



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL AFLİBERSEPT VE RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN
ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emina KAPIC

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2019



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL AFLİBERSEPT VE RANİBİZUMAB TEDAVİSİNİN
ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emina KAPİĆ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Âli YÜCEL

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Genel Bilgiler.	4
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	33
Tartışma ve Sonuç	45
Kaynaklar	53
Tablolar	61
Kısaltmalar	62
Teşekkür	64
Özgeçmiş	65

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu sonucu gelişen koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tedavisinde intravitreal aflibersept ve ranibizumabın anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek ve karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında KNV tanısı konulan, en az 6 ardışık aflibersept veya ranibizumab enjeksiyon uygulanmış ve en az 6 ay takip edilmiş olgular retrospektif olarak incelendi. Enjeksiyon öncesi ve her ay Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), göz dibi bulguları, optik koherens tomografi (OKT) ile santral maküler kalınlık (SMK), floresein anjiyografide KNV tipi belirlendi. Altıncı ayda en az 1 aktivasyon kriteri olan gözlerde diğer ilaca geçildi, remisyondayken gözlerde KNV aktivasyonu saptandığında 6 enjeksiyon daha uygulandı. Her grubun kendi içinde ve gruplar arasında anatomik ve fonksiyonel değişimler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 38 olgunun 38 gözü (19 aflibersept, 19 ranibizumab) alındı. Aflibersept grubunda ortalama izlem süresi 18,1, ranibizumab grubunda 22,3 aydı. Enjeksiyon sonrası EİDGK'daki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Altıncı ayda 3 veya fazla sıra kazanımı aflibersept grubunda 6 (%32), ranibizumab grubunda 7 (%37) gözde saptandı ($p=0,732$). Birinci yılda bu değerler aflibersept için ($n=17$) 6 (%35) ve ranibizumab için ($n=14$) 5 (%36) göz idi ($p=0,005$). Aflibersept grubunda ortalama SMK'da bütün kontrol noktalarında ($p<0,05$), ranibizumab grubunda sadece 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,003$). Altıncı ayda aflibersept grubunda 18 (%95), ranibizumab grubunda 14 (%74) göz remisyondaydı ($p=0,180$).

Sonuç: Aflibersept ve ranibizumabın KNV tedavisinde etkin olduğu görüldü. Yeterli anatomik yanıt alınamadığında diğer ilaca değişim etkili olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Makula dejenerasyonu, ranibizumab, aflibersept, koroid neovaskülarizasyonu.

SUMMARY

Comparison of Anatomical and Functional Results of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab Treatment in Wet Type Age Related Macular Degeneration

Purpose: To evaluate and compare the anatomical and functional results of intravitreal aflibercept and ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization (CNV) caused by age-related macular degeneration.

Materials and Methods: Between May 2015 and September 2017, this study retrospectively reviewed the cases diagnosed with CNV, those who have been applied at least 6 consecutive intravitreal ranibizumab or aflibercept injections, and those whose files were reviewed for at least 6 months of the follow-up period. Best-corrected visual acuity (BCVA) with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart, intraocular pressure (IOP), optic fundus findings, central macular thickness (CMT) with optical coherence tomography (OCT), a CNV type with fluorescein angiography have been determined every month and before each injection. In the sixth month, eyes that had at least 1 activation criterion were switched to the other drug, and when CNV activation was detected in remission eyes additional 6 injections were administered. Anatomical and functional changes were compared within each group itself and between the groups.

Results: 38 eyes of 38 patients (19 aflibercept, 19 ranibizumab) were included in the study. The mean follow-up was 18.1 months in the aflibercept group and 22.3 months in the ranibizumab group. The increase in BCVA after injection was not statistically significant ($p > 0.05$). In the sixth month, 3 or more row gains were detected in 6 (32%) eyes in the aflibercept group and 7 (37%) eyes in the ranibizumab group ($p = 0.732$). In the first year, these values were 6 (35%) for the aflibercept group ($n = 17$) and 5 (36%) for the ranibizumab group ($n = 14$) ($p = 0.005$). There was a statistically significant decrease in mean CMT in all control points ($p < 0.05$) in the aflibercept group and only at the 6th month in the ranibizumab group ($p = 0.003$). In the sixth month, 18 (95%) eyes in the

aflibercept group and 14 (74%) eyes in the ranibizumab group were in remission ($p=0.180$).

Conclusion: Aflibercept and ranibizumab were found to be effective in the treatment of CNV. When sufficient anatomical response is not achieved, drug switch may be effective.

Keywords: Macular degeneration, ranibizumab, aflibercept, choroidal neovascularization.



GİRİŞ

Yaşa bağılı maküla dejenerasyonu (YBMD) günümüzde gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri körlük nedenleri arasında ilk sıraya yükselmiştir (1, 2). Türkiye’de bu konudaki epidemiyolojik çalışmalar yeni yapılmaktadır ve yurtdışındaki çalışmalarla birlikte, YBMD prevalansının yaşa bağılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Altmış beş yaşın üzerinde prevalans %1.2-3.8 arasındayken, 75 yaşın üzerinde ise %19.7-36.8 arasında bulunmuştur. Yaşa bağılı maküla dejenerasyonu, görsel fonksiyonun etkilendiği erken evre hastalığı (erken YBMD) veya santral görmenin çok hızlı bir şekilde düştüğü geç YBMD (yaş tip, neovasküler YBMD ve kuru tip, atrofik YBMD) olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak en sık kullanılan sınıflamaya göre ise kuru tip YBMD ve yaş tip YBMD, iki grupta incelenebilir. Kuru tip, lipofusin birikimi, druzen oluşumu ve retina pigment epiteli (RPE) değişiklikleri ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD’li olguların %90’ını oluşturmasına rağmen YBMD’ye bağılı körlüklerin %15’ini oluşturmaktadır. Yaş tip ise YBMD’lilerin %10’unu oluşturmasına rağmen YBMD’ye bağılı yasal körlüklerin %85’inden sorumludur (3-5). Yaş tip YBMD’de retina altında bulunan koroid dokusunda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) denilen yeni damar oluşumları meydana gelmektedir. Yaş tip YBMD kuru tipe kıyasla daha az hastayı etkilemesine rağmen, çoğu olguda görme keskinliği kısa zaman içerisinde %10’un altına düşmektedir ve bu yüzden acil tedavi gerektiren YBMD tipidir. Yaş tip YBMD, druzen, druzenoid pigment epitel dekolmanı (PED) ve atrofik formu içerirken, neovasküler form KNV gelişimi ve RPE’nin seröz veya hemorajik dekolmanı ve fibrovasküler diskiform skar ile karakterizedir. Hastalık genel olarak bilateraldir fakat iki gözü eşit olarak etkilemeyebilir (6, 7).

Yaş tip YBMD KNV oluşumu ile karakterizedir ve optik koherans tomografi (OKT) anjiografinin kullanıma girmesi ile 3 farklı grupta incelenmeye başlanmıştır:

1. Retina pigment epitel üzerinde yerleşenler: Klasik KNV (tip 2)

2. Retina pigment epitel altında yerleşenler: Gizli KNV veya fibrovasküler PED (tip 1) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV)

3. Retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) (tip 3).

En sık görülen yaş tip YBMD Tip 1 KNV'dir ve koroidden köken alıp Bruch membranı ile RPE arasına yayılmaktadır. En az görülen KNV Tip 2'dir ve nörosensöryel retinanın altında ve RPE'nin üstünde oluşmaktadır. Tip 3 intraretinal yerleşmektedir (8, 9).

Gass, 1997 yılında histopatolojik ve anjiyografik görünümüne göre RPE altında büyüyen neovaskülarizasyonların daha az sızıntı ile daha az aktif olduğunu işaret etmiştir, buna karşılık RPE üzerinde ve nörosensöryel retina altında büyüyen neovaskülarizasyonların yoğun sızıntı ile daha aktif bir özellik gösterdiklerini söylemiştir. Daha sonra bu ikinci olarak tarif ettiği lezyon RAP olarak tanımlanan üçüncü bir grup karşımıza çıkmıştır. Retinal anjiyomatöz proliferasyon yeni damarların nörosensöryel retina içerisinde oluşması ile karakterizedir ve kompensatuvar telenjektatik cevap, besleyici ve toplayıcı damarlar ve koryoretinal anastomoz ile birliktelik gösteren en yeni KNV alt tipidir (10, 11).

Koroidal neovaskülarizasyon patogeneğinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, endotel hücre proliferasyonu tetiklemekte, damar geçirgenliğini arttırmakta ve patolojik damar gelişimi sürecinde görev almaktadır (12). Bu yüzden KNV tedavisinde VEGF inhibisyonu üzerinde durulmuştur. Pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab ve aflibersept intravitreal yolla kullanımına giren bilinen anti-VEGF ajanlardır. Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab, aflibersept ve bevasizumab en sık kullanılan ve en iyi bilinenlerdir. Güncel yaklaşımda KNV aktif ise anti-VEGF enjeksiyonu intravitreal olarak uygulanmaktadır (13). Anti-VEGF intravitreal enjeksiyonlar gündeme gelmeden önce en sık uygulanan tedavi verteporfin ilaçlı fotodinamik lazer tedavisidir. Hastalığın bazı alt tiplerinde (subfoveal KNV) ve anti-VEGF'e dirençli seçili olgularda fotodinamik tedavinin hala yeri vardır fakat kullanımı giderek azalmaktadır. Tek başına ya da anti-VEGF enjeksiyonu ile kombine olarak uygulanmaktadır (14). Hastalığın kuru tipinde

ise birçok kapsamlı çalışmada klinik seyri yavaşlattığı gösterilen mikronutrisyon tedavisi günümüzde kullanılmaktadır (15).

Lampalizumab (anti-faktörD), Fovista (anti-PDGF), alternan kompleman yol selektif inhibitörü, DARP (designed ankyrin repeat protein), Pazopanib (VEGF ve PDGF tirozin kinaz inhibitörü), Bevasiranib (Cand5 (siRNA), AGN-745 (siRNA-027), Valatanib (oral protein kinaz inhibitörü), Ruboxistaurin mesylate (protein kinaz-c inhibitörü) çalışmaları halen devam eden yeni ve umut verici YBMD tedavi ajanlarıdır (16, 17).

Çalışmamızda yaş tip YBMD'de günümüzde en yaygın kullanılan yasal anti-VEGF ajanlar olan ranibizumab ve aflibersept enjeksiyonunun etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu, 50 yaş ve üzerinde sık görülen retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koryokapillarisin ilerleyici dejenerasyonuna neden olan bir maküla hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde özellikle 65 yaş üstü popülasyonda santral görme kaybının en sık sebebidir (1, 2).

Tüm dünyada katarakt ve glokomdan sonra körlüğün üçüncü nedenidir ve yasal körlüklerin %8,7'sini oluşturmaktadır (18).

Retina Anatomisi

Retinayı, retina damarlarını ve optik diski içeren ve oftalmoskop ile görülen göz yapısına oküler fundus denmektedir. Retina iç ve dış tabakalardan oluşan ince bir yapıdır. Dıştan içe doğru retina tabakaları (19):

1. RPE ve bazal laminası
2. Rodların ve konların iç ve dış segmentleri
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Ganglion hücre tabakası
9. Sinir lif tabakası
10. İç limitan membran

Santral ve perifer retina yapı olarak bazı farklılıklar göstermektedir. Santral retina periferik retinadan önemli ölçüde daha kalındır. Bu da fotoreseptörlerin, özellikle konların artmış paketleme yoğunluğuna bağlıdır. Santral retinada konlar dominant pigment hücreleri olurken periferik retinada rodler dominanttır. Dış nükleer tabaka her ikisinde de aynı kalınlıktayken iç nükleer tabaka santral retinada daha kalındır. En önemli kalınlık farkı belki de

iç pleksiform, ganglion hücre ve sinir lifi tabakasında görülmektedir. Bu da konların dominant olduğu foveada konların yolakları için gerekli ganglion hücrelerin artmış sayısına ve paketlenme yoğunluğuna bağlıdır (19).

Retina anatomik olarak RPE, nörosensoryel retina, maküla, ora serrata ve vitreus olarak bilinen birkaç bölümde incelenebilir.

Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli (RPE), optik diskten ora serrataya doğru uzanan tek katlı hegzogonal hücrelerden oluşmaktadır. Yapısı basit olsa da yaptığı görevler çok önemlidir: vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamı, fotoreseptör dış segmentlerin fagositozu, ışığın emilimi, ısı değişimi, bazal lamina oluşumu, dış segmentleri saran mukopolisakkarid matriks oluşumu ve RPE'nin içine ve dışına materyallerin aktif transportudur. Retina pigment epitel hücreleri polarizedir. Bazal yüzleri çok katlantılıdır. Bu özellik Bruch membranının ince bazal laminaya tutunmak için geniş bir yüzey sağlamaktadır. Apeksleri birçok villöz yapı içermektedir. Bu villöz uzantılar fotoreseptör dış segmentleri ile bağlanmaktadır. Bu şekilde hem dış segment fagositoz gerçekleşmekte hem de nörosensoryel retinaya sıkıca bağlanmaktadır. Retina pigment epitel hücreleri birbirleriyle zonula adherans ve zonula okludens ile sıkıca yapışırlar. Bu bağlantı kompleksleri dış kan-retina bariyeri oluşturmakta rol oynarlar. Histolojik olarak RPE sitoplazmasında pek çok mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum, golgi cisim ve bir büyük yuvarlak çekirdek bulunmaktadır. Sindirilmemiş rezidüel cisimler, lipofusin pigmenti ve diğer birikimler hayat boyunca atılmaz ve bazal laminasının altında yerleşirler. Bu tip birikimler druzen oluşumuna neden olmaktadır (20).

Nörosensoryal Retina

Nörosensoryel retina nöronal, glial ve vasküler elemanlardan oluşmaktadır. Fotoreseptör tabaka kon ve rod olarak bilinen özel

nöroepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Daha önceden bahsedildiği gibi fotoreseptör hücrelerin dış segmentleri RPE hücrelerin apikal yüzleri ile temastadır fakat bu iki hücre tipi arasında her hangi bir tipik bağlantı (örneğin sıkı bağlantı) veya hücrelerarası ilişkiler bulunmamaktadır. Bu tabakaları birbirine tutan faktörler tam olarak anlaşılammış olsa da aktif transportun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Fotoreseptör hücreler iç ve dış segmentlerden oluşmaktadır.

Rod hücrelerinin iç segmenti çok sayıda mitokondri içeren dış elipsoid ve çok sayıda glikojen içeren ve ana hücresi olarak devam eden iç miyoid kısımlardan oluşmaktadır. Rod dış segmenti 9 artı 0 konfigürasyona sahip santral bağlayıcı silium adı verilen yapıya sahiptir. Kon hücreleri retinadaki yerleşimine göre farklılık gösterirler. Ekstrafoveal kon fotoreseptörleri konik elipsoidlere ve miyoidlere sahiptir. Çekirdekleri rod hücre çekirdeklerinden eksternal limitan membrana daha yakındır. Foveal konlar silindirik iç segmentlere sahiptir fakat sitolojik olarak ekstrafoveal konlar ile aynıdır.

Horizontal hücreler birçok rod ve kon ile sinaps yapmakta ve uzantıları tüm dış pleksiform tabaka boyunca uzanmaktadır. Bipolar hücrelerin dendritleri ya rodun ya da konun sinaptik cismi ile sinaps yapmakta, aksonları ise iç pleksiform tabakada amakrin ve ganglion hücreler ile sinaps yapmaktadır. Sinir lif tabakası ganglion hücre aksonlarından oluşmaktadır. Devamı optik sinir aksonlarını oluşturur.

Müller hücreleri glial hücreler olarak bilinmektedir. Diğer glial elemanlarla (astrozitler ve mikroglialar) beraber retinaya yapısal destek sağlarlar. Müller hücreleri dış limitan membrandan iç limitan membrana doğru dikey uzanımı gösterirler. Nörosensoryal elemanlar tarafından hücrelerarası boşluğa bırakılan CO₂'in tıpolanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (20).

Retinanın iç kısmı santral retinal arter ile beslenir ve ek olarak insanların bir kısmında siliyer dolaşımından ayrılan siliyoretinal arter iç retinanın bir kısmını beslemektedir. Bu siliyer arter mevcut olduğunda retinanın her hangi yerini besleyebilmekle birlikte bir kısmı maküler dolaşıma katılmaktadır. Retina damarları tek sıralı gözeneksiz endotelial hücre

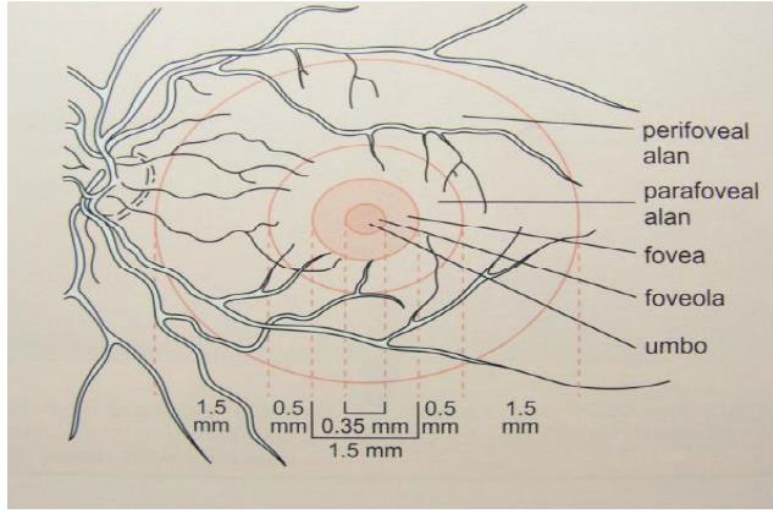
tabakası sayesinde retina-kan bariyerinde önemli rol oynarlar. Retinal kan damarları orta limitan membrandan daha derine inmezler, venüller ve arterioller çaprazladıkları yerde aynı bazal laminayı paylaşırlar (21).

Maküla Anatomisi

Maküla; macula lutea, arka kutup, area santralis, fovea ve foveola terimleri anatomistler ve klinisyenler arasında karışıklık yaratmıştır. Klinik retina uzmanları makülayı temporal vasküler arkadlar arasındaki bölge olarak sayarlar. Maküla, çapı yaklaşık olarak 5,5 mm olan ve görme alanının santral 15-20 derecelik bölümüne karşılık gelen anatomik yapıdır. Merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alır (22). Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makülayı oluşturur.

“Macula lutea” (sarı nokta) terimi kadavra gözlerinin santral retinasındaki sarı renk nedeniyle kullanıma girmiştir. Bu yoğun sarı renk Henle lif tabakasındaki karotenoid pigmentlerinden oluşur. Makülada üç predominant karotenoid pigment bulunmaktadır: zeoksantin, mezozeoksantin ve lutein. İnsan makülasındaki dağılım paterni pigment birikimlerinin bu dokuda aktif olarak kontrol edildiğini gösterir (23). Santral alanda (foveadan 0,25 mm uzaklık) luteinin zeoksantine oranı 1:2,4 iken periferde (foveadan 2,2-8,7 mm uzaklık) 2:1'den fazladır. Pigment oranındaki bu farklılık rod kon oranına bağlıdır. Lutein retinanın rod açısından zengin bölgelerinde fazlayken zeoksantin konların yoğun olduğu bölgelerinde fazladır (24).

Fovea yaklaşık 1,5 mm çapta santral retinal çukurluktur. Büyüklüğü yaklaşık optik disk çapı büyüklüğündedir (Şekil 1). Sınırları klinik olarak belirgin değildir ancak genç insanlarda kalınlaşmış iç limitan membranın (İLM) oluşturduğu yansıyan eliptik ışık olarak fark edilebilir.



Şekil 1: Makülanın topografik anatomisi

Parafovea, foveanın en periferindeki 1,5 mm genişliğindeki alandır. Perifovea parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir bölgedir. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (25).

Foveola fovea içerisindeki santral çukurluktur. Optik diskin merkezinden yaklaşık 0,8 mm inferioru ve 4 mm temporalinde bulunmaktadır. Yaklaşık 0,35 mm boyunda ve 0,1 mm kalınlığındadır. Foveola bölgesindeki fotoreseptör hücrelerin çekirdekleri fovea eksterna oluşturmak üzere iç limitan membrana (İLM) doğru öne kavis yaparlar (26). Burada bulunan fotoreseptör tabakası tamamen konlardan oluşur. Yüksek görme keskinliğinden sorumludur.

Foveal avasküler zon (FAZ) foveolaya yakındır. Kan damarları içermez. Çapı yaklaşık 250-600 μm 'dir. Kapillerden yoksun olarak bilinen bu bölge tam olarak tarif edilmemiştir. Sınırları sadece floresein fundus anjiyografi (FFA) ile tanımlanabilir.

Umbo, foveolanın merkezinde retinanın en keskin görmeyi sağlayan 150-200 μm çapındaki alandır.

Ora Serrata

Retina ve pars plana arasında yer almaktadır. Siliyer cismin başladığı yerdir. Schwalbe hattından uzaklığı nazalde 5,75 mm, temporalde 6,5 mm

kadardır. Miyoplarda bu mesafe daha fazlayken hipermetroplarda daha kısadır. Retinal kan damarları ora serrataya ulaşmadan önce ilmek şeklinde sona erer. Ön ve arka vasküler sistemler arasında kaldığı için retina dejenerasyonlar bu bölgede sık görülmektedir (20).

Vitreus

Vitreus kolajen, hyaluronik asid ve sudan oluşan saydam matrikstir. Jel yapısına benzemesine rağmen yapısının %99'u sudur, fakat mukopolisakkarid olan hiyaluronik asid içerdiğinden viskozitesi suyun iki katıdır. Hyalosit olarak adlandırılan hücrelerden zengindir. Görevleri tam olarak bilinmemektedir. Vitreus tabanı pars plananın pigmentsiz epitelinin bazal laminası ve iç limitan membran ile birlikte dir. Vitreus retinaya birkaç yerde yapışmaktadır: ora serratanın 2 mm önden ve 4 mm arkasına uzanan vitreus tabanı ile retinanın periferine, disk sınırında, perimaküler bölge, retinal damarlar boyunca ve arka lens kapsülünün periferindedir (27).

Retina Fiziyojisi

Retina pigment epiteli retinanın en dış tabakasını oluşturan tek sıra kübik şekilli epitel hücrelerinden oluşmuştur. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmenti ile koryokapillaris arasında yerleşmiştir. İnsan gözünde yaklaşık 4-6 milyon RPE hücresi vardır. Sinirsel fonksyonu olmamasına rağmen fotoreseptör hücrelerin yaşaması için gereklidir. Yüksek enerjiye ihtiyacı vardır. Bu yüzden 3 farklı ana biyokimyasal yola ait enzimleri bulundurmaktadır: Krebs siklusu, pentoz fosfat yolu, glikoliz. Ana karbon kaynağı glikozdur.

RPE' nin pek çok fizyolojik rolü vardır:

1. Görme pigmenti rejenerasyonu
2. Fotoreseptör dış segment disklerinin fagositozu
3. Gerekli besin ve iyonların fotoreseptörlere taşınması ve atık ürünlerin fotoreseptörlerden uzaklaştırılması

4. Dağılmış ışınların pigmentasyon yolu ile emilmesi
5. Retina yapışması
6. Büyüme faktör üretimi

Retina pigment epiteli A vitaminin alımı, saklanması ve taşınmasında önemli rol oynamaktadır. A vitamini konsantrasyonu açısından karaciğerden sonra ikinci sıradadır. Retina pigment epitelinin ana fonksiyonu 11-cis-retinaldehid üretimidir.

Her fotoreseptör hücre günde 100 dış segment diski atar. Pek çok fotoreseptör hücresi tek RPE ile birleştiği için her RPE hücresi günde 4000'den fazla diski sindirir. Atılma işleminin sirkadiyen ritmi vardır. Rodlardaki atılım ışık ile karşılaşılan 2 saat içinde en yoğun konlarda ise karanlığa geçişinde en yoğundur.

Retinadaki nöronların sağlık ve bütünlüğü iyi düzenlenmiş hücre dışı ortama bağlıdır. Subretinal boşluktaki aköz sıvı aktif olarak RPE iyon taşıma ile gerçekleşir. Taşınmanın çoğu vektoriyeldir. Pigment epitelin üst zarı taşınmanın ana yeridir. Na-K-ATPaz ve aktif bikarbonat taşıyıcı bu yüzde yer alır. Karbonik anhidraz ise hem üst hem alt kısımlarında yüksek aktivitesi gösterir. Bruch membranı RPE'yi koryokapillaristen ayırmaktadır. Bruch membranı RPE bazal laminası, iç kollajenöz tabaka, kalın elastik lif bandı, dış kollajenöz tabaka, koryokapillaris iç tabakasının bazal laminasından oluşmaktadır ve RPE' nin metabolik artık ürünleri uzaklaştırması için bir yol oluşturur. Retina pigment epitelinin değerlendirilmesinde kullanılan elektrookülogram (EOG) bilinen elektrofizyolojik testtir. Temelini trans-RPE potansiyeli oluşturur.

Retina pigment epiteli melanin pigment içerir. Pigment granülleri erişkin RPE hücresinin sitoplazmasında saklanır. Tüm melanogenez doğumdan önce gerçekleşir ve insanlar yaşlandıkça melanin granülleri lizozom ile birleşir ve fundus daha az pigmente gözükmektedir. Hücre içindeki melaninin rolü tam olarak bilinmemektedir fakat dağılan ışınların filtresi olarak görev yaptığı düşünülmektedir (28). Melanin aynı zamanda birçok toksine bağlanabildiği için bazı araştırmalarca koruyucu değil dokuya toksik olarak düşünülmektedir.

Retina yapışıklığı tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, birçok farklı sistemin rol oynadığı düşünölmektedir: pasif hidrostatik güçler, RPE mikrovilluslarıyla dış segmentlerin iç içe geçmesi, subretinal sıvının aktif transportu, interfotoreseptör matriksin yapısı ve onların bağlanma özellikleri.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) RPE tarafından üretilen önemli büyüme faktörleridir.

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda (YBMD) Risk Faktörleri

Yaş

Yaşlılık tartışılmayan tek kesin risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artmaktadır. Bu hastalığın 50 yaşından sonra insidansı gittikçe artmaktadır ve 90 yaşındaki insanların 1/3'ünü etkilemektedir (6). Framingham Eye çalışmasında herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 ve 75 yaş ve üzerinde %28 olarak açıklanmıştır (29). Diğer iki büyük epidemiyolojik çalışma olan Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında eksüdatif YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0,6 ve %0,1, 75 yaş ve üzerinde %7,1 ve %7,4 olarak tespit edilmiştir (30).

Cinsiyet

Erkeklerle karşılaştırıldığında 75 yaş üzeri kadınlarda YBMD insidansının daha yüksek olduğu görölmektedir (31-34). YBMD'nin özellikle 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görölmesinin nedeni kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menopoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır (35). Buna rağmen Rotterdam, Beaver Dam ve Copenhag çalışmalarında YBMD prevalansında kadın ve erkek arasında fark bulunmamıştır (36-38).

İrk ve Etnik Faktörler

Yaşa bağılı maküla dejenerasyonunun yol açtığı bilateral körlük insidansının beyazlarda, siyahlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (39).

Sosyoekonomik Faktörler

Daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan insanlarda, daha az sıklıkla YBMD görüldüğü gösterilmiş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40). Bazı çalışmalar, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğunu bildirmiştir (41). Diğer bazı çalışmalarda ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (42, 43).

Kırma Kusuru

Erken dönem YBMD ile hipermetropi arasında zayıf bir ilişki olduğuna dair bazı görüşler mevcuttur (44).

İris Rengi

Melanin serbest radikalleri tutarak antianjiojenik etki gösterdiği için, oküler melanin miktarının yüksek olmasının retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebildiği gösterilmiştir. Fakat farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Beaver Dam Eye Study çalışmasında kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken, Blue Mountains Eye Study çalışmasında açıkgöz rengi olanlarda erken ve geç YBMD'de anlamlı artış görülmüştür (45).

Katarakt ve Katarakt Cerrahisi

Katarakt cerrahisinin, ileri YBMD ile birlikte görüldüğü ve cerrahiden sonra YBMD'nin hızlı bir şekilde ilerlediği gösterilmiştir (46-48). Kataraktlı lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Optik Diskte Çukur/Optik Disk Oranı (C/D)

Yüksek c/d oranına sahip gözlerde yaş tip YBMD gelişme riskinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (49).

Hereditör Faktörler

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişimi için bazı ailelerde kesin bir predispozan faktör olduğu bildirilmiştir (50). Hastalığın ne kadarının herediteye bağlı olduğu belli değildir fakat otozomal dominant kalıtım ile değişken penetransta olduğu ileri sürülmüştür (51). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu hastaların anne, baba, kardeş ve çocuklarının dörtte birinde benzer şekilde YBMD görülmektedir (52, 53).

Işık Etkisi

Güneş ışığının göze zararlı fototoksik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Maküla bölgesindeki oksidatif reaksiyonları arttırmakta ve bu şekilde yaşlanma etkilerini hızlandırmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun açık renk gözlü hastalarda ve beyazlarda daha sık izlenmesi de bu teoriyi desteklemiştir. Taylor ve arkadaşları (54) tarafından hem mavi, hem de görünür ışığa maruz kalanlarda YBMD'nin, kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gösterilmiştir (55, 56).

Diyet

Diyet ile aterosklerozun geliştiği ve bu şekilde YBMD riskini arttırdığı düşünölmektedir (57). Bir diğer mekanizmada diyet etkisi ile retinanın oksidan etkilere karşı dayanıklılığının azalmasıdır. Bu nedenle çinko ve birtakım vitaminlerin koruyucu etkileri üzerinde araştırmalar yapılmış fakat bu düşünönceleri çok kuvvetle destekleyen bulgular elde edilememiştir (57, 58). Retinada normalde bulunan yüksek moleküllü yağ asitleri fotoreseptör membranlarında su tumakta ve retina bütönlüğünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bazı alışmalar doymuş yağ ve kolesterolden zengin beslenmenin yağ düzeninin bozulmasına yol açtığı ve erken dönem YBMD riskini arttırdığını bildirmişlerdir (59). Öte yandan A ve C vitaminlerden zengin diyet yapan ve serum antioksidan düzeyleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir. Kronik alkol kullanımı ile YBMD arasında zayıf da olsa bir ilişki saptanmış olmakla beraber, en azından alkol kullanımı ile druzen sayı ve büyüklüğünün belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (60).

Kardiyovasköler Faktörler

Birçok çalışmada kardiyovasköler hastalıkların YBMD ile ilişkisi bulunmuştur. Spesifik olarak karotis arter bifurkasyon noktasında oluşan aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4,5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (61). Hipertansiyon ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ise daha yaygın bilinen bir bilgidir (62).

Sigara Tüketimi

Bazı çalışmalarda sigara kullanımı YBMD insidansını arttırdığı gözlenirken bazılarında ise aralarında ilişki bulunamamıştır (63-65).

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Patogenez

Koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda bu sinüsoidal yapı değişir ve yerine tübüler karakterde bir ağ yapısı görülmeye başlar. Eğer bu tübüler yapı maküla bölgesinde yer alırsa patolojik bir değişimden bahsetmek mümkündür. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri, granüler elektron yoğun materyaller, fibröz kollajen ve pıhtılaşmış membranlar gibi bazal laminer depozitlerin (BLD) retina pigment epitelinin (RPE) hücre plazma ve bazal membran arasında birikmesidir. Birçok bilim adamı BLD'nin, RPE kaynaklı olduğunu, ayrıca fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir. Bruch membranı yaşlanma ile birlikte yapısını değiştirmektedir. İnsan retinası yaşlandıkça Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış görülmektedir. Buna bağlı olarak kollajen ve elastik liflerin dizilimlerinde bozulmalar olur ve sonrasında lipid içeriğinde artış görülmektedir. Lipid birikimi, mekanik etkisi ile ek olarak membranın geri kalan bölgelerinde yapısal birtakım bozukluklara yol açar. Sonuçta meydana gelen değişiklikler RPE hücre ölümüne neden olur. Retina pigment epitel hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyeldir. Bu yüzden RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofisi izler. Ayrıca bruch membranında gözlenen bozukluklar ve birikintiler, membranın immünolojik açıdan aktif bir doku haline gelmesine yol açmaktadır. İmmünolojik aktivasyon makrofajlar, dev hücreler, kompleman ve immün kompleksler düşük dereceli bir inflamasyona sebep olmakta ve büyüme faktörlerini tetiklemektedir. Yeni oluşan inflamasyon hipoksi ve iskemiye neden olarak anjiogenezi aktive ve inhibe eden faktörler arasındaki dengeyi bozmaktadır. Sonucunda tüm bu değişiklikler KNV'ye neden olur.

Koroid neovaskülarizasyonunda anjiogenezi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) iken, anjiogenezisi başlatan en önemli faktör vasküler endotelial büyüme faktörü'dür (VEGF). Vasküler

endotelial büyüme faktörü retinadaki ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitler olan, damar endotel hücrelerine özgü, kromozom 6p21 üzerinde yer alan ve 43 KD büyüklüğünde glikoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür. Gen ailesinde VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörü olarak bilinen 7 üye tanımlanmıştır. Anjiyogenezis ile en güçlü ilişkisi olan ve hipoksi ile aktive olabilen tek VEGF üyesi VEGF-A'dır (66). Bu faktörün KNV oluşumunda önemli rolü vardır ve çoğu farmakolojik ajan bu faktörü inibe etme yönünde geliştirilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü strese bağlı olarak sekrete edilir, koryokapillaristeki reseptörlerine bağlanır ve endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lümen formasyonu, komşu kapiller füzyonunu tetikleyerek yeni damar oluşumuna neden olur. Ayrıca vasküler permeabiliteyi artırarak intraretinal sıvı birikimine de neden olur. Bunlardan başka inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olarak inflamasyon ve anjiyogenezis döngüsünün devam etmesini sağlar.

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun (YBMD) Klinik Tipleri

Beaver Dam çalışmasına göre YBMD ikiye ayrılır:

a) Erken YBMD'de foveayı merkez olarak alan 6000 µm'luk alanda, yumuşak druzen ve retina pigment epitelinin (RPE) değişikliği, sınırları belirli olmayan yumuşak druzen veya retiküler druzen bulunmasıdır.

b) Geç YBMD coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde incelenebilir

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre de YBMD bulgulara bağlı olarak farklı evrelere ayrılabilir (42):

Grup 1: Druzen yok veya bilateral birkaç adet küçük druzen

Grup 2 (Erken evre): En az bir gözde çok sayıda küçük druzen, 20'den az sayıda orta druzen veya RPE değişiklikleri

Grup 3 (Orta evre): En az bir gözde bir adet büyük druzen, yaygın orta druzen, foveayı tutmayan periferik coğrafik atrofi

Grup 4 (İleri evre): En az bir gözde foveayı da içine alan coğrafik atrofi veya KNV veya druzenoid dışındaki RPE dekolmanı veya subfoveal druzen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin 20/32'den az olması

Druzen

Almanca nodül anlamına gelen, ilk defa 1854 yılında Donders tarafından tariflenmiştir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun en sık ve en erken bulgusu olarak RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında biriken, küçük sarı-beyaz renkte, kollajen ve RPE hücre artıklarını içeren ekstrasellüler eosinofilik materyallerdir (65, 67). Druzen genellikle üzerindeki fotoreseptörleri etkilemediği için görsel semptomlara neden olmaz. Histopatolojik incelemeler druzenin dağılımının koryokapillaris patternine uygunluk gösterdiğini göstermiştir. Her zaman maküla dejenerasyonuna ilerlememesi normal yaşlanma bulgusu olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Druzen seyiri: zamanla beyazlaşabilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya yerinde incelmış retina pigment epiteli veya coğrafik atrofi alanları bırakabilir.

Prognozunda oynadıkları rol açısından sayı, şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılabilirler:

Boyuta göre:

1. Küçük druzen: <63 mikron
2. Orta druzen: 63-124 mikron
3. Büyük druzen: >124 mikron

Klinik görünümüne göre:

1. Sert druzen: Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin materyalin birikimlerinden oluşur. Çapı 63 mikrondan küçük sınırları belirgin

sarı-gri renkte görülür. Stabil seyirlidir ve nadiren komplikasyona yol açar. Optik koherens tomografide tabanı Bruch membranı üzerinde, tepeleri retinaya doğru yükselen üçgen şekilli hafif hiperreflektif oluşumlar olarak görünürler.

2. Yumuşak druzen: Yumuşak druzen, 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekildedir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir.

3. Subretinal druzenoid birikintiler: İlk olarak retiküler psödodruzen olarak tanımlanmıştır. Sert druzene benzer noktasal lezyonlar şeklinde yumuşak druzenden daha soluk olarak belirlenebilir. Otofloresans görüntülemeye hipootofloresan noktalar şeklindedir. Floresein fundus anjiyografide genellikle saptanmaz, indosiyanın yeşili anjiyografide (İYA) hipofloresandır. Optik koherens tomografide RPE üzerinde yerleştikleri saptanır, birbirleriyle bağlantılı olabildiklerinden büyüklükleri değişkendir; RPE üzerinde koni şeklinde veya düz yassı şekilde görünebilir. Neovasküler komplikasyon açısından önemli bir risk taşırlar.

4. Retiküler psödodruzen: gerçek druzen olmayan koroid perfüzyonundaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkar. Histolojik yapısı tam olarak belli değildir. Fundus floresein anjiyografide bulgu vermez. Koroid neovaskülarizasyonu oluşması için yüksek risklidir (57).

5. Gerileyen druzen: Druzenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden ve bunu zamanla RPE incilmesi veya atrofisinin takip ettiği lezyonlardır. Floresein anjiyografide hiperfloresans verirler. Geç YBMD için düşük risklidir (57).

Retina Pigment Epitel (RPE) Değişiklikleri

Druzen ile beraber RPE hücrelerinde incelme, azalma, fokal hiperpigmentasyon ve atrofi gelişebilir. Fokal hiperpigmentasyon RPE'nin fokal hipertrofisi ile karakterizedir ve FFA'da hipofloresansa yol açar. Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak

druzen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (69).

Coğrafik Atrofi

En az 75 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon, depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır (70). Kuru tip YBMD'nin ileri formu olarak kabul edilse de coğrafik atrofi druzen-ilişkili veya neovaskülerizasyon ilişkili olarak sınıflandırılabilir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı geri dönüşümsüz önemli körlük nedenidir. Coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD arasında bağlantı yoktur ve hastalığın her iki formu da aynı gözde gelişebilir. Hastalığın hangi forma ilerleyeceğini öngören risk faktörler ayırt edilememiştir ve gözün neovasküler YBMD'den coğrafik atrofiye ilerlemesini sağlayan mekanizmalar açıklanmaya devam etmektedir (71).

Pigment Epitel Dekolmanı (PED)

1. Druzenoid PED: bir veya daha fazla büyük yumuşak druzen veya yaygın birleşik druzenden oluşan RPE elevasyonu şeklinde fundusta sınırları belirgin soluk sarıdan beyaza kadar değişen renklerde görülür; çapı 500 mikrondan büyüktür. Genellikle görme keskinliği iyidir, çok büyük olanlar distorsiyona neden olabilir. Druzenoid PED birkaç yılda kollabe olarak yerinde atrofik bir lezyon oluşturabilir, koroidal neovaskülerizasyon (KNV) gelişmesi nadirdir.

2. Seröz PED: en sık dekolman bölgesine uyan eşit dağılmış hiperotofloresans bölgeyi çevreleyen hipootofloresans ile karakterizedir. Floresein anjiyografide erken dönemde iyi sınırlanmış homojen canlı hiperfloresans paterni gösterir, geç dönemde vaskülerize PED'den ayırımı çok zor olduğu için indosiyanın yeşilli anjiyografi (İYA) önerilir.

3. Hemorajik/fibrovasküler PED: Maküler Fotokoagulasyon Çalışmasına göre iki KNV patern tanımlanmış: a) Klasik KNV, b) Gizli KNV dir. Klasik KNV tipik olarak erken dönemde iyi sınırlanmış hiperfloresans ile geç dönemde progresif sızma ile kendini göstermektedir. Gizli KNV düzensiz RPE elevasyonu ile karakterizedir. Floresein anjiyografide erken fazda lezyonu granüler hiperfloresans çevreler, mid-fazında granüler hiperfloresans artar, geç fazda sızıntı belirgin olur ve primer lezyondan büyüktür. İndosiyanın yeşili anjiyografide sınırları düzgün olmayan sıcak nokta (hot spot) içeren hiperfloresan lezyon tipiktir.

Retina Pigment Epitel Yırtığı

Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında veya lazer fotokoagülasyondan sonra gelişebilir. Yırtık, RPE'nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucunda gelişir. Yırtık oluştuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Koryokapillaris zedelenir, açığa çıkar ve içinden sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı gelişebilir.

Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Erken YBMD'nin patogenezi lipid ve protein birikimlerin yol açtığı Bruch membran kalınlaşması ile başlamaktadır. Bu birikimler RPE altında toplanır ve druzeni oluşturur. Lipid birikimi primer olarak RPE'den Bruch membran aracılığı ile gerçekleşen sıvı akımını bozmaktadır ve diğer stressörler (sigara içimine bağlı oksidatif stres, yaşlanmak vs.) ile birlikte RPE'de lipofusin birikimine yol açmaktadır. Lipofusin granülleri (diğer adı wear-and-tear, kullan at pigmenti) fotoreseptör dış segmentlerinin disklerinden oluşur ve bahsedildiği gibi fagozomal aktiviteden doğan rezidüel cisimleri temsil eder. Lipofusin lizozom fonksiyonlarını ve kolesterol metabolizmasını bozmaktadır. Bu değişiklikler, RPE fokal hiperpigmentasyon

ve en son aşama olarak coğrafik atrofiye neden olmaktadır (72). Tedavisinde mikronutrisyon denenmektedir. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) veya AREDS2 formulasyonu ile önerilen oral takviyenin (vitamin C ve E, lutein, zeksantin ve çinko) ileri hastalığa ilerlemeyi yavaşlatığı gösterilmiştir, fakat RPE' de oluşan hasarı geri çevirmeye yeterli değildir. Kuru tip YBMD'de görme azalması yıllar sürebilir, zamanla yaş tip YBMD'ye ilerleyip KNV'ye neden olabilir (73).

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

İnsan retinası vücuttaki en yüksek oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteye sahip olan organdır. Retina damarları dış pleksiform tabakaya kadar beslenmeyi sağlarken daha derinde bulunan tabakaların beslenmesi koroid damarlarından sağlanır. Depozitlerin varlığı büyüme faktörlerini tetikleyebilir. Anjiogenez faktörü VEGF ve anti-anjiogenez faktörü PEDF arasındaki dengenin bozulması koroidal neovaskülarizasyonu tetikler. Koroid neovaskülarizasyonu, yeni damar oluşumu ve bununla ilişkili PED, RPE yırtıkları, masif hemorajiler ve diskiform skar ile karakterizedir.

'Macular Photocoagulation Study' (MPS) koroidal neovaskülarizasyonun (KNV) farklı tiplerini ve farklı sınıflamalarını tanıtmıştır (74). Sonrasında 1997 yılında Gass FFA görünümüne göre KNV'yi 3 tip olarak sınıflandırmıştır:

Tip 1; KNV RPE altındadır, sızıntı azdır, bu lezyonlar daha az aktivasyon gösterirler

Tip 2; KNV RPE üzerinde ve nörosensöryel retina altındadır. Bu lezyonlar yoğun sızıntıyla daha aktif özelliğe sahiptir

Tip 3; Retinal anjiomatöz proliferasyon. Bu lezyonda yeni damarlar nörosensöryel retina içerisinde oluşmaktadır, koryoretinal anostomoz, telenjektatik cevap ve besleyici- toplayıcı damarlar ile karakterizedir.

Optik koherens tomografinin kullanıma girmesiyle KNV'ler 4 farklı grupta toplanmıştır;

Tipine göre:

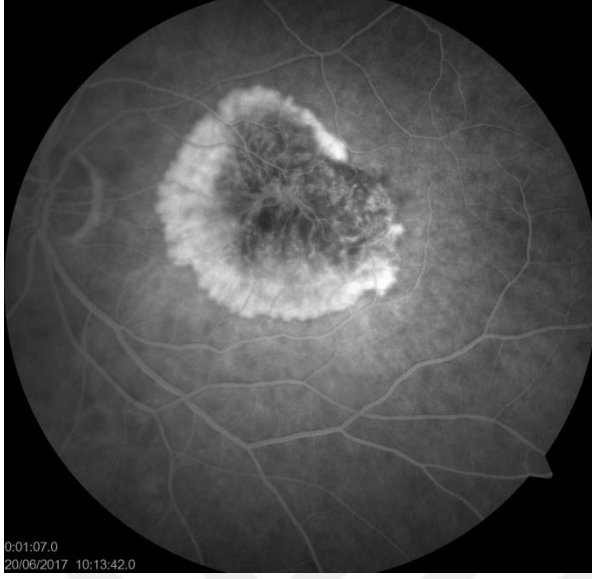
1. Klasik (baskın klasik ve minimal klasik): RPE'nin üzerinde yerleşmiştir
2. Saf okült (gizli veya fibrovasküler): RPE'nin altında yerleşmiştir
3. RAP (Retinal Anjiomatöz Proliferasyon)
4. PKV (Polipoidal Koroidal Vaskülopati)

Lokalizasyona göre:

1. Ekstrafoveal: Foveal avasküler zon (FAZ) merkezine 200 µm'dan uzak lezyon
2. Jukstafoveal: FAZ merkezine 1-199 µm mesafede lezyon
3. Subfoveal: FAZ merkezinin altında olan lezyon

Klasik Koroidal neovaskülarizasyon (KNV): Yeni tanı alan neovaskülarizasyonların %10'unu oluşturmaktadır. Fundus otofloresans (FOF) görüntüleme de KNV bölgesi kenarı hafif hiperfloresan halo görünümde hipo-otofloresan lezyondur. Floresein anjiyografide erken fazda sınırları belirgin fokal bir hiperfloresans oluşur (Şekil 2). Bazı olgularda yeni kapiller damarlar erken fazda izlenebilir. Floresein anjiyografi ilerledikçe floresans artar ve lezyonun sınırlarını aşarak genişler ve sızıntıya işaret eder. Retina pigment epitel atrofisi olan bölgede erken fazda hiperfloresandır, pencere defekti şeklinde koroid damarları görünür, fakat sızıntı görülmez. İndosiyanın yeşili anjiyografide klasik KNV görüntüsü de, FFA'daki gibi erken fazdan itibaren bir damar ağının görünmesi şeklindedir, ancak daha hafif ve daha az belirgin bir hiperfloresansa yol açar. Klasik KNV görünümü OKT'de RPE üzerinde artmış bir yansıma şeklindedir. İntraretinal kistler, intraretinal sıvı ve subretinal sıvı görülebilir. Klasik membran lezyonun %50 ve fazlasını oluşturuyorsa baskın klasik KNV'den bahsedilebilir. Klasik membran

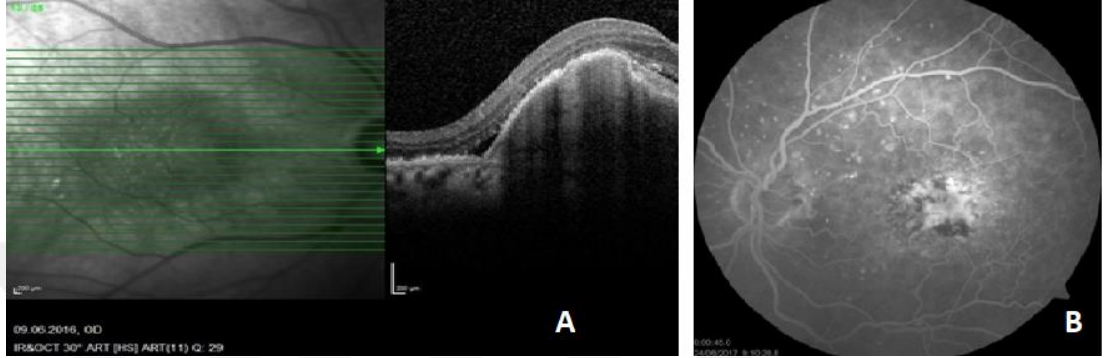
lezyonun %50'sinden azını oluşturuyorsa minimal klasik KNV olarak tanımlanır. Lezyonun klasik komponenti %0 ise saf gizli KNV denebilir.



Şekil 2: Klasik koroidal neovaskülarizasyonun erken faz floresein fundus anjiyografi görünümü

Gizli KNV: Fundus otofloresans görüntüsü değişken olabilir ama en sık olarak hipo-otofloresandır. 'Macular Photocoagulation Study', FFA görüntülemesine göre gizli KNV'yi iki gruba sınıflandırmıştır: kaynağı belirsiz sızıntı (geç faz hiperfloresans) ve fibrovasküler PED. Kaynağı belirsiz geç faz sızıntı FFA'nın geç fazlarında ortaya çıkan, kaynağı belli olmayan ve klasik membran kadar parlak olmayan bir hiperfloresan lezyondur. İğne ucu, noktalı hiperfloresanslı yaygın sızıntı ile karakterizedir. Lezyon sınırları tam olarak çizilemez (Şekil 3). Alt tiplenmesi için İYA (indosiyenin yeşili anjiyografi) çemek gerekmektedir. İYA'ya göre okült KNV'ler a) fokal, sıcak spotlar, b) plaklar, c) bu iki tipin kombinasyonu, d) retinal-koroidal anastamoz ve e) polipoidal tip olarak sınıflandırılabilir. Fibrovasküler PED, RPE'nin düzensiz elevasyonu ile birlikte erken fazda hiperfloresan lezyon olarak kendini gösterir. FFA'da RPE dekolmanları sınırları hipo veya hiperfloresan olabilir. Bu değişiklikler lipofusin, ekstraselüler sıvı ve bozulmuş fotoreseptörlere bağlıdır. Düzgün olmayan bu RPE elevasyonu noktalar şeklinde hiperfloresans ile başlar, daha sonra FFA ilerledikçe boyanma veya sıvının boşluklarda göllenmesiyle floresans artar; floresans dekolman sınırları kesin

olarak çizildiğinde sınırlar belirginleşebilir. Bazen seröz PED de görülebilir ve bu FFA'nın erken fazında hipofloresan iken, giderek artan boya göllenmesiyle düzgün sınırlı hiperfloresan bir lezyon oluşur. Klasik KNV'ye benzese de fibrovasküler PED'e bağlı sızıntı klasik KNV'deki gibi parlak ve sınırları belirgin değildir.



Şekil 3: Gizli koroid neovaskülarizasyonu; A: Optik koherens tomografi görünümü; B: Fundus floresein anjiyografi görünümü

Fibrovasküler PED OKT'de RPE'nin öne doğru elevasyonu şeklinde görülür, içerisindeki fibrovasküler komponent düşük yoğunlukta bir yansımaya yol açar. Sınırları seçilememektedir. Hatta çoğu olguda gizli KNV, PED altında gizlendiği için OKT'de görüntülenmez. Seröz PED kavitesi ise optik olarak neredeyse boştur ve geride orta derecede gölgelenme söz konusudur. Gizli KNV'lerin hemorajik komplikasyonları retinal, subretinal veya subpigment epitelyal olabilir. Subretinal hematomlar OKT'de yoğun hiperreflektiftir ve altındaki dokularda blokaja yol açar. Seröz veya hemorajik PED'lerde RPE yırtığı gelişebilir.

Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV): İlk defa 1982'de Yannuzi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tekrarlayıcı, birden çok sero-anginöz PED ile karakterizedir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İç koroidden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar YBMD'nin değişik bir biçimi olabileceğini iddia etmiştir, bazıları ise tamamen farklı bir tablo da olabileceğini bildirmişlerdir (75). Genellikle 50-65 yaş arasında görülür. Kadın erkek oranı yaklaşık 5:1'dir. Lezyonun genişliği tutulan damar yapısına bağlıdır. Dış koroid damarlarını tutanlar daha büyük, diğerleri ise daha

küçüktür. Peripapiller alan, maküla ve midperifer retinada çok odaklı, tekrarlayan, kronik lezyonlardır. Fundus muayenesinde hemorajik ve seröz PED'in varlığı PKV'yi işaret edebilir. Genellikle bilateralidir. Turuncu renkli polipoidal oluşumlar farkedilebilir. Floresein anjiyografide genellikle gizli KNV şeklinde görülürler. Nadiren klasik KNV de olabilir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonundan farklı olarak uzun dönem görme prognozu kötü değildir ve fibrotik skar oluşumu izlenmez. Tanıda FFA eksik kalabilir. Asıl tanı İYA ile konur.

Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP): İlk defa 1992'de Hartnett tarafından pigment epitel dekolmanı (PED) ve retinal vasküler anomaliler şeklinde yayınlanmıştır (76). Hartnett tarafından tanımlanan bu hastalığa 2001 yılında Yannuzi ve ark. tarafından retinal anjiomatöz proliferasyon adı verilmiştir (77). Bilateral hastalık, PED ve retiküler druzen varlığı diğer koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tiplerinden RAP'ı ayıran önemli klinik özellikleridir (78). Kötü prognoza sahiptir. Yannuzzi ve ark. RAP gelişimini 3 evreye ayırarak tanımlamıştır (77): a) Evre 1: Retina içi neovaskülarizasyon, b) Evre 2: Seröz PED ile retina altına uzanan neovaskülarizasyon ve retina içi damarlar arasında anastomoz oluşumu, c) Evre 3: Vaskülarize PED ile birlikte KNV.

Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Ayırıcı Tanısı

Stargardt hastalığı

Pattern distrofi

Best hastalığı

Anjioid streaks

Geçirilmiş santral seröz koryoretinopati

Bilateral idiopatik jukstafoveal telenjiektazi

Multifokal koroidit

Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati

Toksisiteye bağlı lezyonlar: klorokin, fenotiazin, kantaksantin v.b. retinal toksisileri

Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) Ayırıcı Tanısı

Santral Seröz Korioretinopati (SSR): subretinal sıvı koroidal neovaskülarizasyon'daki (KNV) subretinal sıvıyı taklit edebilir. Hastaların daha genç olması, subretinal kanama görülmemesi ve en önemlisi druzen bulunmaması KNV'den ayırmada etkili klinik bulgularıdır. Ayrıca geçirilmiş SSR ataklarına bağlı gelişen benekli RPE atrofi alanlarının olması ayırıcı tanıyı daha kolay hale getirir.

Retinal Makroanevrizmalar: Preretinal, intraretinal, subretinal kanama ile birlikte olabilen ani görme kaybına neden olan ve özellikle makülada olduğu zaman KNV ile karışabilen bir retina damar hastalığıdır.

Erişkin Vitelliform Distrofi: Maküladaki görüntüsü PED veya konfluen druzene benzediği için KNV ile karışabilir. Vitelliform materyalin boyanması KNV'den sızıntıya benzeyebilir. En kesin ayırımı FFA ile yapılır.

Enflamatuvar Durumlar: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, sistemik lupus eritematozis, posterior sklerit ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bu hastalıklarda oküler bulgular dışında birçok sistemik bulgunun da olması YBMD'den ayırmada yardımcı olmaktadır.

Koroidal Tümörler: Küçük koroidal melanomlar ve hemanjiomlar KNV'yi taklit edebilir. Ayırıcı tanıda ultrasonografi önemli yer almaktadır.

Yaş Tip YBMD Tedavisi

Daha önceden yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan argon lazer fotokoagülasyonu ve veteporfin fotodinamik tedavi (FDT), intravitreal enjeksiyon tanıtıldığından beri artık tercih edilmemektedir. Kontrolsüz vaka serilerinden sonuçların yayınlanmasının ardından intravitreal kortikosteroidlerin ve/veya anti-VEGF ajanlarının çeşitli ilaç kombinasyonlarında veya verteporfin FDT ile birlikte kullanılmasını incelemek için randomize çalışmalar yapılmıştır (79-81).

Bununla birlikte, veriler şu anda kombinasyon terapisinin kullanılmasını desteklememektedir, özellikle kortikosteroid kullanımıyla ilişkili glokom ve kataraktın uzun vadeli yan etkileri gelişim ile kombine tedavi önerilmemektedir. DENALI ve MONT BLANC çalışmaları (sadece ranibizumab ile karşılaştırıldığında ranibizumab ve verteporfin FDT), yeni başlangıçlı neovasküler YBMD anti-VEGF tedavisine FDT ilave etmenin önemli bir yararı olmadığını göstermiştir (82, 83).

Bununla birlikte, EVEREST çalışmasında, neovasküler YBMD'nin polipoidal koroidal vaskülopati varyantı olan gözlerde anti-VEGF monoterapisine kıyasla kombinasyon terapisinde daha az anti-VEGF enjeksiyonuna ihtiyaç duyulmuştur (84). Bunlarla birlikte birçok tedavi şekli denenmiştir: transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, maküla translokasyonu, submaküler cerrahi ve pnömotik yer değiştirme. Günümüzde anti-VEGF ajanlar yaş tip YBMD tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedirler.

Yaş tip YBMD'nin intravitreal enjeksiyon tedavisinde şimdilik kullanılan 3 protokol vardır:

1. Aylık tedavi protokolü: intravitreal enjeksiyon aylık yapılmaktadır

2. Tedavi et ve uzat protokolü: Aktif KNV'li gözlere lezyon inaktif olana kadar intravitreal enjeksiyon uygulanır, OKT rehberliğinde aktivasyon takip edilir. Hasta 2 hafta sonra kontrole geldiğinde aktivasyon olmasa da intravitreal enjeksiyon yapılır ve sonraki kontrole çağırılır. Her kontrolde lezyon aktif olmasa da mutlaka tedavi yapılır ve ara en fazla 3 ay olacak şekilde uzatılır. Nüks olursa tedavi yapılır ve ara 2 hafta kısaltılır.

3. Pro re nata (PRN) protokolü: 3 aylık düzenli enjeksiyondan sonra OKT'de: 1) santral retinal kalınlıkta ≥ 100 μm artış, 2) makülada sıvı bulgusuna ek olarak ≥ 5 harf kaybı, 3) yeni maküler kanama, 4) yeni klasik KNV oluşumu, 5) önceki enjeksiyondan sonra OKT ile 1 ay veya daha uzun süren kalıcı sıvı bulgusu görüldüğünde tedavi tekrar uygulanır. Lezyon inaktif ise düzenli aralıklarla takip yapılmaktadır.

Klinik çalışmaların çoğunda olduğu gibi, şimdiye kadar açıklanan tedavi çalışmaları klinik uygulamada karşılaşılan tüm hastaların yönetimi için açık bir rehberlik sunmamaktadır. Bugüne kadar, ana prospektif randomize anti-VEGF tedavisi denemeleri (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD [ANCHOR], Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD [MARINA], VIEW, CATT, IVAN, HARBOR) ya sabit bir sürekli tedavi rejimi (yaklaşık olarak her 4 veya 8 haftada bir) ya da bireyselleştirilmiş bir devamsızlık tedavisi rejimi (pro re nata -PRN) kullanmıştır (85-92).

2004 yılında VEGF inhibitörleri ilk defa pegaptanib sodyum (Macugen®, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ) ile tanıtılmıştır. Sonrasında 2005'te ruhsatsız bevacizumab'ın (Avastin®, Genentech, Inc., Güney San Francisco, CA), 2006 yılında ranibizumab'ın (Tanz. 2006'da Lucentis®, Genentech, Inc., Güney San Francisco, CA) ve 2011'de aflibersept'in (Eylea™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY) piyasaya ruhsatlı ilaç olarak sürülmesi ile neovasküler YBMD için umut verici ve daha etkili tedaviler tanıtılmıştır. VEGF inhibitörleri, diğer tedavilere kıyasla geliştirilmiş görsel ve anatomik sonuçlar göstermiştir. Kısa zaman içinde anti-VEGF tedavileri, çoğu neovasküler YBMD vakasını tedavi etmek ve stabilize etmek için birinci basamak tedavi olmuştur (93).

İntravitreal ranibizumab (0,5 mg), üç adet maskelenmiş randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanarak neovasküler YBMD'nin tüm alt tiplerinin tedavisi için FDA onaylıdır (87, 88). Ranibizumab, göz içi kullanım için geliştirilen bir rekombinant, hümanize immünoglobulin G1 kappa izotip terapötik antikor fragmanıdır. Ranibizumab, insan VEGF-A'nın bütün izoformlarına bağlanır ve tüm izoformların biyolojik aktivitesini inhibe eder. Aflibersept, FDA tarafından onaylanan bir pan-VEGF-A ve plasental büyüme faktörü (PGF) engelleyicisidir. Evre III VEGF Trap-Eye: Yaş tip YBMD (VIEW) etkinlik ve güvenliğinin araştırılması çalışmasında afliberseptin ranibizumab etkinliğine eşdeğer (noninferior) olduğu gösterilmiştir (85).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2018-15/23 karar no ile 17.09.2018 tarihinde onaylanmıştır. Tüm çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalınmıştır. Planlanan hasta sayısı 38, planlanan izlem süresi ise en az 6 aydır.

Olgu Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz polikliniğine başvuran ve yapılan ayrıntılı oftalmolojik muayene sonucunda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tanısı konulan ve daha önce tedavi alamamış hastalar çalışma için değerlendirildi. Koroid neovaskülarizasyonu klinik tanısı maküler SD-OKT ve FFA ile doğrulandı. Mayıs 2015 ile Eylül 2017 tarihleri arasında takip ve tedavileri (intravitreal ranibizumab veya aflibersept) düzenlenmiş ve çalışma kriterlerine uyan 38 hastanın 38 gözünün dosya verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya yalnızca YBMD'ye bağlı KNV'si olan ve en az 6 ay takip edilen hastalar dahil edildi. Diyabetik retinopati, patolojik miyopi, anjioid streaks gibi diğer göz hastalıklarına bağlı gelişen KNV, optik disk hastalıkları ve korneal patolojiler gibi görme kaybına yol açabilecek diğer göz hastalıkları bulunan, daha önceden KNV sebebi ile tedavi olan, ayrıca daha önce pars plana vitrektomi (PPV) veya glokom cerrahisi geçirmiş, üveit teşhisi alan ya da aktif üveiti bulunan hastalar, en az 6 ay takibi olmayan ve kontrollere gelemeyen ağır sistemik hastalığı olan veya başka bir sebepten dolayı kontrollere gelemeyen hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Optik koherens tomografi görüntülerinde, intraretinal ve subretinal sıvı birikimi, intraretinal ve subretinal hemorajiler ve fibrozis gibi KNV'ye ait ikincil bulgular ve 3 mm'lik santral maküler kalınlık (SMK) değerlendirildi. Floresein anjiyografide KNV'nin tipi, lokalizasyonu, sızıntı gibi lezyon bileşenleri belirlendi. Floresein anjiyografi görünümüne göre KNV tipini

klasik, baskın klasik, gizli, polipoidal koroidovaskülopati ve retinal anjiomatöz proliferasyonu olarak sınıflandı. Çalışmaya katılmadan önce tüm olguların yaş, cinsiyet, yandaş sistemik hastalıkları, yandaş göz hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik öyküsü ayrıntılı olarak sorgulandı.

Enjeksiyon öncesi ve her ay enjeksiyon yapılmadan önce hastaların Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), 90 D non-kontakt lens kullanılarak yapılmış olan ayrıntılı fundus muayene bulguları ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) bulguları kaydedildi. İntravitreal enjeksiyon süresince en az 6 ay boyunca hastalara her ay kontrol muayenesi yapıldı. İstatistiksel hesaplama için ETDRS eşeli ile ölçülen ondalık EİDGK değerleri LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) değerlerine dönüştürüldü.

Tedavi Protokolü

Hastalara tanı konulduktan sonra ranibizumab veya aflibersept ayda bir ve ard arda toplam 6 enjeksiyon olacak şekilde intravitreal olarak uygulandı. Altıncı ay kontrol muayenesinde hala en az 1 aktivasyon kriteri olan gözlerde diğer anti-VEGF ajana geçildi (switch). Altıncı ay kontrol muayenesinde aktivasyon kriteri olmayan, yani remisyonadaki gözler her ay takip edildi. Takiplerinde KNV aktivasyonu saptandığında birer ay arayla 6 enjeksiyon daha uygulandı. Altıncı ay kontrolünde hala aktivasyon gösteren ve diğer ilaca değişim yapılan gözlerle yeni ajan ard arda 6 kez birer ay arayla uygulandı. Değişim yapılan gözlerde remisyon sonrası aktivasyon saptandığında ikinci ilaç tekrar 6 kez uygulandı.

KNV'de Aktivite ve Buna Bağlı Yeniden Enjeksiyon Kriterleri:

1. Tedavi sürecinde ölçülen en iyi görme keskinliğine göre görmede 1 sıra ve üzeri azalma

2. Santral maküler kalınlıkta son muayenesine göre 100 mikron ve üzerinde artış saptanması
3. OKT'de daha önceden olmayan intra veya subretinal sıvının gelişmesi veya olan sıvının artması
4. Maküla bölgesinde yeni retinal veya subretinal hemorajinin ortaya çıkması

İntravitreal Enjeksiyon Yöntemi

İntravitreal enjeksiyonlar enjeksiyon odasında steril şekilde uygulandı. Topikal anestezi için %0,5'lik propakain (Alcaine, Alcon) kullanıldı. Göz, göz kapakları ve periorbital bölge %10'luk povidon iyodin ile merkezden periferde doğru sirküler hareket ile silindi ve aynı yöntem ile kuru, steril gazlı bez kullanılarak sterilizasyon sağlandı. Steril göz örtüsü örtüldükten sonra blefarosta yardımı ile kapaklar ekarte edildi, göz içerisine ve kirpiklere %5'lik povidon iyodin damlatıldı ve en az 3 dakika bekledikten sonra 30 gauge iğne ile 0,05 ml/ 2mg aflibersept veya 0,05 ml/0,5 mg ranibizumab, fakik gözlerde limbusa 4 mm, psödo fakik gözlerde ise 3,5 mm uzaklıktan (pars planadan) üst temporal bölgeye intravitreal olarak verildi. Vitreus inkanserasyonunu önlemek amacıyla enjeksiyon bölgesine pamuk aplikatör ile en az birkaç saniye basıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 1 hafta süreyle günde 6 kere %0,3 ofloksasin damla kullanıldı.

Grupların Karşılaştırılması

Her iki grubun enjeksiyon öncesi verileri olan yaş, cinsiyet, yandaş göz ve sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ön segment bulguları, göz içi basıncı (GİB), koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tipi ve eşlik eden lezyon bileşenleri ve optik koherens tomografide (OKT) Santral maküler kalınlık (SMK) değerleri karşılaştırıldı. Her grubun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası ölçülen EİDGK, GİB değerleri, SMK değerleri karşılaştırıldı. Tedavi süresince ortaya

ıkan görme keskinliği ve SMK değişim miktarı gruplar arasında karşılaştırıldı. Altıncı ay kontrol muayenesinde gruplar arasında elde edilen remisyon ve komplikasyon oranları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma göre uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan verilerin istatistiksel testleri non-parametrik testlerle yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız grup karşılaştırmaları t testi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile, bağımlı grup karşılaştırmaları ise eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmaları ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS v.22 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 38 olgunun toplam 38 gözü (19 göz aflibersept, 19 göz ranibizumab) dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet ve göz taraf dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, etkilenen göz tarafı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1: Grupların Yaş, Cinsiyet ve Göz Taraf Özellikleri

		Aflibersept (n=19)	Ranibizumab (n=19)	<i>P</i>
Yaş (yıl)	Ort±SS	73,68±6,54	74±8,25	*0,897
Cinsiyet; n(%)	Kadın	11 (57,9)	7 (36,8)	**0,330
	Medyan (Mak,Min)			
	Erkek			
	Medyan (Mak,Min)	8 (42,1)	12 (63,2)	
Taraf; n(%)	Sağ	8 (42,1)	6 (31,6)	**0,737
	Medyan (Mak,Min)			
	Sol			
	Medyan (Mak,Min)	11 (57,9)	13 (68,4)	

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **n:** sayı, **Mak:** Maksimum, **Min:** Minimum, *T-testi,

**Ki-kare testi

Aflibersept grubunda ortalama izlem süresi 18,1 (6-32) ay iken, ranibizumab grubunda 22,3 (9-31) ay olarak saptandı. Gruplardaki eşlik eden yandaş sistemik hastalıkların dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Yandaş Sistemik Hastalıkların Dağılımı

	Aflibersept (n=19)	Ranibizumab (n=19)	*p
DM; n(%)	3 (16)	2(11)	0,155
HT; n(%)	2 (11)	2(11)	0,155
NG; n(%)	1(5)	0(0)	0,149
DM+HT; n(%)	4(21)	0(0)	0,160

DM: Diyabetes Mellitus Tip2, **HT:** Hipertansyon, **NG:** Nodüler Guatr, **n:** sayı, * Fisher-Freeman-Halton testi

Yandaş göz hastalıkları olarak aflibersept grubunda tedavi başlamadan önce 2 gözde (%11), ranibizumab grubunda ise 1 gözde (%5) glokom saptandı. Bütün glokomlu gözlerde GİB tekli antiglokوماتoz tedavi ile kontrol altındaydı. Aflibersept grubunda 1 olguda (%5,2) nazolakrimal kanal tıkanıklığı saptandı.

Gruplar arasında ortalama takip süresi, yandaş göz hastalığı ve yandaş sistemik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Floresein anjiografi özelliklerine göre koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tipleri ve lezyon alt bileşenlerinin dağılımı Tablo 3'te görülmektedir. İki grup arasında anjiografik KNV tipleri ve lezyon alt bileşenleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 3: Grupların Anjiyografik Özellikleri

		Aflibersept (n=19)	Ranibizumab (n=19)	<i>P</i>
KNV; n(%)	Baskın Klasik	2(11)	0(0)	*0,710
	Klasik	3(16)	3(16)	*0,698
	Gizli	8(42)	10(53)	*0,749
	PKV	2(11)	1(5)	*0,423
	RAP	4(21)	5(26)	*0,722
PED; n(%)	Seröz	2(11)	0(0)	**0,486
	Hemorajik/FV	12(63)	10(53)	**0,742
	Druzenoid	0(0)	3(16)	**0,230
Hemoraji; n(%)	Preretinal	0(0)	1(5)	**1,000
	Retinal	7(37)	1(5)	**0,420
	Subretinal	4(21)	1(5)	**0,340
Skarlaşma; n(%)		8(42)	7(37)	**1,000
Sert Eksudasyon; n(%)		5(26)	0(0)	**0,693

KNV: Koroid Neovaskularizasyonu, **PKV:** Polipoidal Koroidvaskülopati, **RAP:** Retinal Anjiyomatoz Poliferasyon, **PED:** Pigment Epitel Dekolmanı, **FV:** Fibrovasküler,
*Fisher Kesin Ki-Kare Testi, **Ki-Kare Testi

Olguların lens durumu incelendiğinde, aflibersept grubunda 8 gözde (%42) psö dofaki, 6 gözde (%32) saydam doğal lens, 5 gözde (%26) hafif derecede katarakt olduğu saptandı. Ranibizumab grubunda 6 gözde (%32) psö dofaki, 10 gözde (%53) saydam doğal lens, 3 gözde (%16) hafif-orta derecede katarakt saptandı. Altıncı ayda yapılan kontrolde her iki grupta da ilave olarak 2 gözde (%11) katarakt gelişimi izlendi. İlaç grupları arasında lens özelliklerine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Kullanılan enjeksiyon sayısı incelendiğinde, 12. ayda aflibersept grubunda ortalama enjeksiyon sayısı 7,4 (6-12) iken, ranibizumab grubunda 8,8 (6-12) olarak bulundu ($p=0,091$). Son kontrolde ortalama enjeksiyon sayısı aflibersept için 9,5 (6-24) iken, ranibizumab grubunda 11 (6-18) olarak saptandı ($p=0,191$).

Tablo 4 ve Şekil 4 her iki grupta başlangıç ve tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalamalarını göstermektedir. Başlangıç ortalama EİDGK ile karşılaştırıldığında, aflibersept grubunda son muayenedeki EİDGK'in başlangıç değerine göre farklı kontrol noktalarında %14-23 oranında bir artış görülmekle birlikte, bu artış hiçbir noktada istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıç ortalama EİDGK ile karşılaştırıldığında, ranibizumab grubunda son muayenedeki EİDGK'in başlangıç değerine göre farklı kontrol noktalarında %4-14 oranında bir artış görülmekle birlikte, bu artış hiçbir noktada istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). İki grubun başlangıç, 6. ay, 12. ay ve son muayenedeki EİDGK karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

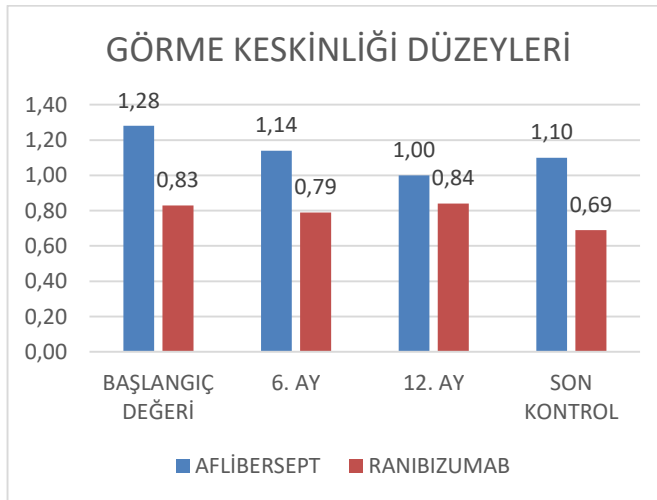
Bizim çalışmamızda 6.ay değerlendirmede 3 sıra veya daha fazla sıra kazanımı aflibersept grubunda 6 gözde (%32), ranibizumab grubunda 7 gözde (%37) elde edildi ($p=0,732$). Bir yılın sonunda bu değerler sırasıyla aflibersept için ($n=17$) 6 göz (%35) ve ranibizumab için ($n=14$) 5 göz (%36) olarak saptandı ($p=0,005$). Son kontrol noktasında aflibersept remisyon grubunda (ortalama izlem 18,1 ay, $n=17$) 8 gözde (%47), ranibizumab grubunda (ortalama izlem 22,3 ay, $n=14$) 6 gözde (%43) 3 sıra veya daha fazla sıra kazanımı elde edildi ($p=0,486$).

Altıncı ay değerlendirmede 3 sıra veya daha fazla sıra kaybı aflibersept grubunda 1 gözde (%5), ranibizumab grubunda 5 gözde (%26) ortaya çıktı ($p=0,180$). Bir yılın sonunda bu değerler sırasıyla aflibersept için ($n=17$) 2 göz (%17) ve ranibizumab için ($n=14$) 5 göz (%36) olarak saptandı ($p=0,398$). Son kontrol noktasında aflibersept remisyon grubunda (ortalama izlem 18,1 ay, $n=17$) 3 gözde (%18), ranibizumab grubunda (ortalama izlem 22,3 ay, $n=14$) 4 gözde (%29) 3 sıraya veya daha fazla sıra kaybı gerçekleşti ($p=1,0$) (Tablo 6).

Tablo 4: Grupların Görme Keskinliği Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Görme Keskinliği Ölçümleri (logMAR)		Aflibersept (n=19)	Ranibizumab (n=19)	*p
Başlangıç Değeri	Ort±Ss	1,28±0,84	0,83±0,71	0,085
6. ay	Ort±Ss	1,14±1,03	0,79±0,71	0,087
12. ay	Ort±Ss	1,00±0,96	0,84±0,84	0,088
Son Kontrol	Ort±Ss	1,10±0,9	0,69±0,58	0,086

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *Mann-Whitney Test



Şekil 4: Takiplere Göre Görme Keskinliği Ölçümleri Dağılımı

Tablo 5: Grupların Görme Keskinliğinin Yüzde Değişiminin Değerlendirilmesi

Görme Keskinliği Ölçümleri (logMAR) %Değişim		Aflibersept	Ranibizumab	*p
Başlangıç	Medyan	-0,14	-0,14	
Değeri-6.ay	(Min-Mak)	(-0,83-1,0)	(-0,62-3,0)	0,620
An:19; Rn:19	Ort±Ss	-0,13±0,48	0,18±0,96	
	**p	0,064	0,378	
Başlangıç	Medyan	-0,23	-0,04	
Değeri-12.ay	(Min-Mak)	(-0,71-3,60)	(-0,83-2,10)	0,789
An:17; Rn:14	Ort±Ss	0,05±1,06	0,03±0,69	
	**p	0,239	0,605	
Başlangıç	Medyan	-0,16	-0,04	
Değeri-Son	(Min-Mak)	(-0,71-1,60)	(-0,93-0,92)	0,869
kontrol	Ort±Ss	-0,07±0,55	-0,03±0,57	
An:17; Rn:14				
	**p	0,063	0,407	

Min: Minimum, **Mak:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **An:** aflibersept grubundaki göz sayısı, **Rn** ranibizumab grubundaki göz sayısı,*Mann-Witney Test,**Wilcoxon işaretli sıra testi

Tablo 6: Grupların 3 Sıra Kazanımı ve Kaybı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

6.ay				p
An: 19; Rn: 19		Aflibersept	Ranibizumab	
GK \geq 3	sıra;	7(37)	6(32)	*0,732
n(%)				
GK \leq 3	sıra;	5(26)	1(5)	**0,180
n(%)				
12.ay				
An:17;				
Rn:14				
GK \geq 3	sıra;	5(36)	6(35)	*0,005
n(%)				
GK \leq 3	sıra;	5(36)	2(17)	**0,398
n(%)				
Son				
Muayene				
An:17;				
Rn:14				
GK \geq 3	sıra;	6(43)	8(47)	*0,486
n(%)				
GK \leq 3	sıra;	4(29)	3(18)	**1,0
n(%)				

GK: Görme keskinliği, **An:** aflibersept grubundaki göz sayısı, **Rn:** ranibizumab grubundaki göz sayısı *Pearson Ki Kare Testi, **Fisher Ki Kare Testi,

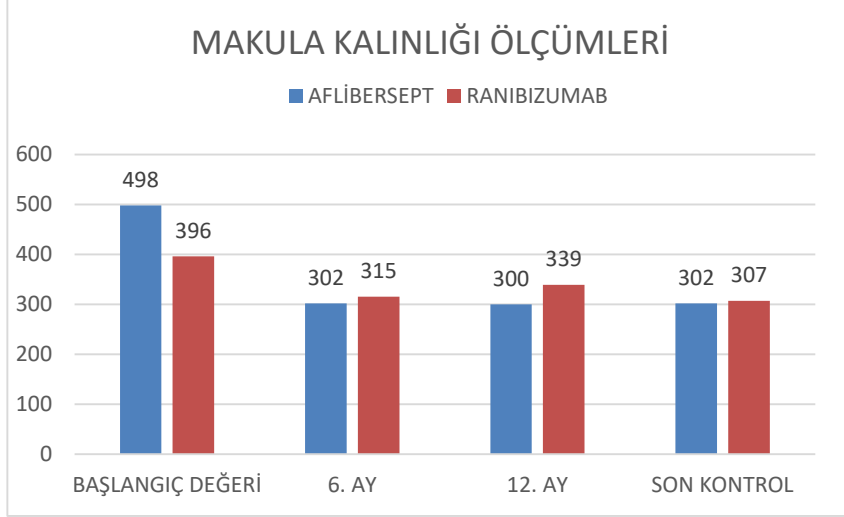
Ortalama SMK tedavi öncesinde aflibersept grubunda 498 μ m (202-814 μ m) (484 \pm 171,22) iken ranibizumab grubunda 396 μ m (245-807 μ m) (414,63 \pm 147,19) idi (p=0,16). Tablo 7 ve Şekil 5'te tedavi süresince ölçülen ortalama SMK değerleri görülmektedir. Hiçbir kontrol noktasında gruplar

arasında ortalama SMK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Aflibersept grubunda ortalama SMK 6.,12. ayda ve son muayenede başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 8). Ranibizumab grubunda ortalama SMK başlangıç değerine göre azalma göstermekle birlikte, sadece 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,003$) (Tablo 8). Aflibersept grubunda başlangıç değerlerine göre 6. ay ve son kontrol muayenede ortalama SMK değerlerinde %30'luk azalma ($p=0,001$), 12.ay ölçümlerinde %40'luk azalma ($p=0,004$) tespit edildi. Ranibizumab grubunda başlangıç SMK değerlerine göre farklı kontrol noktalarında %8-13 arasında azalma olmakla birlikte, sadece 6. ay ölçümlerdeki %13'lük azalma ($p=0,003$) anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 7: Gruplar Arasında Maküla Kalınlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Makula Kalınlığı Ölçümleri (μm)		Aflibersept	Ranibizumab	<i>P</i>
Başlangıç	Medyan	498	396	
Değeri	(Min-Mak)	(202-814)	(245-807)	*0,500
An: 19; Rn: 19	Ort \pm Ss	484 \pm 171,22	414,63 \pm 147,19	
6. ay	Medyan	302	315	
An: 19; Rn: 19	(Min-Mak)	(196-652)	(231-490)	*0,559
	Ort \pm Ss	340,32 \pm 113,75	328,47 \pm 79,7	
12. ay	Medyan	300	339	
An: 17; Rn: 14	(Min-Mak)	(201-663)	(219-849)	*0,391
	Ort \pm Ss	325,33 \pm 118,12	364,63 \pm 153,35	
Son Kontrol	Medyan	302	307	
An: 17; Rn: 14	(Min-Mak)	(189-666)	(222-849)	*0,964
	Ort \pm Ss	320,95 \pm 112,07	363,1 \pm 148,73	

Min: Minimum, **Mak:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **An:** aflibersept grubundaki göz sayısı, **Rn** ranibizumab grubundaki göz sayısı , *Mann-Whitney Test



Şekil 5: İlaça göre ve takiplere göre santral makula kalınlığı dağılımı

İki grup arasında farklı kontrol noktalarındaki ortalama santral maküler kalınlık (SMK) değişimleri karşılaştırıldığında, sadece son kontrol noktasındaki ölçümler arasında anlamlı farklılık saptandı (0,029) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların Santral Maküla Kalınlığının Yüzde Değişimlerinin Değerlendirilmesi

SMK

(μ m) %Değişim		Aflibersept	Ranibizumab	* <i>p</i>
Başlangıç	Medyan	-0,30	-0,13	
Değeri-6.ay	(Min-Mak)	(-0,65-0,11)	(-0,66-0,50)	0,116
An: 19; Rn: 19	Ort \pm Ss	-0,29 \pm 0,20	-0,15 \pm 0,25	
	**<i>p</i>	0,001	0,003	
Başlangıç	Medyan	-0,40	-0,13	
Değeri-12.ay	(Min-Mak)	(-0,61-0,46)	(-0,67-1,08)	0,068
An: 17; Rn: 14	Ort \pm Ss	-0,30 \pm 0,31	-0,06 \pm 0,40	
	**<i>p</i>	0,004	0,220	
Başlangıç	Medyan	-0,30	-0,08	
Değeri-Son kontrol	(Min-Mak)	(-0,65-0,46)	(-0,50-1,08)	0,029
An: 17; Rn: 14	Ort \pm Ss	-0,29 \pm 0,28	-0,08 \pm 0,34	
	**<i>p</i>	0,001	0,053	

Min: Minimum, **Mak:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **An:** aflibersept grubundaki göz sayısı, **Rn** ranibizumab grubundaki göz sayısı , *Mann-Witney Test, **Wilcoxon işaretli sıra testi

Tablo 9 farklı kontrol noktalarında OKT'de sıvı varlığını ve tipini göstermektedir. Başlangıç ve 6. ay değerler bakıldığında iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (Başlangıç için $p=0,340$; 6.ay için $p=0,100$). Onikinci aydaki değerler karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$).

Tablo 9: Kullanılan İlaça Göre Sıvı Oranlarının Değerlendirilmesi

		Aflibersept	Ranibizumab	*p
Sıvı; n(%)				
Başlangıç	İntraretinal	5,6	10,5	
Değeri	Subretinal	38,9	47,4	0,340
An: 19; Rn: 19	Kombine	50	21,1	
	Negatif	5,6	21,1	
6. ay	İntraretinal	0	5,3	
An: 19; Rn: 19	Subretinal	0	21,1	0,100
	Kombine	5,3	0	
	Negatif	94,7	73,4	
12. ay	İntraretinal	0	0	
An: 17; Rn: 14	Subretinal	0	26,3	0,008
	Kombine	0	10,5	
	Negatif	100	63,2	

An: aflibersept grubundaki göz sayısı, **Rn:** ranibizumab grubundaki göz sayısı, *Fisher Kesin Ki Kare Testi

Aflibersept grubunda 6. ay değerlendirmesinde 19 gözün 18'inde (%95) remisyon saptanırken, hala aktivasyon kriteri saptanan 1 gözde (%5) ise ranibizumaba değişim yapıldı. Ranibizumab grubunda 6. ay muayenesinde 19 gözün 14'ünde (%74) remisyon saptanırken, hala aktivasyon kriteri gösteren 5 gözde (%26,32) afliberseptte değişim uygulandı. Gruplar arasında 6. ay remisyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,180, Fisher Kesin Ki Kare Testi).

Aflibersept grubunda 6. ayda remisyonda olan 18 gözün 6'sında (%33) takip eden aylarda tekrar enjeksiyona ihtiyaç duyulmuştur. Ranibizumab grubunda remisyonda olan 14 gözün 8'inde (%57) takip eden aylarda tekrar enjeksiyona ihtiyaç duyuldu. Tekrar enjeksiyon ihtiyacı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,178, Person Ki Kare Testi).

Aflibersept grubundan ranibizumaba değişim yapılan tek olgunun anjiyografik özelliğe göre tanısı RAP idi. Ranibizumab grubundan aflibersept değişim yapılan 5 gözde tanılar sırasıyla 3 gözde gizli KNV, 2 gözde RAP idi.

Altıncı aya kadar olguların tümü ayda bir intravitreal enjeksiyon olduğu için altıncı ay sonunda olgular arasında enjeksiyon sayısı açısından fark yoktu. Aflibersept grubunda 6. ayda remisyon saptanan gözlerde 12.ayda ortalama enjeksiyon sayısı $7,16\pm 1,79$ iken, ranibizumab remisyon grubunda $7,64\pm 1,94$ idi. Aflibersept'ten ranibizumaba değişim yapılan 1 gözde 12. ayda enjeksiyon sayısı 12 idi. Ranibizumab'dan aflibersept değişim yapılan 5 gözde 12.ayda ortalama enjeksiyon sayısı $12\pm 0,0$ idi. Toplam enjeksiyon sayısına bakıldığında aflibersept remisyon grubunda ortalama 18,1 aylık izlem süresince $9,27\pm 5,59$ iken, ranibizumab remisyon grubunda ortalama 22,3 aylık izlem süresince $9,85\pm 4,01$ idi. Ranibizumaba değişim yapılan 1 gözde toplam enjeksiyon sayısı 14 iken, aflibersept değişim yapılan 5 gözde toplam enjeksiyon sayısı $13,22\pm 3,73$ idi. Aflibersept ve ranibizumab remisyon grupları arasında enjeksiyon sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (12.ay için $p=1,0$; toplam enjeksiyon sayısı için $p=1,0$). Ayrıca değişim yapılan gruplar arasında da enjeksiyon sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (12.ay için $p=0,063$; toplam enjeksiyon sayısı için $p=1,0$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Modern intravitreal enjeksiyon uygulamalarına rehberlik eden en önemli çalışmalar MARİNA ve ANCHOR ranibizumabın etkinliğini araştırmıştır (87, 88).

MARINA çalışmasında; aylık intravitreal ranibizumab (0,3 mg ya da 0,5 mg) uygulanan hasta grubu ve hiç tedavi edilmeyen grup karşılaştırılmıştır. On ikinci ayında veriler değerlendirilmiş ve ranibizumab tedavisi alan hastaların %90'ının görme keskinliğinde 15 harften az azalma olmuşken, tedavi edilmeyen hastaların %62,2'sinde 15 harften az azalma görülmüştür (87).

ANCHOR çalışmasında da ranibizumabın etkinliği sorgulanmıştır; aylık intravitreal ranibizumab (0,3 mg ya da 0,5 mg) enjeksiyonu yapılan hasta grubu ile verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) yapılan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Onikinci ay verilerinde; ranibizumab tedavisi alan hastaların %90'ının görme keskinliğinde 15 harften az azalma olmuşken, verteporfin ile FDT tedavisi alan hastaların %64,3'ünde görme keskinliğinde 15 harften az azalma olduğu saptanmıştır (88).

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda aflibersept kullanımı ile ilgili en önemli çalışmalar 2007-2010 yılları arasında yapılan VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarıdır. VIEW-1 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışması 2007-2010 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 1217 gözün sonuçları irdelenmişken, VIEW-2 çalışması 2008-2010 tarihleri arasında 72 farklı lokasyonda yaşayan 1240 hastanın 1240 gözü üzerinde yapılmıştır. Aflibersept 0,5 mg aylık enjeksiyon, 2 mg aylık enjeksiyon, ve 2 mg ilk 3 yükleme dozunu takiben 2 aylık aralıklarla olmak üzere ve ranibizumab 0,5 mg aylık enjeksiyon şeklinde randomizasyon yapılmıştır. Birinci yılın sonunda 15 harften az görme kaybı yaşayan hastaların oranları karşılaştırıldığında, hiçbir aflibersept uygulama protokolü ranibizumabdan daha başarısız bulunmamıştır (non-inferior). Aflibersept gruplarında hastaların %5,1'inde 15 harften fazla kayıp görülürken,

ranibizumab hastaların %5,7'sinde 15 harften fazla kayıp saptanmıştır. Onbeş ve üzeri harf kazanımı oranlarına bakıldığında, birinci yılın sonunda aflibersept ve ranibizumab gruplarının görme keskinliği kazanımları benzer bulunmuştur (aflibersept gruplarında %31,4, ranibizumab grubunda %32,4). Benzer şekilde, ikinci yılın sonunda harf kazanımı aflibersept ve ranibizumab gruplarında sırasıyla 7,2 ve 7,9 harf bulunmuştur. Ayrıca iki ilacın anatomik parametrelere etkisi ve komplikasyon oranlarında bir farklılık saptanmamıştır (85).

Biz çalışmamızda her iki ilacın etki ve komplikasyonlarını aynı uygulama protokolü ile karşılaştırmayı amaçladık. Böylece uygulama farklılığı nedeniyle ortaya çıkabilecek etki farklılığını ortadan kaldırmayı hedefledik. Bununla birlikte, 6. ay kontrol değerlendirmesinde hala aktivasyon gösteren gözleri mevcut ilaca yanıtız kabul ederek diğer ilaca değişim yapmayı planladık. Bu şekilde 'switch' yaparak diğer ilaç ile remisyon sağlamayı hedefledik.

Bizim çalışmamızda 6. ay değerlendirmede 3 veya daha fazla sıra kazanımı aflibersept grubunda 6 gözde (%32), ranibizumab grubunda 7 gözde (%37) elde edildi. Bir yılın sonunda bu değerler sırasıyla aflibersept için (n=17) 6 göz (%35) ve ranibizumab için (n=14) 5 göz (%36) olarak saptandı. Son kontrol noktasında aflibersept remisyon grubunda (ortalama izlem 18,1 ay, n=17) 8 gözde (%47), ranibizumab grubunda (ortalama izlen 22,3 ay, n=14) 6 gözde (%43) 3 veya daha fazla sıra kazanımı elde edildi. Sadece 12. ay sonunda ranibizumab grubunda 3 sıra veya daha fazla sıra görme artışı görülen göz oranı afliberseptte göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,005). Diğer kontrol noktalarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Altıncı ay değerlendirmede 3 veya daha fazla sıra kaybı aflibersept grubunda 1 gözde (%5), ranibizumab grubunda 5 gözde (%26) ortaya çıktı. Bir yılın sonunda bu değerler sırasıyla aflibersept için (n=17) 2 göz (%17) ve ranibizumab için (n=14) 5 göz (%36) olarak saptandı. Son kontrol noktasında aflibersept remisyon grubunda (ortalama izlem 18,1 ay, n=17) 3 gözde (%18), ranibizumab grubunda (ortalama izlen 22,3 ay, n=14) 4 gözde (%29) 3 veya daha fazla sıra kaybı gerçekleşti (p>0,05).

Çalışmamızın anatomik (santral maküla kalınlığı) ve fonksiyonel (görme keskinliği) bulgularına bakıldığında, iki grup arasında özellikle SMK değişimi açısından farklılık dikkati çekmektedir. Hiçbir kontrol noktasında iki grup arasında ortalama EİDGK ve santral maküler kalınlık (SMK) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bununla birlikte, aflibersept grubunda bütün kontrol noktalarında başlangıç değere göre anlamlı SMK azalması saptanırken, ranibizumab grubunda sadece 6. ay kontrolünde başlangıca göre anlamlı bir SMK azalması bulundu. İki grup arasında 3 sıra veya daha fazla görme artışı oranları arasında sadece 12. ay kontrolünde ranibizumab lehine anlamlı bir fark bulunurken, 3 sıra veya daha fazla azalma oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Aflibersept grubunda farklı kontrol noktalarında %30-40 arasında bir SMK azalması bulunmuşken, ranibizumab grubunda SMK azalması %8-13 arasında gerçekleşti.

Garwec ve ark. gerçek yaşam verilerini paylaştıkları çalışmalarında tedavi et ve uzat protokolü ile 47 göze ranibizumab, 106 göze aflibersept uygulamışlardır. En az 24 aylık izlem sonucunda ranibizumab grubunda vizit sayısının aflibersept grubuna göre daha yüksek olduğunu (sırasıyla ortalama 11,9 ve 8,4), bununla birlikte enjeksiyon sayısının benzer olduğunu (sırasıyla ortalama 10,5 ve 11,7) bildirmişlerdir. Her iki grupta da görme artışı benzer (sırasıyla 4,2 ve 4,5 harf) olmuştur (94).

Gillies ve ark. tarafından yapılan randomize çalışmada tedavi et ve uzat protokolü ile 127 göze ranibizumab, 121 göze aflibersept uygulanmış ve 12 aylık izlem yapılmıştır. Harf kazanımının her iki ilaç için de ilk üç yükleme dozundan sonra en yüksek seviyeye çıktığı ve bunu izleyen 12 ay boyunca yaklaşık aynı seviyede kaldığı bildirilmiştir. Her iki grupta da ortalama enjeksiyon sayısı 9,7 bulunmuştur. Onbeş harf ve üzeri görme kaybı aflibersept grubunda %5, ranibizumab grubunda %3,1 bulunmuştur. Ranibizumab grubunda 1. yılın sonunda ortalama harf kazanımı 7,2 iken, aflibersept grubunda 4,9 harf olmuştur (95). Çalışmamızda da 3 sıra veya daha fazla görme artışı oranları açısından 12. ay kontrolünde ranibizumab lehine anlamlı bir fark bulundu. Bu sonuçta 6. ay kontrolünde ranibizumaba

yeterince yanıt vermeyen ve aflibersepte değişim yapılan, böylece 12. ay istatistiksel hesaplama dahil olmayan 5 gözün (3 gözde 6. ay LogMAR görme değeri 1,5 veya altında ölçüldü) etkisi olabilir. Ranibizumab grubunda sadece 6. ay kontrolünde anlamlı SMK azalması ile birlikte hiçbir kontrol noktasında aflibersepte göre daha kötü görsel sonuçlar elde edilmemesi, ranibizumabın görsel prognoz üzerinde en az aflibersept kadar olumlu etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. YBMD tedavisi ve takibinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada makula kalınlığı önemli bir parametre olarak belirlenmiştir. Fakat makula kalınlığı görsel başarı ile doğrudan bağlantılı olmayabilir. Garweg ve arkadaşlarının 24 aylık çalışmasında ilk 3 enjeksiyon yükleme dozundan sonra santral makula kalınlığının iki ilaç grubu arasında farklı olmamasına rağmen kazanılan harf sayısının ranibizumab kolunda aflibersept kolundan daha fazla olduğunu, 24 aylık takip sonunda ise makula kalınlığının ranibizumab kolunda daha iyi olmakla birlikte iki ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığını ve görsel sonuçların benzer olduğunu bildirmiştir (94). Bizim çalışmamızda santral makula kalınlığı 6. ayda ilaç farketmeden tüm hastalarda azaldığı; diğer ilaca değiştirme ihtiyacı duyan hastalarda ise daha az azaldığı görüldü. Santral makula kalınlığı 6. ayda aflibersept grubunda %30 (-145,2 µm) azalmışken bu azalma ranibizumab grubunda %13 (-51,48 µm) idi. Onikinci ay veriler derlendiğinde SMK her iki ilaç grubunda azalma gösterirken bu azalma aflibersept grubunda belirgin fazladır; SMK aflibersept grubunda %40 (-193,6 µm) azalmışken ranibizumab grubunda %13 (-51,48 µm) azalmıştır. Yazdi ve arkadaşların yaptığı çalışmada aflibersept tedavisinin, tekrarlayan veya dirençli intraretinal veya subretinal sıvıya sahip olan ve bevasizumab ve ranibizumab veya her ikisine de uygun cevap vermeyen yaş tip YBMD'li hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir (96). Bizim kendi çalışmamızda 6. ayda ranibizumab ile tam remisyona girmeyen 5 gözün (3 göz gizli KNV, 2 göz RAP) 4'ünde aflibersepte değişim öncesinde sıvı varlığı tespit edildi; (3 gözde subretinal, 1 gözde intraretinal). Aflibersepte değişim sonrasında gözlerin %50'sinde sıvının tamamen kaybolduğu; hastaların %50'sinde sıvının azaldığı fakat halen devam ettiği görüldü. Aflibersept ile tam remisyona

girmeyen hastanın tedaviye başlamadan önce çekilen OKT'de intraretinal ile subretinal sıvının birlikte olduğu görüldü ve ranibizumaba değişim sonrasında rezidü sıvının kalmadığı görüldü.

Lee ve ark. (97) Birleşik krallıktaki 21 merkezden elde edilen verilerden PRN ranibizumab (n=942) ve fiks/veya tedavi et ve uzat aflibersept (n=942) uygulamalarını karşılaştırmışlardır. Birinci yılın sonunda PRN ranibizumab grubunda ortalama 1,6 harf kazanç sağlanırken, fiks veya tedavi et uzat aflibersept grubunda kazanç anlamlı olarak daha yüksek (6,1 harf) olmuştur. Ayrıca aflibersept grubunda ranibizumab grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda enjeksiyon (aflibersept 7,0, ranibizumab 5,8) gerekmesiyle birlikte, ziyaret sayısı aflibersept grubunda anlamlı olarak daha az olmuştur.

Yaş tip YBMD tedavisinde sabit aylık uygulama, PRN, tedavi et-uzat gibi birçok farklı protokol uygulanabilmektedir. Aflibersept (Eylea) prospektüsünde "Yaş tip YBMD bulunan hastalarda tedavi ardışık üç doz olarak ayda bir kez tek enjeksiyonu takiben iki ayda bir tek enjeksiyon şeklinde uygulanır. Eylea tedavisinin ilk 12 ayından sonra tedavi aralığı, doktorunuzun yaptığı muayene doğrultusunda uzatılabilir" bilgisi yer almaktadır (www.bayer.com.tr/static/documents/kt/eylea_kt.pdf).

Ranibizumab (Lucentis) prospektüsünde ise "Tedaviye ayda bir uygulama ile başlanır ve maksimum görme keskinliğine ulaşılan ve/veya hastalık aktivitesi belirtileri görülmeyene yani, devam eden tedavi altında görme keskinliğinde ve diğer hastalık belirti ve semptomlarında bir değişiklik olmayana kadar devam edilir. Yaş tip YBMD, DMÖ ve RVT'li hastalarda başlangıçta üç veya daha fazla ardışık aylık enjeksiyon gerekebilir. Sonrasında, izlem ve tedavi aralıkları hekim tarafından, görme keskinliği ve/veya anatomik parametrelere göre değerlendirilen hastalık aktivitesine göre belirlenmelidir" ifadesi yer almaktadır (www.novartis.com.tr/sites/www.novartis.com.tr/files/LucentisPFS-KT-13.07.2017.pdf). Prospektüs bilgilerine göre 6 aylık sürede 4 aflibersept enjeksiyonu, en az 3 ranibizumab enjeksiyonu yapılmalıdır. Çalışmamızda uygulama farklılıklarını ortadan kaldırmak amacıyla her iki ilaç 6 ardışık enjeksiyon şeklinde uygulandı. Klinik

uygulamada tedavinin kesilebilmesi için en az 3 enjeksiyon öncesi vizitte aktivasyon kriteri görülmemesi de yaygın bir uygulamadır. Çalışmamızdaki protokolün temel amaçlarından biri de, 6 enjeksiyona rağmen hala aktivasyonun devam ettiği gözlerde diğer ilaca değişimin yararlı olup olmadığını değerlendirmektir.

Başka bir ilaca değişim (switch) kriterleri birçok çalışmada farklı olmakla birlikte, 6 ardışık enjeksiyonun bir ilacın etkinliğini değerlendirmek için yeterli olabilir. Aflibersept grubunda 6. ay kontrolünde 1 gözde (RAP) aktivasyonun devam ettiği görülürken, ranibizumab grubunda 5 gözde (3 göz gizli KNV, 2 göz RAP) aktivasyonun devam ettiği saptandı. Retinal anjiyomatöz proliferasyonların anti-VEGF tedavisine daha dirençli oldukları bilinmektedir (98, 99). Her iki grupta da 6. ayda özellikle RAP olgularının aktivasyon göstermesi ve bu olgulara diğer ilaca değişim yapılması, çalışmamızdaki tedavi protokolü ile ilgili olabilir. Aynı ilaçta ısrar edilmesi ve daha fazla enjeksiyon sayısı ile sonraki aylarda bu olgularda remisyon olma ihtimali söz konusu olabilir.

İntravitreal enjeksiyon tedavisinin aylık enjeksiyon yerine daha uzun aralıklarla uygulanmasının ne gibi faydaları ve eksikleri olacağını anlamak adına bazı çalışmalar yapılmıştır. PIER, EXCITE ve SAILOR çalışmalarında 3 ay ayda bir yükleme yapılan ranibizumab enjeksiyonlarından sonra, 3 ayda bir enjeksiyon yapılmıştır ve hastalar 12 ile 24 ay takip edilmiştir (100-102). PIER çalışmasında hastaların 12. aya kadar harf kazanımları devam etmiş ve 12. ayda durmuş, hatta 24. ayda 2 harf kaybı görülmüştür (100). EXITE ve SAILOR çalışmaları daha fazla hasta ile yapılmıştır ve sonuçları benzer olmuştur; 3 aylık enjeksiyonlardaki başarı aylık enjeksiyon tedavisine göre düşük saptanmıştır (101, 102). PrONTO ve SUSTAIN çalışmalarında gerektiğinde tedavi (PRN) rejimi sorgulanmıştır. PrONTO çalışmasında hastalar ilk 3 ayda ayda bir enjeksiyondan sonra bir aydan biraz uzun ara ile takip edilmiştir ve tekrar enjeksiyon ihtiyacı için kriterler belirlenmiştir: görme keskinliğinde 5 harf kayıp, OKT'de 100 µm'dan fazla sıvı artışı, yeni oluşmuş KNV, yeni oluşmuş makuler hemorajidir. Sonuçlar: 12. ayda aylık enjeksiyon ile PRN rejim arasında görme keskinliği açısından anlamlı bir fark

saptanmamış olup çalışmanın 24. ay sonuçlarına göre tüm tedavi süresince yalnızca ortalama 9,9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11,1 harf kazanımı olmuştur. Bu çalışma daha az enjeksiyon ile aynı görme keskinliğinin yakalanabileceğini göstermiştir (103). SUSTAIN çalışmasında; yine ilk 3 ayda ayda bir ranibizumab enjeksiyonundan sonra hastalar aylık olarak takip edilmiş. Tedaviye başlama kriterleri; ilk 3 aydaki en iyi görme keskinliğine göre 5 harften fazla kayıp, ilk üç aydaki en düşük makula kalınlığına göre 100 µm'dan fazla artış olmasıdır. Sonuçlar: 12. ayda görme keskinliğinde ortalama 3,6 harf artışı olmuştur ancak görme keskinliği tedavinin 3. ayından itibaren azalmaya başladığı bildirilmiştir. Bir yılda ortalama 5,7 enjeksiyon yapılmıştır ancak başarı aylık enjeksiyon tedavisine göre düşük bulunmuştur (104).

Bizim kendi çalışmamızda 6 ay peşpeşe ranibizumab veya aflibersept enjeksiyon sonrasında diğer ilaca değiştirme yapılmayan ve takibe alınan hastaların tedaviye başlama kriterleri: görme keskinliğinde sıra azalması, santral maküler kalınlıkta son muayenesine göre 100 mikron ve üzerinde artış saptanması ve OKT'de daha önceden olmayan intra veya subretinal sıvının gelişmesi veya olan sıvıda artışı olmasıdır. Bir yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 8,8 iken aflibersept grubunda 7,4 olarak bulunmuştur. Afliberseptin enjeksiyon sayısını azaltmak ile ilgili yapılan çalışmalarda yükleme dozundan sonra 2 aya kadar olan etki süresi bildirilmiş olsa da bizim çalışmamız yükleme doz sonrası gerektiği zaman enjeksiyon yapmak üzerine kurulduğu için iki ilaç grubu arasında enjeksiyon sayıları arasında faz III çalışmalarında olduğu gibi önemli bir fark çıkmadığı görüldü.

Çalışmamızda iki grup arasında sistemik ve lokal komplikasyonlar açısından bir fark görülmedi. Katarakt gelişimi ve GİB artışlarının uygulanan ilaçtan ziyade doğal seyrin bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Tüm hastalıklarda olduğu gibi yaş tip YBMD'de de minimal invazif tedavi ile en iyi sonuçlara varmak amaçlanmaktadır. The Fight Retinal Blindness (FBR) kayıt defteri 7 yıl tedaviden sonra başlangıç görme keskinliğine kıyasla ortalama 2,6 harf kaybı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca 10 harf kaybı olan gözlerin %39'u

maküler atrofi olduğu bildirmiştir (105). Çalışmamızın izlem süresinin nispeten kısa olması uzan dönem tedavi etkinliği veya maküler RPE atrofisi gibi muhtemel komplikasyonlar hakkında yorum yapmamıza izin vermemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hem aflibersept, hem ranibizumabın ardışık 6 aylık enjeksiyon şeklinde uygulanmasının KNV tedavisinde etkin olduğu görüldü. Aylık uygulamada afliberseptin santral maküla kalınlığını azaltıcı etkisi daha belirgin olmaktadır. Bununla birlikte fonksiyonel iyileşme veya kayıp her iki ilaç için benzer oranlarda olmaktadır. Yeterli anatomik yanıtın alınamadığı durumlarda diğerk ruhsatlı ilaca değışim kısmen veya tam etkili olabilmektedir. Dünyanın her yerinde yaşam süresinin artmasıyla YBMD insidansının da arttığı bildirilmektedir (3). Artan hasta sayısı ve tedavi harcamalarının farklı uygulama zorunlulukları getirdiğı görülmektedir. Mevcut tedavi protokollerinin yerini tutacak ve vizit sayısını azaltarak tedavi etkinliğini değıştirmeyen veya artıran yeni tedavileri geliştirecek çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1992;99:933-43.
2. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Ret and Eye Res.* 2007;26:437-51.
3. 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;39:367-74.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640-42.
5. Van LR, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *EJE.* 2003;18:845-54.
6. Abrahám-Marín ML, Cortés-Luna CF, Alvarez-Rivera G, Hernández-Rojas M, Quiroz-Mercado H, Morales-Cantón V. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clinical Experiment Ophthalmol.* 2007;245:651-55.
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417–36.
8. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):257-93.
9. Yannuzzi LA, Negrão S, Lida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina.* 2001;21(5):416-34.
10. Gass J. Folds of the choroid and retina. In: Gass JDM (eds). *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4th ed. St. Louis: Mo: Mosby; 1997.
11. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. İn: Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M (eds). *Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi.* İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2015. 31.
12. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:338-46.
13. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-68.
14. Lazic R, Gabric N. Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-

- Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1179-85.
15. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr*. 2017;8(1):40–53.
 16. Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP et al. Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(2):224-34.
 17. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG et al. for the MAHALO Study Investigators. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Science Translational Medicine* Vol. 9 2017; Issue 395, Peaaf 1443.
 18. Börümcek EY. Yaşa bağlı makula dejeneresansında risk faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 2008.
 19. Kolb H. The neural organization of the human retina. In: J.R. Heckenlively, G.B. Arden (eds). *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*, , St. Louis: Mosby Year Book; 1991. 25-52.
 20. Lawrence ML, Vikram SB. Basic and clinical science course. In: Louis BC, Christopher JR et al.(eds). *Fundamentals and principles of ophthalmology*. Section 2. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2017-2018. 67-78.
 21. Bron AJ, Tripathi R, Tripathi B. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit* edition 8. London: Chapman and Hall; 1997.
 22. Hogan MI, Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the human eye*. Philedelphia: WB Saunders; 1971. 491-8.
 23. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys*. 2001;1;385(1):28-40.
 24. Orth DH, Fine BS, Fagman W, et al. Clarification of foveomacular nomenclature and grid for quantitation of macular disorders. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*.1977;83(3 Pt 1):OP 506-14.
 25. Krebs W; Krebs S. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat* 1989;184: 225-36.
 26. Lawrence ML, Vikram SB. Basic and clinical science course. In: Louis BC, Christopher JR et al.(eds). Section 12, *Retina and Vitreous*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004. 15-48.
 27. Sebag J (eds). *The Vitreous: Structure, Function, and Pathobiology*. New York: Springer Verlag New York Inc.1989.
 28. Feeney L. Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1978;583-600.
 29. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. *The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of*

- cataract, glaucoma, macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 1980; 335-610.
30. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five year incidence and progression of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1997;104:7-21.
 31. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 1989;67:609-16.
 32. Hyman L. Epidemiology of AMD. Age-Related Macular Degeneration: Principles and Practise. Hampton R, Nelsen P. Eds. New York. Raven Pres Ltd. 1992;43:1-35.
 33. Ambati J, Ambati B, Yoo S, Lanchulev S, Adamis A. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:257-93.
 34. Klein R, Peto T, Tod A, Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 486-95.
 35. Cruickshanks KJ, Homman RF, Klein R, Nondohl DM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:242-50.
 36. Vinding T. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 2000;15:609-16.
 37. Delcourt C, Lacroux A, Carriere I. Pola Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: The "Pathologies Oculaires Liees a l' Age" (POLA) Prospective Study. 1998;18:141-57.
 38. Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress in retinal and Eye Research.* 2001;20:227-53.
 39. Schachat AP, Hyman L, Leske C, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:728-35.
 40. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos. *Ophthalmology* 2004;111:1288-97.
 41. Eye Disease Case-Control Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1701-8.
 42. 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: AREDS report no.3. *Ophthalmology.* 2000;107:2224-32.
 43. Klein R, Klein B, Jensen Sc, et al. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. *Ophthalmology.* 1994;1101:1969-79.
 44. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1998;105:1359-61.

45. Klein R, Klein BE, Jesen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:506-13.
46. Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. France-DMLA study group. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:996-1002.
47. Lundquist B, Monestam E. Longitudinal changes in subjective and objective visual function 5 years after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1944-50.
48. Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, et al. Does cataract surgery increase the risk of exudative age-related macular degeneration. Results from a large retrospective casecontrol study. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007;224:288-91.
49. Hughes A, Orr N, Patterson C, et al. Neovascular age-related macular degeneration risk based on CFH, OC387715/HTRA1 and smoking. *Plos medicine*. 2007;4(12):e355.
50. Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr*. 2006;18:415-28.
51. Mousavi M, Armstrong RA. Genetic risk factors and age-related macular degeneration (AMD). *J Optom*. 2013; 6(4):176–84.
52. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium 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.
53. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;552–8.
54. Taylor HR, West S, Munoz B, et al. The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:99-104.
55. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2000;20:244-50.
56. Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:25-9.
57. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et al. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:988-93.
58. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. *Histol Histopathol*. 1994;9:807-43.
59. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol*. 2002;21:33-49.
60. Knudtson MD, Ronald K, Klein BEK. Alcohol Consumption and the 15-year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1026-29.

61. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;19:1354- 59.
62. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:404-409.
63. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, et al. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27:432-38.
64. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-16.
65. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology.* 1985;92:615-27.
66. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1542-7.
67. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 1990;1:247-57.
68. Rufino MS, João F, Luz C, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 243, Issue 10, 2005. 973–79.
69. Hyman L. Epidemiology of AMD. *Age-Related Macular Degeneration: Principles and Practise.* Hampton R, Nelsen P. Eds. New York. Raven Pres Ltd. 1992;43:1-35.
70. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. The Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:743-47.
71. Ronald PD, Jeremy AL, Amitha D. Geographic atrophy in patients with advanced dry age-related macular degeneration: current challenges and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2159–74.
72. Catherine BR, Sina F, Cynthia AT, Mikael K. Dry Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF68–ORSF80.
73. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640–42.
74. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in agerelated macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1242–57.
75. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidalvasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10(1):1-8.
76. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefe's*

- Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1992; 230(1):11-9.
77. Yannuzzi LA, Negrão S, Lida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; 21(5):416-34.
 78. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, et al. Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(4):462-92.
 79. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Augustin A. Perspectives on verteporfin therapy combined with intravitreal corticosteroids. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:561-3.
 80. Zarbin M. Should corticosteroids be considered as part of the standard care with photodynamic therapy? *Arch Ophthalmol*. 2006;124:563-71.
 81. Sacu S, Varga A, Michels S, et al. Reduced fluence versus standard photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone: short-term results of a randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1347-51.
 82. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology*. 2012;119:1001-10.
 83. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology*. 2012;119:992-1000. *Ophthalmology*. 2012;32:1453-64.
 84. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32:1453-64
 85. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.
 86. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al, Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-908.
 87. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
 88. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
 89. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-

- related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98.
90. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-411.
 91. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. IVAN Study Investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-67.
 92. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:1046-56.
 93. Vedula S, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;6(2):CD005139.
 94. Justus GG, Christin G, Laurent K, Isabel BP. Real-Life Experience with Aflibercept and Ranibizumab in the Treatment of Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration over 24 Months. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(7):567-72.
 95. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, et al. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015;122:1837-45.
 96. Yazdi MH, Famarzi MA, Nikfar SF, Khalil G, Abdollahi M. Ranibizumab and aflibercept for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Journal Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015;15:1057565:1349-58.
 97. Lee AY, Lee CS, Egan CA, et al. UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1683-88.
 98. Tranos P, Vacalis A, Asteriadis S, Koukoula S, Vachtsevanos A, Perganta G, Georgalas I. Resistance to antivascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:485-90.
 99. Wolf A, Kook D, Kreutzer T, et al. Anti-VEGF treatment for retinal angiomatous proliferation. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2008;105(9):845-51.
 100. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
 101. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2010;118:831-39.

102. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIb study to evaluate the safety of ranibizumab subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1731-1739.
103. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
104. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-71.
105. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, et al; Fight Retinal Blindness Study Group. Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1212-19.



TABLolar

Tablo 1: Grupların Yaş, Cinsiyet ve Göz Taraf Özellikleri

Tablo 2: Yandaş Sistemik Hastalıkların Dağılımı

Tablo 3: Grupların Anjiyografik Özellikler

Tablo 4: Grupların Görme Keskinliği Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 5: Grupların Görme Keskinliğinin Yüzde Değişimin Değerlendirilmesi

Tablo 6: Grupların 3 Sıra Kazanımı ve Kaybı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 7: Gruplar Arasında Makula Kalınlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 8: Grupların Santral Maküla Kalınlığı Yüzde Değişimlerin Değerlendirilmesi

Tablo 9: Kullanılan İlaça Göre Sıvı Oranlarının Değerlendirilmesi

KISALTMALAR

KNV: Koroidal neovaskülarizasyon
ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
GİB: Göz içi basıncı
OKT: Optik koherens tomografi
SMK: Santral maküler kalınlık
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
RPE: Retina pigment epiteli
PED: Pigment epitel dekolmanı
RAP: Retinal anjiyomatöz proliferasyon
DARP: Designed ankyrin repeat protein
FAZ: Foveal avasküler zon
FFA: Floresein fundus anjiyografi
EOG: Elektrokülogram
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PEDF: Pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
TGF: Transforme edici büyüme faktörü
BLD: Bazal laminer depozitler
kD: Kilo dalton
AREDS: Age-related eye disease study
İYA: İndosiyanin yeşili anjiyografi
MPS: Macular photocoagulation study
FOF: Fundus otofloresans
PKV: Polipoidal koroidal vaskülopati
SSR: Santral seröz korioretinopati
FDT: Fotodinamik tedavi
PRN: Pro re nata

PPV: Pars plana vitrektomi

LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution

FBR: The fight retinal blindness

RAP: Retinal anjiomatöz proliferasyon

İLM: İç limitan membranın

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi



TEŞEKKÜR

Başta tezimin her aŐamasında benden yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Berkant Kaderli ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Âli Yücel'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet Baykara, Sayın Prof. Dr. Ahmet Özmen, Sayın Prof. Dr. Selim Doğanay, Sayın Doç. Dr. Özgür Yalçınbayır, Sayın Doç. Dr. Berna Akova Budak, Sayın Doç. Dr. Meral Yıldız, Sayın Doç. Dr. Sertaç Argun Kıvanç, Sayın Doç. Dr. Esin Söğütlü ve Sayın Uzm. Dr. Gamze Uçan Gündüz'e saygı ve minnetlerimi sunarım. Eğitimim esnasında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemŐire ve personeline, beni her zaman destekleyen başta eşim Emir Kapiç ve sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

Dokuz Mart 1988 tarihinde Sırbistan Subotica şehrinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Novi Pazar şehrinde Stefan Nemanja Okulu'nda 2003 yılında, lise eğitimimi Novi Pazar Matematik Lisesi'nde 2007 yılında tamamladım. 2008 yılında Ankara Üniversitesi'ne ait TÖMER Türkçe eğitimini İzmir'de başarıyla tamamladım. 2008 yılında başladığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2014 yılında mezun oldum. 2014 yılı Eylül ayında yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile 2014 yılı Kasım ayında Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.