

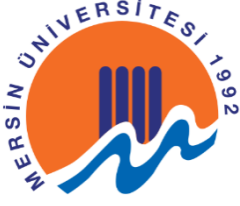
**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ANTI-VEGF
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. HASAN GÖRKEM MARKİRT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. UFUK ADIGÜZEL**

MERSİN – 2017



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

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA ANTI-VEGF
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Dr. HASAN GÖRKEM MARKİRT
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. UFUK ADIGÜZEL

MERSİN – 2017

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile öğrenimime, değerli kişilikleri ve etik anlayışları ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Ufuk Adıgüzel, Prof. Dr. Mehmet Atila Argın, Prof. Dr. Özlem Yıldırım, Yrd. Doç. Dr. Erdem Dinç'e, anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Ayça Yılmaz'a, her biriyle tanıştığım için kendimi şanslı hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim süreci boyunca yardımlarından dolayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD hemşire ve çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tez hazırlama dönemindeki tüm sıkıntı ve mutlulukları benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen ablama ve kardeşime, aramızdan ayrılmış da olsa her zaman yanımda hissettiğim babama, beni yetiştiren ve üzerimde sonsuz emeği olan anneme, sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Görkem MARKİRT

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	7
GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
GENEL BİLGİLER.....	10
YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU.....	10
Tarihçe ve Tanım.....	10
Görülme Sıklığı.....	10
Risk faktörleri.....	10
Klinik özellikler.....	13
Erken evre YBMD.....	13
İleri evre YBMD.....	15
YBMD'nin Patofizyolojisi.....	16
YBMD'de Semptomlar ve Bulgular.....	21
Yaş Tip YBMD'de Görüntüleme Yöntemleri.....	22
YBMD'de anti-VEGF tedavi.....	27
GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	65
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	66
TABLolar DİZİNİ.....	67

ÖZET

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) makula bölgesinde görülen, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koryokapiller ağda dejenerasyon ile karakterize merkezi görmeyi etkileyen bir hastalıktır. YBMD, kuru ve yaş form olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Ciddi görme kaybıyla giden olguların çoğunu içeren yaş (neovasküler) formda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) gelişimi ve RPE' nin seröz veya hemorajik dekolmanı ile karakterizedir. Anjiogenik faktörler ile anti-anjiogenik faktörler arasındaki normal denge YBMD'de anjiogenik faktörler lehine bozulmuştur. Anti-VEGF ilaçlar bu nedenle YBMD tedavisinde kullanılmaktadır. Ranibizumab VEGF-A'yı bloke eder. Afliberseptin VEGF-A izoformlarını bloke etmenin yanı sıra VEGF-B ve PIGF-2'yi de inhibe etme özelliği bulunmaktadır. Afliberseptin intravitreal yarı ömrü ranibizumabdan daha uzundur.

YBMD'de intravitreal ranibizumab ve aflibersept tedavisini görme keskinliğindeki artış, subretinal-intraretinal sıvı varlığı, yıllık injeksiyon sayıları ve santral makular kalınlık açısından birbirleri ile karşılaştırmak amacıyla planlanan bu klinik araştırmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran 55 yaş üzerinde klinik muayene, okt ve ffa yardımıyla YBMD tanısı konulmuş, aylık takiplerine düzenli gelen, ağustos 2015 – ağustos 2016 arasında en az 1 yıllık takipleri bulunan 32 tane intravitreal ranibizumab uygulanan hasta ve 32 tane intravitreal aflibersept uygulanan hasta ve daha önceden başarısız intravitreal ranibizumab nedeniyle intravitreal aflibersept uygulanan 32 tane hasta olmak üzere 3 gruba ayrılmış olan toplam 96 hastanın arşiv verileri retrospektif incelendi. Olgulara ait düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (EİDGK), biyomikroskopik muayene, göz içi basınç ölçümü ve fundus muayene bulguları değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda intravitreal ranibizumab uygulanan hastalarla intravitreal aflibersept uygulanan hastaların görme keskinliklerinin artışı ve optik koherens tomografideki santral retinal kalınlığının takip sonunda azalması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Başarısız ranibizumab tedavisi nedeniyle aflibersept tedavisi uygulanan hasta grubunda yıllık intravitreal enjeksiyon sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ($p<0.05$).

Elde ettiğimiz sonuçlar yaşa bağı makula dejenerasyonunda farklı intravitreal anti-VEGF ilaçların kullanımında hastaların görme keskinliğindeki artış ve yıllık

injeksiyon sayıları arasındaki benzer ilişkinin olduğunu, başarısız tedavi nedeniyle aflibersepte geçiş yapılan hastalarda yeterli görme keskinliği artışı olmayıp yıllık enjeksiyon sayısının diğer grupta uygulanan enjeksiyon sayısına göre fazla olduğunu göstermektedir. Daha fazla hastanın katılımıyla yapılacak çok merkezli çalışmalar bu hastalıkta farklı intravitreal anti-VEGF tedavileri etkinlikleri arasındaki ilişkiyi daha anlaşılır ve net bir şekilde ortaya koyabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, anti- VEGF tedavi etkinlikleri, ranibizumab, aflibersept



ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease affecting the central region of the character characterized by retinal pigment epithelium (RPE), Bruch's membrane, and chorio-capillary degeneration seen in the macula area. YBMD can be divided into two groups, dry and wet form. It is characterized by the development of choroidal neovascularization in neovascular form, which involves most of the cases with severe vision loss, and the serous or hemorrhagic detachment of the RPE. The normal balance between angiogenic factors and anti-angiogenic factors is deteriorated in favor of angiogenic factors in AMD. Anti-VEGF drugs are therefore used in the treatment of AMD. Ranibizumab blocks VEGF-A. In addition to blocking Aflibercept VEGF-A isoforms, there is also the ability to suppress VEGF-B and PIGF-2. The intravitreal half-life of Aflibercept is longer than the ranibizumab.

In this clinical study designed to compare intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment with age-related macular degeneration in terms of increased visual acuity, number of annual injections and central macular thickness, clinical examination at the age of 55 years over applied to Mersin University Medical Faculty Hospital Ophthalmology polyclinic, 32 patients with intravitreal ranibizumab who received at least 1 year follow-up between August 2015 and August 2016 and 32 patients with intravitreal aflibercept who received regular intravitreal ranibizumab were included in the study. A total of 96 patients who were divided into 3 groups, 32 of whom were treated with aflibercept, were retrospectively reviewed. Best corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic examination, intraocular pressure measurement and fundus examination were evaluated. There was no statistically significant difference between the patients who received intravitreal ranibizumab and the decrease of the visual acuity of patients who received intravitreal aflibercept and the decrease of the central retinal thickness after optical coherence tomography ($p>0.05$). However, the increase in visual acuity in patients who received intravitreal aflibercept or ranibizumab was statistically significant ($p <0.05$) compared with patients who received intravitreal aflibercept because of treatment refractory disease development with intravitreal ranibizumab. There was no statistically significant difference between all groups in annual intravitreal injections ($p>0.05$).

Our results suggest that the use of different intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration has a similar relationship between the increase in

visual acuity and the number of annual injections in the treatment of refractory refractory patients, and that the number of injections per year is similar to the number of injections administered in the other group. Multicenter studies with more patient involvement can reveal more clearly the relationship between the activities of different intravitreal anti-vegf therapies in this disease.

KEYWORDS: Age-related macular degeneration, the effectiveness of anti-VEGF treatment, ranibizumab, aflibercept



GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşla bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) 55 yaş üstündeki kişilerde, makula bölgesinde görülen, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koryokapiller ağda dejenerasyon ile karakterize merkezi görmeyi etkileyen bir hastalıktır (1). Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte ileri yaş hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. Bu grup hastalıklardan biri olan YBMD gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstünde en önemli körlük nedenidir (2). Altmış beş yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybının en sık nedenidir (3). Günümüzde gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte YBMD insidansı artış göstermekte ve bu durumda önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır (4).

YBMD, kuru (nonneovasküler veya atrofik) ve yaş (neovasküler veya eksudatif) form olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kuru tip YBMD olguları, büyük çoğunluğu oluşturmalarına rağmen, YBMD'ye bağımlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip YBMD oluşturmaktadır (5). Nonneovasküler form jeografik atrofi ve druzen, atrofının nonjeografik alanları ve makulada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi RPE anomalilerini içerirken, ciddi görme kaybıyla giden olguların çoğunu içeren neovasküler formda KNV gelişimi ve RPE' nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterizedir (4).

Vakaların %85'ini oluşturan kuru ya da eksudatif olmayan tip YBMD için mevcut kanıtlanmış tek tedavi antioksidan/mineral desteğidir ve bu yöntemle hastalığın ilerlemesi 5 yılda 25% azalmaktadır. Yaş veya eksudatif tip YBMD'de ise anti-vaskular endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ciddi görme kaybını engellemede oldukça etkili olmuştur. VEGF 165 ise patolojik neovaskularizasyondan sorumlu VEGF alt tipidir. VEGF 165'i inhibe etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu, bir veya daha fazla VEGF izoformuna karşı monoklonal antikor, oligonukleotid veya VEGF reseptörüne bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir.

Pegabtanib'in ülkemizdeki preparatı satıştan kaldırıldığından yaygın olarak artık tedavide kullanılmamaktadır. Pegaptanib yaş tip YBMD patogenezinde rol alan ajanlardan VEGF 165 proteinine bağlanarak etki eder. Oysa bevasizumab 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. Ranibizumab tüm VEGF alt tipleri üzerinde etkili aynı antikorun Fab parçasını içeren, affinitesi arttırılmış, intravitreal enjeksiyon için hazırlanmış ve resmi ruhsatlı bir ajandır (6). Aflibersept, bevasizumab ve ranibizumab gibi diğer anti-VEGF moleküllerinin aksine sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PIGF) de etkisizleştirir ve VEGF'e bağlanma kapasitesi ranibizumaba göre 200 kat fazladır (7). Bu çalışmanın amacı YBMD'de ranibizumab ve afliberseptin etkinliğinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

Tarihçe ve Tanım

YBMD, Otto Haab tarafından ilk kez 1885'te 50 yaş üzerinde merkezi görmeyi giderek bozan makula bölgesindeki atrofik ve pigmenter değişiklikler olarak tanımlanmıştır (7).

YBMD makula bölgesinde nöroretina-RPE, Bruch membranı ve koriokapillaris kompleksi dejenerasyonu ile seyreden, santral görme kaybına yol açan, makular alanda druzen oluşumu, retinal ya da subretinal hemorajiler, subretinal ve intraretinal sıvı birikimi, RPE' nin atrofisi, dekolmanı ve/veya fibröz skar oluşumu ile karakterize dejeneratif bir retina hastalığıdır (8-10).

Görülme Sıklığı

65 yaş üzeri hastalarda yasal körlüğün en önemli nedenidir (11). Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study, ve Blue Mountains Eye Study'den elde edilen verilere göre ileri YBMD prevalansı 55–64 yaş arasında 0.2% iken, 85 yaş üzerinde bu oran % 13'e çıkmaktadır. Framingham Eye Study (FES)'te 5 yıllık YBMD geliştirme insidansı 65, 70 ve 75 yaşlar için sırasıyla 2.5%, 6.7% ve 10.8% bulunmuştur (12).

Risk faktörleri

Kanıtlanmış Risk Faktörleri

YBMD de bilinen en kuvvetli risk faktörü yaştır ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kopenhag 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.(13-14).

Ailesel yatkınlık YBMD gelişiminde bir diğer kesin risk faktörüdür. Özellikle ikiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda YBMD'de genetik predispozisyonun olduğu gösterilmiştir (15). YBMD riski aile öyküsü varlığında 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski 3.1 kat artmaktadır (16).

Bir diğer risk faktörü, YBMD' nin bazı ırklarda daha yaygın görülmesidir. Baltimore Eye Study, " Barbaros Eye Study" ve " Macular Photocoagulation Coagulation Study" gruplarında beyaz ırkta ileri YBMD' nin siyah ırka göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (17). 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 (18).

Sigara kullanımı YBMD gelişme riskini arttıran, önlenilebilen bir faktör olarak kabul edilmektedir (19). Sigara kullanımına bağlı serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelial hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstrüksiyona bağlı koroid kan akımında azalma olmaktadır (20).

Olası Risk Faktörleri

Sistemik hipertansiyon varlığı, dislipidemi YBMD gelişim riskini arttırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir (21). Diyabetik hastaların fizyopatolojik sürecinde, Bruch membran kalınlığının artıp, koriokapillaris lümeninin daralması gösterilmesine rağmen epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin YBMD riskini arttırmadığı belirtilmiştir (22). Koroid vasküler yatağındaki ateroskleroz, YBMD gelişimi için risk faktörüdür. Hiperhomosistinemi de trombozise yatkınlık yaratarak, koriokapillarisin damar duvarlarında kalınlaşma oluşturarak, koroidde ekstrasellüler matriks artışı yaparak iskemi oluşturur. Bu patolojinin oluşturduğu iskemi sebebiyle özellikle yaş tip YBMD gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (23).

Katarakt cerrahisinin YBMD oluşma riskini arttırdığı, katarakt cerrahisi öyküsünün özellikle yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (24). Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, kataraktöz lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir (25).

YBMD' nin cinsiyet ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda cinsiyetler arasında belirli bir fark görülmemiştir (15). 75 yaş üzerinde kadın cinsiyeti bir risk faktörü

olabilir ve yaşla eşleştirilmiş erkek hastalara göre neovasküler YBMD görülme riski 2 kat fazladır (26-27). Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi, arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır (28-29).

İris renginin YBMD oluşma riskiyle olan ilişkisi tartışmalıdır (30). Bazı çalışmalarda, açık renk irisi olan hastalarda YBMD'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (30). Oküler melaninin, antioksidan ve belki de antianjiyogenik etkilerinin olması nedeniyle; ışık nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (30).

Bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (32-34).

Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunamazken, bazılarında ilişki bulunmuştur (32-34).

İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını, 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (32-33-35).

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (36-37).

Antiasitler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Statinlerin ve aspirinin de özellikle YBMD hasta grubu içerisinde KNVM oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir. Statinlerin bu etkilerinin, kan lipid seviyelerini düzenleyici etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar etkilerine ve antioksidan özelliklerine bağlı olduğu öne sürülmüştür (38).

Hipermetropik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın druzen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır (33). Ancak bütün çalışmalar bunu desteklememektedir (39).

Antioksidan enzimler (Glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeaksantin), ayrıca selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementler retinanın antioksidan fonksiyonunda rol oynamaktadır. Antioksidanlar, fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonuna bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir ederler (40) Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksantin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır (41). Bazı çalışmalarda oral çinko alımının YBMD gelişimini geriletmediği gösterilse de hastalıkla ilişkili olarak serum çinko seviyelerinde azalma tespit edilememiştir. Yapılan son çalışmalarda, kandaki A vitamini miktarının artması ile RPE'deki lipofuskinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır (42).

Makular fotokoagülasyon çalışma grubu (MPS) diğer gözde koroideal neovasküler membran (KNVM) gelişebilmesi için 4 adet risk faktörü belirlemiştir. Bunlar; 5 veya daha fazla druzen varlığı, fokal hiperpigmentasyon, bir ya da daha fazla büyük druzen (> 63 µm) ve sistemik hipertansiyon varlığıdır (43).

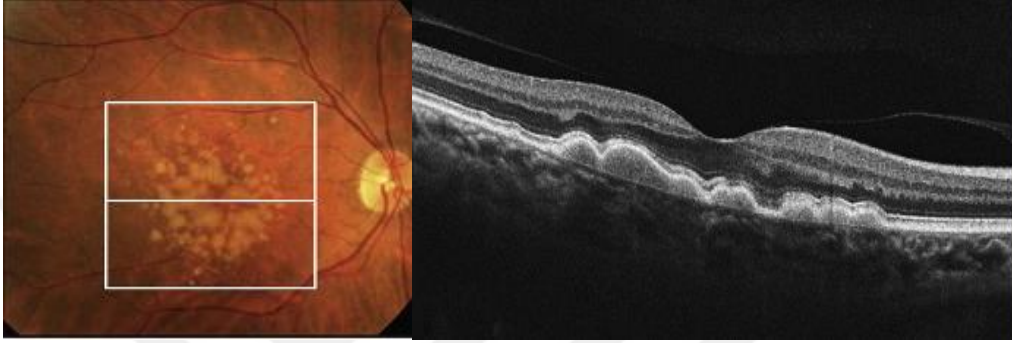
Klinik özellikler

Makular dejeneratif değişiklikler; her ikisi de görme kaybına yol açabilen, yaş (eksudatif veya neovasküler) ve kuru (non-eksudatif) olmak üzere iki klinik biçimde sınıflandırılmıştır (7).

Erken evre YBMD

1990'lı yıllarda hastalık, erken ve geç makulopati olarak ikiye ayrılmıştır. 'International Epidemiological Age-related Maculopathy' çalışma grubu erken evre makulopatiji; yumuşak druzen, druzenle ilişkili hiperpigmentasyon sahaları ve druzenle ilişkili hipopigmentasyon sahalarından herhangi birinin varlığı olmasıyla tanımlamıştır (44). YBMD'de makula altında yer alan RPE'de yaygın değişiklikler görülür. Anormal RPE bazal membranının iç kısmında bazal lamina, dış kısmında ise bazal lineer birikimler görülür (7). Fotoreseptör dış segmentlerinin artık ürünleri olan lipofuskin ile dolu RPE hücreleri yaşla birlikte komşu hücreler tarafından fagosite

edilir. Fundus başlangıçta normal görünür, ancak yaşla birlikte dökülen hücrelerin sayısı artar ve küçük pigment kümeleri veya küçük çizgilerin oluşturduğu mikoretiküler bir görünüm ortaya çıkar (45). Druzen ilk defa 1854 'de Donders tarafından tanımlanmıştır (46). YBMD' nin erken bulgusu olarak kabul edilir. Çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükteki birikintilerdir (47). Druzenler klinik olarak; sert, yalancı yumuşak, yumuşak (granüler, sıvı, membranöz) , retiküler ve gerileyen olmak üzere 5 gruba ayrılır.



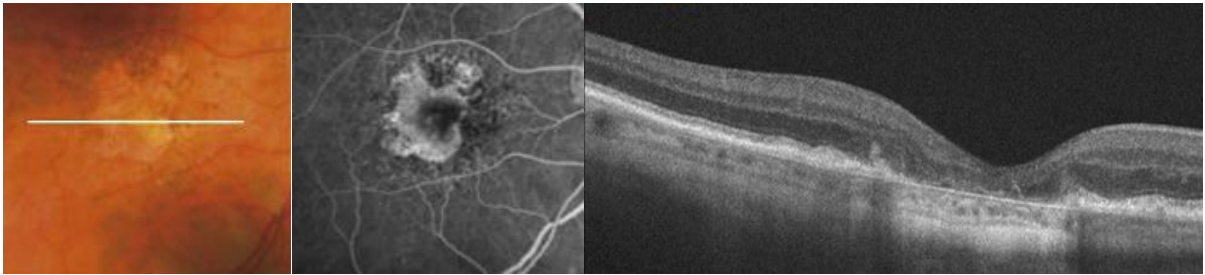
Şekil 1. Yumuşak druzen renkli fundus fotoğrafı, OKT görüntüsü (soldan sağa)

Küçük sert druzenler, hyalin materyali birikimleridir. RPE bazal membranı ile Bruch membranı arasında izlenir. Patolojik çalışmalarda az sayıda küçük sert druzenin YBMD gelişimi için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Druzenler sıklaşıp birbirine yaklaştıkça oluşan küme, klinik olarak yumuşak, büyük, tek bir druzen olarak izlenir (yalancı yumuşak druzen) ve boyutları 250 μm a ulaşabilir. Yumuşak druzenin alt formu olan membranöz druzen, yüksek KNVM riski ile ilişkilidir (7). Retiküler psödodruzen sarı renkli, birbiri içine geçen bir ağ şeklinde, önce üst dış makulada başlar. Yumuşak birleşik druzene benzer ancak kabarık değildir. Koroid orta tabakasının fibrotik doku ile yer değiştirmesine bağlanmaktadır. KNVM gelişme riski yüksektir. Gerileyen (solan) druzen daha beyaz ve sert bir görünümle karakterizedir. Bu aslında içeriğin yoğunlaşmasıyla daha ileri bir RPE dejenerasyonu ile ilişkilidir. Hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon, kenarların düzensizleşmesi ve kalsifikasyon odakları oluşur. En sonunda ortaya çıkan RPE atrofisi alanlarında parlak kalsiyum kristalleri yıllarca kalabilir (45). Kuru tipin erken ve orta evresinde görme kaybı nadirdir ve olursa dahi aşamalı seyreder. Oftalmoskopide druzen adı verilen subretinal birikimler, hipopigmente veya hiperpigmente RPE düzensizlikleri izlenir (7).

İleri evre YBMD

İleri evre YBMD'nin üç tipi görme kaybına neden olur. Bunlar; kan damarlarının Bruch membranının içine veya Bruch membranındaki çatlaklar aracılığıyla ilerlediği KNVM, RPE ve Bruch membranı arasında sıvının biriktiği retina pigment epitel dekolmanı (PED), fotoreseptör ve RPE kaybının görüldüğü coğrafik atrofidir (7).

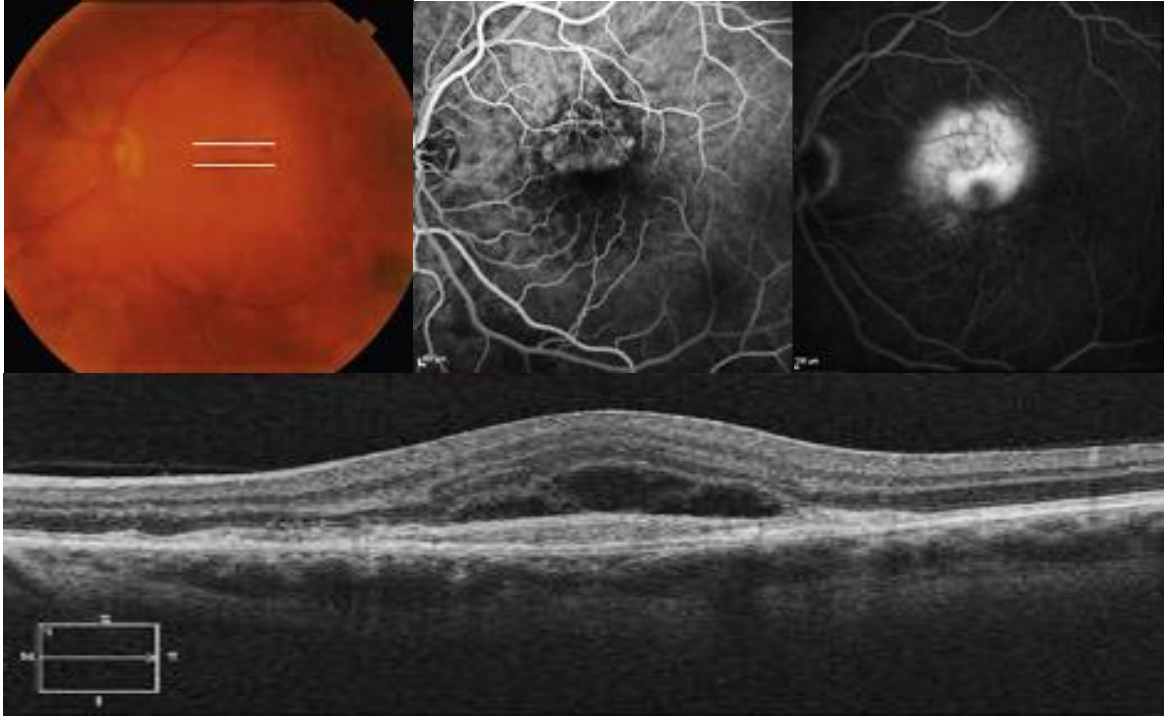
Coğrafik atrofi kuru tip YBMD'nin son evresidir. RPE'de geniş atrofi alanları ile beraber sensoriyel retina ve koriokapillarisin atrofisi izlenir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da RPE'nin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Atrofi genellikle, fovea çevresinde mikoretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve at nalı şeklinde ilerler. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir (48). Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmakta ve bilateral olmaya meyil göstermektedir (49-50). Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda %2, 4 yılda %11 olarak bulunmuştur (51). FFA' da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperfloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans izlenir (52).



Şekil 2. Coğrafik atrofi renkli fundus fotoğrafı, FFA görüntüsü, OKT görüntüsü (soldan sağa)

Neovasküler YBMD ise RPE veya sensöryel retinanın seröz veya hemorajik dekolmanı, subretinal fibröz doku veya minimal subretinal fibrozis ile karakterizedir. Neovasküler YBMD ciddi santral görme kaybının en önemli nedenidir (53). Yaş tipte

görme kaybı ani gerçekleşir ve KNVM, pigment epiteli altına veya retina altına sıvı ya da kan sızdırır. Tedavi edilmezse görme keskinliği, hastalığın başlangıcından 12 ay sonra genellikle 20/200 veya daha düşük seviyede bulunur (7). Klinik olarak, RPE'de elevasyon, subretinal veya intraretinal lipid, sıvı veya kan birikimi, PED, RPE yırtığı, nadiren gri-yeşil membranın kendisi gözlenir (54). Her 10 hastadan birinde ileri evre YBMD gelişir (55). Yaş tip YBMD olan kişilerde, görmede ani azalma, metamorfopsi ve parasantral ve santral skotom gelişir (54). Tanı için floresein anjiyografi altın standarttır (56).



Şekil 3. KNVM renkli fundus fotoğrafı, erken faz FFA görüntüsü, geç faz FFA görüntüsü, OCT görüntüsü (soldan sağa, yukarıdan aşağıya)

YBMD'nin Patofizyolojisi

Yaşlanma, oksidatif stres, iskemi, inflamasyon ve anjiogenez patofizyolojide yer alan mekanizmalardır.

Yaşlanma

RPE Hücreleri

RPE, fotoreseptörler için hayati önemi olan metabolik ve destekleyici fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca kan-retina bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasında ve vitamin A bağımlı vizüel siklusta önemli yeri vardır. Fotoreseptörlerin dökülen apikal dış segmentleri RPE tarafından fagosite edilir. Yaşla beraber RPE hekzagonal morfolojisini kaybederek sayıca azalmaya başlar ve melanozomlarını kaybeder (57-58). Melanin kaybı oksidatif hasarı artırır (59). Yaşla birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin sindirme kapasitesi oksidatif strese bağlı olarak azalır ve sindirilemeyen hücre elemanları lipofuksin ve melanolipofuksin olarak lineer granüller şeklinde RPE bazal yüzeyinin altında birikmeye başlar. Perokside lipidlerden oluşmuş sitoplazmik yıkım ürünü olan sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla aşırı birikime uğrar ve RPE'nin fagositoz yeteneğini bozarak RPE ve fotoreseptör hücre apoptozunu uyarır (60). Artık maddeler, RPE sitoplazmasının ilk dekatta %1'ini, 80 yaşında ise %19'unu işgal etmektedir (58). Böylece yaşlanma ile fonksiyonel sitoplazma azalır ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faaliyetin azalmasına neden olabilir (61-62). Lipofuksinin toksisitesi ve oluşan reaktif oksijen radikalleri apoptozisi indükleyerek RPE kaybına neden olurlar (63). Yaşlanan RPE hücreleri, pigment epitel tarafından üretilen büyüme faktörü (PEDF) gibi antiangiyojenik moleküllerin üretimine azalmasına yol açabilir (7). Fotoreseptörler ve koriokapillaris için oldukça önem taşıyan RPE hücrelerinin ölümünü fotoreseptör kaybı ve koriokapillaris atrofi izler (64).

Bruch Membranı

RPE ile koroid arasında bulunan Bruch membranı 5 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koriokapillarisin bazal membranıdır. Bruch membranı kalınlığı yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 µm'den, 10. dekatta 4-6 µm'ye ulaşır (65). Bu temel yapı bu haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri bazal lineer depozit adı verilen veziküller, granüller ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve

dış kollajen tabakada birikmesidir. Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile olduğunu düşünmektedir (66). Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve MMP9 birikir (67-68). Koriokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalma da, Bruch membranındaki atıkların temizlenmesini azaltır. Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında Tip 1 kollajen artar (69-72). Proteinler arası çapraz bağlar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış olur. İleri glikozilasyon ürünleri birikerek makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Makula altı Bruch membranında kollajen dışı proteinler de artar, bu durum fotoreseptör yoğunluğunun makulada daha fazla olması ile ilişkilendirilmektedir (72). Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının hidrolitik iletkenliği düşer (73-74). Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Yaşlanma ve bazal lamina depozit birikimi ile birlikte Bruch membranındaki kalınlık artışı, Bruch membranının fibröz tabakalarındaki kollajen ve elastik liflerde sayıca artış, dizilimlerinde bozulmalar, lipid içeriğinde artış, su permeabilitesi ve oksijen difüzyonunun azalması ile besin-atık değişiminin bozulmasına sebep olur (66-75). Bruch membranının ekstrasellüler matriksinde ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen dalgalanmalar RPE ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır.

Koriokapillaris

Koroid kalınlığı yaşla azalır. Ramrattan ve arkadaşları, koroidin doğumda 200µm'den, 90 yaşında 80µm'ye incelendiğini göstermişlerdir (65). Koriokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalır. Subfoveolar koroidal kan akımı azalır (66). Koriokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD'yi başlatan mı yoksa hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koriokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinuzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır (76). YBMD'de ise bu sinuzoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının makula bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (77). Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra makula bölgesindeki koriokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım

fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koriokapillaris bağımlıdır ve bu hücrelerde bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (78). RPE'nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koriokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri, normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koriokapillarisle salgıladığı sitokinler aracılığı ile yakın ilişki içindedir (79). Fotoreseptör-RPE Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koriokapillaris gerekmektedir. Çünkü koriokapillarisin esas fonksiyonlarından biri, bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanı sıra bu bölge fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (80). Bütün bu bulgular koriokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini direkt olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir.

Oksidatif Stres

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutatyon, vitamin C ve E düzeyleri azalır, lipid peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer, hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir (81-82). Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın yüksek radyasyona maruz kalması, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur (83). Lipid peroksidasyonu en fazla makulada gerçekleşir (84). Serbest radikallere bağlı RPE hücre membranı lipid peroksidasyonu, membranda bleblerin oluşumuna ve bunların RPE altında bazal laminar depozit benzeri depozitler halinde birikmelerine yol açar (85).

İskemi

YBMD için temel bir risk faktörü olan sigara kullanımı, kan damarlarını daraltır kan akışını sınırlandırarak iskemiye katkı sağlamaktadır. İlerleyen yaşla birlikte, RPE'ye kan akışını sağlayan koroidal kan damarlarının çapında ve sayısında azalma

görülür. Bruch membranının geçirgenliğinin azalması, koroidden RPE'ye difüzyonu bozabilir. Koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir (86).

İnflamasyon

Gelişen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir (87). Böylece bölgede kronik bir inflamasyon tetiklenmiş olur. İnflamasyon sonucu gelişen hipoksi ve iskemiye bağlı angiogenezis uyarılmakta ve bu da KNV gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

Anjiogenez

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların yeniden vaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir (88). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter/ven tıkanıklıkları ve YBMD anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (89). Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, oküler histoplazmosis, dejeneratif miyopi ve travmaya bağlı olabilir (90).

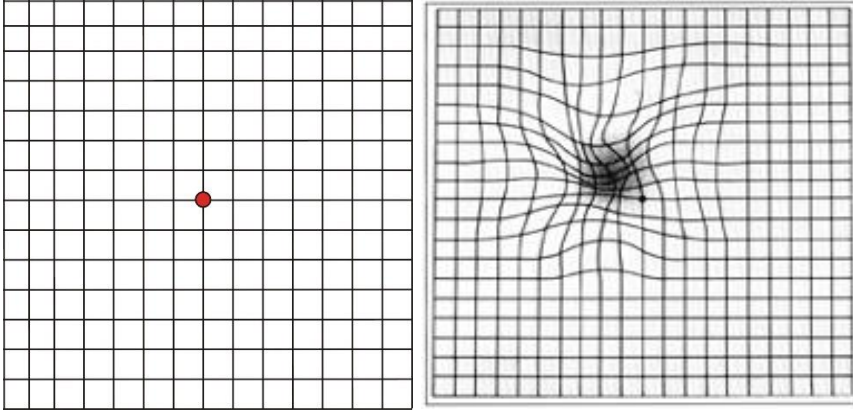
Anjiogenezisi aktive ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu KNVM oluşur. Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks ve hücresel komponentlerin kompleks etkileşimleriyle kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenetik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir (91). Anjiogenezisi uyarıcı en önemli faktör VEGF iken angiogenezisi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktördür (PEDF) (92).

Druzenin üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM formasyonuna neden olmaktadır. Bruch membranında lipofilik materyalle meydana gelen kalınlaşma sonucunda oksijenin koroidden RPE'ye ve retinaya difüze olmasının azaldığıda öne sürülmüştür. RPE'den VEGF sekresyonu polarize bir sekresyondur, normoksik koşullarda bazal sekresyon apikal sekresyondan 2–7 kat daha fazladır. Koroidal damarlardan köken alan yeni oluşmuş damarlar ve bu damarlara eşlik eden kan ve sıvı, Bruch membranını parçalayıp geçerek subretinal pigment epiteli boşluğuna ve/veya subretinal boşluğa girerek retina yüzeyinde düzensiz elevasyonlara sebep olur. Yatay olarak RPE ve Bruch membranı arasında gelişen yeni damarlar, organize olarak koroidin besleyici damarları ile birleşirler. Yeni damar endotelinin bariyer fonksiyonu gelişmediğinden, retina içi tabakalara sıvı, protein ve lipid sızdırırlar ve kanama eğilimleri fazladır (93).

YBMD'de Semptomlar ve Bulgular

YBMD'de Semptomlar

Eksudatif YBMD'li hastaların şikayetleri metamorfopsi, santral veya parasantral skotomdan ani nonspesifik görme azalmasına kadar değişebilir. Ancak her hasta bu şikayetlerle başvurmayabilir (94). Bu nedenle asemptomatik olsa bile 50 yaş üzerinde büyük, yumuşak, konfluent druzeni olan ve KNVM için risk faktörleri bulunan hastalar periyodik olarak muayene edilmelidir. Bunun için hastaların günlük olarak kontrol için kullanabilecekleri Amsler grid testi bulunmaktadır (95). Amsler grid kartlarının hastaların santral görmeleri için kullanılmasını ilk öneren Schaeffel ve ark. olmuş ve koroidal neovaskülarizasyonun erken tanısında önemli bir muayene yöntemi olmuştur (96) (Şekil 4). Bu test fiksasyonun çevresindeki santral 10°'lik görme alanını test eder ve her bir kare bir derecelik görme alanını temsil eder. Eğer hasta bozulmuş, kayıp alanlar veya siyah noktalar görüyorsa doktora başvurmalıdır. Amsler grid yanı sıra okuma kolaylığı, imaj temizliği, düz köşe ve çizgilerde distorsiyonun olup olmadığı, elektrik direkleri gibi düz hatlarda bozukluk olup olmadığı, hastaların kendi kendilerine yapabilecekleri basit görme testleridir ve bunlar hergün kontrol edilmelidir (97).



Şekil 4. Normal ve YBMĐ'li hastalarda Amsler grid testinin görüluşü

YBMĐ'de Bulgular

Her hastaya kontakt veya nonkontakt lens yardımıyla fundus muayenesi yapılmalıdır. Erken evre YBMĐ'de druzen adı verilen sarı retina altı birikimler, hipo ve hiperpigmentasyon sahaları içerebilen retina pigment epitel düzensizlikleri görülür. İleri evre bulguları ise subretinal sıvı ile birlikte gri-yeşil subretinal lezyonlar, sub-RPE sıvı, kanama, kistik retinal değişiklikler ve retina pigment epitel değişikliğidir. Bunlardan biri veya birkaçı birlikte görülebilir. Bazen retina veya RPE altındaki kanama diğer tüm bulguların görülmelerini engelleyebilir. YBMĐ'ye sekonder KNVM olgularında eşlik eden veya etmeyen çevresel subretinal lipit birikimiyle birlikte subretinal veya sub-RPE sıvı izlenir. KNVM'nin doğal sürecinde lezyon içerisinde RPE altında fibrovasküler ve pigment proliferasyonu ile birlikte diskiform skar gelişimi izlenir (7).

Yaş Tip YBMĐ'de Görüntüleme Yöntemleri

Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Retina ve koroid dolaşımının incelenmesine imkan sağlar. Floresans, belirli moleküllerin kısa dalga boyu ile uyarılmaları sonrası uzun dalga boyunda ışık enerjisi yayma özelliğidir (98). Ön kol veninden floresein verilmesinden sonra retina fotoğrafları çekilerek değerlendirilir. Dolaşıma geçen floresein moleküllerinin %80'i serum proteinlerine özellikle de albümine bağlanır. Kalan %20'lik kısım dolaşım

sisteminde serbest halde bulunur ve retina ile koroidde görüntülenebilir. Proteine bağlanmamış floresein partikülleri koryokapillarisin fenestre duvarlarından geçer, ancak RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan geçip subretinal mesafeye ulaşamaz. Bu yüzden, koroidde bulunan floresein, RPE'de defekt olmadığı sürece nörosensöryal retinaya ulaşamaz. Koroiddeki floresans RPE pigmenti tarafından bir miktar engellense de derinde yaygın bir arkaplan floresansı olarak görülür. Floresein retina damarları dışına ancak kapiller endoteli hasarlı olduğunda veya yapısal hasar olduğunda koriokapillaristen sızıp retina pigment epitel hücrelerinden subretinal bölgeye ve retina dokusuna geçebilir. Anjiografide hiperfloresans ve hipofloresans durumuna göre retina lezyonlarının tanısı konulur (54).

Klasik KNVM: Klasik neovasküler membranlar, KNVM'nin mevcudiyetinin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiografik tiptir. FFA'da retina damarları henüz tam olarak dolmadan koroid dolum fazında floresans vermeye başlar, sınırları belirgindir, bazen dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı görüntülenebilir. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan anjiogram ilerledikçe floresansın parlaklığı artar ve sınırları belirsizleşir. Bu özellik sızıntıya işaret etmektedir. Üzerinde bir nörosensöryel retina dekolmanı bulunduğu taktirde floresein sızıntısı sensöryel retina altında boşlukta göllenir (99).

Klasik KNVM foveal avasküler zon (FAZ) merkezi ile olan mesafesine bağlı olarak 3'e ayrılır (100).

Subfoveal KNV: FAZ merkezini tutanlar,

Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar,

Jukstafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakın olup merkezi tutmamış olanlar.

Klasik KNVM içerdiği klasik komponentin miktarına göre ise saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak 3'e ayrılabilir:

Saf Klasik KNVM: Klasik KNVM alanının lezyonun tamamını kaplaması,

Baskın Klasik KNVM: Klasik KNVM alanının, tüm lezyon alanının %50 veya üzerini kaplaması,

Minimal Klasik KNVM: Klasik KNVM alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplamasıdır.

Gizli (Okült) KNVM: Klasik dışı tüm görünümü kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. FFA'da flöresin göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal flöresansın görülmesini engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNVM'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda flöresansın blokajına bağlı olarak, KNVM sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (101-102-103). FFA'daki görüntüsüne göre 2 tip gizli KNVM paterni mevcuttur.

Bunlar pigment epitel dekolmanı ve kaynağı belirsiz geç kaçaktır (104).



Şekil 5. Okült KNVM renkli fundus fotoğrafı, OCT görüntüsü, erken faz FFA görüntüsü, geç faz FFA görüntüsü

Pigment Epitel Dekolmanı: RPE'nin düzensiz elevasyonu mevcuttur. Sınırları belirsiz, granüler tarzda minimal hiperfloresans ardından giderek artan ancak klasik KNVM kadar parlak izlenmeyen hiperfloresans verir. PED; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz, druzenoid ve fibrovasküler gibi alt tiplere ayrılabilir (104).

Hemorajik PED: KNVM'nin pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. Başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. FFA'da koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.

Seröz PED: Erken fazdan itibaren giderek artan parlak, keskin sınırlı bir hiperfloresans şeklinde görülür. Geç dönemlerde sızıntı yoktur ya da azdır.

Druzenoid PED: FFA'da hafif bir floresans verir ve tüm angiogram boyunca değişmez. Çok sayıda yumuşak druzenin birleşmesinden oluştuğu için girintili-çukurlu kenarlara sahiptir.

Fibrovasküler PED: KNVM'de FFA'daki floresans hafiftir ve dolması yavaş ve lekeli. Tüm angiogram boyunca hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı değişmez.

Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: FFA'nın erken fazlarında kaynağı belirlenemeyen, zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir (105).

İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (ICG)

1972'de Flower ve Hochheimer koroid dolaşımının değerlendirilmesinde ICG'nin önemini belirtmişlerdir (106). Bir trikarbosiyanin boyası olan ICG'nin özelliği emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olması ve %98 oranında proteine bağlanarak fluoresansa göre normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri ICG anjiyografiyi, fundusun derin katlarını, koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNVM'lerin saptanmasında daha etkin kılar. FA'da izlenen klasik KNVM'lerde ICG'de benzer bir hiperfloresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. Birbirinden farklı özellikleri nedeniyle FA ve ICG anjiyografi çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir. ICG anjiyografisinin FA'ya bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında da anormal damarları gösterebilmesidir.

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 etmez (107). Sinir lifleri tabakası ve dış pleksiform tabaka ile retina pigment epitel- koriokapillaris kompleksi ışığı kuvvetli bir şekilde yansıtarak kırmızı renkte görünür. Fotoreseptör ve nörosensoryel retinanın orta ve düşük yansıtıcılıkta farklı tabakaları yer alır (108).

Erken evre YBMD RPE, Bruch membranı ve koroiddeki değişikliklerle karakterizedir. Druzenler retinanın iç katmanlarında görülen sarı-beyaz birikimlerdir. Şekil, sayı ve dağılımları değişiklik gösterebilir. OCT'de druzen alanları farklı yansıtıcılık alanları sergileyen RPE yükselti sahaları olarak izlenir. Büyük druzenlerde (veya druzenoid RPE'lerde) yükselti alanı daha fazladır ve kubbe şeklinde izlenir. Büyük druzenler birleşerek KNVM olmaksızın sıvı birikimiyle birliktelik gösterebilir. Fotoreseptör tabakasında incelme vakaların 97%'sinde izlenir. Genellikle iç tabaka katmanlarının kalınlığında önemli değişim izlenmez (7).

Coğrafik atrofide retinal atrofi ve fotoreseptör kaybı görülür. Coğrafik atrofi sahası, makulanın atrofik olması sonucu koroide daha fazla ışığın girmesiyle OCT'de daha parlak bir alan olarak izlenir (7).

KNVM, RPE ve koriokapillaris (yansıtıcı tabaka) tabakasında kalınlaşma ve parçalanma olarak izlenir. Neovaskularizasyon sürecinde bu yansıtıcı tabakada değişiklikler izlenir. Klasik KNVM, keskin sınırlı fusiform görüntüye sahipken; gizli KNVM sınırları belirsiz değişken görüntülere sahiptir (109). KNVM'ye sekonder retina altı ve retina içi sıvı retina kalınlığında değişiklik veya elevasyon olarak görülür ve elde edilen görüntüden ölçülebilir.

Böylece OKT, eksudatif YBMD'de pek çok lezyonu ayırt etmede yardımcı olurken aynı zamanda bu lezyonların tedavi sonrası özellikle kistik ve retina altı sıvıların görülerek KNVM'den sızıntının takibini sağlayıp, retinal değişikliklerin kontrolünü sağlar.

Farmakolojik tedavi ve yeniden tedavi endikasyonunun belirlenmesi, OKT'de izlenen retina içi ve retina altı sıvının gösterilmesine giderek bağlı olmaktadır (110).

YBMD'de anti-VEGF tedavi

Mikrobesinler- mineraller, fotodinamik tedavi (PDT), termal lazer tedavisi, transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, submakular cerrahi, retinal translokasyon gibi yöntemler YBMD'nin tedavisinde kullanılmıştır; ancak burada farmakolojik tedavi üzerinde durulacaktır. Farmakolojik tedavinin, lazer nedeniyle retina üzerinde oluşan termal hasar oluşturmama, sınırları iyi olmayan okült lezyonlarda kullanılabilme ve tekrarlamaları önleme gibi avantajları bulunmaktadır. Mevcut tedaviler, VEGF inhibisyonu veya inflamatuvar yanıtın baskılanması amacıyla steroidlerin çeşitli formülasyonları kullanılarak yapılmaktadır (111-112).

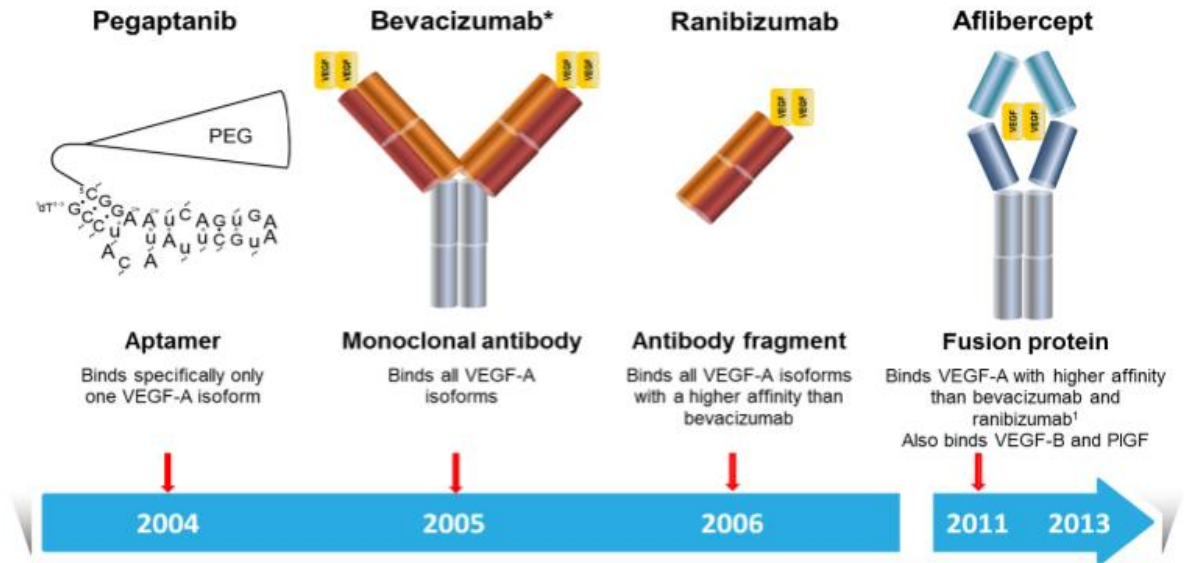
Yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi sürecinde mevcuttur. Patolojik anjiogenez ise başta tümörler olmak üzere bir takım hastalıklarda görülmektedir. Anjiogenezde; monosit ve fibroblastlardan salınan pek çok faktör rol oynamaktadır. Anjiogenezde rol alan önemli faktörler; Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Transforming Growth Factor (TGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Tumor Necrosis Factor (TNF) şeklinde sıralanabilir. Bu ajanların inhibitörleri de mevcuttur ve antianjiogenik ajanlar olarak bilinmektedir. En önemli antianjiogenik ajanlar ise; Endostatin, İnterferon, Trombospondin-1 ve 2, TIMP-1 ve 2, Angiopoietin-2 olarak bilinmektedir. Anjiogenik faktörler ile anti-anjiogenik faktörler arasındaki normal denge tümör oluşumu gibi durumlarda anjiogenez lehine bozulmaktadır. Eksüdatif tip YBMD'de bu mekanizmanın patogeneze belirgin rol oynadığı gösterilmiştir (113).

Anti-VEGF ajanların oküler kullanım alanları, neovasküler glokom, psödo fakik kistoid makuler ödem, santral retinal ven oklüzyonuna bağlı makuler ödem, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik makuler ödem, koroidal neovasküler membrandır.

Anti-VEGF ajanların kullanımında oküler ve sistemik komplikasyonlar görülebilmektedir. MARİNA, ANCHOR ve PIER çalışmalarında, en sık görülen oküler advers olaylar, bu üç kontrollü çalışmanın birleştirilmiş verilerinden elde edilen sonuçlara göre, Ranibizumab 0,5 mg ile tedavi edilen hastalarda, kontrol tedavisi alan hastalara kıyasla (sham) daha yüksek oranlarda (en az %3 puan) konjonktival hemoraji, göz ağrısı, vitreusta uçuşmalar, retinal hemoraji, intraoküler basınç artışı, vitreus dekolmanı, intraoküler enflamasyon, göz irritasyonu, katarakt, gözde yabancı cisim hissi, görme bozuklukları, görme keskinliğinde (bulanıklık) azalma, göz

kuruluşu, vitritis görülmüştür ve bu nedenle de potansiyel advers ilaç reaksiyonları olarak değerlendirilmiştir (114-115-116-117). Sistemik açıdan VISION çalışmasında pegaptanib ile hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve ölüm oranları açısından kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır.

Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan anti-VEGF moleküller pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab ve aflibersepttir.



Şekil 6. Anti-VEGF molekülleri ve moleküler yapıları

Pegaptanib (Macugen)

Antianjiojenik ve geçirgenliği azaltıcı özellikleri olan yüksek seçicilik gösteren pegile anti VEGF aptameridir. Aralık 17, 2004'te FDA tarafından tüm neovasküler YBMD türleri için onaylanmıştır. VEGF 165, kan-retina bariyerinin bozulmasında ve patolojik neovaskularizasyonda önemli rol oynar (118). Pegaptanib sodyum, spesifik olarak VEGF-A165'i inhibe eden, diğer VEGF-A izoformlarına etkisi olmayan bir RNA aptameridir. Pegaptanib sodyum, altı haftada bir intravitreal enjeksiyon yolu ile uygulanır (119). Sadece VEGF-A 165 üzerinde etkili olduğu için kullanımı azalmıştır.

Bevacizumab (Avastin)

Şubat 2004'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından metastatik kolon kanserlerinin tedavisi için onay alan, tam uzunlukta insanlaştırılmış monoklonal antikordur. VEGF'in biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını inaktive eder. Son yıllarda YBMD ve ilişkili PED tedavisinde ruhsat dışı intravitreal olarak kullanılmaktadır (120).

Ranibizumab (Lucentis)

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 makula dejeneresansı için FDA 2006'da, diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için 2011'de FDA onayı almıştır (121).

Rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. VEGF-A'yı (tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini) bloke eder. Ranibizumab, antikorun tüm retina katlarını geçebilen Fab fragmanını içermektedir. Fc bölgesi olmadığı için kompleman reseptörlerine bağlanmayacağı bu nedenle komplemana bağlı immünolojik 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 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 (122).

Ranibizumabın baskın klasik KNVM tedavisinde yeri 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 gruplarında 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 (122).

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde olumlu etkinin devam ettiği ve görsel sonuçlar için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNVM lezyon büyüklüğü ve yaş olduğu saptanmıştır (122).

Tedavi sıklığını azaltmak amacıyla yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü çalışmada (PIER) olgulara ilk üç ayda bir 0,3 mg ranibizumab, 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 harf, 0,3 mg ile 1,6 harf, 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 harf, 0,5 mg ile 4,3 harf) sürdürülememiştir (122).

Aflibersept (Eylea)

Aflibersept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir (123). İnsan IgG1'inin Fc parçasıyla VEGFR-1'in ikinci ve VEGFR-2'nin üçüncü bağlanma bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşturulur (124). Afliberseptin yapısal özelliği, VEGF'in VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmasına göre daha fazla afinite göstermesini sağlar. VEGF-A izoformlarını bloke etmenin yanı sıra afliberseptin VEGF-B ve PIGF-2'ye de bağlanma özelliği bulunmaktadır.

Afliberseptin diğer anti-VEGF moleküllerinden temel farkı, VEGF-A izoformları yanında VEGF-B, PIGF1, ve PIGF-2 inhibisyonu da yapmasıdır. Aflibercept daha geniş kapsamlı olarak büyüme faktörlerini inhibe eder, VEGF-121 ve VEGF-165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevasizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberseptin VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevasizumabdan 120 kat daha fazladır (125).

Afliberseptin intravitreal yarı ömrü (4.7 gün) ranibizumab, bevasizumab ve pegaptanipten daha uzundur. Matematiksel modelleme, afliberseptin 79. günde intravitreal VEGF bağlama kapasitesinin enjeksiyon sonrası ranibizumabın 30. gününe eşdeğer olduğunu göstermiştir (126).

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1 ve VIEW 2) çalışmaları, afliberceptin klinik etkinliğini araştıran prospektif, randomize,

çift kör, çok merkezli çalışmalardır. İki çalışma da benzer şekilde tasarlanmıştır. Her iki çalışmada da aflibersept tedavi grupları ile ranibizumab grubu karşılaştırıldığında görme keskinliğini korumada (<15 harflik kayıp) anlamlı fark izlenmemiştir.

52. haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibersept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından aflibersept tedavi gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir (127-128).

Afliberseptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PIGF ve VEGF-B'yi inhibe etmesi, ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır. Bu nedenle afliberseptin diğer anti-VEGF moleküllerinden daha etkili olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, tekrarlayan ve dirençli KNVM olgularında afliberseptin rolü araştırılmıştır (129-130). Bu çalışmalarda afliberseptte geçilmesi sonrasında ciddi anatomik düzelme görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda kontrol grubunun bulunmaması bir kısıtlılıktır, yanıtız hastalarda aflibersept etkinliğinin değerlendirilmesi için kontrol grubu olan ve daha fazla sayıda hasta dahil edilen çalışmalar yapılmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 01.09.2016 tarihli onayı ile yapılan bu klinik çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, 55 yaş ve üzeri göz uzmanınca yeni ya da takipli göz-görme ve fundus muayenesi yapılabilen, Topcon fundus fluorescein anjiyografi cihazı (FFA) ve Zeiss meditec cirrus HD-OCT model 4000 optik koherens tomografi (OKT) cihazıyla yaş tip YBMD tanısı aynı Dr. tarafından konulmuş, önceden dış merkezde anti-VEGF tedavi almamış ya da tarafımızca anti-VEGF tedavisi aldığı bilinen, retinal cerrahi geçirmemiş, Ağustos 2015 - Ağustos 2016 arasında bir yıllık sürede aylık takiplerine düzenli gelen ranibizumab veya aflibersept tedavi seçeneklerinden biri uygulanan 96 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grup 1 intravitreal 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanan 32 hastadan, Grup 2 intravitreal 2 mg aflibersept tedavisi uygulanan 32 hastadan oluşturulmuştur. Grup 3 önceden kliniğimizde intravitreal 0.5 mg ranibizumab tedavisi uygulanan ancak tedavi başarısızlığı nedeniyle 12. ayda intravitreal 2 mg aflibersept tedavisine geçilen 32 hastadan oluşturulmuştur. Hastaların kayıtları arşivdeki dosyalardan geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmiştir.

Hasta dosyaları aynı Dr. tarafından arşivden edinilmiştir. Her bir gözün uzak görme keskinliği (en az 6 metre uzaklıktaki Snellen eşeli ile EİDGK), slit lamp biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi, OKT ve FFA bulguları bir bütün olarak incelenmiştir. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık (SVO), diyabetes mellitus (DM) gibi sistemik hastalıkları, glokom hastalığı, semptom süresi, hasta göz, göz rengi, katarakt cerrahisi varlığı, sigara kullanımı, sigara kullanım miktarı (paket/yıl) dosyalar taranarak elde edilmiştir. İstatistiksel analizler aynı Dr. tarafından yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri

Göz hastalıkları uzmanınca yaş tip YBMD tanısı olan, önceden anti-VEGF tedavi almamış, retinal cerrahi geçirmemiş, 55 yaş üzeri olan ve takiplerine düzenli gelen hastalar (GK, ön ve arka segment muayene bulguları ile FFA ve OKT tetkikleri eksiksiz kaydedilmiş) çalışmaya dahil edilmiştir. Belirtilen kriterlerden herhangi birine uymayan hastalar ise çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların muayenesi

İlk vizit (0. ay), 3.ay, 6.ay, 12. aydaki muayenelerde hasta göz EİDGK, ön segment bulguları (kaş, kapak, kirpikler, konjonktiva, kornea, ön kamara, iris, episklera, sklera, lens durumu), fundus bulguları (makulada ödem, pigment değişikliği, sert-yumuşak druzen, korioretinal atrofi, seröz-hemorajik pigment epitel dekolmanı(PED), retinal pigment epitel (RPE) yırtığı, seröz retina dekolmanı (RD), fibrosis, subretinal hemoraji, intraretinal hemoraji, lipid eksudasyonu), OKT bulguları (vitreoretinal traksiyon, ERM, druzen, PED, SR sıvı, İR sıvı, fibrosis, atrofi, SRK) ve FFA bulguları (lezyon varlığı, lezyon boyutu ve lezyon tipi; baskın klasik, minimal klasik, okült, kaynağı belirsiz geç faz sızıntı, PED) kayıt edilmiştir. Gruplar arasında farklılıklar incelenmiştir.

Önceki vizite göre EİDGK'da harf kazanımı olması fonksiyonel kazanım, EİDGK'nın aynı olması veya azalma olması fonksiyonel kayıp olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan fonksiyonel kazanımı olanlar fonksiyonel başarılı, fonksiyonel kaybı olanlar ise fonksiyonel başarısız olarak kabul edilmiştir. Fonksiyonel kazanım ve fonksiyonel başarı 0. ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay EİDGK'leri karşılaştırılarak incelenmiştir.

OKT incelemesinde, önceki vizite göre SRK'da azalma olması anatomik kazanım, SRK'da değişim olmaması veya artış olması anatomik kayıp olarak değerlendirilmiştir. OKT incelemesinde, SR ve/veya İR sıvı olmaması anatomik başarı, SR ve/veya İR sıvı olması anatomik başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Anatomik kazanım ve anatomik başarı 0.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylarda karşılaştırılarak incelenmiştir.

Grup 3'deki hastaların; anatomik ve fonksiyonel kazanım ile anatomik ve fonksiyonel başarı oranları grup içinde incelenerek ranibizumab tedavisi (0-12ay) sonrası aflibersept tedavisinin (12-24 ay) başarıya etkisi ve ek kazanımlar değerlendirilmiştir.

Gruplarda anatomik ve fonksiyonel başarıyı etkileyebilecek ÖS ve fundus muayene bulguları, OKT bulguları, yaş, cinsiyet ve sistemik hastalık incelenmiştir.

Intravitreal enjeksiyon uygulaması

Steril şartlar altında özel donanımlı bir odada yapılmıştır. İşlem odasının girişinde hastanın gözüne 2 damla %0.5 proparakain (Alcaine) damlatılmıştır. Odaya alınan hastanın göz kapakları %10'luk povidonla temizlenerek steril ameliyat örtüsü ile örtülmüştür. Kapak ekartörünün yerleştirilmesini takiben üst ve alt fornikse 2 damla %5'lik povidon damlatılmıştır. Üç dakika bekledikten sonra intravitreal ilaç uygulamasına geçilmiştir. Ölçek ile fakik gözlerde limbusa 4 mm, psödo fakik gözlerde ise 3,5 mm mesafeden alt temporal konjonktiva işaretlenmiştir. 27G'lik insülin enjektörü ile 0,05 ml intravitreal ranibizumab veya aflibersept enjeksiyonu yapıldıktan sonra pamuk aplikatör ile bası uygulanmıştır, enfeksiyon profilaksisi olarak alt ve üst fornikse 2 damla fusidik asit % 1 (Fucithalamic viskoz göz damlası) damlatılmıştır. Hastalara enjeksiyon sonrası, endoftalmi riskini azaltmak için gözlerini 3 gün süreyle su veya başka bir şeyle temas ettirmemeleri söylenmiştir. Bir hafta süreyle günde dört kez moksifloksasin (Vigamox) damla kullanmaları önerilmiş ve 1 gün sonra endoftalmi tablosu varlığı, vitre içi hemoraji ve göz içi basıncı kontrolü yapılabilmesi için kontrole çağırılmıştır.

Hastalara teşhis sonrası 3 gün içerisinde ilk intravitreal enjeksiyon (0,5 mg ranibizumab veya 2 mg aflibersept) ve birer ay aralıklarla toplamda 3 adet intravitreal enjeksiyon uygulanmıştır. Üç doz tamamlandıktan sonra aylık kontrollere çağırılan hastalardan ek enjeksiyon kriterlerine uyan olgulara tekrar enjeksiyon uygulanmıştır. Ek enjeksiyon uygulaması OKT'de İR ve/veya SR sıvı varlığı, yeni subretinal hemoraji varlığında yapılmıştır.

İstatistik analizi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; Sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistiklerden ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel analizde verilerin parametrik/nonparametrik, bağımlı/bağımsız oluşuna göre; bağımsız gruplarda t testi, bağımlı gruplarda t testi, Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testlerinden uygun olanı kullanılmıştır. Bu çalışma için istatistiksel anlamlılık seviyesi (p) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 55 yaş üzeri yaş tip YBMD nedeniyle ranibizumab tedavisi uygulanan 32 hasta (grup 1), aflibersept tedavisi uygulanan 32 hasta (grup 2) ve başarısız ranibizumab tedavisi nedeniyle aflibersept tedavisi uygulanan 32 hasta (grup 3) olmak üzere toplam 96 hastanın 96 gözü dahil edildi.

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş, cinsiyet, hasta göz, soygeçmiş, sigara kullanım miktarı (paket/yıl), semptom süresi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Aynı şekilde grup 1 ve grup 2'deki hastaların DM, HT, SVO, KAH gibi sistemik hastalık varlığı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 1'de 20 (%62,5) hastanın, grup 2'de 6 (%18,8) hastanın özgeçmişinde sigara kullanımı mevcuttu ve iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,05$). Grup 3 ise sigara kullanımı, sigara tüketim miktarı, başvuru süresi, SVO varlığı en az olan hasta grubu olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1 : Grup 1 ve grup 2'deki hastaların demografik ve özgeçmiş özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p	Grup 3	#p
Cins (E/K)	20/12	20/12	*	25/7	*
Yaş	71,19±8,47	68,12±9,11	*	68,41±8,82	*
Sigara kullanımı	20 (%62,5)	6 (%18,8)	0,000	4 (%12,5)	1: 0,000 2: *
Sigara kullanım miktarı (paket/yıl)	21,84±28,42	11,12±22,13	*	3,48 ±9,35	1: 0,001 2: *
Semptom süresi (ay)	1,25±1,05	1,00±1,08	*	0,56 ±1,05	1: 0,005 2: *
DM	10 (%31,2)	6 (%18,8)	*	6 (%18,8)	*
HT	18 (%56,2)	18 (%56,2)	*	18 (%56,2)	*
SVO	5 (%15,6)	1 (%3,1)	*	-	1: 0,02 2: *
KAH	9 (%28,1)	8 (%25)	*	3 (%28,1)	*
Soygeçmiş	3 (%9,4)	2 (%6,2)	*	-	*
Hasta göz (sağ/sol)	10/22	11/21	*	18/14	1: 0,03 2: *

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: $p>0,05$

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların kliniğe ilk başvurusunda (ilk ziyaret) fundus muayenesinde RPE değişikliği, sert druzen, seröz PED, hemorajik PED, retinal fibrozis açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak yumuşak druzen, seröz RD ve retina atrofisi grup 1'de anlamlı olarak fazla görülmüştür ($p<0,05$). Grup 2'de ise makula ödemi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 3'te makula ödemi diğer gruptaki hastalara göre daha az görülmekle beraber diğer fundus muayene bulguları Grup 2'ye benzerdir (Tablo 2).

Tablo 2 : Hastaların fundus muayene bulguları.

Fundus muayenesi	Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	P	Grup 3 N(%)	#p
Makuler ödem	26 (%81,2)	32(%100)	0,011	19(%59,4)	1: 0,057 2: 0,000
RPE değişikliği	31 (%96,9)	32(%100)	*	32 (%100)	*
Yumuşak druzen	14 (%43,8)	5(%15,6)	0,015	5 (%15,6)	1:0,015 2:*
Sert druzen	29 (%90,6)	32(%100)	*	32 (%100)	*
Seröz RD	18 (%56,2)	0	0,000	2(%6,2)	1:0,000 2:*
Seröz PED	24 (%75)	27(%84,4)	*	32(%100)	1:0,003 2:0,021
Hemorajik PED	2 (%6,2)	6(%18,8)	*	3(%9,4)	*
SR hemoraji	17(%53,1)	7(%21,9)	0,001	8%25,0)	1:0,002 2:*
Retina atrofisi	15 (%46,9)	3(%9,4)	0,001	0	1:0,000 2:0,078
Retinal fibrozis	3 (%9,4)	4(%12,5)	*	1(%3,1)	*

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: $p>0,05$

Grup 1'de ilk ziyarette fundus muayenesinde SR hemoraji grup 2 ve grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak grup 1 ve grup 2'deki hastaların 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki fundus muayenesinde SR hemoraji azalması ile birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 3'te ise 12. ayda hemoraji anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Tablo 3). Grup 3'teki başarısızlığın temel sebeplerinden biri hemoraji olarak görülmektedir.

Tablo 3: Hastaların fundus muayenesi SR hemoraji karşılaştırması.

SR hemoraji	Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	p	Grup 3 N(%)	#p
0.ay	17	7	0,001	8(%)	1: 0,002 2: *
3.ay	1	0	*	1(%3,1)	*
6.ay	1	1	*	2(%6,2)	*
12.ay	0	0	*	19(%)	1: 0,000 2: 0,000

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: p>0,05

Hastaların lezyon lokalizasyonu subfoveal, jukstafoveal ve ekstrafoveal olarak değerlendirilmiştir. Grup 1'de 22 hastada subfoveal lezyon, grup 2'de 17 hastada subfoveal lezyon görüldü. Grup 1'de 7 hastada jukstafoveal lezyon, grup 2'de 1 hastada jukstafoveal lezyon görüldü. Grup 1'de 3 hastada ekstrafoveal lezyon, grup 2'de 14 hastada ekstrafoveal lezyon görüldü. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların lezyon lokalizasyonu açısından aralarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiştir (p<0,05). Grup 3'bulunan hastaların lezyon lokalizasyonları ise gruplardan farklı değildi (Tablo 4).

Tablo 4: Grup 1, grup 2 ve grup 3'deki hastaların lezyon lokalizasyonu karşılaştırması

Lezyon lokalizasyonu	Grup 1	Grup 2	p	Grup 3	#p
Subfoveal	22 (%68,8)	17 (%53,1)		14 (%43,8)	
Jukstafoveal	7 (%29,9)	1 (%3,1)	0,049	18 (%56,2)	*
Ekstrafoveal	3 (%9,4)	14 (%43,8)		0	

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: p>0,05

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların GİB ortalaması ve yıllık enjeksiyon sayıları açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 3'te bulunan hastaların GİB'ı normal sınırlar saptanmış olmakla birlikte Grup 1 ve Grup 2'de bulunan hastalara göre daha düşük ölçülmüştür. Ayrıca Grup 3'te bulunan hastaların yıllık enjeksiyon sayılarının anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların GİB ve yıllık enjeksiyon sayıları karşılaştırması

	Grup1	Grup 2	p	Grup 3	#p
0. ay GİB	16,22 ± 1,58	16,25 ± 1,46	*	15,34±1,86	1:0,047 2:0,034
12. ay GİB	16,03 ± 1,53	15,53 ± 1,32	*	14,91±2,05	1:0,016 2:*
Yıllık enjeksiyon sayısı	5,38 ± 1,83	5,13 ± 1,26	*	7,75±1,08	1:0,000 2:0,000

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: $p>0,05$

Hastaların ilk vizit (0. ay) OKT bulguları değerlendirildiğinde; ERM, PED, İR sıvı, SR sıvı, fibrozis, atrofi, SRK açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak 3. Aydan itibaren Grup 3'te sıvı artışı ile birlikte SRK'nın aynı kalması ve 12. ayda fibrozis gelişiminin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların OKT bulguları karşılaştırması.

	OKT	Grup 1	Grup 2	p	Grup 3	#p
		N(%), MD±SD	N(%), MD±SD		N(%), MD±SD	
0. ay	ERM	0	1 (%3,1)	*	0	*
	SR sıvı	30 (%93,8)	30 (%93,8)	*	30(%93,8)	*
	İR sıvı	15 (%46,9)	12 (%37,5)	*	12(%37,4)	*
	PED	32 (%100)	32 (%100)	*	32(%100)	*
	Atrofi	3 (%9,4)	0	*	0	*
	Fibrozis	2 (%6,3)	6 (%18,8)	*	3(%9,4)	*
	SRK	320,88±120,86	309,69±116,76	*	309,22±96,58	*
3. ay	ERM	0	2 (%6,3)	*	0	*
	SR sıvı	12 (%37,5)	7 (%21,9)	*	24(%75,0)	1:0,003 2:0,000
	İR sıvı	4 (%12,5)	1 (%3,1)	*	6(%18,8)	1:*
	PED	32 (%100)	32 (%100)	*	32(%100)	2:0,047 *
	Atrofi	2 (%6,3)	2 (%6,3)	*	4(%12,5)	*
	Fibrozis	3 (%9,4)	6 (%18,8)	*	3(%9,4)	*
	SRK	237,88±71,03	239,59±72,32	*	289,53±72,27	1:0,005 2:0,008
6. ay	ERM	1 (%3,1)	3 (%9,4)	*	0	*
	SR sıvı	13 (%40,6)	13 (%40,6)	*	23(%71,9)	1:0,012 2:0,012
	İR sıvı	3 (%9,4)	1 (%3,1)	*	8(%25,0)	1:*
	PED	32 (%100)	32 (%100)	*	32(%100)	2:0,013 *
	Atrofi	3 (%9,4)	4 (%12,5)	*	2(%6,2)	*
	Fibrozis	3 (%9,4)	9 (%28,1)	*	8(%25,0)	*
	SRK	262,94±78,96	256,22±72,12	*	271,25±80,50	*
12. ay	ERM	1 (%3,1)	3 (%9,4)	*	0	*
	SR sıvı	8 (%25,0)	10 (%31,2)	*	28(%87,5)	1:0,000 2:0,000
	İR sıvı	4 (%12,5)	1 (%3,1)	*	8(%25,0)	1:*
	PED	32 (%100)	32 (%100)	*	32(%100)	2:0,01 *
	Atrofi	4 (%12,5)	9 (%28,1)	*	2(%6,2)	1:*
	Fibrozis	3 (%9,4)	7 (%21,9)	*	10(%31,2)	2:0,02 1:0,03
	SRK	242,75±69,37	231,06±76,26	*	283,00±77,21	2:*
					1:0,03 2:0,009	

p; Grup 1 ve Grup 2 farklılık analizi.

#p: Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den farklılık analizi.

*: p>0,05

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ilk vizit, 3.ay, 6.ay ve 12.ay EİDGK açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 7)

Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2'nin EİDGK karşılaştırması.

	GRUP1 EİDGK (M±SD)	GRUP2 EİDGK (M±SD)	p
0. ay	0,26±0,20	0,30±0,28	*
3. ay	0,39±0,29	0,33±0,27	*
6. ay	0,40±0,28	0,35±0,29	*
12. ay	0,41±0,26	0,36±0,28	*

*: $p>0,05$

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların aylara göre fonksiyonel kazanımları Tablo 8'de görülmektedir. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; grup 1'deki hastaların 3.ayda ve 12.ayda fonksiyonel kazanımlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 2'deki hastaların 3.ay, 6.ay ve 12.ay fonksiyonel kazanımlarında istatistiksel anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 1'deki hastaların 3.ay fonksiyonel kazanımlarının grup 2'den anlamlı derecede fazla olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Ancak Grup 1 hastalarının 3. aydan sonra fonksiyonel kazanımları korunmakla birlikte artış anlamlı görülmemektedir. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların 12.ay fonksiyonel kazanım açısından aralarında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 8: Grup 1 ve grup 2'deki hastaların fonksiyonel kazanımları karşılaştırması.

	GRUP 1 FONKSİYON KAZANIMI		GRUP 2 FONKSİYON KAZANIMI		#p
	M±SD	p	M±SD	p	
0-12 ay	0,16±0,22	0,000	0,06±0,22	0,143	0,074
0-3 ay	0,13±0,19	0,000	0,03±0,20	0,475	0,025
3-6 ay	0,01±0,16	*	0,02±0,08	0,099	*
6-12 ay	0,02±0,12	*	0,01±0,07	0,544	*

p: Grup içinde fonksiyonel kazanım anlamlılık karşılaştırması.

#p: Grup 1 ve grup 2 fonksiyonel kazanımlarının anlamlılık karşılaştırması.

*: $p>0,05$

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ilk vizit, 3.ay, 6.ay ve 12.ay SRK ölçümleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05). (Tablo 9)

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların aylara göre OKT SRK farklılıkları (anatomik kazanım) Tablo 10'da özetlenmiştir. Her iki grupta ilk 3 ayda anatomik kazanım sağlanmakla birlikte sonraki aylarda ek kazanım görülmemektedir. 12. ayda Grup 1 ve Grup 2'nin anatomik kazanımları arasında fark saptanamamıştır.

Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların SRK ölçümleri.

	GRUP 1 SRK (M±SD)	GRUP 2 SRK (M±SD)	p
0. ay	320,88±120,86	309,69±116,76	*
3. ay	237,88±71,03	239,60±72,32	*
6. ay	262,94±78,96	256,22±72,12	*
12. ay	242,75±69,37	231,07±76,26	*

*: p>0,05

Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların anatomik kazanımları

	GRUP 1 ANATOMİK KAZANIMI		GRUP 2 ANATOMİK KAZANIMI		#p
	M±SD	p	M±SD	p	
0-12 ay	-78,13±130,45	0,002	-78,63±111,22	0,000	*
0-3 ay	-83,00±120,55	0,000	-70,09±109,28	0,001	*
3-6 ay	25,06±77,64	*	16,62±58,13	*	*
6-12 ay	-20,19±91,02	*	-25,16±62,19	*	*

p: Grup içinde anatomik kazanımın analizi.

#p: Grup 1 ve grup 2 anatomik kazanımlarının karşılaştırması.

*: p>0,05

Hastaların 3.ay ve 12.ayda yapılan muayenelerinde ilk muayenesine göre harf kazancı olması fonksiyonel başarı (EİDGK'nın aynı olması veya harf kaybı olması fonksiyonel başarısızlık), OKT'de SR ve/veya İR sınırının görülmemesi ise anatomik başarı olarak kabul edilmiştir. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında; 3.ay ve 12.ayda fonksiyonel başarı oranları ve anatomik başarı oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). (Tablo 11)

Tablo 11: Grup 1 ve grup 2'nin 3.ay, 12.ay fonksiyonel ve anatomik başarı karşılaştırması

	GRUP1	GRUP2	P
Fonksiyonel başarı N(%)			
3. ay	17(53,1)	16(50,0)	*
6. ay	16(50,0)	16(50,0)	*
12. ay	19(59,4)	16(50,0)	*
Anatomik başarı N(%)			
3. ay	18(56,2)	24(75,0)	*
6. ay	17(53,1)	19(59,4)	*
12. ay	20(62,5)	22(68,8)	*

*: p>0,05

Grup 3 hastaların ilk vizit (0. ay), 3.ay, 6.ay ve 12.ay EİDGK ve SRK ölçümleri Tablo 12'de görülmektedir. Tedavi değişikliğinin yapıldığı Ranibizumab tedavisinin 12. ay değerleri Afibersept tedavisi için 0. ay olarak kabul edilmiştir.

Tablo 12: Grup 3 hastalarının EİDGK ve SRK değerleri.

GRUP 3		
	EİDGK (M±SD)	SRK (M±SD)
R 0. ay	0,37±0,31	309,22±96,58
R 3. ay	0,37±0,30	289,53±72,27
R 6. ay	0,35±0,26	271,25±80,50
R 12. ay (A 0. ay)	0,32±0,24	283,00±77,21
A 3. ay	0,32±0,30	249,81±62,71
A 6. ay	0,32±0,28	254,06±64,17
A 12. ay	0,34±0,33	264,75±66,98

Grup 3'teki hastaların ranibizumab ve aflibersept tedavisi aldıkları dönemlere ait EİDGK farkları fonksiyonel kazanım (Tablo13) ve SRK farkları anatomik kazanım (Tablo 14) olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda her iki tedavi seçeneğinde anlamlı fonksiyonel değişim ve anatomik değişim saptanmamıştır.

Tablo 13: Grup 3 hastalarının fonksiyonel kazanımları.

	GRUP3 (R 0-12ay) FONKSİYON KAZANIMI		GRUP3 (A 12-24ay) FONKSİYON KAZANIMI		*p
	M±SD	#p	M±SD	#p	
0-12 ay	-0,24±0,29	*	0,02±0,16	*	*
0-3 ay	0,00±0,20	*	-0,00±0,15	*	*
3-6 ay	-0,02±0,14	*	-0,00±0,19	*	*
6-12ay	-0,03±0,13	*	0,02±0,19	*	*

p: Tedavi grubu içinde fonksiyonel kazanımın analizi.

#p: Tedavi grupları arasında fonksiyonel kazanımlarının karşılaştırması.

*: p>0,05

Tablo 14: Grup 3 hastalarının anatomik kazanımları.

	GRUP3 (R 0-12ay) ANATOMİK KAZANIMI		GRUP3 (A 12-24ay) ANATOMİK KAZANIMI		*p
	M±SD	#p	M±SD	#p	
0-12 ay	-26,22±125,22	*	-18,25±83,27	*	*
0-3 ay	-19,69±112,85	*	-33,19±96,21	*	*
3-6 ay	-18,28±96,83	*	4,25±69,09	*	*
6-12ay	11,75±91,66	*	10,69±81,09	*	*

p: Tedavi grubu içinde anatomik kazanımın analizi.

#p: Tedavi grupları arasında anatomik kazanımlarının karşılaştırması.

*: p>0,05

Grup 3 hastaların fonksiyonel başarıları Tablo 15'te, anatomik başarıları ise Tablo 16'da özetlenmiştir. Tedavi seçeneğinin değiştirilmesi ile EİDGK artan hasta sayılarında anlamlı bir fark olmadığı (fonksiyonel başarı artışı olmadığı) tablo 15'te görülmektedir. Ancak ranibizumab tedavisinin başarısız olduğu 12. aydan sonra aflibersept tedavisinin 12. ayında %53,1 oranında anlamlı olarak anatomik başarının sağlandığı hastaların olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Tablo 15: Grup 3 hastalarının uygulanan tedaviye göre fonksiyonel başarıları.

	GRUP 3 (R 0-12ay) Fonksiyonel başarı N(%)	GRUP 3 (A 12-24ay) Fonksiyonel başarı N(%)	p
3. ay	9(28,1)	9(28,1)	*
6. ay	10(31,2)	10(31,2)	*
12. ay	11(34,4)	10(31,2)	*

*: p>0,05

Tablo 16: Grup 3 hastalarının uygulanan tedaviye göre fonksiyonel başarıları.

	GRUP 3 (R 0-12ay) Anatomik başarı N(%)	GRUP 3 (A 12-24ay) Anatomik başarı N(%)	p
3. ay	6(18,8)	10(31,2)	*
6. ay	5(15,6)	14(43,8)	0,007
12. ay	0	17(53,1)	0,000

*: p>0,05

Hastaların 3.ay ve 12.ay GK başarısının sigara kullanımıyla olan ilişkisi Tablo 17'de özetlenmiştir. Sigara içen hastalarda 3.ay ve 12.ay GK başarısının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 17: Hastaların sigara kullanımıyla 3.ay ve 12.ay GK başarı ilişkisi.

	3.ay GK başarı		p
Sigara	Başarısız	Başarılı	
İçen	43	23	0,009
İçmeyen	11	19	
	12.ay GK başarı		
İçen	40	26	0,013
İçmeyen	10	20	

p: Hastaların sigara içimiyle 3.ay ve 12.ay GK başarısının analizi.

Hastaların 3.ay ve 12.ay GK başarısının ilk ziyaret fundus muayenesinde fibrozis varlığı ile olan ilişkisi Tablo 18'de özetlenmiştir. İlk ziyaret fundus muayenesinde fibrozis olan hastalarda 3.ay GK başarısının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 18: Hastaların ilk ziyaret fundus muayenesinde fibrozis varlığı ile 3.ay ve 12.ay GK başarı ilişkisi.

	3.ay GK başarı		P
Fibrozis	Başarısız	Başarılı	
Mevcut	8	0	0,009
Mevcut değil	46	42	
	12.ay GK başarı		P
Mevcut	2	6	0,064
Mevcut değil	52	36	

p: Hastaların fundus muayenesinde fibrozis varlığı ile 3.ay ve 12.ay GK başarısının analizi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada bizim amacımız yaş tip YBMD hastalarında 1 yıllık tedavi sürecinde ranibizumab ve afliberseptin etkinliğini karşılaştırmaktır.

Bizim çalışmamızda grup 1 ile grup 2 arasında yaş, cinsiyet, DM, HT, SVO, KAH, glokom, iris rengi, semptom süresi, soygeçmiş, hasta göz(sağ/sol) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Demografik açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık olmaması ranibizumab ve afliberseptin etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesini sağladı. Grup 3 ise sigara kullanımı, sigara tüketim miktarı, başvuru süresi SVO varlığı en az olan hasta grubu olarak saptanmıştır. Grup 3'ün demografik özellikler açısından grup 2'yle benzer olduğu görülmüştür.

Sigaranın oksidatif stresi artırarak YBMD riskini 2 kat arttırdığı literatürde belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda grup 1'de sigara kullanan 20 (%62,5) hasta, grup 2'de 6 (18,8) hasta bulundu (**p=0,000**). Paket/yıl olarak değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tüm gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında sigara kullanımıyla 3.ay ve 12.ay GK başarısının korrele olduğu izlendi ($p<0,05$). Diyetle yüksek yağ alımı ve güneşe maruziyeti bilinmediği için hastaların uğradığı total oksidatif stres değerlendirilemedi.

Grup 1 ve grup 2 arasında başvuru anında ÖS muayenesi, RPE değişikliği, sert druzen, seröz PED, hemorajik PED, retinal fibrozis açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 3'ün fundus muayene bulguları grup 2'ye benzer olduğu görülmüştür. Tüm gruplar değerlendirildiğinde başvuru muayenesinde retinal fibrozis ile 3.ay GK başarı arasında ters korelasyon saptanmıştır (**p=0,009**). Retinal fibrozis geri dönüşümsüz görme kaybı nedeni olduğu için GK başarı ile ters korelasyon göstermesi makul bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Grup 1'de 26 hastada ilk vizit fundus muayenesinde makuler ödem, grup 2'de 32 hastada ilk vizit fundus muayenesinde makuler ödem izlenmiştir (**p=0,011**). Fundus muayenesinde 100 µm ve üzeri sınının değerlendirilmesinin yapılabilmesi nedeniyle iki grup arasında anlamlı farklılık bulunduğu düşünülebilir. İlk vizitte OKT'de yapılan değerlendirmede her iki grupta hastaların tümünde İR ve/veya SR sınının olması bunu destekler niteliktedir.

Grup 1'de 17 hastada, grup 2'de 7 hastada ilk vizitte fundus muayenesinde SR hemoraji izlenmiştir (**p=0,001**). Grup 1'de İlk vizitte daha yüksek oranda fundus

muayenesinde SR hemoraji görülmesine karşın takiplerde iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 3'te 12.ay fundus muayenesinde SR hemoraji anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ve grup 3'teki tedavi başarısızlığının nedenini hastalığın tekrar aktivasyonuna bağlı SR hemoraji oluşumu olarak değerlendirmek yanlış olmayacaktır.

Grup 1'de 15 hastada, grup 2'de 4 hastada ilk vizitte fundus muayenesinde yumuşak druzen izlenmiştir ($p=0,015$). SR hemoraji, yumuşak druzen ve subfoveal lezyon lokalizasyonu gibi patolojik fundus muayene bulguları açısından grup 1'de daha fazla sayıda hasta çalışmada yer almıştır.

Grup 1'de 3 hastada ilk vizitte lezyon lokalizasyonu ektrafoveal bölgede görüldü, grup 2'de 14 hastada ilk vizitte lezyon lokalizasyonu ektrafoveal bölgede izlenmiştir ve aralarında anlamlı farklılık izlenmiştir. Grup 3'de lezyon lokalizasyonunun subfoveal veya jukstafoveal olması, hiçbir hastada ektrafoveal bölgede lezyon görülmemesi başarısızlık nedeni olarak değerlendirilebilir.

Grup 1'de 18 hastada fundus muayenesinde seröz RD mevcuttu, grup 2'de hiçbir hastada ilk başvuru anında fundus muayenesinde seröz RD mevcut değildi ($p=0,000$).

Grup 1'de 15 hastada, grup 2'de 3 hastada ilk vizit fundus muayenesinde retinal atrofi mevcuttu ($p=0,001$). Bununla birlikte ilk vizit OKT retinal atrofi açısından grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık mevcut değildi. Fundus muayenesiyle yapılan değerlendirmenin OKT'de yapılan değerlendirmeye göre subjektif olması anlamlı sonucun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülebilir.

Grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında ilk vizit OKT bulgularından ERM, VMT, PED, fibrozis, atrofi, SR sıvı, İR sıvı, SRK açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Her 3 hasta grubu arasında ilk vizit OKT bulguları arasında anlamlı farklılık olmaması çalışmaya dahil edilen hastaların benzer özellikte olması açısından önemliydi.

Grup 1 ile grup 2 arasında 3.ay, 6.ay, 12.ay OKT bulgularından ERM, VMT, PED, fibrozis, atrofi, SR sıvı, İR sıvı, SRK açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Grup 3'te grup 1 ve grup 2'ye göre 3.ay, 6.ay, 12.ay OKT bulgularından SR sıvı, İR sıvı, SRK açısından anlamlı derecede fazla saptanmıştır ve bu grup 3'teki 12.aydaki anatomik ve fonksiyonel başarısızlığın nedeni olarak yorumlanabilir.

Grup 1 ve grup 2 arasında ilk vizit GİB,12. ay GİB açısından anlamlı farklılık saptanmadı Grup 3'te ilk vizit GİB,12. ay GİB değerleri anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmada hiçbir hastada İV enjeksiyona bağlı glokom gelişmemiştir.

Grup 1 ve grup 2 arasında yıllık enjeksiyon sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yıllık enjeksiyon sayısı açısından ranibizumab ve aflibersepti karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Park ve ark'nın YBMD'de ranibizumab, aflibersepti karşılaştırdığı 232 olguluk serisinde bir yıllık sürede yıllık enjeksiyon sayısı ranibizumab hasta grubunda 8,37 doz, aflibersept hasta grubunda 5,31 doz bulunmuş ve yıllık enjeksiyon sayısı açısından anlamlı farklılık bulunduğunu bildirmişlerdir. Dong ve ark'nın YBMD'de aflibersept ve ranibizumab karşılaştırdığı 51 olguluk serisinde, yıllık enjeksiyon sayısı ranibizumab hasta grubunda 4.5 ± 1.3 , aflibersept hasta grubunda 4.3 ± 0.9 bulunmuş ve bir yıllık sürede yapılan enjeksiyon sayısı açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Bizim çalışmamızda aflibersept uzun yarı ömür ve PIGF inhibisyonuna rağmen yıllık enjeksiyon sayısı açısından ranibizumabtan düşük bulunmadı. Daha büyük bir hasta popülasyonu ile çalışma yapılırsa ranibizumab tedavisi uygulanan hasta grubuyla aflibersept tedavisi uygulanan hasta grubu arasında anlamlı farklılık açısından farklı sonuç elde edilebilirdi.

Grup 3'te yıllık enjeksiyon sayısı grup 1 ve grup 2'ye göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir. Grup 3'te 3.ay, 6.ay, 12.ay OKT İR sıvı ve SR sıvı varlığının anlamlı derecede fazla olması yıllık enjeksiyonun anlamlı derecede yüksek olmasını açıklamaktadır.

Grup 1 ile grup 2 arasında ilk vizit EİDGK, 3.ay EİDGK, 6.ay EİDGK, 12.EİDGK açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Grup 1'deki hastaların 3.ayda ve 12.ayda fonksiyonel kazanımlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,05$). Grup 2'deki hastaların 3.ay, 6.ay ve 12.ay fonksiyonel kazanımlarında istatistiksel anlamlı artış saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 1'deki hastaların 3.ay fonksiyonel kazanımlarının grup 2'den anlamlı derecede fazla olduğu izlenmiştir ($p < 0,05$). Ancak Grup 1 hastaları 3. aydan sonra fonksiyonel kazanımlarını korunmakla birlikte artış anlamlı görülmemektedir. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların 12.ay fonksiyonel kazanım açısından aralarında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0,05$). Dong ve ark'nın YBMD'de aflibersept ve ranibizumab karşılaştırdığı 51 olguluk serisinde EİDGK açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Park ve ark'nın YBMD'de bevasizumab, ranibizumab, aflibersepti karşılaştırdığı 232 olguluk serisinde bir yıllık sürede EİDGK açısından anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Aflibersept, ranibizumabın aksine sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PIGF) de etkisizleştirir,

VEGF'e bağlanma kapasitesi ranibizumaba göre 200 kat fazladır ve yarı ömrü de ranibizumaba göre daha uzun olmasına rağmen bizim çalışmamızda 3.ay EİDGK artışı grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında grup 1'de anlamlı derecede artış izlenmiştir. Bu bizim çalışma grubundaki hastalara ilk 3 doz enjeksiyonun 28 gün arayla yapılamaması, bazı hastaların enjeksiyon dozlarının birkaç gün gecikmesi ve çalışmada az sayıda hasta olması nedeniyle 3.ay EİDGK artış pikinin grup 1'de daha belirgin izlenmesi kaynaklı olabilir.

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ilk vizit, 3.ay, 6.ay ve 12.ay SRK ölçümleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların aylara göre OKT SRK farklılıkları (anatomik kazanım) değerlendirildiğinde iki grupta ilk 3 ayda anatomik kazanım sağlanmakla birlikte sonraki aylarda ek kazanım görülmemektedir. Grup 1 ve Grup 2'nin 12. ay anatomik kazanımları arasında fark saptanamamıştır. İlk üç ayda yapılan aylık enjeksiyonun anlamlı anatomik kazanım sağladığı, takiplerde gerektiğinde yapılan ek enjeksiyonların 3.aydaki anatomik kazancı koruduğu ancak ek anatomik kazanım sağlamadığı görülmüştür. Ogura ve ark'nın ranibizumab ve afliberseptin etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırdığı 24 ranibizumab ve 70 aflibersept olmak üzere 94 olguluk serisinde SRK açısından anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Park ve ark'nın YBMD'de bevasizumab, ranibizumab, aflibersepti karşılaştırdığı 232 olguluk serisinde, bir yıllık sürede makuler kalınlık açısından anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Hastaların 3.ay, 6.ay ve 12.ayda yapılan muayenelerinde ilk muayenesine göre harf kazancı olması fonksiyonel başarı (EİDGK'nın aynı olması veya harf kaybı olması fonksiyonel başarısızlık), OKT'de SR ve/veya İR sınırının görülmemesi ise anatomik başarı olarak kabul edilmiştir. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında; 3.ay, 6.ay ve 12.ayda fonksiyonel başarı oranları ve anatomik başarı oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları, afliberseptin klinik etkinliğini araştıran prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. Her iki çalışmada da aflibersept tedavi grupları ile ranibizumab grubu karşılaştırıldığında görme keskinliğini korumada (<15 harflik kayıp) anlamlı fark izlenmemiştir. 52. haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibersept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Park ve ark'nın YBMD'de ranibizumab, aflibersepti karşılaştırdığı 232 olguluk serisinde bizim

çalışmamızdakine benzer şekilde bir yıllık sürede EİDGK ve SR sıvı açısından anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

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-MARİNA) 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 ($p<0,0001$). Dong ve ark'nın YBMD'de aflibersept ve ranibizumab karşılaştırdığı 51 olguluk serisinde, her iki grupta da EİDGK açısından 3.ay fonksiyonel başarı ve 12.ay fonksiyonel başarıda anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Grup 3'teki hastaların ranibizumab ve aflibersept tedavisi aldıkları dönemlerde anlamlı fonksiyonel değişim ve anatomik değişim saptanmamıştır. Grup 3'te hiçbir hastada ektrafoveal lezyon görülmemesi, kronik İR ve/veya SR sıvı varlığı, fibrozis gelişmesi EİDGK'de ve OKT SRK'da anlamlı farklılığın olmamasına sebep olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Grewal ve ark'nın ranibizumab ve bevasizumaba refrakter YBMD nedeniyle afliberseptte geçiş yapılan 21 olguluk serisinde, EİDGK'de anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Müftüoğlu ve ark'nın ranibizumab ve bevasizumaba refrakter YBMD nedeniyle afliberseptte geçiş yapılan 81 olguluk serisinde, EİDGK'de anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Singh ve ark'nın ranibizumab ve bevasizumaba refrakter YBMD nedeniyle afliberseptte geçiş yapılan 26 olguluk serisinde (aflibersept ilk 3 ay her ay sonrasında 2 ayda bir uygulanmış) EİDGK açısından anlamlı farklılık tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı sonuç elde edilmesinin nedeni bu grupta daha az hasta içermesi olabilir. Diğer etkenlerden biri de bizim çalışmamızda aflibersept tedavisinin gerektiğinde yapılırken, bu çalışmada yükleme dozunu takiben YBMD'de aktivasyondan bağımsız 2 ayda bir aflibersept enjeksiyonu yapılması olabilir.

Grup 3'teki hastalarda tedavi seçeneğinin değiştirilmesi ile EİDGK artan hasta sayılarında anlamlı bir fark olmadığı (fonksiyonel başarı artışı olmadığı) görülmektedir. Ancak ranibizumab tedavisinin başarısız olduğu 12. aydan sonra aflibersept tedavisinin 12. ayında %53,1 oranında anlamlı olarak anatomik başarının sağlandığı hastaların olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda sıvı varlığı hasta sayısı üzerinden değerlendirilirken, Müftüoğlu ve ark'nın ranibizumab ve

bevasizumaba refrakter YBMD nedeniyle aflibersepte geçiş yapılan 81 olguluk serisinde, EİDGK'inde anlamlı farklılık bulunmadığını, tüm anatomik parametrelerde anlamlı farklılık bulunduğunu bildirmişlerdir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

YBMD 55 yaş üstündeki kişilerde, makula bölgesinde görülen, RPE, Bruch membranı ve koryokapiller ağda dejenerasyon ile karakterize merkezi görmeyi etkileyen bir hastalıktır. Altmışbeş yaş ve üzeri popülasyonda santral görme kaybının en sık nedenidir.

Yaş tip YBMD patogenezinde VEGF önemli bir rol oynar. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ciddi görme kaybını engellemede oldukça etkili olmuştur.

Bu çalışmada bizim amaçlarımızdan biri YBMD'de 1 yıllık tedavi sürecinde ranibizumab ve afliberseptin etkinliğini karşılaştırmaktır. Çalışmanın bir diğer amacı, yaş tip YBMD hastalarında ranibizumab tedavisi alıp başarısız olmuş olgularda afliberseptte geçiş sonrası 1 yıllık tedavi sonuçlarını başlangıçtaki ranibizumab tedavisiyle karşılaştırmaktır.

Bu çalışmamızda yapılan incelemeler sonucunda yaş tip YBMD'de ranibizumab ile aflibersept tedavisi arasında EİDGK açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Ranibizumab tedavisinin 3. ayında EİDGK'de afliberseptte göre daha yüksek pik yapıp anlamlı farklılık olduğu izlendi. Bu fark 12. ay EİDGK'inde izlenmedi. Fonksiyonel başarı açısından da ranibizumab ile aflibersept tedavisi arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Bu çalışmamızda yapılan incelemeler sonucunda yaş tip YBMD'de hastalığında ranibizumab ile aflibersept tedavisi arasında OKT SRK, SR sıvı, İR sıvı, yıllık enjeksiyon sayısı, anatomik başarı, fonksiyonel başarı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Bu çalışmamızda yapılan incelemeler sonucunda YBMD'de ranibizumab tedavisi başarısızlığı nedeniyle afliberseptte geçiş yapılan hastalarda 1 yıllık takip süreci boyunca tedavi başarısı (sıvı yokluğu) açısından anlamlı farklılık izlenmekle birlikte EİDGK başarısında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda yaş tip YBMD'de ranibizumab ve aflibersept tedavi etkinliği açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Bu çalışmamızda yapılan incelemeler sonucunda yaş tip YBMD'de ranibizumab tedavisi başarısızlığı nedeniyle afliberseptte geçiş yapılan hastalarda 1 yıllık takip süreci boyunca sıvı yokluğuna bağlı başarıda anlamlı farklılık izlenmekle birlikte EİDGK başarısında anlamlı farklılık

izlenmedi. Çalışmamızın retrospektif oluşu, kontrol grubu olmaması, az sayıda hasta içermesi, bazı hastaların enjeksiyonunun klinik koşullardan dolayı günü gününe yapılamaması kısıtlayıcı noktalardır. Daha fazla hasta katılımının olduğu prospektif çalışmalarla ranibizumab ve afliberseptin YBMD'de etkinliği daha iyi şekilde değerlendirilebilir.



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. Edwards MG, Bressler NM, Raja SC. Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 1999; 8.28.1-10.
3. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-485.
4. Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Volume 2 p.:826-852.
5. Gitter KA. Age-related macular degeneration. In: Yannuzzi LA eds. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. Philadelphia. J.B. Lippincott Company, 1989:15-25.
6. 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.
7. Ryan, Stephen. *Retina* 5. baskı. Elsevier Inc.Yayınları, 2013. p. 82-110, 562-578, 618-625, 1134-1212.
8. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies, *Survey of Ophthalmol* 2003;48 257–293.
9. De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1474–1485.
10. Stamper RL, Grossniklaus HE, Kincaid MC. Pathogenesis dynamics of age-related macular disease at the choroid- retinal pigment epithelium photoreceptor complex. In: Loeffler KU et al, (eds). *Macular disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:345-74.
11. Pascolini D, et al, 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies.*Ophthalmic Epidemiol*. 2004 Apr. 11: p. 67-115.

12. Friedman DS, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr; 122(4):564-72.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Smith W, et al, Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr. 108: p. 69-704.
17. Mitchell P, et al, Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002 Jun. 109: p. 1092-7.
18. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992;99:1527-1534.
19. Snow KK, Cote J, Yang W, et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
17. 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.
18. Jampol LM, Tielsch J. Race, Macular degeneration and the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110: 1699-1700.
19. 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.
20. 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.

21. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:486-495.
22. 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.
23. Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R , et.al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:84-89.
24. 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.
25. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2008;53:359-67.
26. Smith W, et al, Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology.* 2001 Apr. 108: p. 69-704
27. Mitchell P, et al, Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2002 Jun. 109: p. 1092-7.
28. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992;99:1527-1534.
29. Snow KK, Cote J, Yang W, et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
30. Frank RN, Puklin JE, Stock C., ve ark Race, iris color, age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 109-115.
31. Tomany SC, Klein R, Klein BE. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity to the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 2003;110:1526-33.
32. Eye Disease Case-Control Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
33. Age Related Eye Disease Study 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. *Ophthalmol* 2000;107:2224-2232.
34. Klein R, Klein B, Jensen Sc, et al. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmol* 1994;101:1969-1979.

35. Cruickshanks K, Klein R, Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;11:514-518.
36. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-9.
37. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-2.
38. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-24.
39. Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:419-423.
40. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, et al. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:311-317.
41. 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.
42. Cho E, Hung S, Willett WC and et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-218.
43. Macular photocoagulation study group, Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, *Arch. Ophthalmol.* 1997 Jun. 115: p. 741–747.
44. Bird AC, et al: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995. 39: p. 367-374.
45. Karaçorlu SA: Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı sınıflama, drusen tipleri. *Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi.* 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;17-21.
46. Donders FC. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Arch Ophthalmol* 1854; 1(II):106–18.
47. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser-photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:1–29.

48. Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, et al. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmol* 1996;103:1458-1466.
49. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmol* 1997;104:1677-1691.
50. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-577.
51. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 621-625.
52. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1997;106:1768-79.
53. Weih LM, et al, Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol*. 2000 Feb. 118: p. 264-9.
54. American Academy of Ophthalmology, The M.D. Association. Temel ve Klinik Bilimler Kursu: Retina and Vitreous. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008-2009; 12:7-89.
55. Lee T., The latest on macular degeneration .*Harvard Health Letter*. 2007 Sep. 28: p. 7–12 15.
56. Müftüoğlu G: Eksudatif yaşa bağlı makula dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. *Retina – Güncel Tanı ve Tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi*. 28.Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2008;47-54.
57. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1691-1699.
58. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S.Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195–200.
59. Wilcox DK. Vectorial accumulation of cathepsin D in retinal pigmented epithelium: effects of age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1988;29:1205-1212.
60. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-3164.

61. Sundelin SP, Wihlmark U. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998;17:851-57.
62. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retina pigment epithelium: A review. *Eye* 1995;9:763-771.
63. Suter M, Reme C, Grimm C, Wenzel A, Jäätela M, Esser P. Age-related macular degeneration. The lipofuscin component n-retinyl-n-retinyliden ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 39625–39630.
64. Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs aging* 2002;19:101-133.
65. Ramrattan RS, van der Schaft TL. Morphometric analysis of the Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-64.
66. Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. *Retina Volume 2*. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby 2001;1051-1063.
67. Ruiz A, Brett P, Bok D. TIMP 3 is expressed in retina pigment epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:467-74.
68. Leu ST, Batni S. Drusen are cold stops for proteolysis: Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2002;74: 141-154.
69. Sarks SH. Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-41.
70. Bailey TA, Alexander RA, Dubovy SR, Luthert PJ, Chong NH. Measurement of TIMP expression Bruch's membrane thickness in human macula. *Exp Eye Res* 2001;73:851-58.
71. Starita C, Hussain AA, Patmore A, Marshall J. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:762-67.
72. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
73. Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, Marshall J. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: Implications of macular disease. *Exp Eye Res* 1996;62:565-72.
74. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290-97.

75. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:1-18.
76. Flower RW, Hochheimer BF. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:248-261.
77. Tso MOM: Pathogenetic Factors of Aging on Foveal Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:150-154.
78. Young RW. Pathophysiology of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987;31:291-306.
79. Campochiaro P. Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int. Rev Cytol* 1993;146:75-82.
80. Marshall J. The aging retina: physiology or pathology. *Eye* 1987;1:282-295.
81. Liles MR, Newsome DA. Antioxidant enzymes in the human RPE. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1285-88.
82. Friedrichson T, Kalbach H, Buck P, van Kuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995;14:693-701.
83. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
84. de La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3497-99.
85. Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME. The phototoxicity of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:s129.
86. Lutty G, Grunwald J, Wavre-Shapton ST, et al. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35-38.
87. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration. The involvement of gaint cells in atrohy of retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:364-71.
88. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol* 1994;9:807-843.
89. Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: an update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol* 1994;38:519-540.

90. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3974-3979.
91. Alfaro DV, Liggett PE, Mieler WF, et al. Etiology of late age-related macular disease. In *Age-related macular degeneration*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006:23-29.
92. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;13:57.
93. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421-8.
94. Moisseiev J., Bressler N.M.. Asymptomatic neovascular membranes in the second eye of patients with visual loss from age-related macular degeneration (AMD) *Invest. Ophthalmol.*1990. *Vis. Sci.* 31: p. 462 (Suppl.)
95. Fine A.M., et al, Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula .*Arch. Ophthalmol.* 1986 Apr. 104: p 513-4 104 .
96. Schlaegel TF Jr, Colfield DD, Clark G, et al: Phthocoagulation and other therapy for histoplasmosis choroiditis: An etiologic survey of 100 patients. *Ophthalmology* 1968; 79:355-63.
97. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998; 6:74-9.
98. Karaçorlu SA, Karaçorlu M: Makula hastalıkları. *Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri*, 2. baskı. O'Dwyer PA, Akova YA (editörler). 2010;13:559-573.
99. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. *Koroid Neovaskülerizasyonları ve Fotodinamik Tedavi*.1. Baskı, İstanbul: İstanbul Retina Enstitüsü 2006:5-16.
100. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-74.
101. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanin green videoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 1992;12:191.
102. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998;6:74-9.
103. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984;4:205-220.

104. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
105. Macular Photocoagulation Study Group: Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114:400-412.
106. Flower RW, Hochheimer BF: Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972; 73:458-9.
107. Karaçorlu SA. Yaşa bağlı maküla dejeneresansında floresein anjiyografi, indosiyenin yeşili anjiyografi, optik kohorens tomografi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:20-29.
108. Snigh R, Jager RD, Alfaro DV, Puliafito C. The use of optical coherence tomography in the diagnosis and assessment of AMD. 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.
109. Hee M.R., et al, Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 1996 Aug. 103: p. 1260–1270.
110. Thomas D., Duguid G. Optical coherence tomography—a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye*, 2004. 18: p. 561–570.
111. Kvant A., et al. Sub-foveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. 37: p. 1929–1934
112. Jonas J.B., et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.*, 2003. 87: p. 24–27.
113. Koroid Neovaskülarizasyonları & Fotodinamik Tedavi. Murat Karaçorlu, Sera Arf Karaçorlu, Hakan Özdemir. 2006 Bölüm 3.
114. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Anharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1868-75.
115. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):246-52.

116. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57-65.e5.
117. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
118. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jul. 27: p. 372-90.mü
119. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
120. American Academy of Ophthalmology, The M.D. Association. Temel ve Klinik Bilimler Kursu: Retina and Vitreous. Güneş Tıp Kitapevleri. 2008-2009; 12:7-89.
121. Kaynak S. Diyabetik Maküler Ödem ve Kanıta Dayalı Tedavi Seçenekleri Ret-Vit 2012;157-175.
122. Müftüoğlu G. Retina- Güncel Tanı ve tedavi. Türk Oftalmoloji Derneği; 2008. S 47-59.
123. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. Drugs R D. 2008. 9: p. 261-9.
124. Economides AN, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med*. 2003 Jan. 9: p. 47-52.
125. Papadopoulos N, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun. 15: p. 171-85.
126. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF trapeye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep*. 2011. 1: p. e5.
127. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012.119: p. 2537–2548.

128. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014. 121: p. 193–201.
129. Yonekawa Y, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013. 156: p. 29–35.e22.
130. Grewal DS, et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)*. 2014. 28: p. 895–899.
131. Jae Hui Kim, Dong Won Lee, Young Suk Chang, Jong Woo Kim, Chul Gu Kim. Twelve-month outcomes of treatment using ranibizumab or aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2016) 254:2101–2109.
132. Dae Hyun Park, Hae Jung Sun, Sung Jin Lee. A comparison of responses to intravitreal bevacizumab, ranibizumab, or aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2016 Nov 08.104:34–39.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes mellitus
SVO	: Serebrovasküler vasküler olay
KAH	: Koroner arter hastalığı
RPE	: Retina pigment epiteli
Anti-VEGF	: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
PED	: Pigment epitel dekolmanı
KNV	: Koroidal neovaskülarizasyon
KNVM	: Koroidal neovasküler membran
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF	: Transforming büyüme faktörü
PDGF	: Platelet Derive edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktörü
FFA	: Fundus floressein anjiografi
İCG	: İndosiyanın yeşili anjiografi
OKT	: Optik kohorens tomografi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Yumuşak druzen	14
Şekil 2. Coğrafik atrofi	15
Şekil 3. KNVM	16
Şekil 4. Normal ve YBMD'li hastalarda Amsler grid testi	22
Şekil 5. Okült KNVM	24
Şekil 6. Anti-VEGF molekülleri ve moleküler yapıları	26



Tablo 1 : Grup 1 ve Grup 2'deki Hastaların Demografik Ve Özgeçmiş Özellikleri	35
Tablo 2 : Hastaların Fundus Muayene Bulguları	36
Tablo 3: Hastaların Fundus Muayenesi SR Hemoraji Karşılaştırması	37
Tablo 4: Grup 1, Grup 2 Ve Grup 3'deki Hastaların Lezyon Lokalizasyonu Karşılaştırması	37
Tablo 5: Hastaların GİB Ve Yıllık Enjeksiyon Sayıları Karşılaştırması	38
Tablo 6: Hastaların OKT Bulguları Karşılaştırması	39
Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2'nin EİDGK Karşılaştırması	40
Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2'deki Hastaların Fonksiyonel Kazanımları	40
Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2'deki Hastaların SRK Ölçümleri	41
Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2'deki Hastaların Anatomik Kazanımları	41
Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2'nin 3.ay, 12.ay Fonksiyonel ve Anatomik Başarı Karşılaştırması	42
Tablo 12: Grup 3 Hastalarının EİDGK ve SRK Değerleri	42
Tablo 13: Grup 3 Hastalarının Fonksiyonel Kazanımları	43
Tablo 14: Grup 3 Hastalarının Anatomik Kazanımları	43
Tablo 15: Grup 3 Hastalarının Uygulanan Tedaviye Göre Fonksiyonel Başarıları	44
Tablo 16: Grup 3 Hastalarının Uygulanan Tedaviye Göre Fonksiyonel Başarıları	44
Tablo 17: Hastaların Sigara Kullanımıyla 3.ay ve 12.ay GK Başarı İlişkisi	44
Tablo 18: Hastaların İlk Vizit Fundus Muayenesinde Fibrozis Varlığı İle 3.ay ve 12.ay GK Başarı İlişkisi	45