41:1-6.
48. **Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch S, Greiner W, Willich SN.** Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* **2008**;53: 359–367.
49. **Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P.** Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* **2005**;139:536–537.
50. **Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ.** Age –related changes on the surface of vitreous collajen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2004**;45:1041-1046.

51. **Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FLI, et al.** Senile Macular Degeneration. Age related macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* **1983**;118:213-227.
52. **Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ.** The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy. the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2003**;110:1273– 1280.
53. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC.** The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1997**;104:1804–1812.
54. **Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M.** Age related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* **1999**;106:1056–1065.
55. **Snow K, Seddon J.** Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* **1999**;6:125–143.
56. **Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR.** The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2004**;137:486–495.
57. **Friedman E.** The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2000**;130:658–663.
58. **Kahn HS, Leibowitz HM, Gangley JP.** The Framingham Eye Study. 2. Association of ophthalmic pathology with variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* **1977**;106:33-41.
59. **Hyman LG, Schachat AP, He Q, Leske MC.** Hypertension, cardiovascular disease, and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1982**;14:21-24.
60. **Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Szapska B, Wielkoszynski T, Kos-Kudla B, Karpe J, Kajdaniuk D, Sieminska L, Glogowska-Szelag J, Nowak K.** Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. *Clin Exp Med* **2005**;4:183– 187.
61. **Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS.** The Framingham Eye Study II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* **1977**;106:33–41.
62. **Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ.** Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study 1. *Arch Ophthalmol* **1998**;116:583–587.
63. **Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK.** Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman Study. *Arch Ophthalmol* **1995**;113:301–308.

64. **Klein R, Klein BE, Linton KL.** Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study 19. *Ophthalmology* **1992**;99:933–943.
65. **Shuler RK, Schmidt S, Gallins P, Hauser MA, Scott WK, Caldwell J, Agarwal A, Hames JL, Pericak-Vance MA, Postel EA.** Phenotype analysis of patients with the risk variant LOC387715(A69S) in age-related macular degeneration. *AJ Ophthalmology* **2008**;145(2): 303-307.
66. **Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML.** Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol* **2007**; 297(16): 1793-1800.
67. **Patel N, Adewoyin T, Chong NV.** Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies. *Eye* **2008**;22(6): 768-776.
68. **Gorin MB, Breitner JCS, DE Jong Ptvm, Hageman GS, Klaver CCW, Kuehn MH, Seddon JM.** The genetics of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* **1999**;5: 29.
69. **Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD.** Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch. Ophthalmol* **1994**;112: 932-937.
70. **Silvestri G.** Age-related macular degeneration: Genetics and implications for detection and treatment. *Molecular Medicine Today* **1997**;3(2): 84-91.
71. **Ting A, LEE T, Macdonald IM.** Genetics of age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* **2009**;20(5): 369-376.
72. **Evans J, Wormald R.** Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *BJ Ophthalmology* **1996**;80(1): 9-14.
73. **Besnard S, Silvestre JS, Duriez M, Bakouche J, Lemaigredubreul Y, Mariani J, Levy BI, Tedgui A.** Increased ischemia-induced angiogenesis in the staggerer mouse, a mutant of the nuclear receptor Roralpha. *Circ Res* **2001**;7;89(12):1209–1215.
74. **Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV.** A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am. J. Ophthalmol* **2002**;134(3):411–431.
75. **Boukhtouche F, Mariani J, Tedgui A.** The "CholesteROR" protective pathway in the vascular system. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol* **2004**;24(4):637-643.
76. **Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE, Gorin MB.** Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum. Mol Genet.* **2005**;Genet.15;14(14):1991–2002.

77. **Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS.** A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**;102:7227-7232.
78. **Boukhtouche F, Vodjani G, Jarvis CI, Bakouche J, Staels B, Mallet J, Mariani J, Lemaigre-Dubreuil Y, Brugg B.** Human retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha1 overexpression protects neurones against oxidative stress-induced apoptosis. *J.Neurochem* **2006**;96:1778–1789.
79. **Zhu Y, Mcavoy S, Kuhn R, Smith DI.** RORA, a large common fragile site gene, is involved in cellular stress response. *Oncogene* **2006**;25:2901-2908.
80. **Lau P, Fitzsimmons RL, Raichur S, Wang SC, Lechtken A, Muscat GE.** The orphan nuclear receptor, RORalpha, regulates gene expression that controls lipid metabolism: staggerer (SG/SG) mice are resistant to diet-induced obesity. *J Biol. Chem.* **2008**;283:18411–18421.
81. **Jun G, Nicolaou M, Morrison MA, Buros J, Morgan DJ, Radeke MJ.** Influence of ROBO1 and RORA on risk of age-related macular degeneration reveals genetically distinct phenotypes in disease pathophysiology. *PLoS ONE* **2011**;6(10):e25775.
82. **Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M.** No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age related macular degeneration in Japanese. *Hum. Genet* **2006**;120: 139-143.
83. **Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G.** The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol* **2006**;51: 137-152.
84. **Nischler C, Oberkofter H, Ortnev C, Paikl D, Riha W, Lang N, Patsch, W, Egger SF.** Complement factorH Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* **2011**;89:344-349.
85. **Dietzel M, Farwick A, Hense HW.** Genetic and risk factors for exudative AMD. *Ophthalmology* **2010**;107:1103-1108.
86. **Brion M, Sanchez-Salorio M, Corton M, DE LA Fuente M, Pazos B, Othman M, Swaroop A, Abecasis G, Sobrino B, Carracedo A.** Genetic association study of age-related macular degeneration in the Spanish population. *Acta Ophthalmol* **2011**;89:12-22.
87. **Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C.** HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* **2006**;314: 989-992.
88. **Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D.** A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* **2006**;314:992-993.
89. **Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, Chen H, Kaminoh Y, Jorgensen A.** HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* **2007**;6:1122-1125.

90. **Leveiel N, Souied EH, Rihard F, Barbu V, Zourdan A.** PLEKHA1-LOC387715-HTRA1 polymorphisms and exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol. Vis.* **2007**;26;13:2153-2159.
91. **Sobrin L, Reynolds R, Yu Y, Fagerness J, Leveziel N, Bernstein PS.** Bruch's membrane aging decreases phagocytosis of outer segments by retinal pigment epithelium. differential susceptibility to the advanced subtypes of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol* **2007**;151(2):345-352.
92. **Cousins SW, Marin-Castano ME, Espinosa-Heidmann DG.** Female gender, estrogen loss and Sub-RPE deposit formation in aged mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**;44:1221-1229.
93. **Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, Glynn RJ, Rifai N, Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* **2007**;125:300–305.
94. **Wu KH, Tan AG, Rochtchina E, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P, Wang JJ.** Circulating inflammatory markers and hemostatic factors in age-related maculopathy: a population-based case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2007**;48:1983–1988.
95. **Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS.** Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* **2001**;15:390–395.
96. **Nitsch D, Douglas I, Smeeth L, Fletcher A.** Age-related macular degeneration and complement activation-related diseases: a population-based case-control study. *Ophthalmology* **2008**;115:1904-1910.
97. **Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N.** Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* **2004**;291:704–710.
98. **Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, Bressler SB, Holekamp NM, Marsh MJ, Redford M, Schwartz SD, Sternberg P Jr, Thomas MA, Wilson DJ;** Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology* **2004**;111:1967–1980.
99. **Montezuma, Sandra R, Sobrin, Lucia and Seddon, Johanna M.** Review of genetics in age-related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmology* **2007**;22:229-240.
100. **Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ.** Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* **2001**;119:1259–1265.
101. **Garron LK.** The ultrastructure of the retinal pigment epithelium with observations on the choriocapillaris and Bruch's membrane. *Trans am ophthalmol soc* **1963**;61:545-588.
102. **Hayreh SS.** Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol* **1975**;59:631-648.

103. **Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE.** In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed sweptsource optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2012**;53:2337-2348.
104. **Bill A, Sperber G, Ujji K.** Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol* **1983**;6:101-107.
105. **Kur J, Newman EA, Chan-Ling T.** Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* **2012**;31:377-406.
106. **Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, et al.** Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2011**;52: 399-410.
107. **Condren AB, Kumar A, Mettu P, et al.** Perivascular mural cells of the Mouse choroid demonstrate morphological diversity that is correlated to vasoregulatory function. *PLoS One* **2013**;8:e53386.
108. **Ambati J, Fowler BJ.** Mechanism of age-related macular degeneration. *Neuron* **2012**;75:26-39.
109. **Killingsworth MC.** Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **1995**;233:313-323.
110. **McLeod DS, Luttly GA.** High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1994**;35:3799-3811.
111. **Kwak N, Okamoto N, Wood JM, et al.** VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2000**;41:3158-3164.
112. **Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al.** 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 Vis Sci* **1996**;37:855-868.
113. **Thomas M, Mousa SS, Mousa SA.** Comparative effectiveness of aflibercept for treatment of patients with neovascular age related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* **2013**;7:495-501.
114. **Sparrow JR, Zhou J, Cai B.** DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**;44:2245-225.
115. **Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, et al.** Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **2010**;94:918-925.
116. **Ebrahimi KB, Handa JT.** Lipids, lipoproteins and age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **2011**;2011:80-85.

117. **Heurich M, Martinez-Barricarte R, Francis NJ, et al.** Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl acad Sci USA* **2011**;108:8761-8766.
118. **Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al.** Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* **2011**;108:235-248.
119. **Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, et al.** A2E a byproduct of the visual cycle. *Vision Res* **2003**;43:2983-2990.
120. **Zhou J, Jang YP, Kim SR, et al.** Complement activation by photooxidation product of A2E a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* **2006**;103:16182-16187.
121. **Suter M, Reme C, Grimm C, et al.** Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem* **2000**;275:39625-39630.
122. **Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B.** Age-Related Macular Degeneration. *American Academy of Ophthalmology*; **2006**;40:245-310.
123. **Pesce A, Santiago F, Gree WR.** Histopathology of age-related macular degeneration. In: Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**;40-43.
124. **Bandello F.** Age-related macular degeneration. *Ondagrafe-Artes Graficas* **2010**;200:145-167.
125. **Gass JDM.** Pathogenesis of disciform detachment of neuroepithelium 3. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **1967**;63:617-44.
126. **Caswell AG, Kohlen D, Bird AC.** Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol* **1985**; 69:397-403.
127. **Lewis ML.** Idiopathic serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* **1978**;96:620-624
128. **Macular Photocoagulation Study Group.** Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1997**;115:741-747.
129. **Yannuzzi LA, Wong DWK, Sforzolino BS, et al.** Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1999**;117:1503-10.

130. **Müftüoğlu G.** Eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “ *Güncel Tanı ve Tedavi*”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan **2008**;47–54.
131. **Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB; et al.** The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* **1989**;96:1526-34.
132. **Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al.** Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* **1994**;14:130-142.
133. **Kwun RC, Guyer DR.** Indocyanin green angiography. In:Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. Age-Related Macular Degeneration. **1999**;237-247.
134. **Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H.** Koroid Neovaskülarizasyonları ve Fotodinamik Tedavi.1. Baskı, İstanbul. **2006**;5–16.
135. **Karaçorlu SA.** Yaşa bağlı makula dejeneresansında floresein anjiyografi, indosiyanin yesili anjiyografi, optik koherens tomografi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**;2: 20–29.
136. **Snigh R, Jager RD, Alfaro DV, Puliafito C.** The use of optical coherence tomography in the diagnosis and assesment of AMD. In: Alfaro DV, Ligget PE, Mieler WF, QuirozMercado (H, Jager RD, Tano Y, Eds. Age-Related Macular Degeneration. Philadelphia, PA: Lippicott Williams & Wilkin **2006**;115:40–43.
137. **Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG.** Optical Coherence Tomography of ocular disease. *Science* **2004**;22:1178-81.
138. **Taylor EN, Fung TT, Curhan GC.** DASH- style diet associates with reduced risk for kidney Stones. *J Am Soc Nephrol* **2009**;20:2253-2259.
139. **Macular Photocoagulation Study Group:** Persistent and recurrent choroidal neovascularization after laser photocoagulationfor subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1994**;112: 489-499.
140. **Macular Photocoagulation Study Group:** Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* **1991 Aug**;109(8):1109-14.
141. **Macular Photocoagulation Study Group:** Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* **1994 Apr**;112(4):500-9.

142. **Macular Photocoagulation Study Group:** Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* **1991 Sep**;109(9):1220-31.
143. **Macular Photocoagulation Study Group:** Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch ophthalmol* **1994 Apr**;112(4):480-8.
144. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group:** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two year results of 2 randomized clinical trials –TAP report no.2. *Arch Ophthalmol* **2001**;119:198-207.
145. **Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group:** Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult but no classic neovascularization – VIP report no. 2. *Am J Ophthalmol* **2001**;131:541-560.
146. **Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M.** Photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration with verteporfin: results of a single treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* **1999**;117:1161-1173.
147. **Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M.** Photodynamic therapy of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration with verteporfin: results of treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* **1999**;117:1177-1187.
148. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group:** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes- TAP Report No. 3. *Arch Ophthalmol* **2002**;120:1443-1454.
149. **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.
150. **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.** MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2006**;355:1419-31.
151. **Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.** ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* **2009**;116:57-65.
152. **Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al.** CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2011**;364:1897-908.
153. **Chakravarthy U, Harding SP, Roger CA, et al.** Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: One-year finding from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* **2012**;119:1399-411.

154. **Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al.** Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* **2012**;119:1388-1398.
155. **Heier JS.** Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* **2014**;121:193-201.
156. **Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, MacCumber MW, Marsh MJ, Redford M, Sternberg P Jr, Thomas MA, Williams GA.** Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology* **2004**;111:1993–2006.
157. **Saito M, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T.** Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* **2017**;61:74-83.
158. **Heier JS, Brown DM, Chong V et al.** VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2012**;119:2537-2548.
159. **Hirakata T, Fujinami K, Watanabe K, Sasaki M, Noda T, Akiyama K.** One- year outcome of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration resistant to ranibizumab: rapid morphologic recovery and subsequent visual improvement. *Clin Ophthalmol* **2016**;10:969 -77.
160. **Ho VY, Steven Yeh, Timothy W 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**;156:23-28.
161. **Maringe E, Letesson E, Duncombe A 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 Ophthalmol* **2016**;39:255-60.
162. **Saito M, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T.** Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* **2017**;61:74-83.
163. **Nagai N, Suzuki M, Uchida A, Kurihara T, Kamoshita M, Minami S, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y.** Non- responsiveness to intravitreal aflibercept treatment in neovascular age- related macular degeneration: implications of serous pigment epithelial detachment. *Sci Rep* **2016**;11:290-96.
164. **Major JC Jr, Wykoff CC, Croft DE, Wang R, Mariani AF, Lehmann AE, Brown DM.** Aflibercept for pigment epithelial detachment for previously treated neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* **2015**;50:373-377.
165. **He L, Silva RA, Moshfeghi DM, Blumenkranz MS, Leng T.** Aflibercept for the treatment of retinal pigment epithelial detachments. *Retina* **2016**;36:492-8.

166. **Selen F, Demirel S, Batoğlu F, Ozmert E.** İntıvıtreal ranıbizumab enjeksiyonu uygulanan diabetik maküla ödemli olgularda görme keskinliğini etkileyen faktörler. *Retina* **2013**;21:269-273.
167. **Maria- Andreea Gamulescu, Georgios Panagakıs, Carmen Theek, Horst Helbig.** Predictive factors in OCT analysis for visual outcome in exudative AMD. *J Ophthalmol* **2012**;31:435-467.
168. **Line K, Pernille KT, Torben LS, Inger CM.** Cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* **2016 Dec**;94:755-760.
169. **Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montero-Hernandez J, Navarro-Palop C.** Treat-and-extend approach with aflibercept: Effects on different subtypes of age-related choroidal neovascularisation. *Arch Soc Esp Ophthalmol* **2016 Nov**;95:11-17.
170. **Belviranlı S, Zengin N, Şatırtav G.** Yaşa bağlı maküler dejenerasyonun farklı subtiplerinde subfoveal koroid kalınlığının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri* **2016**;11:7-8.
171. **Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Lida T.** Subfoveal choroidal thickness during aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration: Twelve-Month Results. *Ophthalmology* **2016**;123:617-24.
172. **Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Kikushima W, Kume A, Iijima H.** Choroidal thickness as a prognostic factor of photodynamic therapy with aflibercept or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* **2016**;120:15-19.
173. **Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Lida T.** Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **2015**;159:627-33.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayna SARIYEVA İSMAYILOV
Doğum Tarihi ve yeri : 14-06-1987 GÜRCİSTAN/ BOLNİSİ
Medeni Durumu : Evli
Adres : Toros mah. 78059 sok. A. Metin Sevtekin Apt.kat 3, d3,
Çukurova / ADANA
Telefon : 0 (506) 171 1917
E- posta : sariyevaayna@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Oftalmoloji Derneği
Yabancı Dil : İngilizce