



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL  
RANİBİZUMAB TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Didem DİLSİZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN

KAHRAMANMARAŞ

2013

T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ BÖLÜMÜ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL  
RANİBİZUMAB TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ

Dr. Didem DİLSİZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN

KAHRAMANMARAŞ

2013

**K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Didem DİLSİZOĞLU tarafından hazırlanan “Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Tedavisi Sonuçlarımız” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN

Danışman

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, Tıpta Uzmanlık Tezi olarak.../.../2013 tarihinde kabul edilmiştir.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Murat ÖZDEMİR

Üye: Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2013

**DEKAN**

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Murat ÖZDEMİR, Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Murat ASLANKURT ve cerrahi becerilerimin gelişimi konusunda emeğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Adnan AKSOY' a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN' a, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Didem DİLSİZOĞLU

Mayıs 2013

## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>TEZ ONAY SAYFASI</b> .....	
<b>ÖNSÖZ</b> .....	I
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	II
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	IV
<b>ÖZET</b> .....	V
<b>ABSTRACT</b> .....	IV
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Maküla Anatomisi.....	2
2.2. YBMD Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.3. YBMD Patogenez .....	5
2.4. YBMD Klinik.....	6
2.4.1. Non-neovasküler YBMD .....	6
2.4.2. Neovasküler YBMD.....	8
2.4.2.1. Klasik KNV .....	11
2.4.2.2. Gizli (Occult) KNV.....	11
2.4.2.3. Fibrovasküler PED.....	11
2.4.3. KNV bulunan bir gözde gelişebilecek komplikasyonlar.....	11
2.5. YBMD’da Tanı ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.5.1. Floresein Anjiyografi.....	13
2.5.1.1. Klasik KNVM .....	13
2.5.1.2. Gizli KNVM .....	14
2.5.2.3. Fibrovasküler PED .....	14
2.5.1.4. Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans.....	15
2.5.1.5. PED .....	17
2.5.1.6. Diskiform skar .....	18
2.5.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA).....	19
2.5.3. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	20
2.6. Neovasküler YBMD Tedavi Yöntemleri.....	21
2.6.1. Geleneksel Lazer Fotokoagülasyonu .....	21
2.6.2. Fotodinamik Tedavi (FDT) .....	21

2.6.3. Makula Translokasyonu.....	22
2.6.4. Transpupiller Termoterapi (TTT) .....	22
2.6.5. Radyasyon Tedavisi.....	23
2.6.6. Pnömotik Yer Değiştirme.....	23
2.6.7. Submakuler Cerrahi.....	23
2.6.8. Antianjiogenetik Tedavi.....	23
2.6.9. Anti-VEGF Tedavi.....	24
2.6.9.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen; Eyetech/Pfizer).....	25
2.6.9.2. Ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis) .....	25
2.6.9.3. Bevacizumab (Avastin, Genetech) .....	27
2.5.9.4. Aflibercept (VEGF-Trap-Eye) .....	27
2.6.10. Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri.....	28
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>8.ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>9. TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>10. GRAFİKLER DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>11. EKLER.....</b>	

## KISALTMALAR DİZİNİ

YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
RPE	: Retina pigment epiteli
KNV	: Koroid neovaskülarizasyon
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
İSYA	: İndosiyanın yeşili anjiyografi
FAZ	: Foveal avasküler zon
PED	: Pigment epitel dekolmanı
KNVM	: Koroid neovasküler membran
İSYA	: İndosiyanın yeşili anjiyografi
OKT	: Optik kohorens tomografi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
TTT	: Transpupiller termoterapi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
u-PA	: ürokinaz tip plazminojen aktivatörü
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
DEİGK	: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği
MPS	: Maküla Fotokoagulasyon Çalışması
FDT	: Fotodinamik tedavi
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
İVE	: İntravitreal enjeksiyon
İVR	: İntravitreal ranibizumab
EGLÇ	: En geniş lineer çap
GK	: Görme keskinliği
µm	: Mikronmetre

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA İNTRAVİTREAL  
RANİBİZUMAB TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Mayıs 2013**

**ÖZET**

**Amaç:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu (YBMD) olgularda intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin lezyon çapı ve görme fonksiyonları üzerine etkinliğini araştırmak.

**Gereç-Yöntem:** Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında kliniğimizde yaş tip YBMD tanısı alan 59 hastanın 71 gözü geriye dönük olarak incelendi. Olgulara ait düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK), biyomikroskopik muayene, göz içi basınç ölçümü ve fundus muayene bulguları kaydedildi. İVR tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrasında fundus floresein anjiyografi (FFA) bulgularına göre koroid neovaskülarizasyon (KNV) en geniş lezyon çapı (EGLÇ) ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Olgular ortalama  $14\pm 5$  ay takip edildi. Tedavi öncesi DEİGK snellen eşeline göre  $0,13\pm 0,09$ . İVR tedavisi sonrası DEİGK  $0,22\pm 0,16$  bulundu. İVR sonrası DEİG artışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). EGLÇ tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla  $4,04\pm 1,17$   $\mu\text{m}$  ve  $3,62\pm 1,28$   $\mu\text{m}$  bulundu. Tedavi sonrası lezyon çapında azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Görme keskinliği ve lezyon çapının cinsiyet, sağ-sol göz, geçirilmiş katarakt cerrahisi, KNV lokalizasyon ve tipi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen yaş ile aralarında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda yaş tip YBMD'nin İVR tedavisi ile DEİGK'de artış ve EGLÇ'de azalma sağlandı ve takiplerde ciddi komplikasyon görülmedi. İVR'nin tedavide etkili ve güvenli olduğu ortaya konuldu. Cinsiyet, sağ-sol göz, geçirilmiş katarakt cerrahisi, KNV lokalizasyon ve tipi İVR tedavisi etkinliğinde belirleyici faktörler olmadığı bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ranibizumab, görme keskinliği, koroid neovaskülarizasyon, en geniş lezyon çapı

**Danışman:** Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN



**THE RESULTS OF İNTRAVİTREL RANİBİZUMAB TREATMENT OF  
AGE RELETED MACULAR DEGENERATION**

**(Specialization Thesis)**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDİCİNE**

**May 2013**

**ABSTRACT**

**Purpose:** To evaluate the efficacy of intravitreal administration of ranibizumab (İVR) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD) and to investigate the effects of lesion size on visual outcome.

**Method:** Retrospective study involving 71 eyes of 60 patients with exudative AMD who admitted to our clinic between June 2010 and March 2012. Best-corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic examination, intraocular pressure and fundus examinations were noted. Before and after treatment according to fundus fluorescein angiography (FFA), widest lesion diameter (WLD) of choroidal neovascularization (CNV) and BCVA were compared statistically to evaluate the efficacy of İVR.

**Results:** The mean follow-up period was 14±5 months. Before treatment, Snellen BCVA was 0.13±0.09. After İVR BCVA was found 0.22±0.16. There was an statistically significant increase in BCVA with treatment (p<0.05). Before treatment, WLD was found 4.04(±1.17) µm. and 3.62(±1.28) µm before and after treatment respectively. After İVR treatment there was an statistically significant decrease in WLD (p<0.05). There was no statistically significant relationship between gender, right-left eye, previous catarat surgery, CNV localization and type of CNV but there was an statistically significant relationship between age (p<0.05).

**Conclusion:** İn our study treatment of wet AMD, increasing BCVA and decreasing WLD was provided and there was no serious follow-up complication. İVR was made out to be an effective and safe treatment. We found that gender, right-left eye, previous catarat surgery, CNV localization and type are not determining factors in the effectiveness of İVR treatment.

**Keywords:** Age-related macular degeneration, ranibizumab, visual acuity, choroidal neovascularization, widest lesion diameter.

**Advisor:** Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN

## 1. GİRİŞ

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş üstündeki kişilerde, makula bölgesinde görülen, retina pigment epitelini (RPE), Bruch membranı ve koryokapiller ağda dejenerasyon ile karakterize merkezi görmeyi etkileyen bir hastalıktır (1). Dünyada katarakt ve glokomdan sonra en fazla görme kaybına neden olan göz hastalığıdır (2). Sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 65-74 yaş arasındaki oranı % 10 iken, bu oran 75 yaş üzerinde % 25 olarak saptanmıştır (3). YBMD prevalansı %1,2-%1,7 olarak bildirilmiştir (4-6). On beş yıllık süre içerisinde hastalık prevalansının ikiye katlanacağı öngörülmektedir (7).

YBMD kuru ve yaş tip olarak iki şekilde görülmektedir. Neovasküler YBMD tüm olguların ancak %10'unu oluşturmakla birlikte YBMD ile ilişkili legal körlüklerin %80'inden sorumludur (8).

Kuru tip YBMD, retina pigment epitelinde (RPE) atrofi, hipoperpigmentasyon şeklinde görülen druzenle karakterizedir. Yaş tip YBMD koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanan retina altında yeni damar oluşumları ile karakterizedir (9-11). KNV tedavisinde tamamen iyileşme sağlayan bir yöntem olmamakla birlikte bu amaçla lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, antiangiogenik ilaç tedavisi, cerrahi müdahale ve kombine tedaviler uygulanmaktadır (8, 12-14).

YBMD'ye sekonder olarak gelişen KNV oluşumunun direkt olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) seviyesi ile ilgili olduğunun gösterilmesi ve hayvan deneylerinde bu maddeler ile KNV oluşturulabilmesi, eksudatif YBMD tedavisinde anti-VEGF kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. KNV'nin patogenezinde rol oynayan angiogenezisten primer olarak sorumlu olan VEGF'in VEGF-A olduğu gösterilmiştir (15).

Neovasküler YBMD'in tedavisinde üç farklı Anti-VEGF ajanı beş yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Bu ajanlar, pegaptanib (Macugen; Eyetech Inc, Palm Beach Gardens, FL, introduced in 2004), bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA/Roche, Basel, Switzerland, first used off-label in 2005) ve ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, CA/Roche, Basel, Switzerland, introduced in 2006). Pegaptanib'in ülkemizdeki ticari preparatı satıştan kaldırıldığından yaygın olarak artık tedavide kullanılmamaktadır. Bunların dışında yeni bir ajan olan

aflibercept 18 Kasım 2011 tarihinde Amerika Birleşik Devletlerinde Gıda ve İlaç İdaresi tarafından yaş tip YBMD tedavisi için onay almıştır. Pegaptanib yaş tip YBMD patogeneğinde rol alan ajanlardan bir tanesi olan VEGF 165 proteinine bağlanarak etki eder. Oysa bevacizumab tüm VEGF alt tiplerini inhibe etme yeteneğine sahip potent bir ajandır. Ancak bu ilacın en önemli dezavantajı off label olması ve intravitreal uygulamaya özel preparatının mevcut olmamasıdır. Bevacizumab, kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılmak amacıyla üretilen 400 veya 800 mg flakonlardan 1,25 veya 2,5 mg dozlarında enjektöre alınarak uygulanmaktadır. Ranibizumab tüm VEGF alt tipleri üzerinde etkili aynı antikorun Fab parçasını içeren, affinitesi arttırılmış, intravitreal enjeksiyon için hazırlanmış ve resmi ruhsatlı bir ajandır (16).

Çalışmamızda neovasküler KNV gelişen YBMD'nin tedavisinde intravitreal ranibizumab kullanımının lezyon çapı ve görme fonksiyonları üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

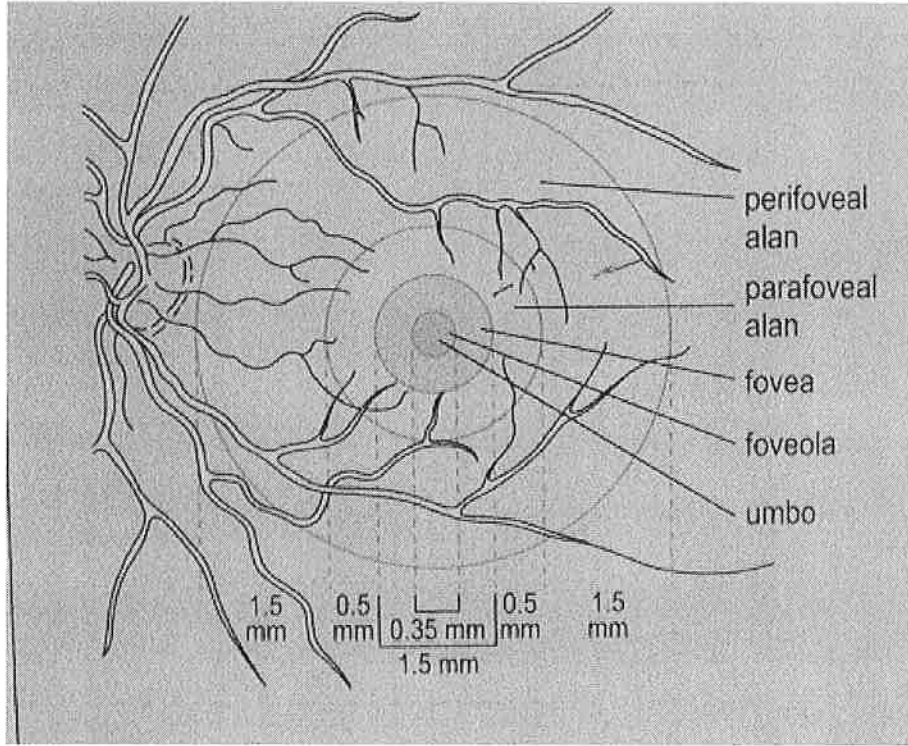
### **2.1. Maküla Anatomisi**

Üst ve alt temporal damar arkları ile sınırlanan maküla yaklaşık 5 mm çapındadır. Klinikte arka kutup olarak tanımlanır. Maküla terimi (Macula lutea=sarı nokta) sarı ksantofilik pigmentin arka kutupta depolanması nedeniyle verilmiştir. İki veya daha fazla gangliyon hücre tabakası içerir. Merkezi optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm altında yer alır. Fovea maküla merkezinde 1,5 mm çapında ve yaklaşık optik disk büyüklüğüdür. Foveanın iç yüzeyi iç retina tabakalarının incelmeye bağlı olarak konkavdır. Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabaka da kaybolur. Foveada ortalama retina kalınlığı komşu retinanın kabaca yarısı kadar olan yaklaşık 0.25 mm'dir. Fovea kenarında ise kalınlık en fazladır (yaklaşık 0.55mm) (17)

Foveola yaklaşık 0.35 mm çapındadır. Yalnızca farklılaşmış ve uzamış konilerden oluşur. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülen foveolar reflektir. Burası retinanın en ince yeridir (0.13mm). Foveal avasküler zon fovea içerisinde ve yaklaşık 0,5-0,6 mm çapındadır (17).

Parafoveal retina yaklaşık 0,5 mm genişliğindedir ve foveayı çevreler. Burada iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası oldukça kalındır (17).

Perifoveal retina 1,5 mm genişliğindedir. Parafoveadan makülanın dış sınırına kadar uzanır. Burada ganglion hücreleri periferik retinada olduğu gibi tek bir hücre tabakasına iner (17) (Şekil 1).



Şekil 1. Maküla Anatomisi

## 2.2. YBMD Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

YBMD, iskemi oluşumuna ve neovaskülarizasyon gelişimine göre, non-neovasküler (kuru) ve neovasküler (yaş) tip olarak iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Bunlardan en sık görüleni %80 oranında non-neovasküler tip olup en ciddi formu jeografik atrofidir. Ancak bu hastalıkla ilişkili ciddi görme kayıplarının %80'inden neovasküler tip sorumludur. Hastalığın görülmesi beşinci dekatta başlar, yaş ilerledikçe artarak dokuzuncu dekattan sonra insanların üçte birinden fazlası etkilenir. Görme kaybının başlangıcı ortalama 75 yaş civarındadır (18).

YBMD sıklığı farklı populasyonlarda farklı tanımlamalar kullanarak rapor edilmiştir. Beaver Dam çalışmasında YBMD prevalansı % 1. 7 olarak belirtilirken, bu oran Rotterdam çalışmasında % 1. 2, Blue Mountain çalışmasında % 1. 4 olarak bildirilmiştir. Tüm çalışmaların ortak yanı YBMD prevalansının yaşla birlikte artış göstermesidir. Bu üç çalışma grubu ortak yöntem olarak stereoskopik çekilen maküla

fotoğraflarını temel almışlar ve lezyonu Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System ile evrelendirmişlerdir (18, 19)

YBMD'de bilinen en kuvvetli risk faktörü yaştır ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kopenag göz kliniği tarafından yapılan çalışmada YBMD prevalansı 60-64 yaş arasında % 2,3, 65-69 yaş arasında % 5,9, 70-74 yaş arasında % 12,1, 75-80 yaş arasında % 27,3'tür. Bir diğer risk faktörü, YBMD bazı ırklarda daha yaygın görülmesidir. Baltimore Eye Study", "Barbados Eye Study" ve "Macular Photocoagulation Coagulation Study" gruplarında beyaz ırkta ileri YBMD'nin siyah ırka göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (20-22). Neovasküler YBMD'nin siyah ırkta daha nadir görülmesi; melaninin olası serbest radikal temizleme etkisine veya pigment epiteli, Bruch membranı, koroid ve dış retinayı koroid neovaskülarizasyonunu kolaylaştıran etmenlere karşı koruyucu etkisine bağlanmaktadır (23). Bazı toplumlarda coğrafik atrofi daha sık görülürken, bazı toplumlarda neovasküler YBMD daha sık görülmektedir. Ancak bu değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir (24).

YBMD' nin cinsiyet ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda cinsiyetler arasında belirli bir fark görülmemiştir. Fakat Framingham Göz Çalışması beyaz ırk kadınlarında erkeklere oranla orta-ağır YBMD sıklığının hafif fazla olduğunu göstermiştir (25). Ailesel yatkınlığın YBMD gelişiminde önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir. Özellikle ikiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığın YBMD gelişiminde önemli bir riski faktörü olduğu görülmüştür (26).

Sosyoekonomik durum ile YBMD arasındaki birliktelik incelendiğinde, NHANES 1'e göre eğitim seviyesi artıka YBMD prevalansı azalırken (27), Beaver Dam çalışmasına göre ise fark bulunamamıştır (28).

Sigara kullanımı YBMD gelişme riskini arttıran, önlenilebilir bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanımına bağı serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstürüksiyona bağı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağı RPE sayısında azalma ve RPE detoksikasyon mekanizmasında bozulmaya sekonder YBMD riskinin arttığı düşünölmektedir (4, 28, 29).

Alkol kullanımı ile YBMD gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken (30), farklı çalışmalarda aralarında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (31).

Sistemik hipertansiyon varlığı, dislipidemi YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir (32). Diyabetik hastaların fizyopatolojik sürecinde, Bruch membranının kalınlığının artıp, koryokapillaris lümeninin daralması gösterilmesine karşın epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin YBMD riskini arttırmadığı belirtilmiştir (33).

Katarakt cerrahisinin YBMD oluşma riskini arttırdığı, katarakt cerrahisi öyküsünün özellikle yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (14). Beaver Dam çalışmasında, erkeklerde vücut kitle indeksinin fazla olması sonucu YBMD sıklığını artırdığı sonucu çıkmıştır (28). Serum karotenoid seviyesi (lutein ve zeaksantin) yüksek olanlarda neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır (34). Melaninin antioksidan ve belki de antianjiyojenik etkilerinin olması nedeniyle gözde yüksek seviyelerde melanin bulunması ışık nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu olabilir. İris renginin YBMD oluşma riskiyle olan ilişkisi tartışmalıdır (35, 36).

### **2.3. YBMD Patogenezi**

YBMD ve KNV'nin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte farklı teorilerle açıklanmıştır. Bu teorilerden biri, yaşlanmış RPE hücrelerinin anormal enzimatik aktivitesinin metabolik yan ürünlerin birikimine neden olduğunu varsaymaktadır. RPE hücrelerinin şişmesi, normal hücresel metabolizmalarını bozarak, ekstraselüler salgılama yapmalarına neden olur. Buna ek olarak, RPE'nin muhtemelen dış segment döngüsüyle ilişkili hücresel artıkları işleyememesi sonucu Bruch membranında lipid birikimi gelişir. Oluşan hidrofobik bariyer, sıvının retinadan koroide geçişini engelleyerek RPE dekolmanı gelişimine neden olur. Bruch membranındaki yırtıkların koryokapillaristen gelişen KNV'den sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri, bazal laminer depozitlerin ve bazal lineer depozitlerin, RPE'nin hücre plazma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir. Yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur ve lipid içeriğinde artış görülmektedir (37).

Daha yeni olan bir teori koroid dolaşımındaki hemodinamik değişikliğin önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğunu desteklemektedir. Oküler damar ağındaki aterosklerotik değişiklikler, artmış oküler rijidite ve azalmış damarsal esnekliğe neden olur. Sonuçta artan postkapiller direnç hidrostatik basınç artışına yol açar, bu da kendisini bazal depozitler ve druzen olarak gösteren ekstraselüler lipid eksudasyonuna neden olur. Eş zamanlı gelişen elastin ve kollajen dejenerasyonu Bruch membranında kalsifikasyon ve parçalanmaya neden olur. Göreceli koroid iskemisinin tetiklediği bir anjiyogenetik uyarı VEGF düzeylerinde artışa neden olur. Bu döngü sonuç olarak kalsifiye, parçalanmış Bruch membranı boyunca koryokapillaristen yeni damar oluşumunu başlatır. Bu teoriyi destekleyen bir bulgu da, YBMD'li hastaların doppler görüntüleme sonuçları aynı yaştaki sağlıklı bireylerin sonuçlarıyla karşılaştırıldığında YBMD'li hastaların koroid damarlanmasında gölgelenmenin saptanmasıdır (18).

Depolanma mekanizmasından bağımsız olarak, druzen eğer yumuşak veya sınırları belirsizse (63 mikrondan büyük) genel olarak YBMD için öncü lezyon olarak kabul edilir. Küçük druzen (63 mikrondan küçük) çok sıktır, genel popülasyonda 30 yaşın üstünde %80 en az bir tane bulunur. Druzen sayısı ve yoğunluğu yaşla artar. 70 yaşından sonra tüm bireylerin %26'sında büyük veya yumuşak druzen ve %17'sinde bitişik druzen vardır (18).

## **2.4. YBMD Klinik**

YBMD'den etkilenen kişiler tipik olarak tek ya da her iki gözlerinde görme bulanıklığı veya metamorfopsi tarif ederler, ancak asemptomatik de olabilirler. Azalmış okuma kabiliyeti, özellikle loş ışıkta ve karanlığa adaptasyonda zorluk diğer ortak yakınmaları oluşturur. Başlangıç subakuttur, istisnai olarak neovasküler YBMD'de bazı olgularda ani görme kaybı bildirilmiştir. Neovasküler YBMD tipik olarak, non-neovasküler grupla kıyaslandığında görme kaybında daha hızlı bir ilerleme gösterir (18).

### **2.4.1. Non-neovasküler YBMD**

Non-neovasküler tip (kuru tip) YBMD'de görülen temel lezyonlar, druzen, RPE değişikliği, RPE'nin coğrafik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyonudur. Kuru tip YBMD'nin %90'ından sorumlu iken ancak hastaların %10'da aşikâr görme azalması meydana gelir. Kuru tip YBMD'de görme azalması yıllar içinde yavaş yavaş

gelişmesine karşın, kuru tip zamanla eksüdatif tipe dönüşebilir ve ani görme azalması oluşabilir (38).

Normal olarak yaşlanan bir fundusta foveal avasküler zonun (FAZ) genişlemesi, iç retina tabakalarında hücre kaybına ve fovea reflexinde kaybolmaya neden olur. İleri yaşlılarda birkaç küçük druzen her zaman mevcut olabilir. Retina pigmentasyonunun düzensizleşmesiyle gelişen ince granularite tigroid bir görünüm oluşturur (39).

Fotoreseptör dış segmentlerinin artık ürünleri olan lipofuscin ile dolu RPE hücreleri yaşla birlikte komşu hücreler tarafından fagositoz edilir. Fundus başlangıçta normal görünür, ancak yaşla birlikte dökülen hücrelerin sayısı artar ve küçük pigment kümeleri veya küçük çizgilerin oluşturduğu mikroretiküler bir görünüm ortaya çıkar (39).

Bir gözde druzen yok ise veya sadece birkaç küçük druzen (63 mikrondan küçük) mevcut ise bu gözde YBMD'nin bulunmadığı kabul edilir. Eğer birkaç (20 den az) orta büyüklükte (63-124 mikron) druzen veya pigment değişiklikleri mevcut ise erken evre YBMD olarak değerlendirilir. Orta seviyede YBMD en azından bir büyük druzen (125 mikron) veya çok sayıda orta büyüklükte druzen bulunması (sınırları belirsiz ve yumuşaksa yaklaşık 20, sınırları keskin ve sertse yaklaşık 65) veya coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaşmamasıdır. İleri evre kuru tip YBMD ise coğrafik atrofinin fovea merkezine ulaşması olarak kabul edilir (39).

### **Druzen**

Druzen, RPE ve "Bruch" membranı arasında biriken yuvarlak şekilli hiyalinize görünümlü PAS (+) boyanabilen ekstraselüler materyal depozitlere denir (40, 41). Klinik görünümüne göre sert, yumuşak veya granüler, diffüz veya konflüent olmak üzere 3 alt grubu mevcuttur (41).

### **Sert druzen**

Sert druzen, 63 mikrondan küçük lezyonlar olup yaş ve YBMD ile ilişkisi yoktur. RPE ile "Bruch" membranı arasında PAS (+) boyanan hiyalin içerikli materyaldir. YBMD'de görülme sıklığı % 6,2'dir ve ileri YBMD oluşturma riski düşüktür (40, 41).



### **Yumuşak druzen**

Yumuşak druzen, sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli, çapları 63 mikrondan büyük depozitlerdir. Foveal alanda yerleşirler ve YBMD'de görülme sıklıkları % 28'dir. Yumuşak druzenin oluşması, "Bruch" membranının iç tabakasının kalınlaşmasına ve RPE nin ayrılmasına yol açar. Oluşan hidrofobik boşluk KNV için potansiyel bir yerdir (40, 41).

### **Konflüent druzen**

Konflüent druzen, birden fazla yumuşak druzenin birleşmesiyle oluşur. Yumuşak druzenlerin birleşmesi, kliniğin druzenden seröz dekolmana veya yaş tipe doğru ilerlediğini gösterir. Küçük veya sert druzen YBMD ilerlemesinde risk oluşturmaz. Orta büyüklükteki druzen, YBMD nin ilerlemesi ile ilişkilidir ve görme kaybı potansiyeli vardır. Büyük ve yumuşak druzen, YBMD nin ilerlemesinde en yüksek riski oluşturur (40, 41).

### **Coğrafik atrofi**

Kuru tip YBMD'nin en ciddi formu ve son evresi coğrafik atrofidir (42). RPE değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve atrofi) ve fotoreseptör atrofisi meydana gelir (40, 41). En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yola açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır (43).

#### **2.4.2. Neovasküler YBMD**

Neovasküler YBMD'nin temel göstergesi maküla bölgesi altında koryokapillaristen gelişen KNV dir. Potansiyel klinik sonuçları şunlardır:

Subretinal sıvı

Maküla ödemi

Retinal, subretinal veya sub-RPE kanama

Retinal veya subretinal lipid eksudasyonu

Plak benzeri membran veya gri veya sarı-yeşil, sınırları belirgin renk değişiklikleri

Pigment epitel dekolmanı (PED)

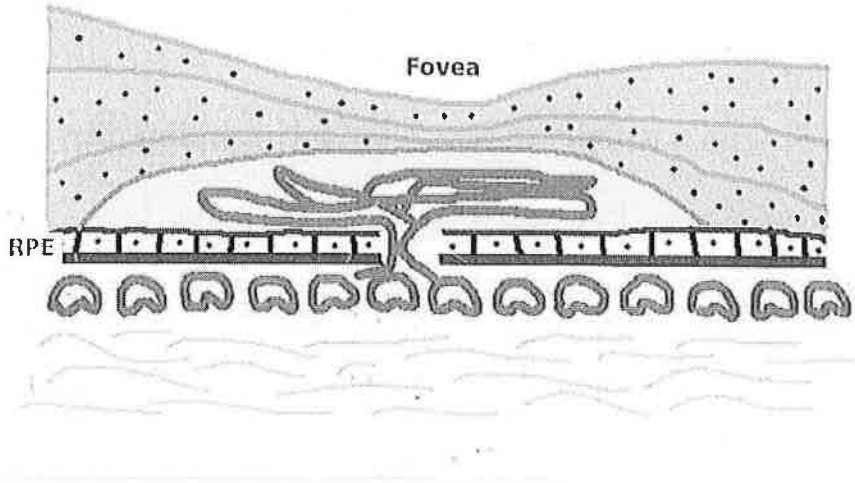
RPE yırtığı

Subretinal fibrozis veya diskiform skar (18).

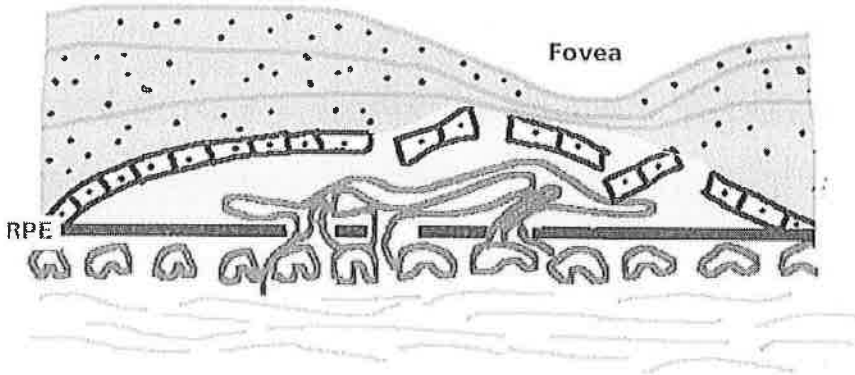
Neovasküler YBMD'nin eşlik eden özellikleri arasında; Druzen, RPE atrofisi ve fokal pigmentasyon yer alır ve bunlar tipik olarak KNV bulunan gözün yanı sıra diğer gözde de olabilirler. Bununla birlikte YBMD'ye sekonder gelişen KNV, hiçbir prekürsör lezyon olmadan da gelişebilir. Eğer bu bulgular yoksa diğer muhtemel KNV nedenleri de irdelenmelidir (18).

Yeni damarların gelişmesi Bruch membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranında yaşla ilişkili yarılmalar ve inflamatuvar olaylara bağlanmaktadır. VEGF de dahil olmak üzere birçok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir. Anjiojenetik ve antianjiojenetik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır. KNV'ye ait besleyici damar Bruch membranını geçtiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Neovasküler lezyonların tamiri bağ dokusu ve RPE proliferasyonu ile olmakta ve sonuçta fibrotik ve kısmen vaskülarize bir skar dokusu ile üzerindeki nörosensoryel retinanın dejenerasyonu gelişmektedir. Bu KNV-skar kompleksi çeşitli klinik ve anjiyografik görünümlere sahiptir (44).

KNV pigment epiteli altında ise tip 1, subretinal alanda ise tip 2 olarak değerlendirilir. Tip 1 KNV klinik olarak gri-yeşil hafif eleve lezyon olarak görülür. Tip 2 KNV ise subretinal kabarıklık ve pigmente plak şeklinde görülebilir (45).



Şekil 2. Tip 1 KNV



Şekil 3. Tip 2 KNV

YBMD'de pek çok membran oftalmoskopik olarak ayırt edilemeyebilir. Tanıda floresein anjiyografi (FFA) ve indocyanine yeşili anjiyografi (İSYA)'nin yeri tartışmalıdır. FFA, YBMD'de altın standarttır. KNV'nin lokalizasyonunu ve tipini tayin etmek için gereklidir (45).

Bir gözde KNV varsa diğerinde 5 yıl içinde KNV gelişme riski % 40'tan fazladır. Bilateral KNV'si olan hastaların 5 yıl içinde tam körlük oranı % 50 iken, unilateral KNV'de bu oran % 12'dir (46).

#### **2.4.2.1 Klasik KNV**

Anjiografinin erken dönemlerde başlayıp geç döneme kadar artan yoğunlukta floresan gösteren, dantelimsi paternde boyanan lezyonlardır. Retina damarları henüz boyanmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlarlar. Yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan floresan boyayı sızdırırlar. Boya subretinal mesafeye ve KNV çevresine 1-2 dakikada sızar. Eğer fibroz doku varsa boyanarak geç hiperfloresansa sebep olur (45). Klasik KNV anjiografide FAZ merkezine uzaklığıyla da klasifiye edilir.

Extrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha uzak yerleşim gösterir.

Subfoveal KNV: FAZ merkezine yerleşmişse, bu durumda lezyon ya direkt olarak merkezde başlamıştır veya extrafoveal alanlardan başlayarak subfoveal mesafeye yayılmıştır. KNV'lerin yaklaşık %70'i bir yıl içerisinde foveaya yayılma eğilimindedir.

Juxtafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakın ancak merkezi işgal etmemiş lezyonlardır (45).

#### **2.4.2.2. Gizli (Occult) KNV**

Hudutlar kesin belirli olmayan lezyonlardır. Başlangıçta az floresan gösterirler ancak anjiografinin ileri dönemlerinde diffuz veya multifokal göllenme şeklinde artmış hiperfloresans gösterirler. Erken fazda geç fazdaki sıkıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görülmez (45).

#### **2.4.2.3. Fibrovasküler PED**

Bu durum PED ve KNV'nin kombinasyonudur. KNV'ye ait floresans PED'e ait floresansdan daha belirgindir (Hot spot). Floresan boyanın verilmesinden sonra granüler tarzda belirir ve giderek artar ancak hiçbir zaman klasik KNV nin parlaklığına ulaşamaz (45).

#### **2.4.3. KNV bulunan bir gözde gelişebilecek komplikasyonlar**

Hemorajik PED, kan damarlarından birinin rüptürü nedeniyle meydana gelir. Başlangıçta ortamdaki kan subretinal mesafeye sınırlı kalmış olup neredeyse siyah diyebileceğimiz hayli koyu kırmızı renk taşıyan, zeminden yükselmiş bir kabarıklık şeklinde görülür. FFA'da içinde hemorajiye tekabül eden bir hipofloresans alanının yer aldığı RPE dekolmanına denk gelen hiperfloresansı gösterir (47).

Hemorajik sensoryel dekolman, ortamdaki kanın subretinal mesafeye doğru ilerlemesini sürdürürken geçen 1-2 hafta zarfında gelişir. Hemoraji bu evrede kırmızı bir renge bürünür. FFA'da arka plandaki koroidal floresansın blokajına bağlı hipofloresans görülürken, üstte yer alan retina damarları net bir şekilde izlenebilmektedir (47).

Vitreus hemorajisi, nadiren de olsa kanın nörosensoryel retina üzerinden vitreus kavitesine yürümesi halinde ortaya çıkabilir (47).

Subretinal (diskiform) nedbenleme, kanın yavaş yavaş organize olduğu ve ek olarak koroidden gelişen yeni damarların içe yürüdüğü bir hemorajik epizodu takip eder. Bazı gözlerde, koroidal ve retinal sirkülasyonlar arasında anastomoz kanalları gelişir. Netice olarak, foveada fibröz yapıda bir diskiform skar gelişimi santral görmenin kalıcı olarak kaybına sebep olur (47).

Masif eksüdasyon, diskiform skarlı bazı gözlerde koroidal neovaskülarizasyondan kronik sızıntı neticesinde hem intraretinal hem de subretinal olarak gelişebilmektedir. Eksüdatif retina dekolmanı, çok miktarda sızıntının bulunduğu bazı gözlerde gelişebilir. Subretinal sıvı makülanın ötesine yayılabilir ve sadece santral değil periferik görme de kaybolur (47).

## **2.5. YBMD' da Tanı ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

50 yaş üzerindeki kişilerde geografik atrofi, PED veya KNV olduğunda, YBMD'ye bağlı görme kaybı tespit edilebilir. Druzen, RPE hiperpigmentasyonu ve RPE depigmentasyonu gibi diğer bulguların bulunması tanıyı desteklese de tek başlarına varlıkları görme kaybıyla birliktelik göstermeyebilir. YBMD tanısı koymak için genellikle klinik muayene yeterlidir. Gizli makular anormallikler, özellikle subretinal sıvı, kontakt lens kullanılarak yapılan stereoskopik slit-lamp biyomikroskopik değerlendirmeyle çok iyi tespit edilir (18).

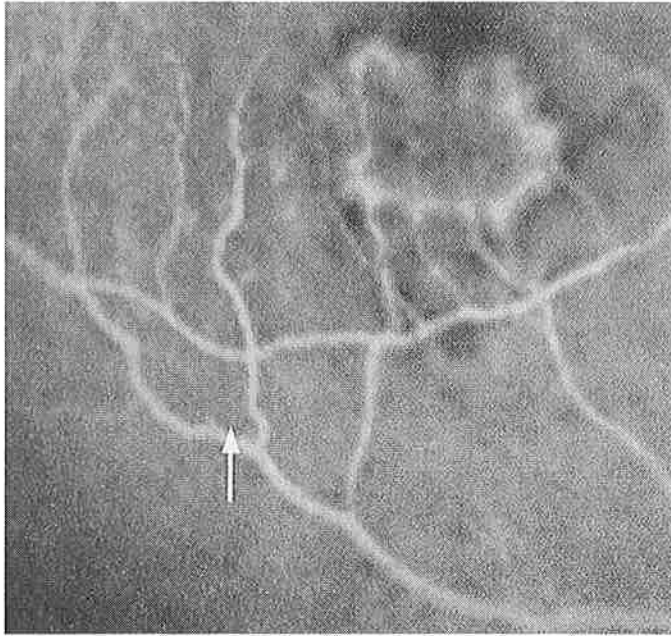
Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısında en önemli basamak hastanın semptomları ve oftalmoskopik muayene bulgularıdır. Metamorfopsi, santral veya parasantral skotom, ani, nonspesifik merkezi görme azalması semptomlarından herhangi biri mevcut olan hastalarda YBMD'den şüphelenilmelidir (48-50). YBMD için en spesifik semptom metamorfopsidir, bu da Amsler grid testi ile tespit edilebilir (51).

### 2.5.1. Floresein Anjiografi

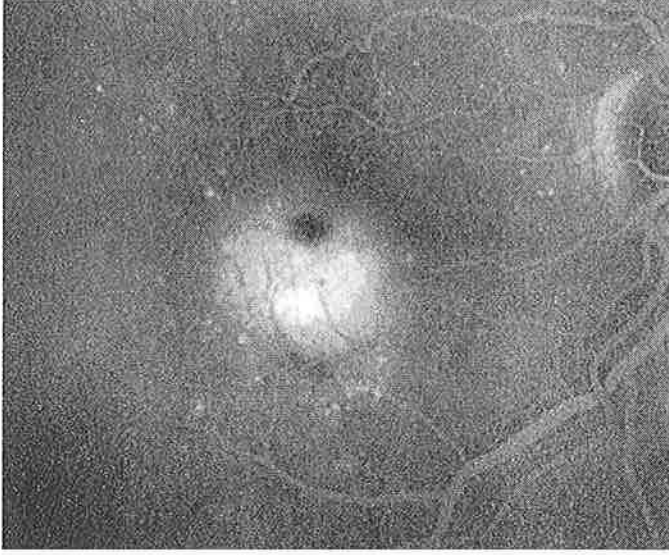
Koroid neovasküler membranlar (KNVM) FFA'da birçok farklı şekilde görülebilir.

#### 2.5.1.1. Klasik KNVM

Klasik neovasküler membranlar, KNV'nin mevcudiyetinin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik özelliktir. FFA'da retina damarları henüz tam olarak dolmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlar (şekil 4) sınırları belirgindir, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı görüntülenebilir. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan anjiyogram ilerledikçe floresansın parlaklığı artar ve sınırları belirsizleşir. Bu özellik sızıntıya işaret etmektedir. Üzerinde bir nörosensoryel retina dekolmanı bulunduğu takdirde floresein sızıntısı sensoryel retina altında boşlukta göllenir. KNV fovea merkezine yakın veya tam altında yer aldığına geç fazda kistoid maküla ödemi oluşur (44) (şekil 5).



Şekil 4. Erken faz FFA'da klasik KNV'ye ait eden sınırları belirgin damar ağı (ok) görülmekte.



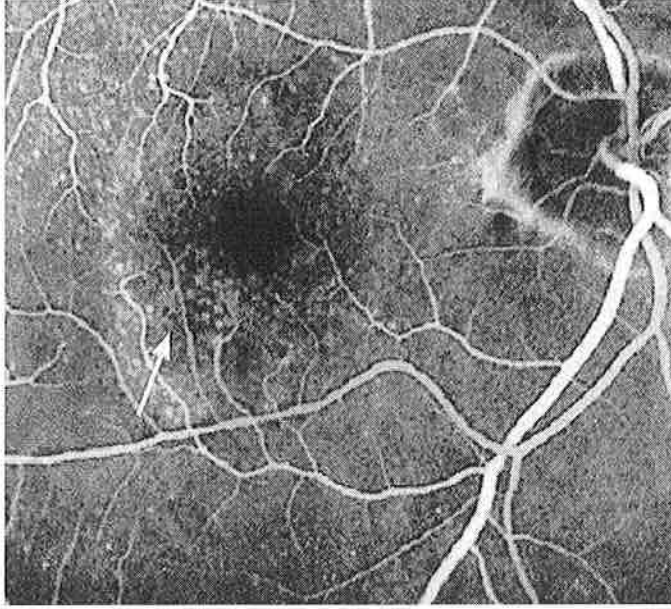
Şekil 5. Geç faz FFA'da sızıntıya işaret hiperfloresansın artışı ve sınırların belirsizleşmesi

#### **2.5.1.2. Gizli KNVM**

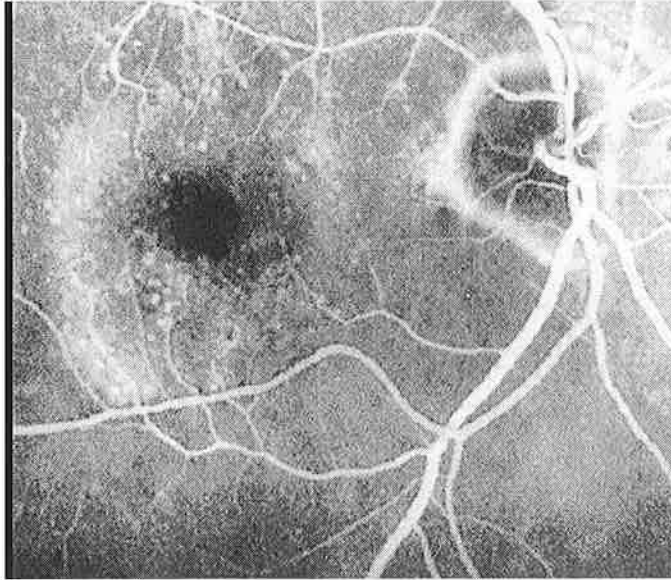
Makular Fotokoagülasyon Çalışma Grubu FFA bulgularına göre 2 farklı gizli KNVM floresans paterni tanımlamıştır, bunlar fibrovasküler PED ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresanstır (44).

#### **2.5.2.3. Fibrovasküler PED**

RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. Floresein bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra granüler bir tarzda belirir, floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar, ancak hiçbir zaman klasik KNVM'nin parlaklığına ulaşamaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya boya sensoryel retina altına sızar (44) (Şekil 6,7).



Şekil 6. Fibrovasküler PED erken faz FFA'da granüler hiperfloresansa yol açmakta (ok)

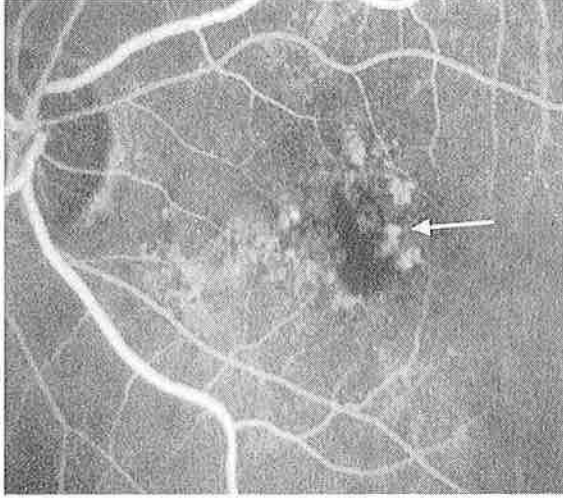


Şekil 7. Geç faz FFA'da fibrovasküler PED'in boyanması

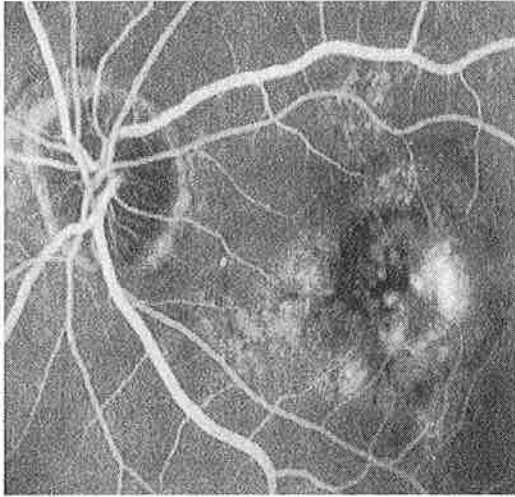
#### 2.5.1.4. Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans

FFA'nın geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklindedir. Erken fazda geç fazdaki bu sızıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görülmez. Floresein boyasının verilmesinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve sensoryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur (44) (şekil 8,9).





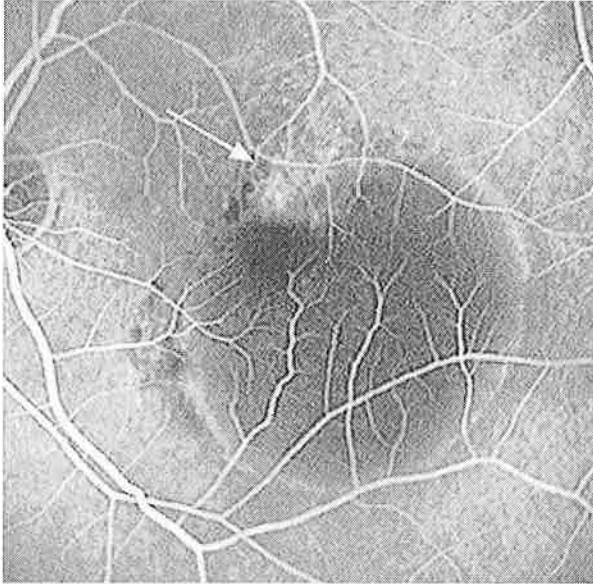
Şekil 8. Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans orta fazda hafif hiperfloresan lezyonlar şeklinde görülmekte (ok).



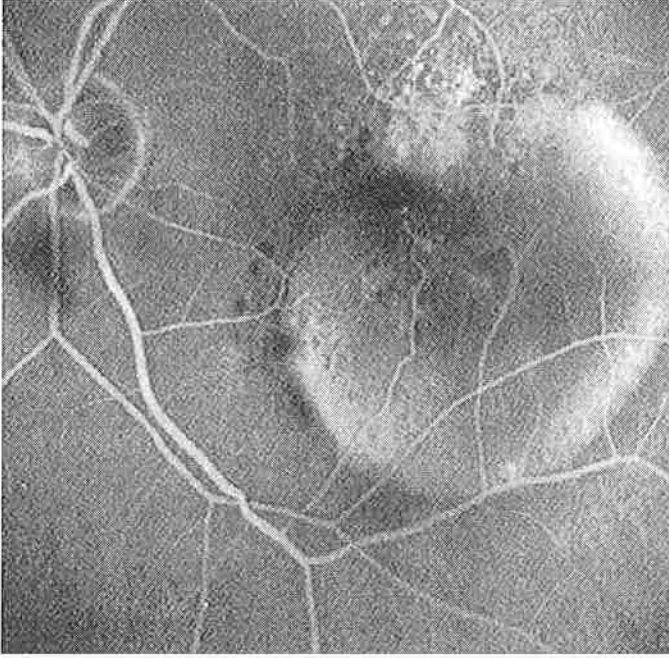
Şekil 9. Geç fazda sızıntı olmakta ve boya sensoryel fazda hafif hiperfloresan lezyonlar şeklinde retina altında göllenmekte.

### 2.5.1.5. PED

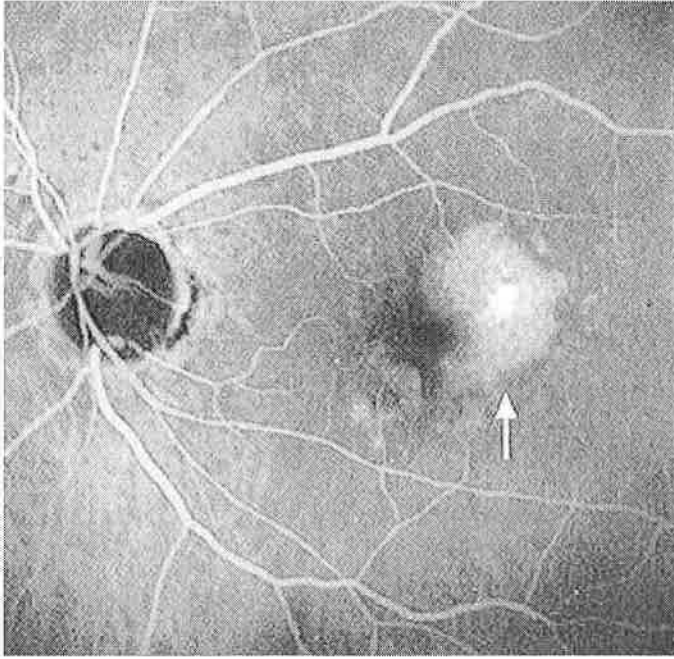
YBMD ile ilişkili farklı RPE dekolmanları söz konusudur ve bunların prognoz ve tedavisi farklılık gösterdiğinden ayırıcı tanı çok önemlidir. Bunlar gizli KNV'lerin bir alt grubu olan fibrovasküler PED, KNV'nin bir komponenti olarak gelişen hiperplastik pigment veya fibröz dokunun neden olduğu floresans blokajı, seröz PED, hemorajik PED ve druzenoid PED olarak sayılabilir. FFA'da fibrovasküler PED'in dolması yavaş ve lekeli. Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı ise tüm anjiogram boyunca değişmez. Seröz PED erken fazdan itibaren giderek artan tek düze parlak bir hiperfloresans gösterir, sınırları keskin ve düzgündür, geç fazda bu sınırlarda sızıntı ya olmaz ya da çok hafif olur (Şekil 10,11). Hemorajik PED floresansı hiperplastik pigment lezyonlarında olduğu gibi bloke eder, bazen hemoraji ince olduğunda hemen altındaki veya kenarındaki KNV'ye ait hiperfloresans görülebilir. Druzenoid PED'in floresansı hafiftir ve tüm anjiogram boyunca değişmez, çok sayıda yumuşak druzenin birleşmesinden oluştuğu için taraklı, girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir (44) (Şekil 12).



Şekil 10. seröz PED orta faz FFA'da hipofloresan sınırları düzgün ve hafif hiperfloresan, üst nazaldeki hiperfloresan odak (ok) gizli KNV'ye işaret etmekte.



Şekil 11. Geç faz FFA'da seröz PED içerisinde boyanın göllenmesine bağlı olarak hiperfloresans artmakta.

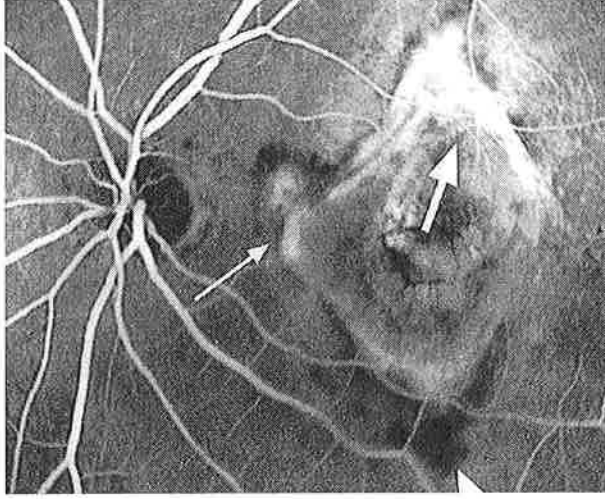


Şekil 12. Yumuşak drusen kümeleri ve 1000 mikron büyük drusenoid PED (ok) hiperfloresans olarak izlenmekte.

#### 2.5.1.6. Diskiform skar

YBMD'de KNV'nin doğal seyri fibrovasküler diskiform skar ile sonlanır. Lezyondaki aktif KNV komponenti veya buna eşlik eden pigment epitel atrofisinin miktarına bağlı olarak klinik ve anjiografik görüntüler farklılık gösterir. Çoğunlukla lezyonların ortasında skatrizasyon ve periferinde aktif KNV bulguları izlenmektedir.

Diskiform skarın fibrotik kısmı anjiogramın geç fazında boyanırken lezyon içinde mevcut aktif KNV sızıntıya yol açmaktadır (44) (Şekil 13).

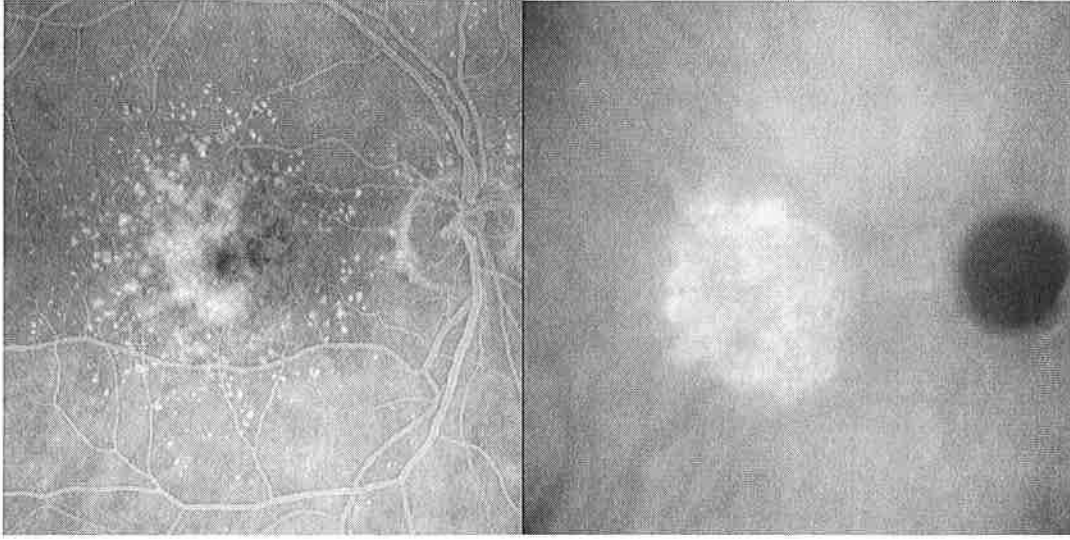


Şekil 13. FFA'da neovasküler skar dokusu izlenmekte, lezyonun büyük kısmında mevcut fibrotik doku boyanmakta (ok), alt ve nazal kenarında ise aktif sızıntı (ince ok) görülmekte, hemoraji hipofloresansa yol açmakta (okbaşı).

### 2.5.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)

Bir trikarbosiyanin boyası olan indosiyanın yeşilinin sodyum floreseine göre oftalmik anjiyografide birçok avantajı vardır. Emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olması sayesinde normal göz pigmentleri tarafından rölatif olarak daha az blokaja uğrar. Bu özelliği FFA'da hemoraji, seröz sıvı, lipid, ve pigment ile bloke olmuş lezyonların görüntülenmesinde çok önemlidir. Bir diğer önemli özelliği yüksek oranda (%98) serum proteinlerine bağlanmasıdır; böylelikle normal ve anormal koroid damarlarında flöreseine göre daha uzun süre kalır. Bu özellik sayesinde İSYA fundusun derin katları ve koroid damarlarının incelenmesinde daha etkin kılabilir (52).

YBMD'de gizli KNV ve PED görüntülenmesinde çok değerli bir tanı aracıdır (53, 54). Gizli KNV'lerde membran sınırlarının belirlenmesi için İSYA kullanılmaktadır. Guyer ve ark. FFA da gizli KNV olarak belirlenmiş lezyonları olan 1000 hastada İSYA' da lezyonları fokal KNV veya sıcak spot, plaklar ve kombine lezyonlar olarak sınıfladılar (52).



a

b

Şekil 14. Okült KNV. Orta faz FA (a) hiperfloresan druzen görülürken geç faz İSYA (b) membranı gösteriyor

### 2.5.3. 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 ve incelenen dokuya temas yoktur (55). Sinir lifleri tabakası ve dış pleksiform tabaka ile retina pigment epitel-koriokapillaris kompleksi ışığı kuvvetli bir şekilde yansıtarak kırmızı renkte görünür. Fotorseptör ve nörosensoryel retinanın orta ve düşük yansıtıcılıkta farklı tabakaları yer alır (56).

KNV’lerin OKT görüntülerinde RPE, koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans bandın lokalize bir şekilde kalınlaşmasına, retina içine doğru genişlemesine neden olurlar. KNV’lerin oluşturduğu yüksek yansıma altında kalan dokularda gölgelenme alanlarına neden olur ve bu dokuların yansıma özelliklerini zayıflatırlar. OKT görüntülerinde KNV’nin aktivitesi hakkında bilgi veren üç temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve KNV de görülen fibrozistir. KNV’ye eşlik eden retina içi ve retina altı sıvı birikimleri birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir (Resim 8). Fibrotik kısmı fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır (57).

## **2.6. Neovasküler YBMD Tedavi Yöntemleri**

### **2.6.1. Geleneksel Lazer Fotokoagülasyonu**

Yıllarca laser tedavisi KNV ile birlikte giden YBMD için tek ispatlanmış tedavidir. Lazer fotokoagülasyondan her kontrollü çalışmada yarar sağlayan grubun sadece iyi sınırlanmış kenarları olan KNV'ler olduğu gösterilmiştir. Malesef neovasküler YBMD olguları arasında iyi tanımlı KNV oranı %15-20'yi geçmemesi, bu tedavi metodunun uygulanmasını sınırlamaktadır. Maküla Fotokoagülasyon Çalışması (MPS) ölçütleri uyarınca, lazer tedavisine uygun olduğu kabul edilen lezyonlar, belli oranda klasik KNV içermeli fakat aynı zamanda gizli KNV özellikleri de gösterebilmektedirler. Lazer tedavisi komplikasyonları içinde hemoraji, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtığı ve arteriol daralması yer alır. Ayrıca fotokoagülasyon sonrası inatçı ve tekrarlayan KNV sıklığıdır (18).

MPS'nin lazer fotokoagülasyon uygulan gözlerdeki sonuçları lezyonun yerleşim yerine göre değişiklik gösterdi. Ekstrafoveal KNV'lerde 200 µm çapında argon mavi yeşil lazer spotları 0,5 sn süreyle lezyon sınırından 100-125 µm uzağına da kapsayacak şekilde uygulandı. 3 ve 5 yılsonunda tedavi alan gözlerde kontrol grubundakilere göre lazerin etkin olduğu görüldü ancak gözlerin % 54'ünde reküren KNV gelişti (58). Jukstafoveal KNV'li gözlerde kripton kırmızı lazer kullanıldı. Gözlerin % 49'unda 3 yılsonunda görme keskinliğinde 6 veya daha fazla sıra kayıp mevcuttu; tedavi almayan kontrol grubunda ise bu oran % 58 idi (59). Subfoveal grupta 3 yıllık persistan veya reküren KNV oranı % 56 bulundu. Günümüzde subfoveal lezyonlarda termal lazer fotokoagülasyon önerilmemektedir. Yine sonuçlar subfoveal yerleşimli gizli bileşeni olan klasik KNV'lerde lazer fotokoagülasyonun faydası olmadığını gösterdi (60).

### **2.6.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)**

FDT'nin etki mekanizması fotosensitize edici ajanın etki bölgesine ulaştırılması ardından spesifik dalga boylu ışıkla aktive edilmesini içermektedir. Teorik olarak fotosensitize edici maddenin, neovasküler endotel üzerinde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin artmış olması nedeniyle, proliferen olan neovasküler dokuya yüksek affinitesi vardır. LDL bağlı fotosensitize edici kompleks, ayrıcalıklı olarak vasküler endotelden geçer ve KNV içine yerleşir. Fotosensitize edici maddenin spesifik, nontermal ışıkla aktive edilmesi üçüz bir durum üretir; bu oksijenle reaksiyona girerek sonuçta single oksijen üretilir. Neticede oluşan lokal sitotoksikite sitokin

üretimiyle birlikte akut inflamatuvar cevaba yol açar. Gelişen endotel hasarı trombosit adezyonu ve agregasyonu ve sonuçta oluşan trombus oluşumu sonucu vasküler yatak tıkanır (18).

FDT, tek başına uygulandığında yaş tip YBMD'de görme kaybı hızını yavaşlatmakta veya durdurabilmektedir. Bu tedavi sonrasında nadiren görme artışı olur. Oysa FDT ve antianjiyojenik enjeksiyonu ile yapılan kombinasyon tedavilerinde daha az uygulama sayısı ile görme kaybı hızının yavaşlatılabildiği veya durdurulabildiği, hatta FDT monoterapisi ile karşılaştırıldığında görme artışı oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir (61).

### **2.6.3. Makula Translokasyonu**

Makula translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal lazer ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte 360 derece periferik endolaser uygulanmakta ve daha sonra silikon yağı tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır (44).

Fotodinamik tedavi uygulamalarından sonra cerrahi yöntemler ağır subretinal hemorajilerin geliştiği olgularla sınırlı kalmaya başlamıştır. Hemorajik retina dekolmanının geliştiği bu olgularda ameliyat sırasında eğer membran çok büyük değil ve RPE hasarı da fazla geniş değilse makula translokasyonuna karar verilebilir (44).

### **2.6.4. Transpupiller Termoterapi (TTT)**

TTT tıpkı radyoterapi gibi, öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir (62). Tedavi, YBMD'de ilk kez 1999 yılında yayınlanmıştır. Düşük doz infrared bir ışık olan 810 nm'lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtasıyla geniş spot çapı (3 mm civarında) ve genelde düşük güçte (800 mw enerjinin altında) göze yönelterek RPE'deki melanin ve koroid melanositleri tarafından emilen bu enerjinin 60

sn'lik tedavi süresince ısıya dönüşmesi prensibine dayanır. Dokudaki ısı artışı 10°C'dir, koagulasyon oluşmaz (koagulasyon için gereken ısı artışı 20°C'dir) (63).

### **2.6.5. Radyasyon Tedavisi**

Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı gruplarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür. Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerde istatistiksel anlamlılığının olmadığı bildirilmiştir (64).

### **2.6.6. Pnömotik Yer Değiştirme**

YBMD'sı olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal tPA (doku plazminojen aktivatörü) intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 15 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmiştir (44).

### **2.6.7. Submaküler Cerrahi**

De Juan ve Machemer YBMD olan hastalarda submaküler membranektomiye 1988 yılında uygulamışlardır. Ancak KNV lezyonlarına 180 derece retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur. 1991 yılında Thomas ve Kaplan submaküler mesafeye küçük bir retinotomi ile ulaşmayı tarif etmişlerdir. Bu küçük retinotomi tekniği daha sonra geliştirilmiş ve YBMD dışındaki KNV'lerin (oküler histoplazmozis, patolojik myopi gibi) çıkartılmasında geniş çapta kullanılmaya başlanmıştır (44).

### **2.6.8. Antianjiogenetik Tedavi**

Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay arayla subtenon uygulanan 15 mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (65). Glukokortikoid etkisi düşük, anti-anjiogenik etkisi yüksek yeni anjiostatik kortikosteroidin, anti-anjiogenik etkisini plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini arttırarak yaptığı düşünülmektedir (66). Bu artan PAI-1 ise ekstraselüler



matriks ve endotelyal bazal membranın yıkımını sağlayarak endotel hücrelerinin göçünü ürokinaz tip plazminojen aktivatörünü (u-PA) inhibe etmektedir (67). Böylece anjiostatik steroid nedeniyle baskılanan u-PA'nın sonucunda anjiogenik uyarının olduğu bölgeye yeni damar oluşumu yapısına katılacak endotel hücrelerinin göçü engellenir. Ayrıca anekortav asetatin VEGF ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 gibi anjiogenik büyüme faktörlerini baskılayarak da yeni damar oluşumunu engellediği bildirilmiştir (68).

### **2.6.9. Anti-VEGF Tedavi**

İnsan KNV örneklerinde VEGF saptanması ve hayvan deneylerinde bu proteinin KNV oluşturabildiğinin gösterilmesi yaş tip YBMD tedavisinde anti-VEGF tedavinin temelini oluşturmaktadır. VEGF anjiogeneze olduğu kadar normal damarlarında gelişimde önemli bir büyüme faktörüdür. Damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiogenezi başlatır. Başta özellikle hipokside RPE hücreleri olmak üzere gözde perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, müller hücreleri ve ganglion hücrelerinden salındığı, endotel hücre çoğalmasını ve retinal damar geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir. VEGF ailesi plasental büyüme faktörü, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'yi içerir. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiogeneze hayati rol oynamaktadır. Patolojik oküler neovaskülarizasyonda sorumlu izoform VEGF165'tir. YBMD de anti-VEGF tedavi başlıca anti-VEGF aptamer, anti-VEGF antikorlar, gen tedavisi ve protein kinaz C inhibisyonunu içermektedir (45). Oküler anjiogenetik hastalıklarda VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra VEGF inhibisyonu yapan ilaçlar YBMD, diyabetik retinopati, retina damar tıkanıklıkları gibi hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Endikasyonu sadece YBMD için onaylanmış olan ranibizumab (Lucentis) ve pegaptanib sodyum (Macugen) ile birlikte amaç ötesi endikasyonla kullanılmakta olan bevacizumab (Avastin) dışında pek çok yeni anti-VEGF ilaç yakın gelecekte kullanıma girmeyi beklemektedir. Mevcut kullanılmakta olan anti-VEGF ilaçlarla ilgili yapılan prelinik hayvan çalışmalarında intravitreal uygulama sonrası oküler dokulara ve sistemik olarak toksik bulgulara rastlanmamıştır. Tüm dünyada amaç ötesi olarak yaygın kullanılmakta olan Avastin, kanser hastalarında sistemik verildiğinde hipertansiyon ve tromboembolik olay riskini artırmaktadır. Ancak intravitreal uygulama ile benzer riskler bildirilmemiştir. Ranibizumab ve pegaptanib ile yapılan trial çalışmalarında enjeksiyona bağlı yan etkiler

dışında ilaca bağlı önemli komplikasyonlar saptanmamış olup VEGF inhibisyonu ile olası tromboembolik olay sıklığı yalancı enjeksiyon grupları ile benzer bulunmuştur. Bevacizumab ile yapılan klinik, elektoretinografik, invitro hücre kültürü, deneysel histopatolojik çalışmalarda toksisite lehine bulgular gözlenmezken elektron mikroskopik çalışmalarda fotoreseptör hücre ve koryokapillaris üzerine ultrastrüktürel düzeyde olası toksik etkisi ile ilgili bulgulara ulaşılmıştır (69).

#### **2.6.9.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen; Eyetech/Pfizer)**

Selektif olarak VEGF-A 165 izoformuna bağlanan bir anti-VEGF aptamerdir. VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışması, YBMD'ye sekonder olarak gelişen KNV'nin tedavisinde pegaptanib sodyumun etkinliği ve emniyetini araştırmak amacı ile yapılan prospektif bir klinik araştırmadır. KNV'nin anjiyografik alt tipleri, başlangıç görme keskinliği ve lezyon büyüklüğü ayırt edilmeksizin, geniş bir neovasküler YBMD'li hasta grubunu kapsayan bu çalışmanın bir yıllık sonuçlarına göre, ilaç 2004 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesince (FDA) intravitreal yolla kullanım için onay almıştır. Pegaptanib sodyumun intravitreal kullanım için önerilen dozu 0,3 mg olup, tedavinin sıklığı 6 haftada bir intravitreal enjeksiyon şeklindedir (70, 71).

#### **2.6.9.2. Ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis)**

Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından (Fab) oluşur ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için FDA tarafından 2006 'da onaylanmıştır. 2011'de ise diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. Şu anda ülkemizde bu üç endikasyon için ruhsat almış bulunmaktadır (72).

Rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. VEGF-A'yı (tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini) bloke eder. Bu monoklonal antikorun tümü bevacizumab (Avastin, Altuzan) adıyla bilinmekte olup metastatik kolon kanserinde kullanım için ruhsatlıdır (45).

Ranibizumab, antikorun tüm retina katlarını geçebilen Fab fragmanını içermektedir. Fc bölgesi olmadığı için kompleman reseptörlerine bağlanmayacağı bu nedenle komplemana bağlı immunolojik olaylarda yer almayacağı düşünülmektedir.

İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolaşımında çok az oranda saptanmıştır. Ranibizumabın minimal klasik ve gizli KNVM tedavisindeki yerinin araştırıldığı randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışmada (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD- MARINA) Aylık 0,3 ve 0,5 mg dozlar ile sham enjeksiyon karşılaştırıldığında 12. ayda ranibizumab ile %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyonu sağlanırken bu oran kontrol grubunda %62'dir ( $p < 0,0001$ ). Tedavi ile 15 harften fazla görme keskinliği artışı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazladır. Görme keskinliğinde kontrol grubunda ortalama 10,5 harf azalma olduğu, 0,3 mg ranibizumab ile ort. 6.6 harf, 0,5 mg ile ort. 7.2 harf artış olduğu saptanmıştır (45).

Intravitreal ranibizumabın (İVR) aköz humördeki VEGF ajanlar üzerine etkisinin değerlendiren Ahnk ve ark. yaptığı çalışmada VEGF ajanların seviyesinde enjeksiyon sonrası belirgin azalma bildirilmiştir (73).

Ranibizumabın baskın klasik KNV tedavisinde yeri de randomize, çift-kör, sham kontrollü klinik çalışma ile (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD- ANCHOR) araştırılmıştır. 0.3 ve 0,5 mg ranibizumab ve sham FDT ve sham enjeksiyon ve FDT karşılaştırılmış ve 12. ayda ranibizumab grublarında 15 harften az görme kaybı %94 ve %96 oranlarında, FDT grubunda ise %64 oranında bulunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda ranibizumab Haziran 2006'da FDA tarafından yaş tip YBMD endikasyonunda kullanım için onaylanmıştır (45).

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde olumlu etkinin devam ettiği ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNV lezyon büyüklüğü ve yaş olduğu saptanmıştır (45).

Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü çalışmada (PIER) olgulara ilk üç ayda bir 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ya da sham enjeksiyon yapılmış daha sonra enjeksiyonlar 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 12. ayda görme keskinliğinde sham grubunda ortalama 16,3, 0,3 mg ile 1.6, 0.5 mg ile 0.2 harf azalma görülmüştür. Ancak görme keskinliğinde ranibizumab ile ilk 3 ayda görülen artış (0,3 mg ile 2,9, 0,5 mg ile 4. 3 harf ) sürdürülememiştir (45).

### **2.6.9.3 . Bevacizumab (Avastin, Genetech)**

Bevacizumab VEGF'e karşı humanize bir monoklonal antikor olup VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. Boyutu ve VEGF'e bağlanma özellikleri açısından ranibizumabdan farklılık gösterir (74). Antijen bağlayıcı bölgesi 2 tanedir ve insanda yarı-ömrü 17-21 gündür. Metastatik kolon kanserinde kullanım için ruhsatludur, henüz göz içi kullanım için onayı yoktur. Olgu sunumları, olgu serileri ve kontrolsüz çalışmalar, intravitreal uygulanmasının yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda etkin olduğunu düşündürmektedir (75, 76).

Bevacizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. 2004 yılında başlatılan SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışmasında; 18 neovasküler YBMD'lu hastaya 2 hafta ara ile 2 veya 3 defa intravenöz bevacizumab infüzyonu uygulanmış ve 12 hafta sonunda bevacizumabın sistemik kullanımı ile hem görme keskinliği hem de anjiyografi ve OKT bulgularına göre etkili olduğu bildirilmiştir. Belirgin bir oküler yan etki görülmemiş, tek görülen yan etki antihipertansiflerle kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon olarak bildirilmiştir (77).

Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hemde sistemik yan etkiler konusunda çekinceleri ortadan kaldıracak şekilde konusunda araştırmacıları ümitlendirmiş ve neovasküler YBMD'nunda bevacizumabın intravitreal kullanımı endikasyon dışı olarak 2005'li yıllarda başlamıştır. İlk kez 2005 yılında sistemik uygulamanın 1/400'ü olan 1-1,5 mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, önceki FDT ve 2 doz pegaptanib sodyum enjeksiyonuna rağmen progreyon gösteren, yoğun subretinal sıvı eşliğinde baskın klasik tipte KNV'si olan neovasküler YBMD'li bir olguda 1 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme sağlandığı ve bunun 4 hafta boyunca korunduğu bildirilmiştir (78).

### **2.5.9.4. Aflibercept (VEGF-Trap-Eye)**

VEGF-Trap-Eye 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A izoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir.

Aflibercept, Eylea ismi ile, 2011 Kasım ayında FDA tarafından kullanım onayı almıştır ve 0.05 ml içinde 2 mgr intravitreal dozlarda yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmak üzere Birleşik Amerikada piyasaya verilmiştir. Uygulama olarak 4 haftalık aralar ile 3 doz ve 8 hafta sonra bir doz daha uygulanmak üzere tavsiye edilmektedir. Aflibercept ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (79-83).

#### **2.6.10. Anti-VEGF Tedavilerin Yan Etkileri**

Lokal uygulama ile endoftalmi, retina dekolmanı, katarakt ve üveit gibi lokal yan etkiler görülebilmektedir. Endoftalmi ve dekolman insidansı diğer intravitreal uygulamalar ile aynı düzeydedir. Aseptik teknik, kirpik kenarların ve oküler yüzeyin temizliği, kapak spekulumu ve steril örtü kullanılması endoftalminin önlenmesi için gereklidir. VISION çalışmasında pegaptanib ile orta derece inflamasyon %1 oranında görülmüş, ilacın kesilmesi gerekmemiştir (45).

Sistemik açıdan VISION çalışmasında pegaptanib ile hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve ölüm oranları açısından kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır. ANCHOR ve MARINA çalışmalarının ilk yılında ise 0.5 mg ranibizumab ile miyokard enfarktüsü ve inme oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden üretici firma Genentech, 0.5 mg ranibizumab tedavisi ile inme riskinin özellikle daha önce inme geçirmiş olgularda artabileceğini duyurmuştur. Bevacizumab ile ilgili olgu serilerinde benzer yan etkiler bildirilmektedir ancak kontrol gruplarına oranları henüz literatürde mevcut değildir (45).

Sonuç olarak; Anti-VEGF tedavi ile yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Daha önce görme keskinliğindeki azalmayı azaltmak amaçlanırken artık görme keskinliği aynı şekilde korumak ve hatta artırmak mümkün hale gelmiştir. Yeni ilaçlar geliştirilmekte, mevcutların uygulanma şekli ve aralığının optimizasyonu için çalışmalar sürmektedir (45).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğinde, klinik muayene, OKT ve FFA ile yaş tip YBMD tanısı konulan 59 olgunun 71 gözü geriye dönük olarak incelendi. Hasta ve hasta yakınları FFA'nın risk ve yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve bu amaçla hazırlanan onam formları hastalar tarafından okunarak işlem için onayları alındı. Ayrıca hasta dosya bilgilerinin tez çalışmasında kullanılması için Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındı.

Geçirilmiş veya aktif üveit, glokom, diabetik retinopati ve YBMD dışında optik disk ve retina hastalığı olanlar çalışma kapsamının dışında tutuldu. Ayrıca YBMD'ye bağlı KNV gelişen ancak KNV için herhangi bir cerrahi tedavi, intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavilerinden hiçbirini uygulanmamış olanlar ve DEİGK snellen eşeline göre 0.05 ve üstünde görme keskinliğine sahip olanlar çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi hastalardan ayrıntılı sistemik anamnez alındı. Anamnezde kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık şüphesi olan hastalar ilgili birimlere konsülte edilip, hastalık olmadığı anlaşıldıktan sonra enjeksiyon yapıldı.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra DEİGK, biyomikroskopik ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü ve 90 D non-kontakt lens kullanılarak yapılan arka segment muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak bilgiler hasta dosyalarına kaydedildi.

Fundus görüntüleri, fundus kamera ( Topcon, TRC 50 IX, Japan) ile çekildi ve bilgisayar hafızasına kaydedildi. FFA 5 ml %10'luk sodyum flöresein median cubital venden intravenöz yolla uygulandı. Enjeksiyonundan 10-12 saniye sonra çekilmeye başlanıp 10-11. dakikaya kadar fotoğraflandı. FFA yardımı ile KNV'nin tipi, lokalizasyonu ve EGLÇ belirlendi. FFA sonucunda KNV tipine göre gizli (occult), klasik ve PED olarak üç gruba ayrıldı. KNV lokalizasyonu subfoveal ve jukstafoveal olanlar çalışmaya alındı. KNV'nin İVR tedavisi öncesi ve tedavi tamamlandıktan sonra EGLÇ ölçüldü.

İVR uygulamaları ameliyathane koşullarında steril yöntem izlenerek yapıldı. %0.5 lik proparakain (Alcaine, Alcon) alt fornikse damlatıldı, %10'luk povidon ile göz ve göz çevresi silindikten sonra steril koşullarda göz örtüsü ile örtüldü. %5'lik povidon ile kornea ve konjonktiva yıkandıktan sonra 3 dakika bekletildi. İVR yapılmadan önce

flakonun lastik tıpasının dış kısmı dezenfekte edildi. Enjeksiyon iğnesi ile 0.5mgr/0.05 ml ranibizumab fakik gözlerde limbusa 4 mm, pseudofakiklerde ise 3.5 mm mesafeden alt temporal bölgeye konjonktival kaydırma yapılarak uygulandı. Enjeksiyon girişine pamuk aplikatör ile bası uygulandı. Uygulama sonrasında hastalara kinolon grubu topikal antibiyotik tedavisi 1 hafta kullandırıldı.

Hastalara birer ay ara ile 3 kez 0,5 mg İVR uygulandı. Hastaların enjeksiyon sonrası birinci gün, birinci hafta, birinci ay ve sonrasında birer aylık aralarla kontrolleri yapıldı. DEİGK ve OKT bulgularında düzelme olduğunda kontroller en fazla 8 hafta aralıklarla olacak şekilde sürdürüldü. Kontrollerde aşağıda belirtilen ek enjeksiyon kriterlerine uyan olgulara tekrar enjeksiyon uygulandı.

Ek enjeksiyon uygulama kriterleri:

1. DEİGK’de snellen eşeline göre bir sıra veya daha fazla kayıp olması
2. OKT’de intra ve/veya subretinal sıvı varlığı
3. Kontrol FFA’da ilk FFA’daki sızıntının gerilememesi veya yeni aktif sızıntı
4. Yeni hemoraji

### **İstatistik Yöntem**

Elde edilen veriler, istatistik paket programı SPSS, (Version 17, Chicago IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Çalışmada kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim) verildi. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği “ Levene ” testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise “Shapiro-Wilk” testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda “Student’s t Test”; sağlamadığında ise “Mann Whitney-U testi” kullanıldı. Bağımlı iki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda “eş yapma t Test”; sağlamadığında ise “wilcoxon testi” kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Yaş ortalaması  $72,43 \pm 9,85$  yıl olan hastaların 19'u (%26,8) kadın iken 52'si (%73,2) erkekti. Hastaların tedavi gören gözlerinden 37'si (%52,1) sağ, 34'ü (%47,9) sol olup, 40 göz (%56,3) fakik, 31 göz (%43,7) ise pseudofakikti.

KNV tipi açısından 13 göz (%18,3) fibrovasküler PED, 28 göz (%39,4) klasik KNV, 30 göz (%42,3) gizli KNV idi. KNV lokalizasyonu açısından 13 göz (%18,3) jukstafoveal 58 göz (%81,7) subfoveal idi. Tablo 1, 2 ve grafik 1 de demografik ve KNV özellikleri verilmiştir.

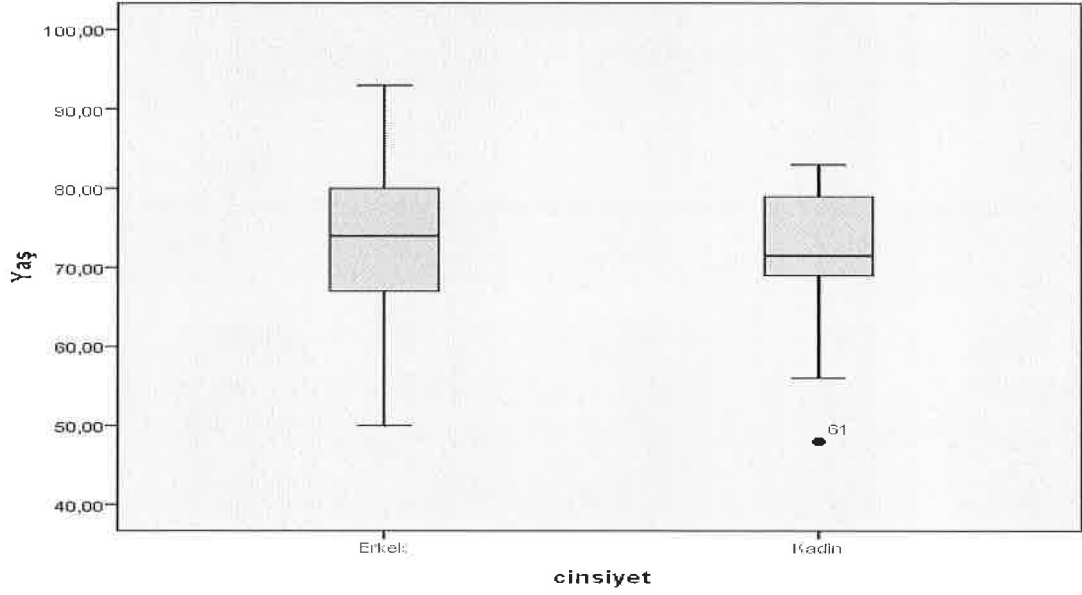
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve göz durumu

	N	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	19	26,8
Erkek	52	73,2
<b>Göz</b>		
Sağ	37	52,1
Sol	34	47,9
<b>Lens</b>		
Fakik	40	56,3
Pseudofakik	31	43,7

Tablo 2. Koroidal neovasküler membran (KNVM) tipi ve lokalizasyonu

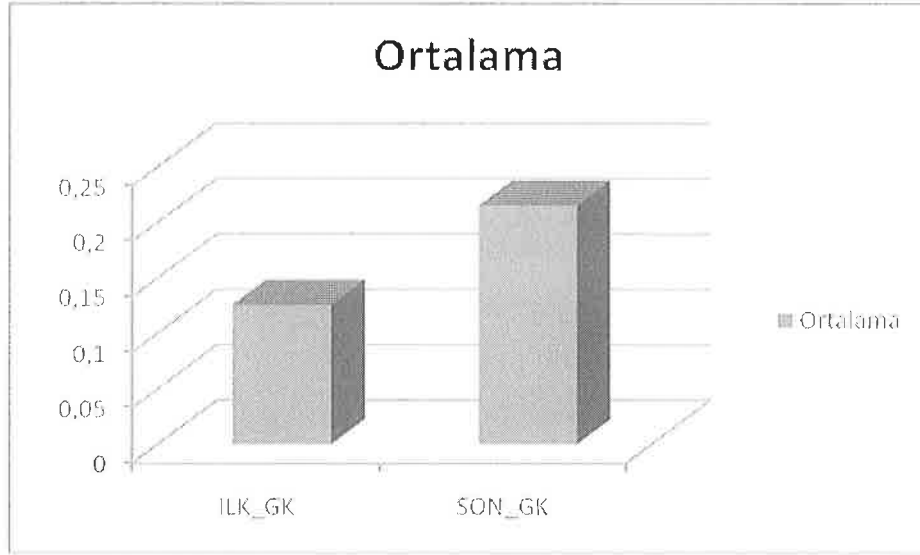
	N	%
<b>KNVM Tipi</b>		
Fibrovasküler	13	18,3
PED		
Klasik KNVM	28	39,4
Occult KNVM	30	42,3
<b>Lokalizasyon</b>		
Jukstafoveal	13	18,3
Subfoveal	58	81,7



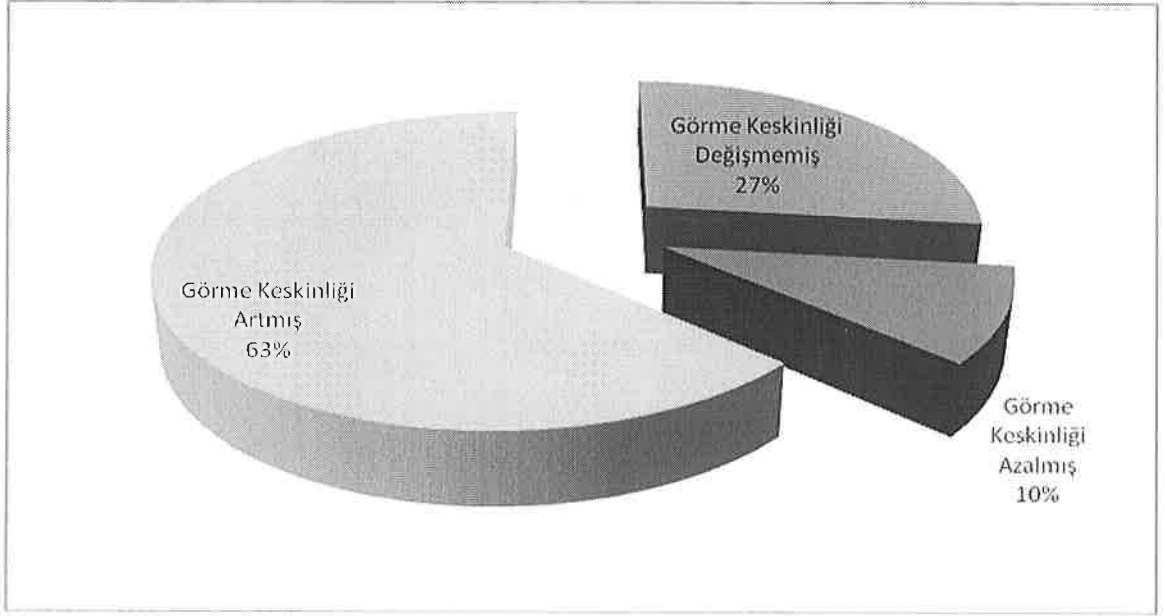


Grafik 1. Cinsiyetler arası yaş dağılımı

Hastalar ortalama  $14 \pm 5$  (8-22) ay takip edildi. Takip süresi sonunda hastaların DEİGK ortalaması IVR öncesi  $0,13 \pm 0,09$  iken tedavi sonrası  $0,22 \pm 0,16$  oldu. Görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ , paired sample t test). Grafik 2 de tedavi öncesi ve sonrası snellen eşeline göre görme keskinlikleri gösterilmektedir. Görme keskinliği 44 (%63) gözde artarken, 19 (%27) gözde değişmedi, 8 (%10) gözde ise azaldı. Grafik 3 de görme keskinliğindeki değişiklikler gösterilmektedir.

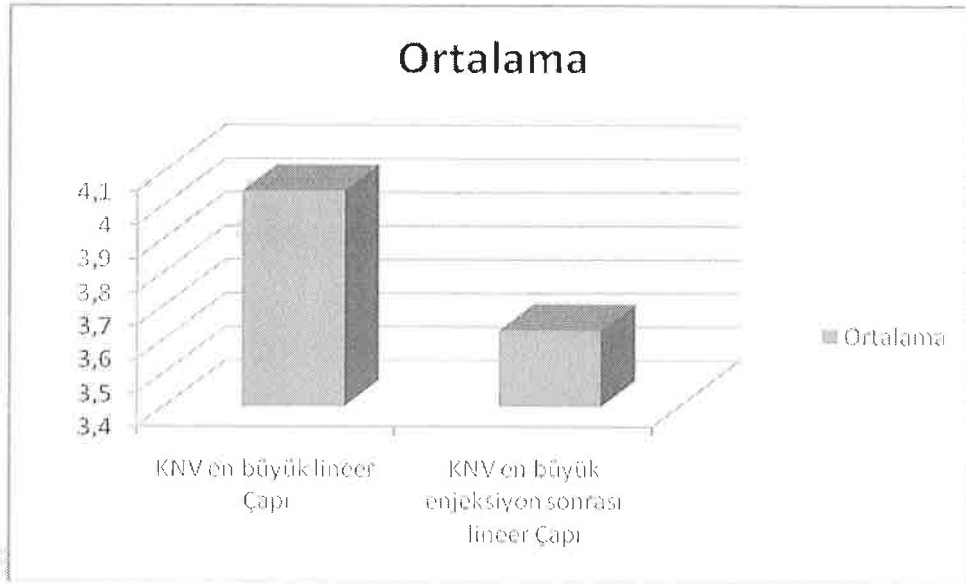


Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrası snellen eşeline görme keskinliği değişimi



Grafik 3. İVR sonrası görme keskinliğindeki değişikliklerin tüm hastalardaki oranı

KNV'nin EGLÇ ortalaması tedavi öncesi  $4,04 \pm 1,17$  mm iken enjeksiyonlar tamamlandıktan sonra ortalama  $3,62 \pm 1,28$  mm idi. İlk ölçülen EGLÇ ile son ölçülen EGLÇ arasında istatistik olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ , paired sample t test). Tedavi öncesi ve sonrası KNV'nin EGLÇ değişimi grafik 3'de gösterilmiştir.



Grafik 4. Tedavi öncesi ve sonrası KNV'nin EGLÇ değişimi

İVR öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin ve KNV'nin EGLÇ değişimi tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3.Ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve lezyon çapı değişiklikleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama	P
İLK GK	0,05	0,50	0,13±0,09	p<0,005
SON GK	0,05	0,80	0,22±0,16	p<0,005
Tedavi öncesi EĞLÇ	1,40	6,64	4,04±1,17	p<0,005
Tedavi sonrası EĞLÇ	1,10	6,54	3,62±1,28	p<0,005

Tedavi öncesi ve sonrasında DEİGK ve EĞLÇ ile hastaların demografik bulguları ve klinik özellikleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Bulgular aşağıda özetlenmiştir:

Cinsiyet ile DEİGK ve EĞLÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ , students t test ).

Sağ ve sol göz karşılaştırıldığında, DEİGK ve EĞLÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$  paired sample t test).

Lokalizasyon değişkeni açısından DEİGK ve EĞLÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$  paired sample t testi).

Geçirilmiş katarakt cerrahisi açıdan DEİGK ve EĞLÇ arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$  paired sample t test ).

KNVM Tipi açısından, İlk görme keskinliği ile son görme keskinliği değişkenleri bakımından istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$  tek yönlü varyans analizi ).

Yaş ile DEİGK arasında %30,3'lük negatif korelasyon bulundu (biri artarken diğeri azalan) ( $r=-0,03$ ,  $p<0,05$  pearson korelasyon testi)

İVR öncesi DEİGK ile EĞLÇ arasında %43,4'lük negatif korelasyon bulundu ( $r=-0,434$   $p<0,05$  pearson korelasyon testi)

İVR öncesi DEİGK ile İVR sonrası DEİGK arasında %69,1'lik pozitif korelasyon bulunmaktadır ( $r=0,691$ ,  $p<0,05$  pearson korelasyon testi)

İVR öncesi DEİGK ile İVR sonrası EGLÇ arasında %42,5'lik negatif korelasyon bulunmaktadır(  $r=-0,425$ ,  $p<0,005$  pearson korelasyon testi)

İVR sonrası DEİGK ile EGLÇ arasında %47,1'lik negatif korelasyon bulunmaktadır.  $r=-0,471$ ,  $p<0,005$  pearson korelasyon testi)

İVR sonrası DEİGK ile İVR sonrası EGLÇ arasında %62,1'lik negatif korelasyon bulunmaktadır(  $r=0,621$ ,  $p<0,005$  pearson korelasyon testi)

19 (%26,8) gözde 3 doz ranibizumab enjeksiyonu yeterli olurken, 52(%73,2) olguda ek enjeksiyon gerekti. 17 (%23,9) göze 4 enjeksiyon, 18 (%25,3) göze 5 kez, 11 göze (%15,4) 6, 4 göze(%5,6) 7 ve 2 göze (%2,8) 8 enjeksiyon uygulanmıştır. Tüm hastalarda toplam 325 enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı 4,6 (3-8) dir. İVR sırasında komplikasyon olarak, bir hastada katarakt gelişti takiben katarakt cerrahisi yapıldı. Enjeksiyon öncesi ortalama GİB  $12,7\pm0,7$  mmHg iken enjeksiyon sonrası  $12,2\pm0,8$  mmHg ölçüldü. GİB ölçümleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Bir hastada oküler hipertansiyon gelişti, antiglokomatöz tedavilerden sonra 2 ayda tansiyon normale döndü. Bir hastada ön kamara reaksiyonu gelişti, topikal antibiyotik ve antiinflamatuvar tedavi ile bir haftada reaksiyon geriledi. Takiplerde hiçbir hastada endoftalmi ve retina dekolmanı gibi ciddi göz komplikasyonu ve herhangi bir ciddi sistemik komplikasyon gelişmedi.

## 5. TARTIŞMA

Gelişmemiş ülkelerde katarakt ve glokom gibi tedavi edilebilir göz hastalıkları santral görmeyi azaltan en önemli görme kaybı nedenini oluştururken YBMD, gelişmiş ülkelerde körlüğün önemli nedenlerinden biridir (16). Prevalansı, insidansı ve progresyonu yaşla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre YBMD tüm dünyada, katarakt (% 47,9) ve glokomdan (% 12,3) sonra % 8,7 ile üçüncü sırada yer alan önemli görme kaybı sebebidir (84, 85). Güncel teknolojilerin gelişimi ve yaygınlaşmasıyla katarakt ve glokom hastalarının tedavisi sağlık hizmetlerine ulaşımın kolay olduğu bölgelerde önemli problem olmaktan çıkmıştır. Ancak son yıllara kadar etkili tedavisi olmayan YBMD gelişmiş ülkelerde dahi görme azlığına yol açan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda yaş tip YBMD'nin tedavisinde makula translokasyonu, submakuler cerrahi, pnömotik yer değiştirme, radyasyon tedavisi, TPT, antianjiogenetik tedavi, FDT ile kombine tedaviler ve Anti-VEGF tedavileri uygulanmaktadır. Bu tedavi seçenekleri içerisinde intravitreal anti-VEGF ajanlarının kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır (44).

Yaş tip YBMD'de görme azlığının en önemli sebebi KNV gelişimidir. Patogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber yaş tip YBMD'de KNV gelişiminde VEGF'in önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuş, Bu nedenle KNV'nin tedavisi ve gelişimini önlemek için anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (86).

Bu amaçla kullanılan Pegaptanib'in ülkemizdeki ticari preparatının artık mevcut olmaması ve Bevacizumab'ın bu amaçla hazırlanmış özel preparatının olmaması, Ranibizumab'ın daha yaygın kullanım gerekçesini oluşturmaktadır (16).

Bevacizumab ve ranibizumab non-spesifik (VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen) VEGF inhibitörleridir. Bevacizumab monoklonal IgG1 antikordur, Ranibizumab ise bevacizumabın Fab kısmıdır. Pegaptanib sodyum ise selektif bir VEGF (VEGF165) inhibitörüdür. Ranibizumab en büyük avantajlarından birisi intravitreal enjeksiyon için hazırlanmış özel ambalajlı ve resmi ruhsatlı bir ajan olmasıdır (16).

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışma yapılmıştır. Ranibizumab, YBMD'ye ikincil olarak gelişen gizli KNV ve minimal klasik KNV tedavisindeki ilacın etkinliğini araştıran MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody

Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD), dominant klasik KNV tedavisindeki etkinliğini araştıran ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) alışmaları ile ilacın tedavi sıklığını araştıran PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Doubled-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) alışmalarının sonuçlarını takiben, 2006 yılında FDA tarafından intravitreal kullanım için onay almıştır (15, 87-90).

Yaş tip YBMD'nin ranibizumab ile yapılan tedavisi ile ilgili PrONTO alışması ile iki yıllık, açık etiketli, prospektif, randomize olmayan, tek merkezli bir çalışma yapılmış. PrONTO alışmasında YBMD'ye sekonder subfoveal KNV (tüm lezyon tipleri) alışma kapsamına alınmış ve tüm hastalarda başlangıç OKT santral retina kalınlığı  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  (n=40) olarak planlanmıştır. Tüm hastalarda ilk u yükleme dozu yapılmış ve sonrasında değerlendirmeler ve bireyselleştirilmif OKT rehberliğinde gerekli görülürse ranibizumab tedavisi tekrarlanmıştır. 24 ayın sonunda 40 hastanın 37'si ile çalışma tamamlanmış ve ortalama görme kazanımı birinci yılın sonunda 9,3 harf, ikinci yılın sonunda 11,1 harf olarak bulunmuştur. İki yılda 9,9 enjeksiyon ile tedavi sağlanmıştır. Değerifen tedavi şeması ile (Ranibizumab 0,5 mg), PrONTO çalışmasında daha az intravitreal enjeksiyon sayısı ile 24 ayda aylık doz rejimlerine benzer etkinlik sonuçları elde edilmiştir (91).

2006 yılında yayınlanan MARINA çalışmasında 176 minimal klasik veya gizli tip KNV'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0,3 mg ve 0,5 mg'lık dozları ile sham (plasebo) enjeksiyonlar karşılaştırılmıştır. İkinici yılsonunda 0,3 mg, 0,5 mg ve plasebo kontrol grubunda u sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52,9 bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda u sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrollerde sırası ile %26, %33 ve %3,8 olarak saptanmıştır. MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç DEİGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır (92).

Uygulamanın ne sıklıkta yapılması gerektiği PIER alışması ile araştırılmış; çok merkezli, randomize, çift-kör, sham enjeksiyon kontrollü bu çalışmada ilk 3 ay aylık

enjeksiyon sonrası hastalara 3 ayda bir enjeksiyon uygulanmıştır. 0,5 mg doz ile yapılan ilk üç enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış izlenirken 12. ay sonunda DEİGK'de değişim olmadığı ve başlangıç görme keskinliğinin korunduğu gözlenmiştir (93).

ANCHOR çalışmasında ise baskın klasik KNV olan hastalara 0,3 ve 0,5 mg ranibizumab uygulanmış ve FDT yapılan hastalar ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada amaç ayda bir uygulanan İVR'nin görme kaybını önlemedeki etkinliğini FDT ile karşılaştırmak ve ayda bir ranibizumab tedavisinin etkinlik ve güvenliliğini araştırmaktır. 24 ay süre ile her ay intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, kontrol grubunda ise ihtiyaca göre üç ayda bir FDT yapılmıştır. Sonuç olarak 24 ayın sonunda 0,5 mg ranibizumab uygulanan grupta 10,7 harf kazanımı ve 0,3 mg ranibizumab uygulanan grupta 8,1 harf kazanımı, FDT yapılan grupta ise 9,8 harf kaybı oluşmuştur (94).

SUSTAIN çalışmasında, 50 yaş üstü YBMD'ye bağlı KNV olan 513 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmada KNV tipi ayırt edilmemiştir. İlk 3 aylık yükleme dozunu takiben, aylık takip yapılarak gerektiğinde PRN (pro re nata) kriterlerine göre tedavi uygulanmıştır. İlk yıl sonunda hastalara ortalama 5,7 enjeksiyon yapılmış, görme kazanımı en iyi üçüncü ayın sonunda ve 5,8 harf olarak bulunmuştur. Sonra hafif azalarak ilk yılın sonunda ortalama 3,6 harf kazanımı olmuştur. İlk üç ay kazancı çoğu olguda korunmuştur. Bu çalışmada %20 olguda tekrar enjeksiyona gerek duyulmamıştır ve her olgunun tedavi gereksiniminin farklı olduğu ifade edilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda, İVR birer ay ara ile üç kez tekrarlandı. Üç enjeksiyon sonrası kontrol FFA çekildi. Ek enjeksiyon yapılması gereken durumlarda İVR tekrarlandı. Üçüncü enjeksiyon sonrası takip dört hafta arayla sürüdürüldü. Her kontrolde FFA, DEİGK ve fundus muayeneleri yapılarak ek enjeksiyon yapma kriterlerine göre gereken hastalara ek doz İVR uygulandı. Hastaların standart snellen eşeli ile yapılan görme keskinlikleri ortalaması İVR öncesi  $0,13(\pm 0,09)$  iken İVR tamamlandıktan sonra  $0,22 (\pm 0,016)$  idi. İVR öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ). Olguların %63'ünde DEİGK artmış, %27'sinde değişmemiş, %10'nunda azalmış olarak bulundu. 40 göz (%56,3) fakik, 31 göz (%43,7) ise pseudofakikti. Takip süresi en az 8 ay en fazla 22 ay olup ortalama  $14 \pm 5$  ay idi.

PRONTO, MARINA. PIER, ANCHOR VE SUSTAIN çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır. KNV tipi açısından 13 göz (%18,3) fibrovasküler PED, 28 göz (%39,4) klasik KNV, 30 göz (%42,3) gizli KNV idi. KNV lokalizasyonu açısından 13 göz (%18,3) jukstafoveal, 58 göz (%81,7) subfoveal idi. Bu çalışmanın ANCHOR, PIER ve MARINA çalışmalarından farklı tarafı, FFA bulgularına göre tüm lezyon tiplerinin çalışma kapsamına dahil edilmesidir. Çalışmamızda KNV tipi değişkeni açısından, ilk görme keskinliği ile son görme keskinliği değişkenleri bakımından istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

Ülkemizde de Turgut ve ark. yaptığı çalışmada hastalarının görme keskinliği ortalamaları log-MAR'a göre, tedavi öncesi  $1.27\pm 0.68$ , tedavi sonrası üçüncü ayda  $1.07\pm 0.48$ , ve 6. ayda  $1.04\pm 0.45$  idi. Üç doz enjeksiyon sonrası DEİGK 21 gözde artmışken, sekiz gözde değişmedi. On gözde ise azalmış olarak tespit edildi. Enjeksiyon sonrası üçüncü. ayda çekilen FFA'da 21 gözde (%53.8) sızıntı görülmezken, 18 gözde (%46.2) sızıntının devam ettiği saptandı. Altıncı ayda yapılan kontrolde 25 gözde (%64.1) sızıntı kaybolmuş, 10 gözde (%25.6) yeni sızıntı olduğu görüldü ve 4 gözde (%10.2) de sızıntının değişmediği saptandı (96).

Şengül ve ark. yaptığı çalışmada ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliklerine göre üçüncü ayda 5 harf ve üzeri artış gösteren 28 göz (%48.3), değişim göstermeyen 27 göz (%46.5) ve 5 harf ve üzeri düşüş gösteren 3 göz (%5.2) olduğu tespit edilirken 12. ay sonunda sırasıyla 26 göz (%44.8), 28 göz (%48.3) ve 4 göz (%6.9) bulundu. Sonuç olarak YBMD'ye bağlı gelişen KNV'nin İVR ile tedavisi anatomik ve fonksiyonel açıdan başarılı sonuçlar sağlamaktadır (97).

Kılıç ve ark. yaptıkları çalışmada 23 gözde (%65.7) klasik bileşeni bulunan (minimal ve baskın klasik), 12 gözde (% 34.3) saf gizli tip KNV mevcuttu. Yedi göz (%20) daha önce tedavi almışken, 28 göz (% 80) ise tedavi almamıştı. Tedavi öncesi ortalama DEİGK 0,82 LogMAR, tedavi sonrası DEİGK ise 0.62 LogMAR idi. Sonuç olarak yaş tip YBMD'de uygulanan İVR tedavisi hem görsel hem de anatomik olarak fayda sağlamaktadır (98).

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde olumlu etkinin devam ettiği ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği ve KNV lezyon büyüklüğü ve yaş olduğu görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda ise yaş ile



ilk görme keskinliği arasında %30,3'lük negatif yönde (biri artarken diğeri azalan) bir ilişki bulunmaktadır. İlk görme keskinliği ile EGLÇ arasında %43,4'lük negatif yönde (biri artarken diğeri azalan) bir ilişki bulunmaktadır.

Enjeksiyon sayısı birçok çalışmada farklı sonuçlar vermektedir. Üç enjeksiyon bazı hastalarda yeterli iken çoğu hastada ek enjeksiyon gerekmiştir. Ünlü ve ark. yaptığı çalışmada %45,8 gözde ilk 3 enjeksiyon yeterli olurken %54,2 gözde 1 ile 7 arasında ek enjeksiyon gerekmiştir (99).

Fusion çalışmasında %64,7 hastada ilk üç enjeksiyondan sonra ek enjeksiyonlar yapılması gerektiği görülmüştür (100). Rotsos ve ark. 50 hastanın 50 gözünü retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada 12 ay sonunda hastalara ortalama 4,7 enjeksiyon uygulanmış (101). Dadgostar ve ark. YBMD tanısı olan 131 göze klinik muayene ve OKT sonuçlarına göre enjeksiyon uygulamışlar ve hastalarını ortalama 12 ay takip etmişlerdir. Ortalama yapılan enjeksiyon sayıları 5,2 olup hastalarının %31'inde görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanım olduğu görülmüştür (43). 19 (%26,8) gözde 3 ranibizumab enjeksiyonu yeterli olur iken 52(%73,2) olguda ek enjeksiyon gerekti. 17 (%23,9) göze 4 enjeksiyon, 18 (%25,3) göze 5 kez, 11 göze (%15,4) 6, 4 göze(%5,6) 7 ve 2 göze (%2,8) 8 enjeksiyon uygulanmıştır. Tüm hastalarda toplam 325 enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı 4,6 (3-8) dır.

You ve ark. üç aylık tedavi sonrası yaptıkları çalışmada lezyon alt tiplerini ele aldıklarında tedavi öncesi klasik KNV de lezyon boyutu 2691 µm iken tedavi sonrası 2580 µm; gizli tipte ise tedavi öncesi 2731 µm iken tedavi sonrası 2337 µm olarak bulmuşlardır. Aradaki farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (102). Arias ve ark. yaptıkları çalışmada ise tedavi öncesi KNVM alanı 5,45 mm<sup>2</sup> iken tedavi sonrası 5,05 mm<sup>2</sup>ye gerilediğini ölçmüşlerdir. Ranibizumab tedavisinin 1 yıllık sonuçlarına bakıldığında KNVM boyutunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak değiştiğini bildirmektedirler (103). Bizim yaptığımız çalışmada ise KNVM'nin EGLÇ ortalaması tedavi öncesi 4040 (±117) µm iken enjenksiyonlar tamamlandıktan sonra 3620 (±128) µm idi. İlk ölçülen EGLÇ ile, son ölçülen EGLÇ arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Sorensen ve ark.'ları 647 göz ile yaptıkları çalışmalarında İVR uygulanan hastaların iki yıllık periyod süresinde takip etmişlerdir. Takip periyodu içerisinde bir

gözde katarakt, bir gözde retina dekolmanı ve bir gözde koroid dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir. Hastalarında herhangi bir sistemik komplikasyon izlenmemiştir (104).

MARINA ve ANCHOR çalışmalarının ilk yılında 0,5 mg ranibizumab ile myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay (inme) oranları kontrol grubuna göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle üretici firma 0,5 mg ranibizumab tedavisi ile serebrovasküler olay riskinin özellikle daha önce serebrovasküler olay geçirmiş hastalarda artabileceğini vurgulamıştır. İki yıllık MARINA çalışmasında, ciddi oküler yan etkilerin insidansı düşüktür ve olay başına insidans hastaların %1,5 inden azına karşılık gelmekte, ANCHOR çalışmasının ilk yılında, tedavi ile ilişkili ciddi oküler yan etkilerin insidansı her bir olay için %1'den az bulunmuştur (90, 92).

Bizim yaptığımız çalışmada ise İVR sonrası gelişen komplikasyonlar; bir hastada katarakt gelişimini takiben katarakt cerrahisi yapıldı, bir hastada glokom gelişti tek ilaç ile kontrol altına alındı, bir hastada ön kamara reaksiyonu gelişti topikal steroid ile düzeldi, hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı ve sistemik komplikasyon gelişmedi. Enjeksiyonlar sonrası sistemik yan etki gözlenmezken, endoftalmi gibi ciddi oküler yan etkilerinin görülmemesinin nedeni enjeksiyonların steril şartlarda ameliyathane koşullarında yapılmasının sonucu olarak değerlendirildi.

## 6. SONUÇLAR

1. İntravitreal Ranibizumab uygulaması görme artışı ile sonuçlanan bir yaklaşımdır.
2. Tedavi sonlandığında KNVM boyutlarında küçülme, FFA'daki sızıntıda kaybolma elde ettik.
3. Hastaların yarısından çoğunda 3 enjeksiyon yeterli olmamış ek enjeksiyon gerekmiştir.
4. Cinsiyetin ve geçirilmiş katarakt cerrahisinin tedavi sonrası görme keskinlikleri üzerine etkinliği olmadığı görülmüştür.
5. Subfoveal ve justafoveal yerleşim yerinden bağımsız olarak ranibizumab etkinliği mevcuttur.
6. Enjeksiyonların steril koşullarda ameliyathanede yapılması ciddi komplikasyonları engellemektedir.
7. İVR uygulamasının kalıcı göz içi basıncı yüksekliği oluşturmadı.
8. KNV farklı tiplerinin görme keskinlikleri üzerine farklılık oluşturmadığı görüldü.
9. Daha güvenilir verilere ulaşmak için daha uzun takip süreli çalışmalara gerek vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Spaide R: Etiology of late-age-related macular disease. In Alfaro DV: Age-related macular degeneration (A Comprehensive Textbook). Lippincott Williams&Wilkins. 2006, Chap 3, p 23-39.
2. Resnikoff S, Pascolini D, et al: Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the WHO 2004;82:844-851.
3. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol. 1987; 31: 291-306. .
4. Klein R, Klein BE, Linton KL, et al. The relation of age-related maculopathy to smoking. The Beaver Dam Eye Study. Am J Epidemiol 1993;137:190-200.
5. Vingerling JR, Dielemans I, Hoffmann A and all. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam eye study. Ophtalmology 1995; 12: 205-210.
6. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Bluemountains eye study. Ohtalmology 1995; 102; 1450-1460.
7. Prevalence rates and racial differences in AMD can help guide the development of screening treatment policies. Retina Today 2007;5:10.
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age-realted macular degeneration and vision loss: AREDS Report Number 8. Arch Ophthalmol. 119:1417-1436, 2001. .
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 39:367-374,1995.
10. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 102:1640 1642,1984.

11. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Ozdemir H. Koroid neovaskularizasyonları ve fotodinamik tedavi. 1. Baskı İstanbul Yelken; 2006: 3-43. .
12. Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Cur Opinon.* 2007;18:220-223.
13. Bayraktar MZ. Yaşa bağlı makula dejenerasansında medikal tedavi ve laser fotokoagülasyon. *Oftalmoloji.*2006,41:48-53.
14. Seddon JM, Chen CA, Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, In *Retina*, 4th Ed., Vol 2, Macular Disease, Philadelphia: Mosby Co, 2006 : Sec 4, Ch 58: 1017-1027.
15. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration; applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:627-637.
16. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1175-86. doi: 10.2147/OPHTH.S33372. Epub 2012 Jul 26. PubMed PMID: 22973088; PubMed Central PMCID: PMC3422153.
17. Karaçorlu S., Karaçorlu M: Maküla Hastalıkları. Temel Göz Hastalıkları Aydın P, Akova YA (editör). Ankara, Güneş kitapevi. 2001;1;310.
18. Duker JS. Retina ve Vitreus. Yanoff M, Duker JS. *Ophtalmology.* 2. baskı, İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007:925-931.
19. Klein R, Davis MD, Magli YL. The Wisconsin age-related maculopathy rading system. *Ophthalmology* 1991; 98: 1128-1134.
20. 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.
21. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern® guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008. Erişim: <http://www.aao.org/ppp>. Erişim tarihi: 12.04.2009. .

22. 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.
23. Jampol LM, Tielsch J. Race, Macular degeneration and the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110: 1699-1700.
24. Ergin MH, Koçak N. Yaşa bağlı makula dejeneresansında epidemiyoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 41:1-6.
25. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980; 24 (Suppl.): 335-610. .
26. Tuo J, Bojanowski C, Chan C. Genetics factors of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2004; 23:229-249. .
27. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 571-573.
28. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104: 7-21.
29. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol.* 1983;118:213-227.
30. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-1708.
31. Bell S, Klein R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:79-87.
32. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:486-495.

33. Mitchell P, Wang JJ. Aust N Z J: Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1999; 27: 197-199.
34. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003; 2: 20. .
35. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR., ve ark. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3778-3782.
36. Frank RN, Puklin JE, Stock C., ve ark. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 109-115. .
37. Guymer R, Bird A. Age changes in Bruch' s membrane and related structure. *Retina Volume 2. Ryan SJ Los Angeles. Mosby.* 2001;1051-63.
38. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990;1:247-257.
39. Müftüoğlu G. Retina- Güncel Tanı ve tedavi .Türk Oftalmoloji Derneği; 2008. S 17-18.
40. Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. *AAO Learning Management System San Francisco,CA: American Academy of Ophthalmology.*
41. 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. .
42. 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;145:308-316. .

43. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1740-1747. .
44. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Koroid Neovaskularizasyonları ve Fotodinamik Tedavi.1. Baskı, İstanbul: İstanbul Retina Enstitüsü 2006: 5–16. .
45. Müftüoğlu G. Retina- Güncel Tanı ve tedavi .Türk Oftalmoloji Derneği; 2008. S 47-59.
46. 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.
47. Kanski JJ.Klinik Oftalmoloji. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2001:412-413. .
48. Boldt C, Bressler NM, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 1990; 1: 247-257. .
49. Fine AM, Elman MJ, Albert JE. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 513-514. .
50. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105: 209-213. .
51. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1242-1257. .
52. Guyer DR, Yanuzzi YA, Slakter JS, et al. Classification of choroidal neovascularisation by digital indocyanin green videoangiography. *Ophthalmology*.1996;103:2054-60.
53. Fox IJ, Wood EH. Applications of dilution curves recorded from the right side of the heart or venous circulation with the aid of a new indicator dye. *Mayo Clin Proc* 1957;32:541–550.



54. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 1992;12:191–223.
55. Karaçorlu SA. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında floresein anjiyografi, indosiyanın yeşili anjiyografi, optik koherens tomografi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2: 20–29.
56. 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, Quiroz- Mercado H, Jager RD, Tano Y, Eds. *Age-Related Macular Degeneration*. Philadelphia, PA: Lippicott Williams & Wilkins, 2006: 40–43.
57. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve OKT. *Optik Kohorens Tomografi*. 2007:99-108.
58. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1109–1114. .
59. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesion of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:816–824. .
60. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220–1231.
61. Sönmez K, Atmaca LS. Yaşa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2: 38–47.
62. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 315-21.
63. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-1914.

64. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239-2247.

65. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russel S, Singerman L, Slakter JS. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: Anecortave Acetate Clinical Study Group. *Ophthalmology* 2003;110: 2372-2383.

66. Blei F, Wilson EL, Mignatti P, Rifkin DB. Mechanism of angiostatic steroids: Suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis. *J Cell Physiol* 1993; 155: 568-578.

67. Blasi F, Vassalli JD, Dano K. Urokinase-type plasminogen activator: Proenzyme, receptor, and inhibitor. *J Cell Biol* 1987; 104: 801-804.

68. Slakter JS. Anecortave acetate for treating or preventing choroidal neovascularization. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 373-380.

69. İnan Ü, Anti-VEGF Ajanlarda Toksikite-Yan Etkiler *Ret-Vit* 2007;55-62.

70. VEGF İnhibition Study in Ocular Neovaskülaization (VISION) Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovasküler age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508-1521.

71. VEGF İnhibition Study in Ocular Neovaskülaization (VISION) Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006; 113:992-1001.

72. Kaynak S. Diabetik Maküler Ödem ve Kanıta Dayalı Tedavi Seçenekleri *Ret-Vit* 2012;157-175.

73. Ahn JK, Moon HJ. Changes in Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelium-derived Factor after Ranibizumab Alone or Combined with Verteporfin for Exudative Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009.

74. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-668.
75. Spaide RF, Loud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.
76. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439-444.
77. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*;113:2002.e1-12.
78. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117-137.
79. Xu D, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Immunotherapy*. 2013 Feb;5:121-30. doi: 10.2217/imt.12.158. PubMed PMID: 23413903.
80. Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3:153-61. doi: 10.1177/2040622312446007. PubMed PMID: 23342231; PubMed Central PMCID: PMC3539286.
81. Ohr M, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 ;13(4):585-91. doi: 10.1517/14656566.2012.658368. Epub 2012 Feb 3. Review. PubMed PMID: 22300011.
82. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119:2537-48. doi:

10.1016/j.ophtla.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013 ;120:209-10. PubMed PMID: 23084240.

**83.** Verner-Cole EA, Davis SJ, Lauer AK. Aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Today (Barc)*. 2012 May;48(5):317-29. doi: 10.1358/dot.2012.48.5.1805931. Review. PubMed PMID: 22645720.

**84.** Börümcek EY. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 11–13 Nisan 2008: 23-28.

**85.** World Health Organization. Main causes of visual impairment. World Health Organization. Geneva, Erişim: <http://www.who.int/blindness/causes/en/index.html>. Erişim tarihi: 12.04.2009.

**86.** Campa C, Harding SP. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr Drug Targets*. 2011;12:173-81. Review. PubMed PMID: 20887245.

**87.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;14:1419-1431.

**88.** Boyer DS, Antazsyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-252.

**89.** Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endotelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:502-508.

**90.** Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *Engl J Med*. 2006;14:1432-1444.

**91.** Lalwani, G.A., Rosenfeld, P.J., Fung, A.E., Dubovy, S.R., Michels, S., Feuer, W., 2009. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Year 2 of the PRONTO Study. *Am. J. Ophthalmol.* 148, 43-58. .

- 92.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al (MARINA Study Group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1419-1431. .
- 93.** Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomised, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for age related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol. 2008;145:239-248.
- 94.** Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., For the ANCHOR study Group. 2006. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. The New England Journal of Medicine. 35, 1432-1444.
- 95.** Holz, F.G., Amoaku, W., Donate, J., Guymer, R.H., Kellner, U., Schindemann, R.O., 2011. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumabin neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN Study. Ophthalmology. 118, 663-671.
- 96.** Turgut B, Kasar K, Bilir C.N, ve ark: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında İntavitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. Ret-Vit 2012;20:27-30.
- 97.** Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, ve ark. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna İkincil Gelişen Koroid Neovaskülarizasyonlarında İntavitreal Ranibizumab Tedavi Sonuçlarımız Ret-Vit 2010;143-148.
- 98.** Kılıç M, Yiğit U, Onur İ. U, ve ark. Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Olgularımızda İntavitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız Ret-Vit 2012;129-133.
- 99.** Ünlü N., Acar M.A, Üney G ve ark: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Anti-VEGF Tedavisinde Rekürens Zamanı Ret-Vit 2012;20:22-26.
- 100.** Monés J, Biarnés M , Trindade F: FUSION regimen: ranibizumab in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 10.1007/s00417-012-2009-5.

**101.** Rotsos T, Patel PJ, Chen FK, Tufail A. Initial clinical experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2010;10;4:1271-1275.

**102.** You JY, Chung H, Kim HC:Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2012;37:438-445.

**103.** Arias L, Roman I, Aumatell C.M et al: One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration. *RETINA* 2011;31:1261–1267.

**104.** Sorensen TL, Kamp H. Intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ugeskr Laeger.* 2010;172:1685-1689.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Maküla Anatomisi.

Şekil 2: Tip 1 KNV.

Şekil 3: Tip 2 KNV.

Şekil 4: Erken faz FFA'da klasik KNV'ye ait sınırları belirgin damar ağı (ok) görülmekte.

Şekil 5: Geç faz FFA'da sızıntıya işaret eden hiperfloresansın artışı ve sınırları belirsizleşmesi.

Şekil 6: Fibrovasküler PED erken faz FFA'da granüler hiperfloresansa yol açmakta (ok).

Şekil 7: Geç faz FFA'da fibrovasküler PED'in boyanması.

Şekil 8: Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans orta fazda hafif hiperfloresan lezyonlar şeklinde görülmekte (ok).

Şekil 9: Geç fazda sızıntı olmakta ve boya sensoryel fazda hafif hiperfloresan lezyonlar şeklinde retina altında göllenmekte.

Şekil 10: Seröz PED orta faz FFA'da hipofloresan sınırları düzgün ve hafif hiperfloresan, üst nazaldeki hiperfloresan odak (ok) gizli KNV'ye işaret etmekte.

Şekil 11: Geç faz FFA'da seröz PED içerisinde boyanın göllenmesine bağlı olarak hiperfloresans artmakta.

Şekil 12: Yumuşak drusen kümeleri ve 1000 mikron büyük drusenoid PED (ok) hiperfloresans olarak izlenmekte.

Şekil 13: FFA'da neovasküler skar dokusu izlenmekte, lezyonun büyük kısmında mevcut fibrotik doku boyanmakta (ok), alt ve nazal kenarında ise aktif sızıntı (ince ok) görülmekte, hemoraji hipofloresansa yol açmakta (okbaşı).

Şekil 14: Okült KNV. Orta faz FA (a) hiperfloresan druzen görülürken geç faz İSYA (b) membranı gösteriyor.

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve göz durumu.

Tablo 2: Koroidal neovasküler membran (KNVM) tipi ve lokalizasyonu.

Tablo 3: Ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve lezyon çapı değişiklikleri.



## **GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1: Cinsiyetler arası yaş dağılımı.

Grafik 2: Tedavi öncesi ve sonrası snellen eşeline görme keskinliği değişimi.

Grafik 3: İVR sonrası görme keskinliğindeki değişikliklerin tüm hastalardaki oranı.

Grafik 4: Tedavi öncesi ve sonrası KNV'nin EGLÇ değişimi.

## KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Nedeniyle İntravitreal Anti-VEGF (Ranibizumab) Enjeksiyonu Uyguladığımız Hastalarda Retrospektif Anatomi ve Fonksiyonel Sonuçlarımız"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	101			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Lokman ASLAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.08.2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2012/14-07	Tarih: 04.09.2012				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yol. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Mehmet Emin DARENDELİ Üye	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	H Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Bulunma