

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GÖZİÇİ RANİBİZUMAB ENJEKSİYONUNUN
OPTİK SİNİR ÜZERİNE ETKİSİNİN
PATTERN VEP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serkan DEMİRYÜREK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN

**KIRIKKALE
2013**

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan ,’’Göziçi Ranibizumab Enjeksiyonunun Optik Sinir Üzerine Etkisinin Patern VEP ile Değerlendirilmesi’’ isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

Doç. Dr. Kemal ÖRNEK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

TEŐEKKÖR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmamda verdiği destek ve katkılarından dolayı tez danıőmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN başta olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Kemal ÖRNEK, Yrd. Doç. Dr. Reyhan OĞUREL, Yrd. Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP, Yrd. Doç. Dr. Nurgöl ÖRNEK ve Nörolojiden Yrd. Doç. Dr. Ersel DAĞ' a ; birlikte görev yaptığım asistan arkadaşlarıma ve diğer bütün hastane çalıőanlarına teőekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili annem, babam ve ağabeyim Serdar DEMİRYÜREK ve değerli eőine, bütün sıkıntı ve mutluluklarda yanımda olan kıymetli eőim Gamze' ye sonsuz sevgi, saygı ve muhabbetlerimle...

Dr. Serkan DEMİRYÜREK

KISALTMALAR

- YBMD** : Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
KNV : Koroid Neovaskülarizasyonu
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEP : Görsel Uyarılmış Potansiyeller
ERG : Elektoretinogram
RPE : Retina Pigment Epiteli
FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü
İSYA : İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi
FFA : Fundus Floresein Anjiyografisi
PED : Pigment Epitel Dekolmanı
OKT : Optik Koherans Tomografi
FDT : Fotodinamik Tedavi
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
EÖ : Enjeksiyon Öncesi
ES : Enjeksiyon Sonrası
GK : Görme Keskinliği
GİB : Göziçi Basıncı

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ:	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Yaş a bağlı maküla dejenerasyonu.....	3
2.2.Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP).....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
5.BULGULAR	25
6.TARTIŞMA	31
7.KAYNAKLAR	36

ÖZET

Amaç: Koroid neovaskularizasyonu tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın göziçi enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesidir.

Yöntem: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle koroid neovaskularizasyonu gelişmiş ve 0,5mg göziçi ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hastanın 20 gözüne ve diğer gözlerine enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalarda patern VEP testi yapıldı. Aynı yaş grubunda 10 kontrol grubu hastasına patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaşları 64 ve 82 arasında olan 20 yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastanın yaş ortalaması 73,45 idi. Enjeksiyon yapılan gözlerin başlangıç en iyi görme keskinliği ortalaması 9/100 idi ve son olarak 6. haftadaki en iyi görme keskinliği 14/100' dü. Enjeksiyon yapılan gözlerde başlangıç göziçi basıncı ortalaması 13,85mmHg idi, 1. haftadaki göziçi basıncı ortalaması 16,75mmHg ve son olarak 6. haftadaki göziçi basıncı ortalaması ise 14mmHg idi. Hasta grubu ve kontrol grubu VEP dalga boyları ve latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerde enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki VEP dalga boylarında ve latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda VEP incelemesi ile 0.5 mg ranibizumabın göziçi enjeksiyonunun optik sinire dolaylı hasarı olmadığı gösterilmiştir.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal injection of ranibizumab, an anti-VEGF agent commonly used for the treatment of choroidal neovascularization, on optic nerve by pattern VEP test.

Methods: Pattern VEP test was applied to 20 eyes of 20 patients who received 0,5 mg of ranibizumab injection because of age related maculopathy related choroidal neovascularization and also to other non-injected eyes of the same patients in 1st and 6 th weeks. Results are compared with 10 control patients of same age distribution.

Results: Mean age was 73,45 in 20 age related maculopathy patients ranging between 64 and 82. Mean best corrected visual acuity of eyes receiving injection was 9/100 before injection and 14/100 finally on 6 th week. Mean intraocular pressure was 13,85 mmHg in eyes receiving injection before the injection, 16,75 mmHg at 1 st week and finally 14 mmHg at 6 th week. There was no statistically significant difference between the VEP wavelengths and latencies of the patient group and the control group ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between VEP wavelengths and latencies in 1 st and 6 th weeks between injection receiving eyes and the other eyes ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result of VEP evaluation it is concluded that 0,5 mg intravitreal ranibizumab injection does not have an indirect toxic effect to the optic nerve.

1.GİRİŞ

Gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun giderek artması ile birlikte özellikle 65 yaş üzeri erişkinlerde kalıcı görme kaybının en sık nedeni olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) oftalmologların sık olarak karşılaştıkları bir hastalıktır. Fotodinamik tedavinin aktif koroid neovaskülerizasyonu (KNV) olan YBMD'li hastalarda inflamatuvar bir süreci başlatarak kontrollü skatrizasyon sağlaması ve görmeyi koruması bu hastalığın tedavisinde bir umut ışığı olmuştur. YBMD tedavisi için çalışmalar günümüze kadar artarak devam etmiş ve artık hedef büyümüştür. KNV etyopatogenezinde inflamasyon mediatörlerinin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) rolünün anlaşılmasıyla artık amaç görmeyi korumanın da ötesinde görmeyi arttırmak olmuştur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF' lerin intravitreal olarak enjeksiyonunun KNV gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (1,2). Hayvan modellerinde oluşturulan deneysel KNV lezyonlarında VEGF düzeylerinin artmış olduğu immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (3,4). Ayrıca hayvan çalışmalarında KNV lezyonlarının intravitreal olarak anti-VEGF enjekte edilmesiyle gerilediği gösterilmiştir (5). Bu çalışmaların sonucunda YBMD' ye sekonder KNV gelişiminin retina ve vitreustaki VEGF düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmış ve bu nedenle anti-VEGF ilaçlarla tedavi önem kazanmıştır.

Günümüzde göziçi anti-VEGF tedavisinde kullanılan ilaçlar; Pegaptanib Sodyum (Macugen®), Bevacizumab (Avastin®) ve Ranibizumab (Lucentis®)' dir.

Pegaptanib sodyum, bir ribonükleik asit aptemeri olup sadece VEGF165' e selektif olarak kuvvetle bağlanır. Molekül ağırlığı 50kD, oligonükleotid, pH'sı 6-7 arası ve yarı ömrü 1 gündür. Bevacizumab, VEGF-A' nın biyolojik olarak tüm izoformlarını inhibe eden, insanlaştırılmış fare monoklonal antikorudur. FDA tarafından ruhsatlandırılmamış aslında kolon kanserlerinde kullanılan bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 150kD ve yarı ömrü 17-21 gündür. Önceleri molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya penetre olamayacağı düşünülerek sistemik olarak tedavide kullanılmış fakat ciddi kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır. Göziçi uygulanmasıyla yapılan birçok çalışmada KNV üzerine olumlu etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Ranibizumab 48kD büyüklüğünde,

insanlaştırılmış fare monoklonal Fab fragmanıdır. VEGF-A' nın tüm izoformlarını inhibe eder. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuştur. VEGF' e olan ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik yan etki açısından güvenilir olup, KNV tedavisi için FDA'dan onay almıştır.

Anti-VEGF' lerin oküler kullanım alanları arasında; neovasküler glokom, psödo fakik kistoid maküler ödem, santral retinal ven tıkanıklıklarına bağlı maküler ödem, proliferatif retinopati, diyabetik maküler ödem ve koroid neovaskülarizasyon yer almaktadır.

Anti-VEGF ilaçların göziçi uygulamalarıyla ilgili daha önce yapılan toksisite çalışmalarından invitro, klinik ve hayvan çalışmalarında yüksek doz uygulamalar yapılan birkaç çalışma dışında herhangi bir toksisite tanımlanmamıştır. Luthra ve ark. insan retina pigment epiteli hücreleri, sıçan nörosensöriyel hücreleri ve insan mikrovasküler endotel hücre kültürlerinde 1mg/ml konsantrasyonda bevacizumab maruziyetinden sonra bile hücrelerin canlılığını devam ettirdiğini göstermiştir (6). Manzano ve ark. 5mg/ml bevacizumab enjekte ettikleri tavşan gözlerinde Elektoretinografi (ERG) paterninde değişiklik saptamamışlardır (7). Bakri ve ark. bevacizumab enjekte ettikleri tavşanların retinalarının histolojik kesitlerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında herhangi bir farklılık saptamamışlardır (8). Christoforidis JB ve ark. tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada radyoizotoplarla işaretlenmiş ranibizumab ve bevacizumabın göziçi enjeksiyonundan sonra vitreus dışına önemli derecede kaçışın olup olmadığını PET/CT ile araştırmışlar ve toksik derecede kaçış saptamamışlardır (9). Myers ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları göziçi anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra retinal fonksiyon ve morfolojilerini incelemişler herhangi bir immünohistokimyasal ve ERG ile herhangi bir fonksiyonel toksisite saptamamışlardır (10). Tamer A. Macky ve ark. yaptıkları çalışmada YBMD' si olan hastalara bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrasında 1. ve 6. haftalarında ERG ve görsel uyarılmış potansiyel (Visually Evoked potentials - VEP) testi ile optik sinir fonksiyonlarını incelemişler ve önemli derecede bir farklılık saptamamışlardır (11). VEGF' lerin koroid neovaskülarizasyonu ve retinal neovaskülarizasyonu gibi patolojik etkilerinin yanında unutulmaması gereken

nöronal ve mikrovasküler yapıların fonksiyonlarının devamı açısından önemli ajanlardır.

Çalışmamız ile son zamanlarda KNV tedavisi için sık olarak kullanılan anti-VEGF ajan olan ranibizumabın göziçi enjeksiyonunun optik sinir üzerine etkisinin patern VEP testi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD), 50 yaş ve üzeri kişilerde ciddi görme kaybının önemli nedenlerindedir (12). Artan insan ömrü ve çevresel faktörlerin de etkisi sonucunda YBMD insidansında giderek bir artış izlenmektedir. Hastalık genellikle bilateraldir, ancak iki göz eşit etkilenmeyebilir (12,13). Yurdumuzda bu konudaki epidemiyolojik çalışmalar yeni yapılmakta olup yurtdışında yapılan çalışmalarda, YBMD prevalansının yaşa bağlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Altmış beş yaşın üzerinde prevalans %1.2-3.8 arasında değişirken, 75 yaşın üzerinde ise %19.7-36.8 arasında bulunmuştur (12). YBMD'nin kuru (nonneovasküler) ve yaş (neovasküler) olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır (12,13). Kuru tip, drusen ve jeografik atrofi, jeografik olmayan atrofi alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epitelinin (RPE) anormalliklerini içerir. Ciddi görme kaybıyla seyreden olguların çoğunu içeren yaş form, koroidal neovaskülarizasyon (KNV), RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve diskiform skar ile karakterizedir (13). Koryokapillerlerden Bruch Membranı'na uzanan ve RPE'nin altındaki boşluğu dolduran neovasküler proliferasyon seröz sıvı sızıntısına ve kanamaya neden olmaktadır (14). Yaş tip tüm olguların ancak %10-20'sinde görülmele birlikte geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90'ından sorumludur (15,16).

2.1.1 PATOGENEZ

YBMD'de patogenezi daha ayrıntılı inceleyebilmek için olayın meydana geldiği katları ayrı ayrı incelemek daha yararlı olacaktır.

Koryokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa ikincil değişiklikler mi olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. YBMD 'nda ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın vücudun herhangi bir yerinde olması normal bir bulgu olmasına rağmen bu yapının maküla bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (17).

YBMD' nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanları, olaya koryokapillaris atrofisinin de eşlik ettiğini göstermektedir. Koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarlar da izlenebilmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisle bağımlıdır ve bu hücrelerde de belki de bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (18). YBMD' de önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biri bu bölgesel atrofi alanlarıdır.

Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch Membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir. RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. Bu anormal hücrelerin fonksiyonları koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığıyla yakın ilişki içindedir (19). RPE'nin, oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (20).

Fotoreseptör-RPE-Bruch Membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin

esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımak ayrıca metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (21-22).

YBMD patogenezini açıklayabilmek için ileri sürülen hemodinamik modelde, sklera, Bruch membranı ve damar duvarının lipoid maddelerce infiltrasyonunun olayı tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lipoid infiltrasyonu sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı direnç izlenmektedir. Bu direnç sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki göreceli dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma ve koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonda azalma RPE metabolizmasını etkileyerek RPE'nin dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch Membranı'nın lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Bruch Membranı'nda meydana gelen değişiklikleri incelersek, ilk olarak dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch Membranı'nda lipid birikimine bağlı olarak PAS boyanmasında artma tespit edilmektedir. Bruch Membranı'nda biriken bu lipoid maddeler kişiden kişiye ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Bazı gözlerde nötral lipidler, bazı gözlerde de fosfolipidler daha fazla birikmektedir (23,24). Yaşlanma ile birlikte Bruch Membranı'nın fibröz tabakalarında yer alan kollajen liflerinde ve elastik fibrillerinde hem sayıca artma hem de diziliminde bozulmalar tespit edilmektedir. YBMD'nin tipik bulgularından olan, Bruch Membranı'nın iç yüzü ve RPE bazal membranı üzerinde bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün birikinti tabakası gözlenmektedir. Bruch Membranı'nda gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch Membranın immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve bu bölgeye makrofajların göçü ile olay daha da karmaşık hale gelmektedir. Bu bölgede toplanan makrofajlar bir yandan bu birikintileri temizlemeye çalışırken, bir yandan da salgıladıkları enzimler yolu ile membrandaki hasarı hızlandırmakta ve bu bölgede neovaskülarizasyonu başlatarak hastalığı eksudatif forma dönüştürebilmektedir (25).

Fotoreseptör ve retina pigment epitelindeki değişikler ise, rod hücreleri ve kon hücreleri yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerinden korunmak için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranları sürekli yenilemektedirler. Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmektedir. Fotoreseptörden gelen disk ve membran parçaları RPE tarafından fagosite edilip, membran içinde lizozom enzimlerince metabolize edildikten sonra koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmaktadır. Hücre başına düşen metabolik yükün artması sağlam hücrelerinde ölümüne neden olmaktadır. RPE sitoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofüksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofüksin miktarı da yaşla orantılı olarak artmaktadır (26).

2.1.1.a ANJİOGENEZ

Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilmektedir (27). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diyabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (28).

Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diyabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, tahmini oküler histoplazmosis, dejeneratif miyopi ve travmaya bağlı olabilir (29). Anjiogenez, oluşumunda dört genel basamak vardır. İlk önce ana damar bazal membranı proteolitik parçalanma ile kapiller oluşumuna olanak verir, anjiogenik uyarıya doğru endotel göçü olur, endotel hücreleri göç eden hücrelerin önünde proliferer olur kapiller tüp içinde endotel hücreleri organizasyonla olgunlaşır. Bu yeni damarlar tam olmayan interendotelial bileşkeler yaparak transitozu artırır. VEGF ve b-FGF (fibroblast growth faktör) anjiogenezi uyaran en önemli faktörlerdir. Her ikisi de bazal membrandaki proteoglikanlara bağlanır ve bu yapılar hasarlanınca serbestleşerek direk veya indirek olarak endotel hücrelerini uyarır.

2.1.1b YBMD ve VEGF

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D kanserde anjiogenez ve lenfanjiogenezde araştırma konusudur. VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Ayrıca vasküler geçirgenlik fenestrasyonda artma, proenflamatuar etki, damar sağ kalımını artırıcı etki ve özellikle nöron koruyucu etkileri vardır. Nörodejeneratif çalışmalarda hipoksi ve oksidatif stres durumlarında nöron koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. İnvitro serebral iskemi modelinde hücre ölümünü azalttığı ve yine invitro çalışmalarda hipokampal, kortikal, serebral granül, dopaminerjik, otonamik ve duyuşal nöronları koruduğu gösterilmiştir (29,30). Böbrek glomerülü, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır (30). VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir (29,30). VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotel hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli metaloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır (30).

Temelde parakrin etki ile endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm inflammatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflammatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür (31). Yeni elde edilen veriler inflammatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir (32). Tüm izoformlar içinde VEGF165 'in en potent form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur. VEGF165 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin

tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde farelerde gerek VEGF165 gen eksikliği gerekse VEGF165 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir(32). YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). VEGF RPE hücrelerinin koryokapillarisine bakan bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, hipoksi durumunda bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisite VEGF'in de endotelde lökositlerin endotele adezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan Bruch Membranı'nı erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (34).

Ortaya atılan başka bir senaryoya göre YBMD hastalarında Bruch Membranı'nın artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'in koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine yol açar. Bu şekilde Bruch membranından artıkların temizlenmesi azalacaktır. Bu mekanizma hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ile beraber VEGF oluşumunu daha da stimüle edecek ve KNV oluşumuna yol açacaktır (34).

KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

2.1.2 KLİNİK SINIFLANDIRMA VE TANI

KNV'nin YBMD'ye bağlı olduğunu söyleyebilmek için patolojik miyopi, oküler histoplazmozis, angioid streaks gibi diğer KNV nedenlerinden ayırmak gerekir. YBMD klinik olarak iki tipe ayrılır:

1. Atrofik tip (Kuru tip, Non neovasküler)
2. Eksüdatif tip (Yaş tip, Neovasküler)

Makülada yumuşak drusen ve RPE değişikliğinin bulunması erken YBMD olarak tanınlanırken, coğrafik atrofi ve eksüdatif YBMD bulunması geç YBMD olarak tanımlanır.

ATROFİK (KURU) TİP YBMD

Atrofik tip YBMD drusen, RPE değişikliği, RPE'nin coğrafik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyonu ile karakterizedir. Atrofik tip, YBMD'nin %90'ından sorumlu

iken hastaların ancak %10'da ağır görme azalması oluşturur. Atrofik tipde görme kaybı yıllar içinde yavaş bir ilerleme gösterirken yaş tipe dönüştüğü takdirde ani görme azalması gelişebilir (35).

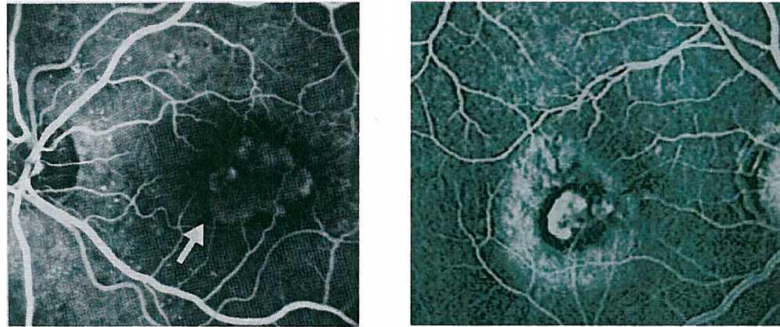
EKSÜDATİF (YAŞ) TİP YBMD

YBMD'nin %10'luk bir kısmını oluşturmasına rağmen, ileri görme kayıplarının %80-90'ından sorumludur(15). Hastalar metamorfopsi, santral veya parasantral skotom, ani ve ilerleyici görme azalmasından şikayetçi olurlar. Eksüdatif tip YBMD'de KNV için en özellikli bulgu metamorfopsidir.

Dikkat edilmediği takdirde kolayca gözden kaçabilecek olan bu durum Amsler grid testi ile kolayca tespit edilebilir. Büyük druzeni, fokal hiperpigmentasyonu olan non-neovasküler YBMD olan hastalar klinik ve anjiyografik olarak düzenli olarak yaş tipe ilerleme açısından takip edilmelidir.

Fundus muayenesinde, RPE'deki fonksiyon bozukluğu ve yeni oluşan anormal damarlardan sızıntıya bağlı gri-subretinal hemoraji ve kabarıklık, vitreus hemorajisi, kistik retinal ödem, RPE dekolmanı, RPE yırtıkları veya diskiform skar gibi geç tip YBMD bulguları ve KNV'nin direkt kendisi görülebilir. Macular Photocoagulation Study grubu (MPS) KNV'yi fundus floresin anjiyografi (FFA) görünümüne göre klasik ve gizli KNV olmak üzere iki ana şekilde tanımlamıştır(36).

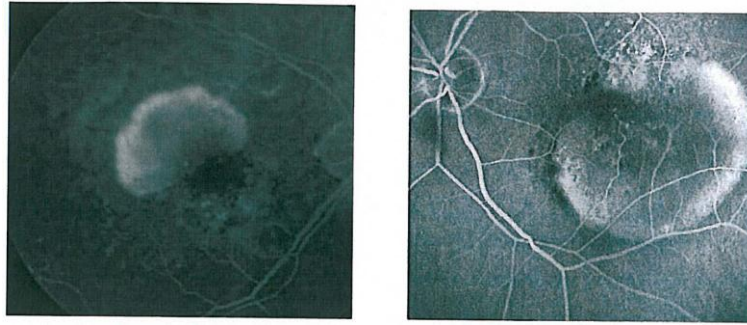
A-Klasik KNV: FFA'da boya geçişinin erken fazı olan koroid dolum fazında sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar (Resim 2.1). Endotel bağlantıları gevşek olan yeni damarlardan subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları geç döneme doğru belirsizleşir.



Resim 2.1 : FFA'da klasik KNV

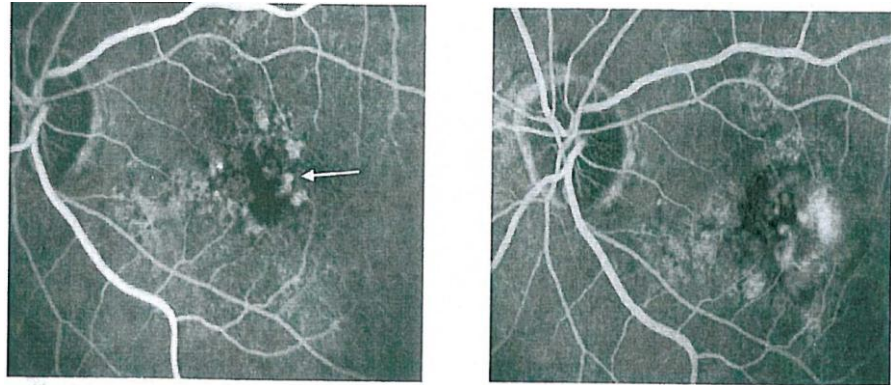
B) Gizli KNV: FFA'daki görüntüsüne göre 2 tip gizli KNV paterni tanımlamıştır. Bunlar pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç kaçaktır (37).

1- Pigment Epitel Dekolmanı: Düzensiz bir RPE elevasyonu mevcuttur. Floresein enjeksiyonundan 30-60 saniye soma sınırları belirsiz, granüler tarzda minimal hiperfloresans izlenir (Resim 2.2). 1 -2 dakika sonunda hiperfloresans giderek artar ancak klasik KNV kadar keskin sınırlı ve parlak hiperfloresans vermez (37).



Resim 2.2 : FFA' da PED görünümü

2- Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: FA'nın başlarında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterize lezyonlardır (38).



Resim 2.3: FFA'da erken ve geç dönemde kaynağı belirsiz geç kaçak görünümü

İndosiyenin yeşili anjiyografisinde (İSYA) gizli KNV, klasik KNV'nin FFA'da görüldüğü gibi keskin sınırlı dantel şeklinde erken fazda izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Gizli KNV'deki

damar ağı da bazen İSYA'nın erken fazında sınırları belirgin olarak izlenebilir. Bazen damar ağı görülemez ve anjiyogramın geç devresinde optik diskten küçük hiperfloresan odak (hot spot) ya da optik diskten büyük bir hiperfloresan odak (plak) tarzında görüntü elde edilir. İSYA PED'deki gizli odağı gösterebilir. İSYA'da PED dekolmanı hipofloresandır. Erken fazda damar ağı, geç fazda ise hiperfloresan fokal odak veya plak görülebilir (39).

Optik Koherans Tomografisi (OKT), YBMD ve diğer maküler patolojilerin, optik sinir başını ilgilendiren hastalıkların tanı, takip ve ayırt edilmesinde FFA ve İSYA'ya yardımcı bir tetkiktir. KNV'nin yeri, uzanımı, büyüklüğü ve KNV'ye sekonder gelişen hemoraji, subretinal-intraretinal sıvı, eksüstasyon, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ve lokalizasyonunun yapılmasında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (40). Yeni YBMD tesbitinde, tek başına OKT'nin %96,4 sensitivite, %66,0 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.3 TEDAVİ

Atrofik tip YBMD tedavisini ve hastalığın ilerlemesi ile eksüdatif tipe dönüşümünün engellenmesini sağlayabilecek kabul edilmiş etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Yapılan tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya yavaşlatmaya yöneliktir. Sigara kullanan hastalar sigara bırakmaya teşvik edilmelidir. Sigaranın YBMD ile ilişkili olduğu bilinmektedir (42). Yüksek doz lutein ve zeoksantin sağlam retinada erken YBMD hastalık gelişimine etkisi yokken, geç evre YBMD'ye progresyonun önlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (43).

2.1.3.1 Lazer Fotokoagülasyon

Ekstrafoveal veya jukstafoveal sadece sınırları belirgin KNV'de membranlar üzerine uygulanabilir. Lazer termal etkisiyle KNV ablasyonuna dayanır. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Etkili bir tedavi yöntemi değildir günümüzde zorunlu kalmadıkça kullanılmamaktadır.

2.1.3.2 Fotodinamik Tedavi (FDT)

FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisi için ilk ilaçlı tedavidir. Fotodinamik tedavi, sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben, 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma ile neovasküler membranda vazooklüzyon oluşturulması esasına dayanmaktadır. Termal lazer fotokoagülasyona göre nörosensöryel retinaya daha az zarar veren bir tedavi şeklidir (44). Bu fotokimyasal aktivasyon sonrası artan serbest radikallerin neovasküler alandaki endotelde yol açtığı oksidatif hasar sonucu damarlarda tromboz gelişir. Tedavinin etkinliğini ve tedavi tekrarı gereksinimini değerlendirmek için kontrol FA çekilir. Lezyonlu bölgeden floresein sızıntısının devamı halinde her 3 ayda bir tedavi tekrarlanabilir (45).

2.1.3.3 Anti-VEGF Tedavi

VEGF anjiyojenezde olduğu kadar normal damarların da oluşumunda da önemli bir büyüme faktörüdür. Damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiyojenezi 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-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiyojenezde önemli rol oynamaktadır. YBMD'de anti-VEGF tedavi başlıca anti-VEGF aptamer, anti-VEGF antikorlar, gen tedavisi ve protein kinaz C inhibisyonunu içermektedir.

Anti-VEGF' lerin oküler kullanım alanları arasında; neovasküler glokom, psödofakik kistoid maküler ödem, santral retinal ven tıkanıklıklarına bağlı maküler ödem, proliferatif retinopati, diyabetik maküler ödem ve koroid neovaskülarizasyon yer almaktadır.

2.1.3.3.1 Aptamerler

Kelime anlamı uyan kısım olan aptamer, hedef proteine çok yüksek afiniteyle bağlanabilen, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş RNA veya DNA oligonükleotidleri olarak tanımlanabilir. Küçük RNA benzeri moleküller de denebilir.

Pegaptanib Sodyum: Pegaptanib sodyum, bir ribonükleik asit aptameri olup sadece VEGF165'e selektif olarak kuvvetle bağlanır. Molekül ağırlığı yaklaşık 50 kD, oligonükleotid (28 nükleotid) osmolalitesi 280-360 mOsm/kg ve pH'sı 6-7 arasındadır. Yarı ömrü 1 gündür. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) çalışmasında FDT'den farklı olarak pegaptanibin, YBMD'ye bağlı tüm KNV tiplerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. Subfoveal KNV'li 1208 YBMD hastasını içeren iki eş zamanlı, randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli VISION çalışmasında, olgulara üç değişik dozda (0,3mg, 1mg veya 3mg) ve 6 hafta arayla 48 hafta boyunca intravitreal pegaptanib sodyum uygulamaları yapılmış ve plasebo kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki seçilmiş baskın klasik lezyonlara enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce FDT uygulanmıştır. 54 haftalık takip sonunda pegaptanib tedavisi uygulanan tüm gruplarda 3 sıradan daha az kayıp kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve 0,3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüştür. 3 mg pegaptanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %70 ve %55 olarak bulunmuştur. En az bir harflik görme artışı çalışma grubunda %33, kontrol grubunda ise %23 oranında saptanmıştır. 54. haftadan sonra 0,3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegaptanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegaptanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0,3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0,3 mg pegaptanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda görme sabit iken, kontrol grubunda bu oran %45 olarak bulunmuştur(46). Ancak FDT ile karşılaştırıldığında görmenin korunmasında ve görme kaybının yavaşlatılmasında çok fazla fark görülmemiştir. Uygulama açısından emniyetli bir ilaçtır, endoftalmi % 1,3, travmatik lens hasarı % 0,7, retina

dekolmanı % 0,6 oranında saptanmıştır (47). Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) yaş tip YBMD endikasyonunda kullanım için Aralık 2004'te onay almıştır. Son yıllarda yayınlanan birçok çalışmada YBMD tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (48-49-50).

2.1.3.3.2 Monoklonal Antikorlar

Ranibizumab: Ranibizumab 48 kD büyüklüğünde, insanlaştırılmış fare monoklonal Fab fragmanıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eder. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuştur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve kompleman aracılıklı immün yanıtların oluşturmayacağı düşünülmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, YBMD tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF'e karşı ranibizumab tüm retina katlarını geçebilir. İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolaşımında çok az oranda saptanmıştır (51).

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için birçok randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. 2006 yılında yayınlanan MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial Of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Neovascular AMD) çalışmasında 716 minimal klasik veya okült tip KNV'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0,3 mg ve 0,5 mg'lık dozları ile sham enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0,3 mg, 0,5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 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 3 sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrol grupta sırası ile % 26, % 33 ve % 3,8 olarak saptanmıştır (52).

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNV büyüklüğü ve KNVM tipi olduğu saptanmıştır. Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0,3 mg veya 0,5

mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları FDT monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda 3 sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile % 94, % 96 ve % 64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla % 35,7, % 40,3 ve % 5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (53). Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çif kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bire indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir (54). Baskın klasik tip KNV'li olguların dahil edildiği FOCUS çalışmasında, FDT monoterapisi ile FDT-ranibizumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve bir yıl sonunda monoterapiye oranla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (54).

Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastaların verileri, ANCHOR çalışmasında ranibizumab monoterapisi alanlarla kıyaslandığında ise belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (55). MARINA ve ANCHOR çalışmalarında oküler ve sistemik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (52,53). Tüm bu çalışma gruplarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir. Günümüzde eksudatif tip YBMD'de görme artışı sağladığı ve güvenilirliği ispatlanmış tek antianjiyojenik göz preparatıdır.

MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarında elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak ranibizumabın oküler ve sistemik komplikasyonları değerlendirilmiştir. Oküler komplikasyonlar ve advers olaylar; konjonktival hemoraji, gözde ağrı, vitritis, göziçi enflamasyonu, vitreusta uçuşmalar, göziçi basıncı artışı, retina dekolmanı, gözde yabancı cisim hissi, blefarit, göz kuruluğu ve

bulanık görme. Sistemik komplikasyonlar; hipertansiyon, arterioembolik olaylar, immünreaktivite ve arrest (52-54).

Bevacizumab: VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif olan tüm izoformlarını inhibe eden, insanlaştırılmış fare monoklonal antikordur. FDA tarafından göz hastalıkları için kullanımı ruhsatlandırılmamış, aslında metastatik kolon kanserlerinde kullanım onayı almış bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 150 kD ve yarı ömrü 17-21 gün olup 2 adet antijen bağlayıcı bölgesi bulunmaktadır (56). Önceleri molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya penetre olamayacağı düşünülerek sistemik kullanılmış ancak yan etki olarak hipertansiyon, proteinüri, serebral ve myokardiyal infarktüs gibi tromboembolik olayların görülmesi üzerine kullanımı sınırlanmıştır (57). Birçok çalışmada intravitreal bevacizumab uygulaması sonrası vitreus ve retinadaki VEGF inhibisyonunun KNV'nin gerilemesinde etkili olduğu gösterilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Spaide, Avery ve Emerson, yaptıkları çalışmalarda bevacizumabın YBMD tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (58-59). İntravitreal uygulama sonrası enflamasyon artışı, santral retinal arter oklüzyonu, RPE rüptürü ve akut görme kaybı gibi oküler yan etkiler yanında hipertansiyon, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, derin ven trombozu ve ölüm gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir (60-61).

2.1.3.4 Cerrahi Tedavi

Submaküler cerrahi, vitrektomiye takiben foveanın temporalinden yapılan küçük bir retinotomi odağından foveadaki fotoreseptörler korunarak subfoveal hemoraji ya da KNV'nin çıkarılması esasına dayanır. Burada en büyük problem membran eksizyonu esnasında oluşabilen geniş RPE kaybıdır. RPE replasmanı, RPE nakli ya da otogreft RPE transplantasyonu ile pigment epiteli subretinal mesafeye yerleştirilmeye çalışılmaktadır. Belirgin submaküler hemoraji varlığında, doku plazminojen aktivatörü kullanılarak intravitreal genişleme özelliği olan gazların uygulanması ve hastaya yüzüstü pozisyon verilerek hemorajinin maküla altından hareketlendirilmesi ve vitrektomi vasıtasıyla pıhtının manüel olarak uzaklaştırılması da planlanabilir. Cerrahinin başarısı için uygun vaka seçimi önemli olsa da, kontrol

grubuna göre görmenin korunması ve artması açısından üstünlüğü yoktur (62). Maküla translokasyonu, foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. Öncelikle fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanıp, göziçi lens implante edilir. Sonrasında üç girişli vitrektomi yapıp özellikle vitreus tabanının iyice temizlenmesinin ardından ince silikon uçlu kanül ile retina altına periferden verilecek sıvı ya da hava yardımıyla total dekolman oluşturulur. Retina ora serratadan 360 derece kesilerek serbestleştirilir. Subretinal membran ve fibrozis forseps yardımıyla temizlenip, bölgeye endolazer fotokoagülasyon uygulanır. Retina perflorokarbon vasıtasıyla yatırılırken, fovea üst ya da alt kadrana doğru kaydırılarak sağlam RPE, Bruch membranı ve koroid dokusunun üzerine yerleştirilir. 360 derece retinektomi sahasına endolazer fotokoagülasyon uygulanmasının ardından perflorokarbon-silikon değişimi yapılır. Retinal rotasyonun 30 dereceyi aşması halinde gelişecek görsel dengesizliğin giderilmesi için eş seansta ya da sonraki seansta rotatuar kas cerrahisi yapılabilir. Retina dekolmanı, diplopi, maküla deliği, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, hipotoni ve sekonder keratopati gibi ciddi komplikasyon oranının yüksek olması ve prospektif randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle uygulanım alanı sınırlı kalmıştır (63).

2.2 GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (Visually Evoked Potentials-VEP)

2.2.1 Tanımı ve Tarihçesi

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) görsel sistemin işlevleri hakkında önemli bilgiler veren kullanışlı bir tanı aracıdır. Non-invaziv olarak kaydedilebilmesi ve milisaniyeler düzeyinde mükemmel bir zamansal çözünürlüğe sahip olması ile görme yollarındaki dinamik değişiklikleri yansıtır (64).

VEP saçlı deriden yüzeyel elektrotlarla kaydedilen EEG'den ortalama alma tekniğiyle elde edilen uyarılmış bir potansiyel dalgasıdır (65). Zamanla kilitli olarak verilen görsel uyaranlara karşı yanıt olarak oluşur. Ortalama genlikleri 3-25 uV olan VEP dalgalarının 100 uV'a kadar genliğe ulaşabilen EEG dalgalarından ayrıştırılması

gerekir. 1950'li yıllarda kayıtlar süperpoze edilerek bu dalgalar gösterilmeye çalışılmıştır (66). Daha sonraki yıllarda sayısal bilgisayarların gelişimiyle bilgisayar ortamında ortalamaların alınması, VEP'leri daha sık ve kullanışlı hale getirmiştir (67). Monoküler VEP kaydı, prekiazmatik görsel yolların, yarım görsel alanın uyarımı ile birlikte oksipital bölgeden birden fazla elektrotla kayıt alınması ise kiazmal ve postkiazmal yolların değerlendirilmesine olanak sağlar (65).

2.2.2 VEP Kayıt Prosedürleri

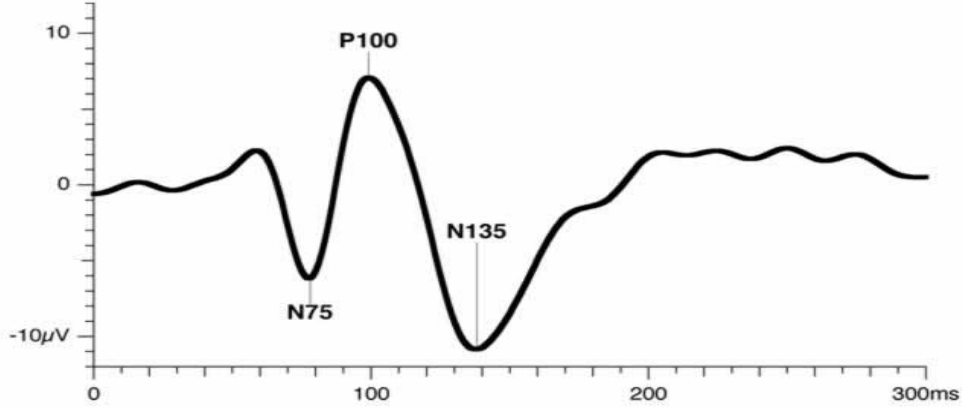
VEP başlıca iki farklı uyarı ile elde edilmektedir:

1. Pattern VEP: Dama tahtası şeklinde siyah ve beyaz karelerden oluşan ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1-3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyarılara karşı elde edilir. Pattern uyarı sıklıkla bir bilgisayar monitörü aracılığıyla deneklere uygulanmaktadır.

2. Flash VEP: Xenon, Light Emitting Diode (LED) gibi fotostimulatörler ile uygulanan flaş uyarıya karşı yanıt olarak oluşur. Fotostimulatörle verilen flaşın ışık şiddeti, sıklığı ve dalga boyu değişiklik gösterir.

VEP, sıklıkla uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre oksipital orta hatta konan (Oz) tek aktif elektrot ile kaydedilir. Kiazmatik ve retrokiazmatik yolların da değerlendirilmesi gerektiğinde oksipital bölgeye iki lateral elektrodun (O1, O2) daha yerleştirilmesi gerekir. Kayıtlarda referans elektrodun frontal orta hatta (Fz) veya kulak memelerine (A1 veya A2), toprak elektrodun verteks (Cz), mastoid veya kulak memelerine (A1 veya A2) yerleştirilmesi önerilmektedir (65).

Pattern VEP kayıtlarında N75, P100 ve N135(bazen N145) olarak isimlendirilen başlıca üç bileşen gözlenir. P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipitaldeki aktif elektrottan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. Aşağıdaki şekilde normal bir patern VEP testi parametrelerinin grafiksel görünümü verilmiştir (Şekil 2.1).



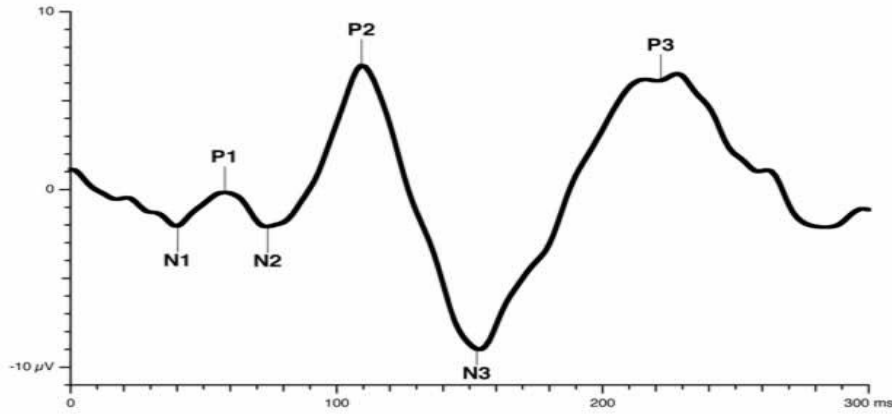
Şekil 2.1: Normal sınırlarda patern VEP testi sonucunun grafiksel görünümü

P100 genliği N75 ile P100 arasında tepeden tepeye ölçülür. P100 dalga latansı bireyler arasında göreceli olarak daha az değişkenlik gösterir. İki göz arasındaki farklılığı ve zaman içinde aynı kişiden alınan tekrarlayan ölçümlerdeki değişkenliği daha azdır. Bu nedenle P100 latansı VEP'in değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdendir. Pattern uyarıların boyutu, kontrastı, ortalama ışık şiddeti, kişideki kırma kusuru, yetersiz fiksasyon ve miyozis gibi patolojik olmayan faktörler P100 dalga latansını etkilerler (65).

Pattern VEP'te kullanılan dama tahtası şeklindeki pattern uyarılardaki karelerin büyüklüğü alınan kaydın amacına göre değişkenlik gösterir. Pattern VEP kaydında sıklıkla iki farklı ebatta karelerin kullanıldığı görsel uyarılar uygulanır. Küçük kareler daha çok fovea bölgesini, büyük kareler ise retinanın periferal alanlarını uyarırlar.

Flaş VEP ise N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 diye isimlendirilen pozitif ve negatif bileşenlerden oluşur. Bu isimlendirme flaş VEP'in pattern VEP'ten otomatik olarak ayırt edilmesini sağlar. Kısa latanslı ve daha küçük genlikli olan N1, P1 dalgaları kayıtlarda daha zor seçildiği için klinik uygulamalarda gözlenmesi daha kolay ve stabil olan N2 ve P2 dalgaları daha sıklıkla değerlendirilirler. N2 bileşeninin latansı yaklaşık 90 ms iken P2'nin latansı 120 ms dir (65). Aşağıdaki şekilde normal

sınırlarda olan bir flash VEP testinin grafiksel görünümü verilmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Normal sınırlarda flash VEP parametrelerinin grafiksel görünümü

Pattern uyaranlarla alınan VEP kayıtlarında, dalgaların latans ve genlik değerleri daha stabil olarak elde edilir. Flaş VEP'te ise normal bireylerden alınan kayıtlarda genlik ve latans değerleri daha büyük bir varyasyon göstermektedir. Ancak hem flaş hem de pattern VEP kaydında aynı seansta alınan kayıtlarda, bireyin iki gözü arasındaki değişkenlik düşüktür. Bu nedenle klinik uygulamalarda sıklıkla pattern VEP kaydı tercih edilmektedir. Küçük bebek ve çocuklar ile koopere olamayan bireylerden ise flaş VEP kaydı alınması daha uygun olmaktadır (64, 65).

VEP kayıtlarında elde edilen latans değerleri genliklere oranla daha stabil ve güvenilir olarak elde edilirler. Normal bireylerden alınan kayıtlar arasında latans değerleri %2-5 oranında değişkenlik gösterirken, genlik değerleri %25 kadar farklılık gösterebilmektedir (68).

VEP kayıtlarındaki dalgaların latans ve genlikleri yaşa bağımlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, 18-60 yaşları arasındaki yetişkin kişilerde değerler stabil olarak gözlenir. Yetişkinlerden elde edilen VEP değerleri çocuklara ve yaşlı kişilere ekstrapoze edilemez. Cinsiyetin VEP'in latans ve genliği üzerine etkisi ise oldukça küçüktür (69).

ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) standartlarına göre tüm VEP kayıt traselerinde pozitifliğin yukarıda gösterilmesi önerilmektedir. VEP kayıt analizlerinde EEG dilimlerinin uzunluğunun en az 250 ms olması gerekmektedir. Otomatik artefakt eliminasyonunda $\pm 50-100$ uV genlik

değerlerinin seçilmesi çoğu kez yeterli olmaktadır. Yapılan klinik denemelerde VEP kayıtlarında en az 64 EEG dilimi olması gerektiği bildirilmektedir (65).

Günümüzde farklı laboratuvarlarda, farklı cihaz ve sistemlerle VEP kaydı alınmaktadır. ISCEV tarafından 1989 yılında VEP kayıtları için belirli standartlar getirilmiştir (65). Bu sayede alınan farklı kayıtların birbirleriyle karşılaştırılabilmesi olanaklı hale gelmiştir. ISCEV standartlarına uymamalarına karşılık kliniklerde daha özelleşmiş tekniklerle de VEP kayıtları alınmaktadır. Kliniğe başvuran hastaların, bu özel VEP kayıt yöntemlerinden uygun olan herhangi biriyle incelenmesi çoğu kez yeterli olmaktadır (65).

2.2.3 VEP'i Etkileyen Faktörler

2.2.3.1 Non-patolojik ve Bireysel Faktörler

- Uyarın sıklığı: Pattern VEP' te dama tahtası şeklindeki görsel uyarının değişim hızının normalden az olması değişiklik oluşturmaz. Ama testin uygulanma süresinin uzamasına neden olur. Pattern VEP' te daha yüksek hızlar, özellikle 4/sn.nin üzeri latansta uzamaya neden olabilir.

- Kontrast: Pattern uyarıda kontrasttaki değişikliklerin VEP üzerine olan etkisi genellikle küçüktür ama düşük kontrast seviyelerinde latansta uzama ve genlikte azalma meydana gelir. Kontrastın iki önemli içeriği vardır. Kareler arası zıtlık ve kare sınırlarının keskinliğidir.

- Fiksasyon: Pattern VEP fiksasyona bağımlıdır, fiksasyon bozukluğu genlikte azalmaya neden olur.

- Uyarın yoğunluğu: Flaş VEP' te normal sınırlar içerisinde uyarın yoğunluğunu arttırmak genlikte artmaya ve latansta düşmeye neden olur.

- Pupil çapı: Artmış pupil çapı uyarının şiddetini artırma etkisine sahiptir.

- Yaşlılık: Erişkin dönemin büyük kısmında P100 latansı sabit olarak kalırken 60 yaşından sonra artmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda yaşa bağımlı normal değerler özellikle önemlidir.

2.2.3.2 Patolojik Faktörler ve Hastalıklar

Klinikte görülen ve optik sistem ile görme yollarını etkileyen pek çok patolojik durum ve hastalıkta VEP'te değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklarda kaydedilen VEP bulguları patognomonik olmamakla birlikte hastalığın

tanısına ve takibine yardımcı olmaktadır. Multiple sklerozda ise hastalığın tanısında özel bir önem arz etmektedir (64, 69). Ölçülen P100 amplitüdlerinde her iki göz arasında %50-60 oranında fark varsa önemlidir. Tek taraflı P100 latansının (ms) uzaması optik kiazmanın anterior bölgesindeki patolojiyi gösterir. İki taraflı P100 latans gecikmesi her iki gözde olduğunu gösterir (posterior veya anterior optik kiazmada). Patern VEP test yorumlanmasında ISCEV standardizasyonu kullanılarak P100 latansı 95-105 ms normal kabul edilir. 105-120 ms hafif uzama, 150 ms ve dahada fazla uzaması belirgin uzama olarak tanımlanmıştır. Aşağıdaki tabloda bazı hastalıklarda gözlenen pattern VEP bulguları özet olarak verilmiştir.

HASTALIK	P100 LATANS (ms)	P100 GENLİK (mv)
Diyabetes Mellitus	Artma	-
Down sendromu	Artma	Azalma
Endokrin Orbitopati	Artma	-
Friedreich Ataksisi	Artma	Azalma
Glokom	Hafif Artma	-
Histerik Körlük	Hafif Artma	-
İskemik Optik Nöropati	Hafif Artma	Azalma
Kornea ve Lens Opasiteleri	Hafif Artma	Hafif Azalma
Leberin Optik Nöropatisi	Artma	Azalma
Lökodistrofi	Belirgin Artma	Belirgin Azalma
Multipl skleroz	Artma	Azalma
Retinopati	Artma	Azalma
Optik Sinir Tümörleri	Artma	Yok olmuş genlik
Optik Nörit	Artma	Azalma
Optik Sinir Travması	Artma	Azalma
Parkinson Hastalığı	Artma	-

Tablo 2.1: VEP parametrelerini etkileyen patalojik durumlar

İki negatif ve arada bir pozitif tepeden oluşan Pattern VEP yanıtındaki ilk negatif bileşen olan N75 dalgasının görülmesi çoğu kez hastalarda ve bazen normal kişilerde zorluk gösterebilmektedir (69). İkinci negatif pik olan N145 dalgasının genlik ve

latans değerleri çoğu zaman tutarsızlık gösterebilmekte ve bu nedenle klinik kullanım için pek tercih edilmemektedir. Buna karşılık pattern VEP kaydındaki ilk pozitif dalga olan P100 tüm normal kişilerde gözlenmekte ve düşük oranda denek içi ve denekler arası farklılık gösterdiği için klinik uygulamalarda güvenilir bir parametre olarak en büyük sıklıkla kullanılmaktadır (64). Yaşın P100 dalga latansı üzerine olan etkisi hakkında literatürde farklı bulgular bulunmasına karşılık bunların pek çoğu birbiriyle tutarlılık göstermektedir. Asselman, Hennerici ve Allison 5. dekata kadar p100 latansında bir değişiklik olmadığını ve 5. dekat sonrası her dekatta 2-5 ms uzama olduğunu bildirmişlerdir (70-71).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna (YBMD) sekonder Koroid Neovaskülarizasyonu (KNV) bulunan ve göziçi ranibizumab enjeksiyonu yapılan 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma randomize, kontrol grubu olan ve prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 12'si erkek 8'i kadın hastaydı, ortalama yaş ise 73,45 idi. Kontrol grubu, çalışma grubuyla aynı yaş grubundan 6'sı erkek 4'ü kadın toplam 10 hastadan oluşturuldu. Hastalar ; hastalıkları, prognoz, uygulanacak tetkik ve tedaviler konusunda bilgilendirildi ve uygulama öncesi her hastadan imzalı bir bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların ilk başvurularında Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, göziçi basınçları, ön segment ve arka segment muayeneleri kaydedildi. FFA ile KNV lokalizasyonu ve şiddeti saptanarak hastalara göziçi ranibizumab tedavisi önerildi. Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesinde hastanemizin Nöroloji Kliniğinde pattern VEP testi kayıtları alındı.

Göziçi ranibizumab enjeksiyonu öncesi hastalara topikal tropikamid bir damla damlatılarak pupil genişliği sağlandı. Ameliyathanede steril koşullarda topikal anestezi ile limbusun 3-3,5 mm uzağında skleradan vitreus içine 27g' lik insülin enjektörü ile 0,1ml (0.5mg) ranibizumab (Lucentis®) enjekte edildi. Göz antibiyotikli pomad ile kapatılarak antibiyotikli damla reçete edilip hastalar taburcu edildi. Enjeksiyonun ertesi günü hastalar komplikasyonlar açısından kontrol edildi.

Hastaların her iki gözlerinde ilk başvuru esnasında ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda hastalar kontrole çağrılarak enjeksiyon yapılan ve diğer gözlerinin snellen eşeli ile en iyi görme keskinlikleri, göziçi basınçları, ön ve arka segment muayeneleri ve pattern VEP testleri tekrarlanarak kaydedildi. Kontrol grubu için çalışma grubuyla aynı yaş grubunda, oftalmolojik olarak tamamen sağlıklı 10 hastaya patern VEP testi yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Sonuçlar karşılaştırılırken enjeksiyon yapılan grup KNV grubu olarak adlandırıldı.

4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım değerlendirmesi *Shapiro Wilk Testi* ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (ortalama [\pm standart sapma] ve medyan [minimum-maksimum]), iki grubu sürekli değişkenler açısından karşılaştırırken *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Çalışma grubunun üç zaman noktasındaki ölçümlerini karşılaştırmak amacı ile *Friedman Testi*; bu testin anlamlı sonuçlarına dayanarak yapılan ikili karşılaştırmalarda *Wicoxon Signed Rank Testi* uygulandı. Kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda *Fisher's Exact Test* kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

KNV grubundaki olguların yaş ortalaması 73.45 ± 5.12 yıl, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 75.70 ± 7.07 yıl olarak saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.475$). KNV grubunda 12 (% 60) erkek, 8 (% 40) kadın olgu vardı. Kontrol grubunda 6 (% 60) erkek, 4 (% 40) kadın olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=1.000$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. İki gruptaki olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

	GRUPLAR				p	
	KNV (n=20)		Kontrol (n=10)			
	Ort.±SS		Ort.±SS			
Yaş (yıl)	73.45 ± 5.12		75.70 ± 7.07		0.475*	
	n	Sütun % n	n	Sütun % n		
Cinsiyet	Erkek	12	60	6	60	1.000**
	Kadın	8	40	4	40	

*Mann-Whitney U Test

**Fisher's Exact Test

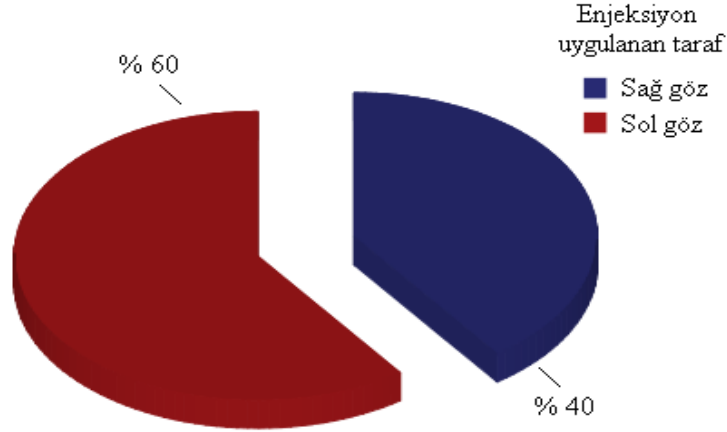
KNV grubundaki olguların EÖ (enjeksiyon öncesi) sağ ($p<0.001$) ve sol ($p<0.001$) göz GK (görme keskinliği) değerleri, kontrol grubundaki olguların GK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. İki grubun sağ ve sol GK değerlerine ait karşılaştırmalar.

EÖ	GRUPLAR										p
	KNV (n=20)					Kontrol (n=10)					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Sağ göz GK	0.35	0.30	0.30	0.02	1.00	1.00	0	1.00	1.00	1.00	<0.001
Sol göz GK	0.19	0.19	0.10	0.01	0.70	1.00	0	1.00	1.00	1.00	<0.001

Mann-Whitney U Test

KNV grubunda enjeksiyon uygulanan 8 (% 40) sağ göz ve 12 (% 60) sol göz vardı (**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1. Enjeksiyon uygulanan gözlerin dağılımlarına ait pasta grafiği.

İki grubun EÖ sağ göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.895$), P100 ($p=0.537$), N145 ($p=0.279$) latansları ve P100 ($p=0.741$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 4.3**).

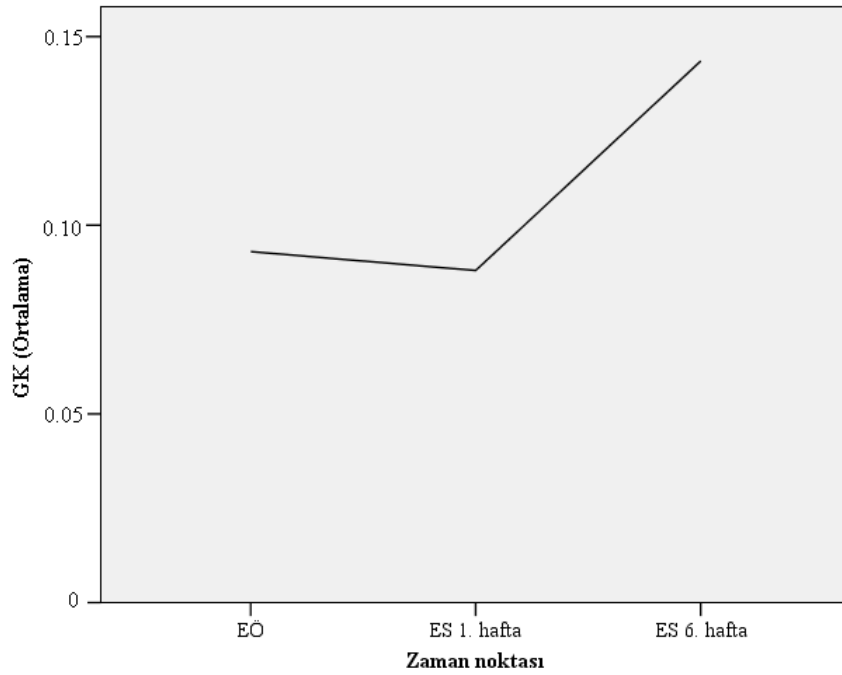
Grupların EÖ sol göze yapılan VEP testi parametreleri karşılaştırıldığında, N75 ($p=0.448$), P100 ($p=0.298$), N145 ($p=0.081$) latansları ve P100 ($p=0.843$) genlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. İki grubun EÖ VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar.

EÖ VEP testi	GRUPLAR										p
	KNV (n=20)					Kontrol (n=10)					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
Sağ göz N75 latansı (ms)	75.35	7.60	73.50	67.00	94.00	73.80	2.94	74.00	70.00	79.00	0.895
Sağ göz P100 latansı (ms)	104.80	9.29	106.50	88.00	121.00	103.60	2.27	104.00	99.00	106.00	0.537
Sağ göz N145 latansı (ms)	146.05	11.89	147.50	120.00	176.00	144.90	3.45	145.00	138.00	150.00	0.279
Sağ göz P100 genliği (mv)	5.02	3.06	4.75	0.58	12.70	5.28	0.85	5.05	4.10	7.00	0.741
Sol göz N75 latansı (ms)	75.25	6.44	75.00	66.00	91.00	75.80	2.74	76.00	71.00	80.00	0.448
Sol göz P100 latansı (ms)	102.75	9.28	101.50	86.00	118.00	103.80	1.62	103.50	102.00	106.00	0.298
Sol göz N145 latansı (ms)	145.60	9.41	148.00	121.00	158.00	143.50	2.68	144.00	139.00	146.00	0.081
Sol göz P100 genliği (mv)	5.38	3.17	5.05	0.27	15.20	5.20	1.11	5.25	3.00	6.90	0.843

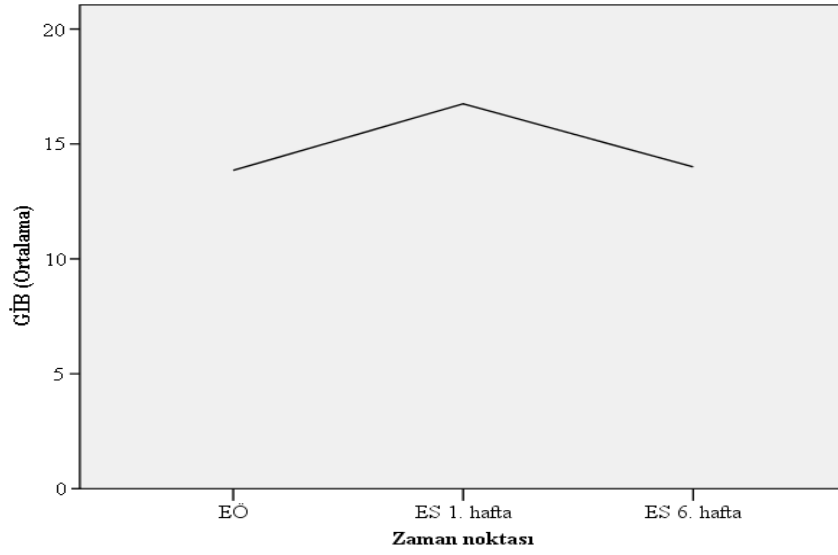
Mann-Whitney U Test

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0.001$, *Friedman Test*). Bu anlamlı fark, ES (enjeksiyon sonrası) 6. hafta GK değerlerinin EÖ GK ($p<0.001$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) ve ES 1. hafta GK ($p<0.001$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. EÖ GK değerleri ile ES 1. hafta GK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.317$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) (**Tablo 4.4 ve Şekil 4.2**).



Şekil 4.2. KNV grubundaki enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasındaki görme keskinliği (GK) değerlerini gösteren çizgi grafiği.

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen göz içi basıncı (GİB) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı ($p<0.001$, *Friedman Test*). Bu anlamlı farkın, ES 1. hafta GİB değerlerinin EÖ GİB ($p<0.001$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) ve ES 6. hafta GİB ($p<0.001$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. EÖ GİB değerleri ile ES 6. hafta GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.683$, *Wilcoxon Signed Ranks Test*) (**Tablo 4.4 ve Şekil 4.3**).



Şekil 4.3. KNV grubundaki enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasındaki göziçi basınç (GİB) değerlerini gösteren çizgi grafiği.

Tablo 4.4. Enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen GK ve GİB değerlerine ait karşılaştırmalar.

	Zaman noktası															p
	EÖ					ES 1. hafta					ES 6. hafta					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
GK	0.09	0.08	0.08	0.01	0.30	0.09	0.08	0.08	0.01	0.30	0.14	0.12	0.10	0.02	0.50	<0.001
GİB	13.85	2.81	14.00	7.00	19.00	16.75	2.55	16.00	9.00	21.00	14.00	2.47	14.00	8.00	19.00	<0.001

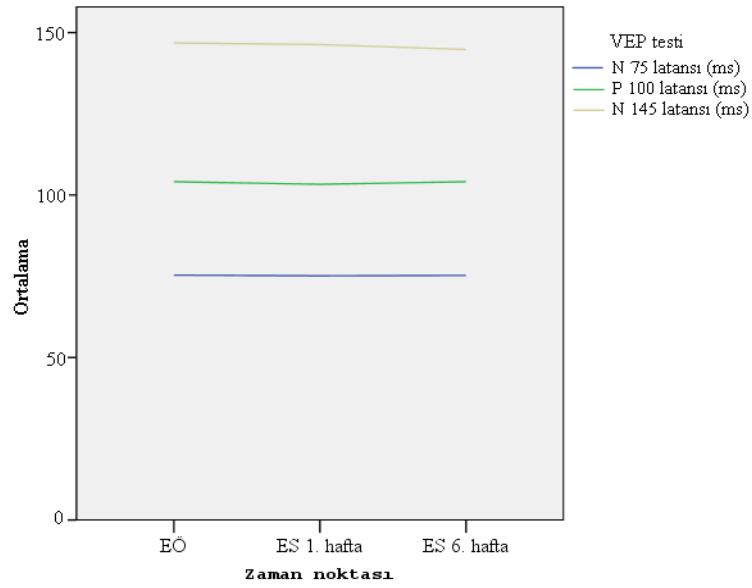
Friedman Test

KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen N75 ($p=0.491$), P100 ($p=0.911$) ve N145 ($p=0.363$) latansları; ve P100 genlikleri ($p=0.057$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (**Tablo 4.5** ve **Şekil 4.4, Şekil 4.5**).

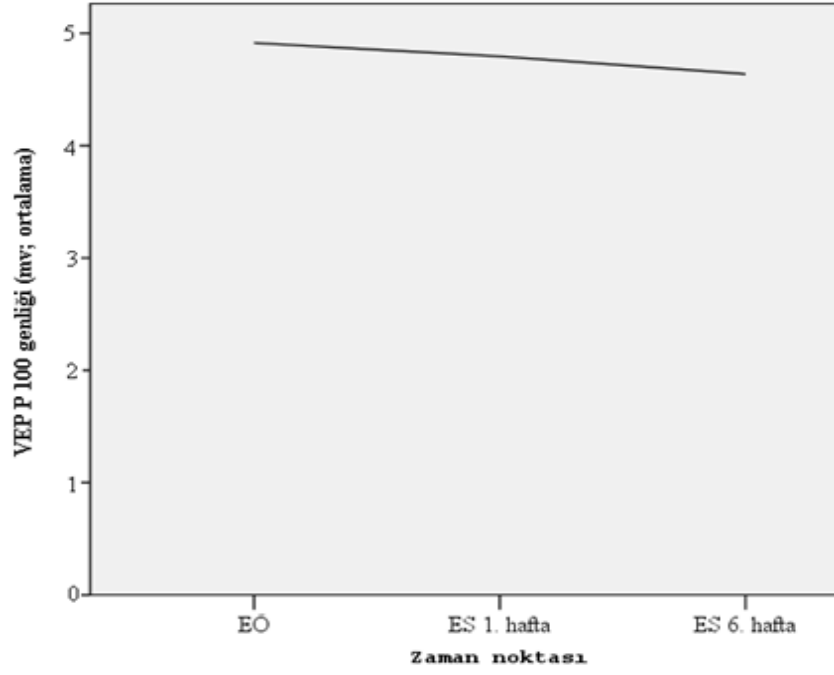
Tablo 4.5. KNV grubunda enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasında ölçülen patern VEP testi parametrelerine ait karşılaştırmalar.

PaternVEP testi		Ort	SS	Medy	Min	Maks	P
N75 latansı (ms)	EÖ	75.35	6.36	75.50	66.00	91.00	0.491
	ES 1. hafta	75.15	6.37	75.00	65.00	90.00	
	ES 6. hafta	75.25	6.32	75.00	66.00	92.00	
P100 latansı (ms)	EÖ	104.10	10.00	101.00	86.00	121.00	0.911
	ES 1. hafta	103.30	9.46	102.00	87.00	122.00	
	ES 6. hafta	104.10	8.22	102.00	89.00	125.00	
N145 latansı (ms)	EÖ	146.80	11.55	148.00	121.00	176.00	0.363
	ES 1. hafta	146.30	11.23	146.00	124.00	175.00	
	ES 6. hafta	144.80	12.51	146.50	122.00	176.00	
P100 genliği (mv)	EÖ	4.91	3.05	4.20	.27	12.70	0.057
	ES 1. hafta	4.79	2.93	4.50	.28	12.70	
	ES 6. hafta	4.64	2.99	4.65	.32	12.20	

Friedman Test



Şekil 4.4. KNV grubundaki enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasındaki N75, P100 ve N145 latans değerlerini gösteren çizgi grafiği.



Şekil 4.5. KNV grubundaki enjeksiyon yapılan gözlerin üç zaman noktasındaki P100 genlik değerlerini gösteren çizgi grafiği.

KNV grubunda enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerin üç zaman noktasındaki GK, GİB ve VEP parametreleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı ($p > 0.05$).

6. TARTIŞMA

Göziçine uygulanan anti-VEGF ajanların retinal toksisiteleri çok sayıda insan ve hayvan çalışmalarında test edilmelerine ve güvenli bulunmalarına rağmen optik sinir fonksiyonlarına etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır.

Anti-VEGF ilaçların göziçine uygulamaları sonucunda ortamdaki VEGF miktarında azalma meydana gelmektedir. Retinal mikrosirkülasyon ve optik sinirin kökenini oluşturan retinal nöronların apoptozisten korunmasında önemli rolü olduğu bilinen VEGF' in azalması sonucu retinal iskemi ve optik sinir fonksiyonlarında gerileme oluşabilir (74). Çalışmamızda göziçine uygulanan bir anti-VEGF ajan olan ranibizumabın optik sinir üzerine etkisini patern-VEP testi ile fonksiyonel açıdan değerlendirdik.

Çalışmamızda yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı KNV' si olan 20 hastanın 20 gözüne intravitreal 1 ml(0.5 mg/ml) ranibizumab (Lucentis) yapıldı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalarda enjeksiyon yapılan ve diğer gözlere patern VEP testi yapıldı. Aynı zamanlarda hastaların görme keskinlikleri ve göziçi basınç ölçümleride alınarak tüm parametreler karşılaştırıldı. Patern-VEP kayıtlarının oftalmolojik açıdan tamamen sağlıklı insanlarla karşılaştırmak amacıyla aynı yaş grubundan 10 hastaya da patern-VEP testi yapıldı.

YBMD' si olan ve diğer sağlıklı grup arasında VEP parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Burada aynı yaş grubunda sağlıklı insanları seçmemizin nedeni yaşın VEP parametreleri üzerinde etkisini ortadan kaldırmaktı.

Enjeksiyon yapılan gözler ve diğer gözlerin enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. ve 6. haftalardaki patern-VEP kayıtları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmedi. Enjeksiyon yapılan gözlerde görme keskinliği değerlendirildiğinde enjeksiyon öncesiyle enjeksiyon sonrası 6. haftadaki görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme vardı. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlandı. Bu üç zaman noktasındaki enjeksiyon yapılan gözlerin göziçi basınç ölçümleri karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği izlendi ve 6. haftada enjeksiyon öncesindeki ölçüm derecelerine gerilediği izlendi. Göziçi basıncın 1. haftada yükselmesi ve sonrasında

gerilemesi vitreus içine verilen ranibizumabın volüm artışı yapmasına bağlandı. Enjeksiyon sonrası 1. haftadaki bu yükselişte ölçülen maksimum değer 21mm/hg olarak sadece bir hastada kaydedildi. Hiçbir hastaya göziçi basıncını düşürücü bir önlem alınmadı. Enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerin 3 zaman noktasındaki görme keskinliği ve göziçi basınç ölçümlerinde herhangi bir fark izlenmedi.

Daha önce yapılan benzer bir çalışmada Tamer A. Macky ve ark. (11) bir başka anti-VEGF ajan olan bevacizumab enjekte ettikleri KNV hastalarının, enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalarda ERG ve flash-VEP testleriyle optik sinir ve retina fonksiyonlarını incelemişlerdir. Çalışmaya katılan 55 hastanın 55 gözüne 1.25 mg/ml bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon sonrası 1. ve 6. haftalardaki görme keskinliği değerlendirildiğinde başlangıçta 4/60 olan görme keskinliği ortalamasının 6. haftada ortalama 6/60' a çıktığı görülmüş. Bu durum KNV lezyonunun gerilemesine bağlanmış ve bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Yine bu çalışmada yapılan VEP testi parametrelerinin enjeksiyon öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında hem enjeksiyon yapılan hemde hastaların diğer gözlerinde herhangi bir istatistiksel fark bulunmamış ve enjeksiyon yapılan gözlerde enjeksiyon sonrası parametrelerde anlamlı olmayan düzelmeler izlenmiştir. Bizim çalışmamızda enjekte gözlerin VEP parametrelerinde 1. ve 6. haftalarda çok az miktarda gerileme izlendi ve bu durum VEP ölçümlerinin aynı insanın aynı gözünde bile farklı zamanlarda az miktarda değişim gösterebilmesine bağlandı. Aynı çalışmada retinal fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan ERG testinde enjeksiyon öncesi ve sonrası değerlerde gerileme gözlenmediği gibi fotopik-B dalgalarında 1. ve 6. haftalarda enjekte gözlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış izlenmiş ve bu durum çalışmacılar tarafından açıklanamamıştır.

Bakri J. ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında (8), 8 tavşan gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar diğer 8 gözü ise kontrol grubu olarak belirlemişler. Bu çalışmada 8 tavşanın tek gözlerine uygulanan enjeksiyondan sonra 29. günde 8 enjekte göz ve enjeksiyon uygulanmayan 8 göz çıkarılarak retina ve optik disklerinden kesit alınarak ışık mikroskopisi altında histolojik inceleme yapılmış ve sonuç olarak kontrol grubuyla enjeksiyon yapılan grup arasında

histolojik olarak fark izlenmemiş ve histolojik olarak incelenen retina tabakalarının intakt olduğu görülmüştür.

Cristoforidis J. B. ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan çalışmasında (9), I-124 ile işaretlenmiş ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları tavşan gözlerinden göz küresi dışına kaçak olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmada göziçi enjeksiyonu yaptıkları üçer adet tavşana enjeksiyon sonrası 0, 2, 5, 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde PET/CT ile görüntüleme yapıp göz küresi dışına kaçıışı araştırmışlar sonuç olarak tüm görüntüleme günlerinde vitreus içinde ranibizumab ve bevacizumab varlığı saptanırken vitreus dışına kaçış izlememişlerdir.

Luthra ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (6), insan retinal pigment epitelyum hücreleri, sıçan nörosensöriyel ve insan mikrovasküler endotel hücre kültürleri üzerine doğrudan 1 mg bevacizumab maruziyetinden sonra 2. 6. ve 24. saatlerde hücrelerin hala canlılığını devam ettirdiklerini ortaya koymuşlardır.

Manzano ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan çalışmasında (7), 20 tane albino tavşanın tek gözlerine 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 14. günde ERG yapılmış ve yine 14. günde histolojik kesitler alınarak ışık mikroskopunda incelenmiş. Enjeksiyon yapılmayan diğer gözler ise kontrol grubu olarak incelenmişlerdir. Sonuç olarak ERG dalgalarında enjeksiyon öncesi ve sonrası fark izlenmemiştir. Histolojik kesitler incelendiğinde enjekte ve diğer gözler arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya benzer Luke M. ve arkadaşlarının yaptıkları invitro hayvan deneyinde (75), eksize ettikleri sığır retinalarına 0,2mg/ml ranibizumab içeren özel solüsyonlar içinde ve solüsyon dışına aldıktan hemen sonra ERG testi uygulamışlar. Her iki durum arasında ERG dalgaları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Yine benzer bir çalışmada Nishimura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (76), ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları YBMD hastalarının enjeksiyon öncesi ve sonrası 3, 6, 9 ve 12. ayında fokal maküler ERG ve full-field ERG ile retinal sinir fonksiyonlarını incelemiş aynı zamanda OCT testi ile makular hasarın gidişatını ve görme keskinliklerini kayıt altına alıp incelemişlerdir. Enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve maküler hasarın anlamlı derecede düzeldiği saptanmıştır. Enjeksiyon öncesi ve sonrası ERG parametreleri karşılaştırıldığında full-field ERG parametrelerinde anlamlı düzeyde fark bulunmamasına rağmen fokal maküler ERG parametrelerinde

anlamli düzeyde düzelme izlenmiştir. Bu durum maküler yapısal hasarın anlamli düzeyde düzelmesine bağlanmıştır.

Myers A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (10), yaygın olarak kullanılan 3 anti-VEGF ajan olan pegaptanib sodyum, bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları tavşan gözlerinin enjeksiyon öncesi ve sonrası 8. haftada ERG ve immünohistokimyasal yöntemlerle retina tabakalarının fonksiyonlarını ve histolojik kesitlerini incelemişlerdir. Çalışmaya dahil ettikleri 48 tavşanı 4 gruba ayırarak bu üç ilaç grubuna ilave olarak 4. gruba ise BSS (Balanced Salin Solution-Dengeli Tuz Solüsyonu) enjekte etmişler ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada uygulanan anti-VEGF dozları klinik kullanım dozlarının 3 katı fazla miktarda uygulanmıştır. Elde edilen bulgular incelendiğinde, enjeksiyon öncesi ve sonrası ERG parametrelerinin hiçbirinde anlamli bir istatistiksel fark izlenmemiş, fakat BSS enjekte edilen grupla diğer 3 grup arasında istatistiksel olarak farklar izlenmiştir. Bu fark ERG parametrelerinden sadece karanlık adaptasyonlu Rod hücrelerinin b-dalgasında izlenmiş olup anti-VEGF gruplarında BSS grubuna göre daha düşük dalga boyları ortaya çıkmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerde retina tabakalarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

Anti-VEGF ajanların sık olarak kullanıldığı bir başka hastalık olan diyabetik retinopati ile ilgili Messias A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (77), proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı retinal neovaskülerizasyonu olan hastaları 2 gruba ayırarak ilk gruba sadece panretinal fotokoagülasyon diğer gruba ise fotokoagülasyonla birlikte intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapmışlar ve tedavi başlangıcına göre ERG parametrelerini 48. haftadaki değerlerine göre karşılaştırmışlardır. Aynı zamanda retinal vasküler sızıntının boyutlarını ve görme keskinliklerini de değerlendirmişlerdir. Çalışmada ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalara diğer gruba göre daha az sayıda lazer spotu yapılarak aynı zamanda panretinal fotokoagülasyonun maküler ödem yapma riskini minimuma indirmeyi amaçlamışlardır. Sonuçlar incelendiğinde tedavi öncesiyle 48. haftadaki ERG parametrelerinde iki grupta da istatistiksel olarak anlamli seviyede gerileme izlenmiş ve her iki grup arasında hem ERG hemde vasküler sızıntı arasında istatistiksel olarak farklar izlenmiştir. Vasküler sızıntı miktarı enjeksiyon grubunda diğer gruba göre

anlamli derecede azalmiştir. ERG bulgularında ise yine enjeksiyon grubunda diğer gruba göre anlamli derecede daha az gerileme gözlenmiştir.

Göziçine uygulanan Anti-VEGF ilaçlarla yapılan bu toksisite çalışmaları incelendiğinde, yüksek dozlarda uygulanan çalışmaların birkaçında fonksiyonel ve histolojik olarak kısmi toksisite bulguları saptanmış olup klinik uygulama dozlarında ise hiçbir toksisite saptanmamıştır. Bu durum bizim yaptığımız çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada, göziçi ranibizumab enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gözlerde optik sinir fonksiyonlarında anlamli herhangi bir azalma olmaksızın tolere edilebilir görünmektedir. Ancak yaptığımız çalışma kısa süreli olup daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wang F, Rendahl KG, Manning WC, Quiroz D, Coyne M, Miller SS. AAV–Mediated expression of vascular endothelial growth factor induces choroidal neovascularization in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 781-790.
2. Yu MJ, Shen WY, Lai MC, Constable IJ, Papadimitriou JM, Rakoczy PE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in abnormal vascular changes in the adult rat eye. *Growth Factors.* 2000; 17: 301-312.
3. Shen WY, Yu MJ, Barry CJ, Constable IJ, Rakoczy PE. Expression of cell adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization in the rat. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82: 1063 -1071.
4. Yi X, Ogata N, Komada M, Yamamoto C, Takahashi K, Omori K, Uyama M. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997; 235: 313-319.
5. Lassota N. Clinical and histological aspects of CNV formation: studies in an animal model. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86: 1-24.
6. Luthra S, Narayanan R, Eduardo L, et al. Evaluation of invitro effects of bevacizumab on retinal pigment epithelial, nörosensory retinal and microvascular endothelial cells. *RETINA* 2006; 26: 512-518.
7. Manzano A, Roberta P, Gholam A, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab. *RETINA* 2006; 26: 257-261.
8. Bakri J, Cameron D, Pulido J, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophtalmol* 2006; 142: 162-164.
9. Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, Hinkle GH. PET/CT imaging of I-124 radiolabeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(8): 5899-9037
10. Myers A, Adrian M, Bruun A, et. al. Retinal Function and Morphology in Rabbit After Intravitreal Injection of VEGF Inhibitors *Current Eye Research.* 2012; 37(5): 399–407.
11. Tamer A. Macky and Mohamed M. Mahgoub. Electrophysiological Assessment of Optic Nerve and Retinal Functions Following Intravitreal Injection of

Bevacizumab (Avastin). *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*: DOI. 2011; 141: 10-1089.

12. Abrahám-Marin ML, Cortés-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clinical Experiment Ophthalmol*. 2007; 245: 651-655.

13. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–1436.

14. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 1: 15-19.

15. Ahmadieh H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. *Int Ophthalmol*. 2005; 26: 191-193.

16. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245: 941-948.

17. Jonas JB, Harder B, Spandau UH, Kamppeiter BA, Libondi T, Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16: 774-775.

18. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 462-468.

19. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996; 7: 259-270.

20. Mones JM, Lopez MA, Prieto JA, Rodriguez JP. Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007; 38: 226-228.

21. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486–495.
22. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128: 135-146.
23. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Sci*. 1996; 37: 855-868.
24. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109-1114.
25. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1176-1184.
26. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200-1209.
27. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257.
28. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1035-1047.
29. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trials results. *Ophthalmol Clin N Am* 2006; 19: 361–372.
30. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, Greene WL, Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1048-1053.

31. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005; 112: 301-304144.
32. The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2239-2247.
33. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111: 1-7.
34. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109-1114.
35. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990; 1: 247-57.
36. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-57.
37. 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* 1995; 39: 367-374.
38. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 400-412.
39. Regillo CD, Benson WE, Maguire JJ, et al. Indocyanine green angiography and occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994; 101: 280-8.
40. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137; 2004: 156-69.
41. Rogers A, Martidis A, Greenberg P. Optical Coherence Tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 566-576.

42. O'Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock LA, Beatty S. Diet and risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 712-722.
43. Richter S, Stiles W, Statkute L. Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of AMD: The Veterans LAST study. *Optometry* 2004; 75: 216-230.
44. Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. *American Academy of Ophthalmology*; 2006.
45. Sönmez K, Atmaca LS. Yaşa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 38-47.
46. VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508-1521.
47. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Koroid neovaskülarizasyonları ve fotodinamik tedavi. *Yelken basım*, 2006; 1-86.
48. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Retinal and Eye Research* 2007; 26: 437-451.
49. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET. Pegaptanib for neovascular agerelated macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
50. Bennett MD, Yee W, Bryan JS. Pegaptanib combined with intravitreal injection of moxifloxacin as treatment of wet macular degeneration. *Retina* 2008; 28: 976-980.
51. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vasculer endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related maculer degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112: 1048-1053.
52. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
53. Brown DM, Kaiser PK, Michels M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
54. Regillo DC, Brown DM, Abraham P. Randomized, double-masked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248.

55. Heier J, Boyer D, Ciulla T. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.
56. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
57. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-1047.
58. Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
59. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
60. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439-444.
61. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-1349.
62. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no 11. *Ophthalmology* 2004; 111: 1967-1980.
63. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counterrotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 313-325.
64. Celesia GG. Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff MJ. Ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 453-471.
65. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE. Visual evoked potentials standart (2004). *Documenta Ophthalmologica*, 2004; 108: 115-123.

66. Dawson GD. A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J. Physiol.* 1951; 115: 2-3.
67. Glueck BC, Ford MR, Molyneux MA. Computer analysis of the electroencephalogram. *Psychiatric Annals*, 1988; 18: 236-245.
68. Oken BS, Chiappa KH, Gill E. Normal temporal variability of the P100. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987; 68: 153-156.
69. Brigell MG. The visual evoked potential. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Eds. *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway*, 2nd Ed., Singapore: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001: 237-278.
70. Chiappa KH. Pattern-shift visual evoked potentials: methodology. In: Chiappa KH. Ed. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 3rd Ed., Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 31-94.
71. Asselman P, Chadwick DW, Marsden CD. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, 1975; 98: 261–282.
72. Hennerici M, Wenzel D, Freund HJ. The comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, 1977; 100: 119–136.
73. Allison T, Golf WR, Wood CC. Auditory, somatosensory and visual evoked potentials in the diagnosis of neuropathology: Recording considerations and normative data. In: Lehman D, Callaway E, Eds. *Human Evoked Potentials: Applications and Problems*, London: Plenum Press, 1979: 1–16.
74. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581–611.
75. Lüke M, Januschowski K, Lüke J, et al. The effects of ranibizumab (Lucentis) on retinal function in isolated perfused vertebrate retina. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1396–1400.
76. Nishimura T, Machida S, Harada T, et al. Retinal ganglion cell function after repeated intravitreal injections of ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. *Clinic Ophthalmol.* 2012; 6: 1073-82.

77. Andre Messias, Jose Afonso Ramos Filho, Katharina Messias, et. al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012; 124:225–236