

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
TANILI OLGULARDA İNTRAVİTREAL
ANTI-VEGF İLAÇ DEĞİŞİMİ İLE ELDE
EDİLEN ANATOMİK VE GÖRSEL
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. VOLKAN BOLLUK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2018

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU
TANILI OLGULARDA İNTRAVİTREAL
ANTI-VEGF İLAÇ DEĞİŞİMİ İLE ELDE
EDİLEN ANATOMİK VE GÖRSEL
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. VOLKAN BOLLUK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Süleyman KAYNAK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. F.Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Hilmi ERGİN'e, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof.Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. Ayşe Tülin BERK'e, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı YILDIRIM'a, Yrd.Doç.Dr. Arif Taylan ÖZTÜRK'e, Yrd.Doç.Dr. Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermesinin yanında; iletişimi, bakış açısı, insani ve ahlaki değerleri ile de her daim örnek aldığım, beraber çalışmaktan ötürü onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Süleyman KAYNAK'a ve Sayın Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman olmuş doktor arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine işbirlikleri ve her daim verdikleri destekten ötürü teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan canım annem, canım babam ve canım kardeşlerime saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Son olarak da hayatımın her anında desteğinin ve sevgisini esirgemeyen, en büyük destekçim olan eşsiz ve kıymetli eşim Aslıhan ÇİFLİK BOLLUK'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Volkan BOLLUK

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TABLO LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VII
KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Maküla Anatomisi	3
2.2. YBMD Epidemiyolojisi	4
2.3. YBMD Risk Faktörleri.....	5
2.3.1. Sabit Risk Faktörleri.....	5
2.3.1.1. Yaş.....	5
2.3.1.2. Cinsiyet.....	6
2.3.1.3. Irk/ Etnik Köken.....	6
2.3.1.4. Genetik Yatkınlık	6
2.3.1.5. Oküler Risk Faktörleri.....	7
2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	8
2.3.2.1. Sosyoekonomik Durum.....	8
2.3.2.2. Sigara.....	8
2.3.2.3. Antioksidan, Vitamin ve Minerel Desteği.....	8
2.3.2.4. Alkol.....	9
2.3.2.5. Obezite Ve Fiziksel Aktivite	10

2.3.2.6. İlaçlar.....	10
2.3.2.7. Güneş Işığı.....	10
2.3.2.8. Sistemik Hastalıklar	10
2.4. YBMD Patofizyolojisi.....	11
2.4.1. Yaşlanma	11
2.4.2. Oksidatif Stres	14
2.4.3. İskemi	15
2.4.4. İnflamasyon.....	16
2.4.5. Anjiogenezis.....	16
2.5. YBMD Sınıflaması.....	18
2.5.1. Kuru Tip YBMD	18
2.5.1.1. RPE Değişiklikleri.....	19
2.5.1.2. Druzen	19
2.5.1.3. Noncoğrafik Atrofi.....	21
2.5.1.4. Coğrafik Atrofi	21
2.5.2. Yaş Tip YBMD	21
2.5.2.1. Pigment Epitel Dekolmanı	22
2.5.2.2. Koroid Neovaskülarizasyonu	23
2.5.2.3. Diskiform Skar	25
2.6. YBMD Tanı Ve Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.6.1. Optik Koherens Tomografi Ve Optik Koherens Tomografi Anjiografi..	26
2.6.2. Fundus Oto Flöresan	28
2.6.3. Fundus Floresein Anjiyografi.....	28
2.6.4. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi	29
2.7. Yaş Tip YBMD Tedavisi	29
2.7.1. Cerrahi Tedavi	30

2.7.1.1. Maküla Translokasyon Cerrahisi	30
2.7.1.2. Submaküler Cerrahi.....	30
2.7.1.3. Otolog RPE Transplantasyonu	30
2.7.1.4. Subretinal t-PA Enjeksiyonu	31
2.7.2. Radyasyon Tedavisi.....	31
2.7.3. Lazer Tedavileri	32
2.7.3.1. Termal Lazer Tedavisi	32
2.7.3.2. Fotodinamik Tedavi	32
2.7.4. Steroid Tedavisi.....	33
2.7.4.1. Triamsinolon	34
2.7.4.2. Deksametazon.....	35
2.7.5. Anti-VEGF Tedavisi	36
2.7.5.1. Pegaptanib Sodyum	37
2.7.5.2. Bevasizumab	37
2.7.5.3. Ranibizumab.....	39
2.7.5.4. Aflibersept	44
2.8. Anti-VEGF Tedaviye Yanıtsızlık - Tedaviye Direnç	48
2.9. Anti-VEGF İlaç Değişimi	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	87
7.KAYNAKLAR.....	89
8.EKLER.....	100

EK 1: Görme keskinliği Eşdeğerlilik Tablosu

EK 2: Etik Kurul Onayı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: YBMD Risk Faktörleri

Tablo 2: AREDS-1 Ve 2 İçerikleri

Tablo 3: Anti-VEGF Tedavisinin Kullanıldığı Çalışmalar

Tablo 4: Tedaviye Yanıtsız Olguların Tanımlaması

Tablo 5: Tedaviye Yetersiz Yanıt Yada Yanıtsızlık

Tablo 6: Tedavi Değişimi

Tablo 7: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 8: Gözlerin Demografik Özellikleri

Tablo 9: İlaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK (LogMAR)

Tablo 10: 6 Aylık Ortalama Enjeksiyon Sayıları

Tablo 11 : 6 Aylık Ortalama Vizit Sayıları

Tablo 12: Santral Maküla Kalınlığı

Tablo 13: En Geniş PED Taban Çapı

Tablo 14: En Büyük PED yüksekliği

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Görme Keskinliğindeki Değişim

Grafik 2: Görme Keskinliğindeki Artış Durumu

Grafik 3: İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı-vizit sayısı korelasyon grafiği

Grafik 4: İlaç değişimi sonrası 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı-vizit sayısı korelasyon grafiği

Grafik 5: Santral Maküla Kalınlığındaki Değişim

Grafik 6: Santral Maküla Kalınlığı Azalan Gözlerin Seyri

Grafik 7: İlaç değişimi öncesi en büyük PED yükseliği ile en geniş PED taban çapı arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 8: İlaç değişimi sonrası en büyük PED yükseliği ile en geniş PED taban çapı arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 9: İlaç değişimi öncesi ve sonrası, subretinal ve intraretinal sıvısı olan gözlerin dağılımı

Grafik 10 : İlaç değişimi öncesi ve sonrası, İSOS ve ELM'nin intakt olduğu gözlerin dağılımı

Grafik 11: İlaç değişimi öncesi, İSOS bandı bütünlüğü ile ELM bandı bütünlüğü arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 12: İlaç değişimi öncesi, EİDGK(LogMAR) ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 13: İlaç değişimi öncesi EİDGK(LogMAR) ile ilaç değişimi sonrası EİDGK(LogMAR) arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 14: İlaç değişimi öncesi SMK ile ilaç değişimi sonrası SMK arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 15: İlaç değişimi öncesi, en geniş PED taban çapı ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 16: İlaç değişimi sonrası, en geniş PED taban çapı ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 17: İlaç değişimi öncesi, en büyük PED yüksekliği ile SMK arasındaki kolerasyon grafiği

Grafik 18: İlaç değişimi sonrası, en büyük PED yüksekliği ile SMK arasındaki kolerasyon grafiği

Grafik 19: İlaç değişimi öncesi, EİDGK(LogMAR) ile ELM bütünlüğü arasındaki kolerasyon grafiği

Grafik 20: İlaç değişimi sonrası, EİDGK(LogMAR) ile ELM bütünlüğü arasındaki kolerasyon grafiği

Grafik 21: Anatomik bulguların, ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Maküla Anatomisi

Şekil 2: Serbest Radikal Ve Anti Oksidan Molekül

Şekil 3: Vaskülogenezis ve Anjiogenezis

Şekil 4: Anti-VEGF ilaçlar

RESİM LİSTESİ

Resim 1: İlaç değişimi yapılan bir olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKT görüntüleri

KISALTMALAR

YBMD	Yaş Bağlı Maküla Dejenerasyonu
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
logMAR	Logaritmik Minimal Angle Resolution
SD-OKT	Spektral Domain Optik Kohorent Tomografi
ELM	Eksternal Limitan Membran
İSOS	Fotoreseptör İç Segment/Dış Segment Bileşkesi
İRS	İntra Retinal Sıvı
SRS	Sub Retinal Sıvı
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
SMK	Santral Maküla Kalınlığı
FOF	Fundus Oto Floresans
FFA	Fundus Florosein Anjiografi
İSYA	İndosiyenin Yeşili Anjiografi
OCT-A	Optik Kohorent Tomografi Anjiografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
FAZ	Foveal Avasküler Zon
RPE	Retina Pigment Epiteli
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
KNVM	Koroidal Neovasküler Membran
MMP	Matriks Metallo Proteaz
FGF	Fibroblast Growth Faktör
ANG	Anjiopoetin
PEDF	Pigment Epiteli Deriveted Faktör

PAS	Periyodik Asidik Schiff
EDI-OKT	Enhanced Depth Imaging Optik Kohorent Tomografi
SLO	Tarayıcı Lazer Oftalmoskop
FDT	Foto Dinamik Tedavi
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
PKV	Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
PIGF	Plasental Growth Faktör
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
CFH	Kompleman Faktör H
ETDRS	Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu
<	Küçüktür
>	Büyüktür
≥	Büyükeşittir.
≤	Küçükeşittir.
mm	Milimetre
µm	Mikron
±	Artı-Eksi
nm	Nanometre
J	Joule
cm²	Santimetre kare
sn	Saniye

ÖZET

Amaç: İntravitreal ranibizumab tedavisine yeterli görsel ve anatomik yanıt alınamayan yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tanılı gözlerde, tedaviye intravitreal aflibercept olarak devam edildiğinde ortaya çıkan anatomik ve görsel sonuçların değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Otuz yedi hastanın 40 gözü değerlendirildi. Neovasküler YBMD tanısıyla, ranibizumab protokolünden, intravitreal aflibercept tedavisine geçilen ve en az 6 ay süre takibi olan gözlerin verileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalara, aflibercept tedavisine geçiş öncesi, en az 12 ay süre ile intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanmıştı. Bu çalışmada, ranibizumab tedavisinden aflibercept tedavisine geçmeden önceki ve sonraki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (logMAR) ölçüldü. Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile retinal morfoloji(fotoreseptör iç segment/dış segment bileşkesi (İSOS), eksternal limitan membran (ELM), intra- ve subretinal sıvı (İRS, SRS), en geniş PED taban çapı ve en büyük PED yüksekliği) ve santral maküla kalınlığı (SMK) değerlendirildi.

Bulgular: Otuz yedi hastanın (20 kadın, 17 erkek) 40 gözü çalışmaya alındı Hastaların ortalama yaşı 71.6 ± 9.1 (54-91) idi. İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı $2,34 \pm 1$ olarak tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrasında 1.91 ± 0.7 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.05$). İlaç değişimi öncesi EİDGK $0,50 \pm 0,27$ LogMAR iken, ilaç değişimi sonrası EİDGK $0,41 \pm 0,30$ LogMAR ve ortalama SMK $479,32 \pm 187.57$ μm 'dan, $305,42 \pm 164,70$ μm 'a gerilemiştir ($p < 0.005$). İlaç değişimi öncesi en büyük PED yüksekliği $283 \pm 162,47$ μm , en geniş PED taban çapı $2972 \pm 1392,42$ μm olarak tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrası en büyük PED yüksekliği $242 \pm 201,42$ μm , en geniş PED taban çapı $2927 \pm 1386,17$ μm 'a gerilemiştir ($p > 0.05$). İlaç değişimi öncesi 22 gözde (% 55) İRS, 31 gözde (%77.5) SRS saptanmıştı. İlaç değişimi sonrasında ise 11 gözde (%27.5) İRS, 7 gözde (%17.5) SRS saptanmıştır. ELM' nin bütünlüğü ile EİDGK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Başlangıçta ranibizumab'a yetersiz cevap veren neovasküler YBMD' li hastalarda intravitreal aflibercept tedavisine geçiş, klinik bulguları iyileştirmektedir. PED yüksekliği ve SMK' nin azalması gibi retinal morfolojide iyileşmenin yanı sıra, ortalama enjeksiyon uygulama aralığı uzamıştır. Bununla birlikte, ortalama görme keskinliği değişiminde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, intravitreal ranibizumab tedavisinden intravitreal aflibercept tedavisine geçiş, görsel ve anatomik sonuçlar

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the anatomical and visual outcomes of intravitreal aflibercept treatment in patients with age-related age-related macular degeneration (AMD) who can not receive sufficient visual and anatomical response to prior intravitreal ranibizumab treatment.

Materials and methods: Forty eyes of 37 patients were analyzed. This is a retrospective review of eyes with neovascular AMD switched to intravitreal aflibercept from ranibizumab protocol, with at least 6 months of follow-up after the switch. All patients had been treated with intravitreal ranibizumab for at least 12 months before the switch. This study measured the visual outcome (best corrected visual acuity (BCVA); logMAR), as follows: before switching, after switching from ranibizumab to aflibercept treatment (final follow-up). SD-OCT evaluated foveal morphology (photoreceptor inner/outer segment junction (ISOS) , external limiting membrane (ELM), intra- and subretinal fluid (IRF, SRF), maximum PED height and PED basal diameter) and central macular thickness.

Results: A total of 40 eyes of 37 patients (20 females, 17 males) were included. The mean age was 71.6 years (± 9.1) (54-91) . Average number of injections at 6 months before switched was 2.34 (± 1.01) injections and reduced to 1.91 (± 0.7) injections after switch ($p < 0.05$). While pre-switched best corrected visual acuity (BCVA) average of eyes was 0.50 (± 0.27) logMAR, reduced to 0.41 (± 0.30) logMAR and mean CMT decreased from 479.3 (± 187) μm to 305.4 (± 164.7) μm after switch ($p < 0.005$). Mean maximum PED height and PED basal diameter before switched to aflibercept was 283 (± 162) μm and 2972 (± 1392) μm ; reduced to a mean of 242 (± 201) μm and 2927 (± 1386) μm after switch ($P > 0.05$, respectively). Pre-switched to aflibercept, 22 eyes (%55) had intraretinal fluid and 31 eyes (%77.5) had subretinal fluid. At final visit after switch to aflibercept, 11 eyes (%27.5) had intraretinal fluid and 7 eyes (%17.5) had subretinal fluid. We found that the presence of intact ELM correlated significantly with the visual acuity.

Conclusion: In patients with neovascular AMD, who had initially exhibited an inadequate response to ranibizumab, switching therapy to aflibercept improves clinical outcome measures. Besides morphological improvements, such as the decrease of the CRT and the axial height of PEDs, the average injection interval was prolonged. In addition, there was also statistically significant difference in the mean change of visual acuity

Keywords: Neovascular age related macular degeneration, switch to intravitreal aflibercept from intravitreal ranibizumab, visual and anatomic outcomes

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaş bağı maküla dejenerasyonu, tüm dünyadaki körlüğün% 8,7'sini oluşturur ve özellikle gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü bireylerde körlüğünün en yaygın nedenidir[1]. Daha uzun yaşam beklentisi ve genel popülasyonun yaşlanması nedeniyle yaşa bağı maküla dejenerasyonundan (YBMD) kaynaklanan geri dönüşümsüz görme bozukluğunun önemi giderek artmıştır[2]. Dünyada yaklaşık 30-50 milyon insanın YBMD' den etkilendiği tahmin edilmektedir[3], bu rakamın önemli oranını ileri yaştaki bireyler oluşturmaktadırlar[4].

YBMD, ön planda retina pigment epiteli, bruch membranı ve koriokapillaris kompleksini tutan progresif ve dejeneratif bir makülopatidir[5]. YBMD sıklıkla; erken evre, geç evre ve kuru tip, yaş tip olarak sınıflandırılmaktadır[6]. Kuru tip olguların büyük çoğunluğunu oluşturmasına rağmen, YBMD' ye bağı legal körlüklerin büyük çoğunluğunu yaş tip olgular oluşturmaktadır[7].

Hastalığın tanı ve takibinde oftalmolojik muayene ile birlikte; oküler kohorent tomografi (OKT), fundus oto floresens (FOF) ve fundus florosein anjiografi(FFA) kullanılmaktadır[8-10]. Son yıllarda bu görüntüleme yöntemlerine ilaveten indosiyenin yeşili anjiografi (İSYA) ve oküler kohorent tomografi anjiografi (OCT-A)'den de yararlanılmaktadır[11, 12].

Yaş tip YBMD; maküla bölgesinde bulunan retina pigment epiteli altında, anormal yeni damar oluşumu ile karakterize olduğundan neovasküler tip YBMD olarak da adlandırılmaktadır[13]. Yeni damar oluşumundan; Rpe-bruch membranı-koriokapillaris kompleksinin oksidatif strese maruziyeti sonrası ortama salınan sitokinlerin, özellikle de VEGF' in sorumlu olduğu bilinmektedir[14].

Yaş tip YBMD' li gözlerde: santral maküla bölgesindeki morfolojinin bozulmasına bağı olarak metamorfopsi, santral bölgedeki hücrelerin etkilenmesine bağı olarak santral skotom sıklıkla görülmektedir. Santral maküla bölgesindeki skar, atrofi vb. patolojik değişiklikler sonucunda bireylerin görme keskinliği, santral maküla bölgesindeki etkilenme alanı ile orantılı olarak düşmektedir. Maküla bölgesinde gelişen yeni damarlara bağı olarak hemoraji ve lipid eksüstasyonu görülmektedir. Yeni gelişen hemoraji sonucunda bireylerin görme keskinliğinde ani düşüşler görülmektedir.[15]

Neovasküler tip YBMD'nin tedavisinde günümüzde intravitreal Anti-VEGF ilaçlar sıklıkla uygulanmaktadır[16]. Türkiye'de endikasyon dahilinde uygulanan intravitreal ilaçlar ranibizumab ve aflibercept etken maddeli ilaçlar olup[17], ortama salınmış olan VEGF' i

bağlayan, antikor yapısına sahip ilaçlardır[18]. Anti-VEGF ilaçların YBMD' de uygulamasıyla birlikte, geliştirilmiş çeşitli tedavi protokoller bulunmaktadır[19].

İntravitreal Anti-VEGF enjeksiyonları ile birlikte olguların, FFA' larında neovasküler membrandan kaynaklanan doku sızıntısı azalmaktadır, OCT' lerinde retina içi ve/veya retina altında bulunan doku ödemi gerilemekte, santral maküla kalınlığı azalmaktadır, fundoskopik muayenelerine subretinal hemorajileri gerilemektedir, fonksiyonel olarak da görme keskinlikleri artmakta ve metamorfopsi şikayetleri gerilemektedir[20, 21].

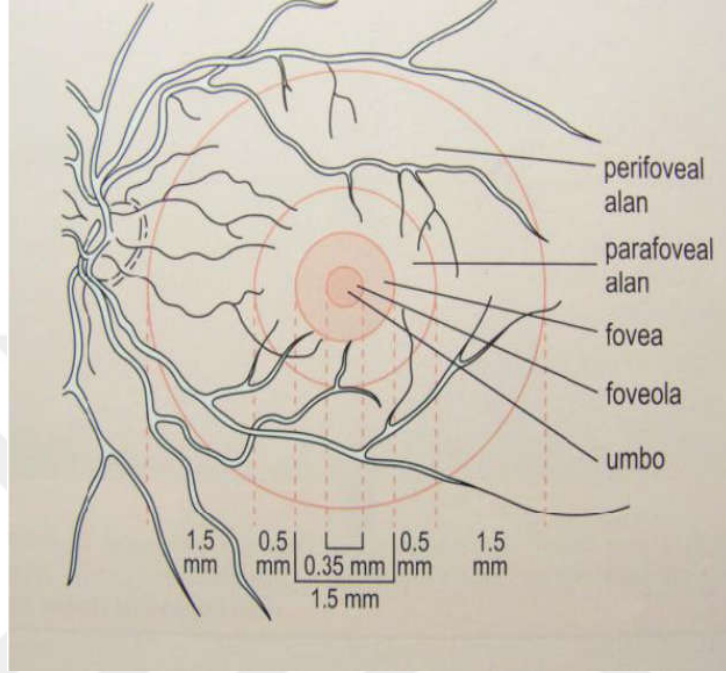
Mevcut Anti-VEGF tedavi protokolleri ile çoğu olguda tedaviye yeterli yanıt alınmaktadır[19]; fakat bazı olgularda tedaviye yetersiz yanıt alındığı görülmektedir[22, 23]. Tedavi yanıtı yetersiz olan veya olmayan olgularda mevcut Anti-VEGF tedavisininden, bir başka Anti-VEGF ilaca geçmek (switch) ,tedaviye dirençli olgular için günümüzde giderek artan bir tedavi protokolü haline gelmiştir[24-26].

Biz de çalışmamızda yaş tip YBMD tanısı ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulamış olduğumuz; fakat tedaviye uygun yanıt alamadığımızı düşündüğümüz olgularda, tedaviye intravitreal aflibercept ile devam ettiğimizde elde edilen görsel ve anatomik sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Maküla Anatomisi

Maküla; sınırları üst ve alt temporal damar arkadların içerisinde yer alan, yaklaşık çapı 5,5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yeralan alandır[27]. Maküla; umbo, fovea, foveola ve perifoveadan meydana gelmektedir.(Şekil 1).



Şekil 1: Maküla Anatomisi

Fovea: ince taban ve kalın bir kenardan oluşmaktadır. Yaklaşık çapı 1500 mikron (bir optik disk çapı) olan, maküla merkezindeki retina iç yüzeyine doğru çöküntüsü olan bir bölgedir. Ortalama kalınlığı yaklaşık 250 mikrondur. İç pleksiform tabaka, gangliyon hücre tabakası ve retina sinir lifi tabakası yoktur. Fovea santralinde sadece kon hücreleri bulunur, kenarında ise fundoskopik olarak görülebilen iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması bulunmaktadır.

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında yalnız kon hücrelerinin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler kapiller damarların oluşturduğu bir halka ile çevrelenmiştir. İç nükleer tabaka seviyesinde bulunan bu kapiller damarlar 200-600 mikron genişliğindeki foveolar avasküler zonu (FAZ) ı oluştururlar.

Umbo: foveolanın tam merkezinde 150-200 mikron çapında olan, kon hücre dansitesi yoğunluğundan dolayı makülada en keskin görmeden sorumlu alanı oluşturmaktadır.

Parafovea: foveayı çevreleyen yaklaşık 500 mikron genişliğindeki halkasal bölgedir. Bu bölgede iç nükleer tabaka, gangliyon hücre tabakası ve retina sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea: parafovea ile maküla dış sınırı arasında yer alan en periferik maküla bölgesidir. Yaklaşık genişliği 1500 mikrondur.

2.2. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Epidemiyolojisi

Katarakt ve glokomdan sonra YBMD, dünyada görme kaybına neden olan 3. sıklıktaki hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde ise 65 yaş üstü popülasyonda yasal körlüğün en sık sebebinin YBMD olduğudur. YBMD, bireylerin yaşam süresinin artması ile birlikte ciddi sosyoekonomik bir sorun haline gelmektedir.

45-65 yaş aralığındaki, 129 664 bireyin yer aldığı, 39 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada YBMD sıklığı %8.69 olarak saptanmıştır. Erken YBMD sıklığı %8.01 ve geç YBMD %0.37 olarak tespit edilmiştir[1, 2]. Aynı meta-analiz çalışmasında hastalığın sıklığı, bölgelere göre farklılık göstermektedir. Avrupalılarda %12.3, Asyalılarda %7.4 ve Afrikalılarda %7.1 olarak bulunmuştur. Geç YBMD' nin en sık beyaz ırkta olduğu, en az ise siyah ırkta olduğu tespit edilmiştir.

Toplum tabanlı çalışmalar incelendiğinde, tanı kriterleri fundoskopik muayeneye dayalı olan; Beaver Dam, Blue Mountain ve Rotterdam çalışmaları; YBMD prevalansını sırasıyla %1.6 , %1.4 ve %1.2 olarak bildirilmiştir[28-30].

Kelvin R ve ark. yaptığı 5553 Amerikalı bireyi kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada: 40 yaş üzeri popülasyonda prevalansı % 1.47, 65-75 yaş arası popülasyonda % 11 ve 80 yaş üzeri popülasyonda ise prevalansı % 28 olarak bulunmuştur[31].

Colijn ve ark. yaptığı 40 yaş üstü 42 080 Avrupalı bireyi kapsayan, 10 ülkede yapılmış, 14 popülasyon bazlı çalışmayı inceleyen bir meta-analizde: erken YBMD prevalansı, 55-59 yaş aralığındaki bireylerde % 3.5 olarak bildirilmiş iken; 85 yaş ve üstü bireylerde % 17.6 olarak bildirilmiştir. Geç YBMD' li grupta ise, 55-59 yaş aralığındaki grupta prevalans % 0.1 bildirilmiş iken; 85 yaş ve üstü bireylerde bu oranı % 9.8 olarak bildirmişlerdir. Aynı meta-analizde 2013 yılında erken YBMD tanısı alan bireylerin 15 milyon, geç YBMD tanısı alan bireylerin ise 2.7 milyon olduğu bulunmuş, bu sayının 2040 yılında erken YBMD tanılı bireylerde 20 milyona , geç YBMD tanılı bireylerde ise 4.8 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir [32].

Ülkemizde YBMD ile ilişkili epidemiyolojik çalışma olmadığından ülkemiz verileri Amerika verileri üzerinden tahmin edilmektedir. Amerikada her yıl yaklaşık 2 milyon YBMD' li olgunun YBMD havuzuna katıldığı, bu olguların yaklaşık 200 000 ini yaş tip YBMD' li olguların oluşturulduğu tahmin edilmektedir[33]. Bu veriler ülkemize projekte edildiğinde ise

her yıl yaklaşık 325 000 yeni YBMD' li olgunun, YBMD havuzuna katılığı, bu olguların yaklaşık 1/10 unu (32 500) yaş tip YBMD'li bireylerin oluşturduğu tahmin edilmektedir[34]

2.3 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Risk Faktörleri

Tablo 1: YBMD Risk Faktörleri

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU RİSK FAKTÖRLERİ	
Sabit Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Düşük Sosyoekonomik Durum
Cinsiyet	Sigara
İrk/Etnik Köken	Antioksidan, Vitamin Ve Mineral Desteğinin Az Olması
Genetik Yatkınlık	Obezite Ve Düşük Fiziksel Aktivite
Açık Göz Rengi	Güneş Işığına Fazla Maruziyet
	Aterosklerozis
	Hipertansiyon
	Hiperhomosistinemi

2.3.1 Sabit Risk Faktörleri

2.3.1.1 Yaş

Yaşın YBMD için risk faktörü olduğu çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir.

Yapılan tüm çalışmalarda, yaşla birlikte YBMD prevalansında artış olduğu görülmüştür. Prevalans, insidans ve progresyon artan yaş ile birlikte artmaktadır. 60-80 yaş arası bireylerin, 60 yaşından küçük bireylere kıyasla, YBMD geliştirme riski 3 kat fazladır. Waterman çalışmasında 60 yaşından sonraki her 10 yılda orta ve ileri YBMD prevalansının ikiye katlandığı tespit edilmiştir.[35] Beaver Dam Eye Study çalışmasında, 75 yaş üzerindeki bireylerin %30' unda erken YBMD bulunduğu, ileri YBMD oranının %7.1 olduğu oysa bu oranın, 55-64 yaş aralığındaki bireylerde % 0,6 ve 43-54 yaş aralığındaki bireylerde ise % 0,1 olduğu gösterilmiştir.[36]

Smith W ve ark. yapmış olduğu, Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Eye Study ve Blue Mountains Eye Study çalışmalarını kapsayan bir metaanalizde YBMD sıklığını: 55-64 yaş grubunda % 0,21, 65-74 yaş grubunda % 0,85, 75-84 yaş grubunda % 4,59, 85 yaş ve üzeri grubunda %13,05 olduğu görülmüştür.[37]

2.3.1.2 Cinsiyet

Bir çok çalışmada kadın ve erkek cinsiyet arasında, yaş etkisi ortadan kaldırıldığında, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda cinsiyet farklılıklarının YBMD epidemiyolojisini etkilediği öne sürülmüştür. Örneğin; Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstü kadınlarda erken YBMD insidansı iki kat fazla bulunmuştur[36]. Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi [38], arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır[39].

2.3.1.3 Irk/ Etnik Köken

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun prevalansı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. YBMD' nin tüm formları, beyaz ırka mensup bireylerde daha yaygın olarak görülmektedir. Bu farklılığın altında yatan mekanizma henüz net olarak anlaşılamamış olsa bile, hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynayan ve hücrel yaşlanmanın bir göstergesi olan lipofuscinin oluşumuna karşı, melanin pigmentinin koruyucu rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Amerika'da çeşitli etnik gruplar arasında yapılan çalışmalarda İspanyol kökenli bireylerde ve siyah ırka mensup bireylerde, erken YBMD ve ileri YBMD diğer etnik gruplara kıyasla daha az sıklıkta görülmektedir. Beyaz ırka mensup bireyler arasında, bölgeler arasında farklılıklar görülmesi etnisitenin YBMD için belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir[1, 40, 41].

2.3.1.4 Genetik Yatkınlık

Günümüzde giderek artan genetik çalışmalar neticesinde, YBMD' nin genetik temelleri ile ilişkili kanıtlar giderek artmaktadır. İkiz çalışmalarında YBMD de genetik yatkınlığın olduğu gösterilmiştir[42]. Gottfredsdottir MS ve ark. yapmış olduğu 50 monozygotik ikiz birey ile eşlerinin dahil edildiği bir çalışmada; ikiz bireyler arasında makula

dejenerasyonu arasındaki uyum %90 ve ikizler arasındaki uyum, eşler arasındaki uyumdan yaklaşık 7 kat fazla olarak saptanmıştır.[43]

YBMD ile ilgili yapılan patogenezi çalışlarında hastalığın koriokapillaris bruch membran ve RPE kompleksinde, inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Kompleman faktörlerinin de hastalığın patogeneziinde yer aldığı gösterilmesi ile birlikte; kompleman faktörleri ve diğer inflamatuvar mediatörler ile ilişkili genetik analiz çalışmaları artmıştır[44-48]. Birçok çalışmada, bazı allelleri taşıyan bireylerde YBMD' ye genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir[49, 50].

2.3.1.5 Oküler Risk Faktörleri

Hipermetropik refraktif kusuru olan bireylerde erken tip YBMD sıklığının daha fazla olduğu AREDS çalışması ile de gösterilse de Ulvik S.O ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada aksiyel uzunluk ve refraksiyon kusuru ile YBMD sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.[51, 52].

İris renginin YBMD ile ilişkisine dair birçok çalışma mevcuttur. Tomany SC ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada açık göz rengine sahip bireylerde, YBMD sıklığının koyu göz rengine sahip bireylerle kıyaslandığında daha fazla olduğu bildirilmiştir[53]. Bunun olası etkisinin; melaninin, antioksidan ve olası antianjiogenik etkilerinin olması nedeniyle; oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinden dolayı olabileceği düşünülmektedir[54].

Katarakt cerrahisi geçirmiş gözler ile fakik gözler kıyaslandığında YBMD progresyonunun arttığını gösteren ve progresyonunun artmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan son çalışmalarda modern katarakt cerrahisi yapılan gözlerde YBMD' nin progrese olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. Pollack A ve ark. yapmış olduğu bir klinik çalışmada ekstrakapsüler katarakt cerrahisi geçirmiş gözler diğer gözler ile kıyaslandığında cerrahi geçirmiş gözlerde YBMD' nin progrese olduğunu saptamışlardır. Baatz H ve ark. yapmış olduğu bir klinik çalışmada erken evre YBMD' li gözlerde fakoemülsifikasyon yöntemi ile katarakt cerrahisi yapmanın, yaş tip YBMD' ye progresyon için bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir.[55-59].

2.3.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.3.2.1 Sosyoekonomik Durum

YBMD sıklığı ile eğitim durumu, gelir düzeyi ve medeni durum arasında doğrudan bir ilişki bulunamamasına rağmen; bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD riskinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir[51, 60].

2.3.2.2 Sigara

Sigara kullanımı ile YBMD arasında doğrudan bir risk mevcuttur. Sigara kullanım süresi ve miktarına artışına bağlı olarak, YBMD insidansı ve progresyonunun arttığı yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Khan JC ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada sigara kullanımının (paket miktarı x kullanım süresi) süresi ile coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD sıklığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.[61-63].

Sigara içimine bağlı olarak prooksidatif bir ortam oluşmakta, endotel hücre fonksiyonları bozulmakta, lökosit adezyonu artmakta, nikotinin direkt etkisine bağlı olarak vazokonstürüksiyon meydana gelmekte, kanın reolojik dengesinde (agregasyon / antiagregasyon) agregasyon lehine bir kayma olmakta ve trombosit adezyonunda artış olmaktadır[64]. Bunun sonucunda koroidal kan akımı azalmakta ve koroidal dolaşım ile oksijenize olan RPE hücrelerinde oksidatif stres meydana gelmektedir. Ayrıca sigara, RPE detoksifikasyon mekanizmalarında bozulmaya yol açmakta ve bu patofizyolojik sürecin YBMD sıklığını ve progresyonunu arttırdığı düşünülmektedir[65-67].

2.3.2.3 Antioksidan, Vitamin ve Minarel Desteği

Antioksidan vitaminlerden olan C ve E vitamini ve antioksidan enzimlerin ko-faktörü olarak görev yapan çinkonun, diyet ile alınmasının YBMD progresyonunu engelleyebileceği ön görülmektedir[68, 69]. Antioksidanlar, fotoreseptörlerin dış segmentlerinde meydana gelen fotokimyasal olaylar sırasında açığa çıkan serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir edilmesine yardımcı olurlar[70, 71]. Serum karotenoid seviyesinin (lutein ve zeaksantin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı saptanmıştır[72, 73]. Kandaki A vitamini miktarının artması ile RPE'deki lipofuskinin arttığı, E vitamini seviyesinin artması ile de azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir[74]. AREDS çalışması Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 1992 yılında planlanmış ve çalışmanın sonuçları 2001 yılında AREDS rapor 8 de açıklanmıştır.

Bireyler sadece fundus fotoğraflarıyla takip edilmiş, olgu grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında olgu grubunda progresyonun daha yavaş olduğu saptanmıştır[75]. AREDS-2 çalışması 2001 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü desteği ile planlanmış sonuçlar 2012 yılında AREDS-2 rapor 1 de açıklanmıştır. (AREDS-2 programlanıp uygulamaya konulduktan sonra, daha önce yayınlanmış olan AREDS çalışmaları AREDS 1 olarak tanımlanmıştır). AREDS formülasyonunu geliştirmek için planlanmıştır. Lutein/zeaksantin ve yağ asitleri eklenip formülasyondan beta karoten çıkarılmıştır. Plasebo gruba göre kıyaslanınca YBMD progresyonunu azalttığı gösterilmiştir[76].

Tablo 2: AREDS-1 Ve 2 İçerikleri

AREDS -1	AREDS-2
Vitamin A 28,640 IU	
Vitamin C 500 Mg	Vitamin C 500 Mg
Vitamin E 400 IU	Vitamin E 400 IU
Çinko 80 Mg	Çinko 80 Mg
Bakır 2 Mg	Bakır 2 Mg
	Lutein 10 Mg
	Zeaksantin 2 Mg
	Eikazopentaenoik asit 650 Mg
	Dokozahekzaenoik asit 350 Mg

2.3.2.4 Alkol

Alkol kullanımının YBMD sıklığını artırdığına ve arttırmadığına dair birçok çalışma mevcuttur[77-79]. Mevcut bilgilerin alkol kullanımı ile YBMD arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı düşünülmektedir[80].

2.3.2.5 Obezite Ve Fiziksel Aktivite

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak, YBMD riskini arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur[81].

Obezitenin; artmış oksidatif stres, lipoprotein profilinde değişimler, artmış inflamasyon ve lipoproteinler aracılığı ile makulaya gelen lutein ve zeaksantin miktarını azaltması gibi patolojik değişikliklerin etkisiyle YBMD riskini arttırdığı düşünülmektedir[82, 83].

Fiziksel aktivitenin bu profilin tersine YBMD riskini azalttığı düşünülmektedir[84].

2.3.2.6 İlaçlar

Antiasitler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun, 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Wilson HL ve ark. yapmış olduğu çalışmada statinlerin ve aspirinin YBMD hasta grubu içerisinde KNVM oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir. Statinlerin bu etkilerinin, kandaki lipid seviyelerini düzenleyici etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar etkilerine ve antioksidan özelliklerine bağlı olduğu öne sürülmüştür[85].

2.3.2.7 Güneş Işığı

Güneş ışığına maruziyetin YBMD riskini arttırdığını belirten birçok çalışma mevcuttur. Güneş ışığına maruziyetin arttığı yaz aylarında YBMD riskinin arttığı belirtilmektedir. Beaver Dam çalışmasının 5 ve 10 yıllık sonuçlarında bu pozitif korelasyon desteklenmiştir[86].

2.3.2.8 Sistemik Hastalıklar

Druzen birikimi ile aterosklerozis gelişimi arasındaki benzer fizyopatolojik süreçten dolayı klasik kardiyovasküler risk faktörleri aynı zamanda YBMD risk faktörleri olarak kabul edilmektedir[87].

Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir[88]

Dislipideminin YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler arasında olduğu kabul edilmektedir[2].

Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur[89].

Hiperhomosistinemi de trombozise yatkınlık yaratarak, koriokapillarisin damar duvarlarında kalınlaşma oluşturarak, koroidde ekstrasellüler matriks artışı yaparak; koroidal kan akımında azalmaya yatkınlık yaratır. Bu patolojinin oluşturduğu iskemi sebebiyle özellikle yaş tip YBMD gelişim riskinin arttığı düşünülmektedir[90].

2.4 YBMD FİZYOPATOLOJİSİ

Özellikle non-invaziv tanı yöntemlerinin artması ve bu cihazlardaki yüksek çözünürlüğün de katkısıyla YBMD' li olgularda morfolojik düzeyde olan değişimler daha kolay görülebilir hale gelmiştir. Dokudaki değişimler, bu yöntemler ile fark edilebilir hale geldiğinden, YBMD fizyopatolojisine yönelik çalışmalar günümüzde giderek merak uyandırır duruma gelmiştir.

YBMD patogenezinde altta yatan mekanizmalar genellikle; yaşlanma, oksidatif stres, iskemi, inflamasyon ve anjiogenez başlıkları altında toplanabilmektedir.

2.4.1.Yaşlanma

a) RPE Hücreleri: RPE hücrelerinin görevleri;

- Fotoreseptör hücrelerin dış segmentinin yapısal olarak desteklenmesi
- Fotoreseptör hücrelerin metabolik ihtiyaçlarının sağlanması ve metabolik artıklarının ortamdan uzaklaştırılması
- Fotoreseptör dış segmentinin fagosite edilmesi
- Görme siklusunda yer alan vitamin A nın döngüsünün sağlanması
- Dış kan-retina bariyerinin sağlanması
- Lokal immun cevabın düzenlenmesi

-Retinanın yapısal bütünlüğü için sitokin ve büyüme faktörü salgılanması

gibi görevleri bulunmaktadır[91].

Yaşla beraber RPE hücreleri sayı olarak azalır, kendi doğal hekzagonal morfolojilerini ve hücre içinde bulunan melanozomlarını kaybederler[92, 93]. Melanin kaybı fotooksidatif hasarı artırır[54]. Hücrelerin sindirme kapasitesi bu oksidatif strese bağlı olarak azalır ve sindirilemeyen intrasellüler artıklar lipofuksin ve melanolipofuksin olarak lineer granüller şeklinde RPE bazal yüzeyinin altında birikmeye başlar. Perokside lipidlerden oluşmuş hücre içi yıkım ürünü olan sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla birikmeye başlar ve PRE hücrelerinin normal fonksiyonlarını engeller[91]. Hücrenin patolojik bir sürece geçmesine sebep olarak, RPE' nin fagositoz yeteneğini bozulmasına yol açar ve RPE, fotoreseptör hücrelerinin de apoptozisine neden olur[94]. Hücre içinde biriken bu artıklar, ilk dekada RPE hücrelerinin sitoplazmasının %1'ini işgal ederken; 80 yaşında yaklaşık %19'unu işgal etmektedir[93]. Böylece yaşlanma süreci ile birlikte fonksiyonel sitoplazma alanı azalır ve RPE hücre fonksiyonlarında kayıplar meydana gelir. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara neden olmakta ve lizozomal enzimatik faaliyetin azalmasına yol açmaktadır[95, 96]. Lipofuksinin toksisitesi ve oluşan reaktif oksijen radikalleri apoptozisi indükleyerek RPE kaybına neden olurlar[97]. Koriokapillaris fizyolojisinde ve dış-kan retina bariyerinin devamlılığı için oldukça önem taşıyan RPE hücrelerinin kaybını; fotoreseptör kaybı ve koriokapillaris atrofi süreçleri izler[98].

b) Bruch Membrani: RPE hücresi ile koriokapillaris arasında bulunan Bruch membranı histolojik olarak 5 tabakadan meydana gelmektedir. Bunlar içeriden dışarıya doğru sırasıyla;

-RPE bazal membranı tabakası

- iç kollajen tabaka

-elastik tabaka

-dış kollajen tabaka

-koriokapillarisin bazal membranı tabakasıdır[99].

Bruch membranı kalınlığı, yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 µm'den, 10.dekadda 4,7 µm'ye ulaşır[100]. Bu yapı temel haliyle yalnızca genç insanlarda izlenmekte ve yaş ilerledikçe de birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile bu temel görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtisi bazal lineer depozit adı verilen veziküler, granüler ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Birçok araştırmacı bu depozitlerin, RPE hücresi kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segmentinden dökülen hücresel materyallerinin RPE hücresi tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir[101].

Bruch membranı ekstrasellüler matriksten meydana geldiği için kendini sürekli olarak yeniler. Bu yenileme sürecinde Matriks metalloproteinazlar ve bunların doku inhibitörleri aracılık ederler. Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve 9 birikir[102, 103]. Koriokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalmanın da katkısıyla, Bruch membranındaki atıkların temizlenme kapasitesi azalır.

Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında, tip 1 kollajen miktarı artar[104]. Kollajen proteinleri arasındaki çapraz bağlanmalar artar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış meydana gelir. İleri glikozilasyon ürünleri birikerek bu ekstrasellüler makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Makula altı Bruch membranında, diğer retinal alanlara göre, kollajen dışı proteinler de daha fazla artar, bu durum fotoreseptör yoğunluğunun makulada daha fazla olması ile ilişkilendirilmektedir[105].

Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının sıvı ve mineral geçirgenliği azalır[106, 107]. Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Yaşlanma ve bazal laminar depozit birikimi ile birlikte Bruch membranındaki kalınlık artışı, Bruch membranının fibröz tabakalarındaki kollajen ve elastik liflerde sayıca artış, dizilimlerinde bozulmalar, lipid içeriğinde artış, su permeabilitesi ve oksijen diffüzyonunun azalmasıyla; besin desteği sağlama ve artık madde uzaklaştırılmada bozulmaya sebep olur. Bruch membranının ekstrasellüler matriksinde ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen dalgalanmalar RPE ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır[108, 109].

c) Koriokapillaris: Koroidin en iç tabakasında yer alan ve yaklaşık olarak dış 1/3 retinanın diffüzyon ile beslenmesini sağlayan koriokapillaris tabakası kuru ve özellikle de yaş tip YBMD patogenezinde önemli yer tutmaktadır.

Yaş ile birlikte koroid dokusunun kalınlığı azalmaktadır. Yaşamın ilk dekadına kıyasla 10. dekada koriokapillaris %45 oranında azalmaktadır. Ramrattan RS ve ark, koroidin doğumda 200µm'dan, 90 yaşında 80µm'a inceldiğini göstermişlerdir[100]. Senil tigroid fundus görünümüne sebep olan büyük koroidal damarların belirgin görülmesi RPE hücre atrofisine bağlansa da bunda koroidal atrofinin rolü de vardır[110].

Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koriokapillaris tabakası, lobüler bir yapıdadır ve sinuzoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır[111]. YBMD de ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra makula bölgesindeki koriokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım fonksiyonel ve hemodinamik değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir[112, 113].

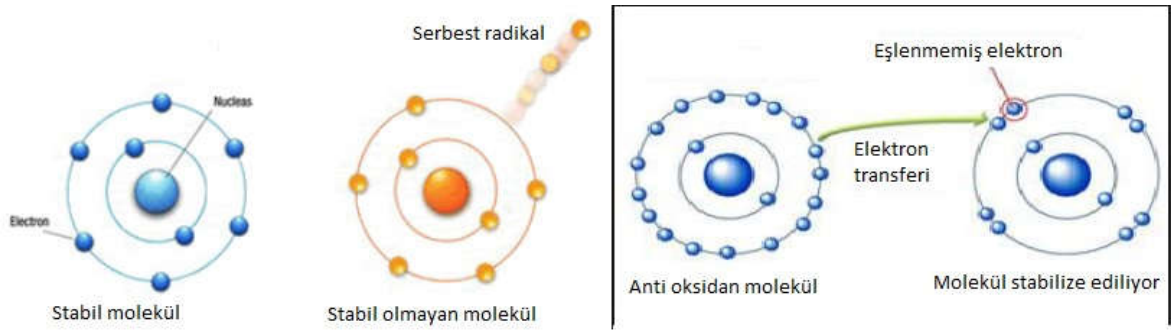
Santral makula bölgesinde, RPE hücrelerinin üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası; metabolik olarak RPE hücrelerine ve koriokapillarisine bağımlıdır. PRE hücreleri tarafından salınan ve bruch membranını geçerek koriokapiller damarlara ulaşan, büyüme faktörleri ile koriokapiller tabaka modüle edilmektedir. Yaşla birlikte RPE hücresi atrofisinden dolayı salınımı ve bruch membranı değişikliklerinden dolayı transportu azalan büyüme faktörleri nedeniyle, koriokapillarisde önce endotel hücre fenestrasyonu kaybı olmakta ve sonrasında koriokapiller atrofisi gelişmektedir[114].

Fotoreseptör-RPE ve Bruch membranı kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koriokapillaris gerekmektedir. Çünkü koriokapillarisin esas fonksiyonlarından biri, bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri taşımanın yanısıra; bu bölgede fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır. Bütün bu bulgular koriokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve bu tabakalardan birinde olan değişikliklerin diğerini direkt olarak etkilediği görüşünü ön plana çıkarmaktadır[112].

2.4.2. Oksidatif Stres

RPE gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hücrelerin, bu metabolik ihtiyaçlarına uygun olarak; fazla oksijen tüketip, fazla enerji üretmeleri gerekmektedir. Artmış oksidatif reaksiyonlar sırasında hücrelerin kendileri için toksik olan oksijen radikalleri meydana

gelmektedir. Oluşan serbest radikallerin toksik etkiye yol açmadan ortamdan uzaklaştırılmaları için antioksidan mekanizmalar mevcuttur[115].



Şekil 2: Serbest Radikal Ve Anti Oksidan Molekül

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutatyon, vitamin C ve E düzeyleri azalır, lipid peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer, hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir[116, 117].

Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın ışığa maruz kalması, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı gibi faktörler lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur. Lipid peroksidasyonu metabolik aktivitenin en fazla olduğu, santral maküla bölgesinde en yüksek miktarda gerçekleşmektedir[118, 119]. Serbest radikallerinde etkisiyle RPE hücre membranında lipid peroksidasyonu gerçekleşir, hücre membranında blebler oluşur ve oluşan bu artık ürünler RPE altında bazal laminar depozit benzeri depozitler halinde birikirler[120].

2.4.3. İskemi

YBMD ile ilişkisi kesin kanıtlanmış değiştirilebilir en önemli risk faktörü olan sigara kullanımı patofizyolojik olarak; koroidal damarlarda vazokonstüriksiyon, endotel hücre disfonksiyonu, trombosit agregasyonu ve kanın akış hızını azaltarak koroidal iskemiye katkı sağlamaktadır.

İlerleyen yaşla birlikte, RPE'ye kan akışını sağlayan koroidal kan damarlarının çapında ve sayısındaki azalmanın da eklenmesiyle koroidal iskemi artmaktadır. Yaşla birlikte

ve yukarıda belirtilen YBMD patogenezindeki diğer süreçlerinde katkısıyla görülen; Bruch membranının geçirgenliğinin azalması, koriokapillaris ve PRE arasındaki madde alışverişini bozmaktadır. Bu patofizyolojik süreçlerin sonucunda koroidal iskemi ve doku beslenmesini koroidden sağlayan retinanın yaklaşık dış 1/3 kısmında bulunan PRE ve fotoreseptör hücrelerinde iskemi ve atrofi görülmektedir[121-124].

2.4.4. İnflamasyon

YBDM patogenezinine yönelik güncel çalışmalarda, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler önemli yer kaplamaktadır. Hastalığın tüm tiplerinde, inflamatuvar sürecin yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda YBMD' nin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Kompleman sisteminin aktivasyonu, lipofuscin aracılı foto-oksidatif hasar gibi etkiler sonucunda inflamazom aktivasyonu, PRE hücreleri için inflamatuvar bir süreci baslatmaktadır. İnflamatuvar süreç ile birlikte meydana gelen moleküler mekanizma ile lipofuscin birikimi, foto-oksidatif hasar, kompleman aktivasyonu ve RPE dejenerasyonu gibi patolojik süreçler ile YBMD arasında fizyopatolojik bir bağlantı sağlanmış olunur[125].

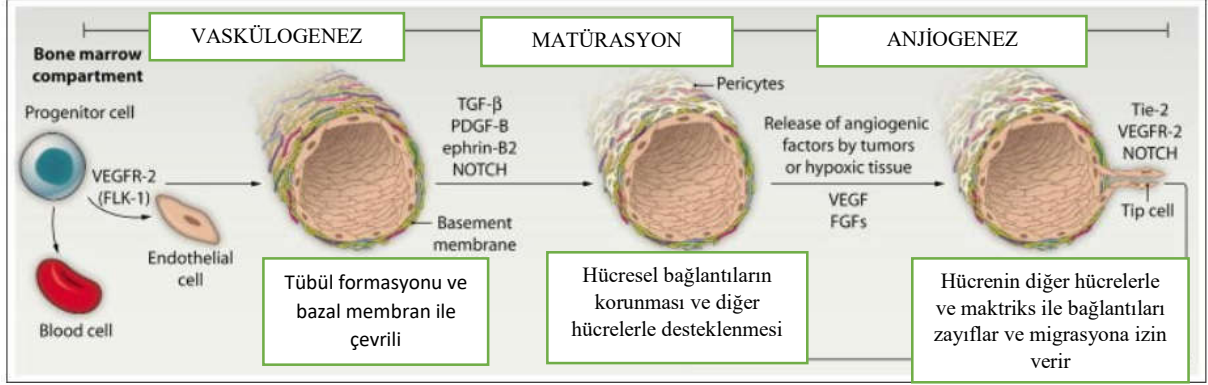
Özellikle yaş tip YBMD' li olgularda görülen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, Penfold PL ve ark yapmış olduğu bir çalışma ile YBMD sürecinde gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir[126]. İnflamasyon sonucu gelişen hipoksi ve iskemiye bağlı anjiogenezis uyarılmakta ve bu da koroidal neovaskülarizasyon gelişimi ile sonuçlanmaktadır[47].

2.4.5. Anjiogenezis

Embriyogenez sırasında, anjiyoblastlar gelişmekte olan embriyonun çeşitli bölgelerine göç eder ve lokal faktörlere (büyüme faktörü, farklılaşma faktörü vb.) yanıt olarak endotel hücrelerine farklılaşırlar; endotel hücreler daha sonra bir vasküler pleksus oluşturduğu bu süreç vaskülogenezis olarak adlandırılmaktadır.

Kan damarı oluşumunun bir başka mekanizması mevcut kan damardan yeni damar tomurcuklanmasıdır, bu süreç anjiogenezis olarak tanımlanmaktadır. Anjiyogenez, hipoksik veya tümörogenik dokulardan salınan anjiogenik faktörler olan vasküler endotelyal büyüme

faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve anjiyopietin-2 (ANG-2) gibi sitokinlerin etkisi ve endotelin aktivasyonu ile başlayan ardışık, çok adımlı bir süreçtir.(şekil 2)[127]



Şekil 3: Vaskülogenezis ve Anjiogenezis

Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların yeniden vaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir[128]. Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter/ven tıkanıklıkları ve YBMD anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir. Retinal ve koroidal anjiogenez, görme kaybının önemli nedenleri arasındadır. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, oküler histoplazmosis, dejeneratif miyopi ve travmaya bağlı olabilir[129-132].

Anjiogenezisi aktive eden ve inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu neovasküler yapılar oluşur. Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks ve hücreler arasındaki etkileşimleriyle kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenetik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir[131]. Anjiogenezisi uyaran en önemli faktör VEGF iken; anjiogenezisi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktördür (PEDF)[133].

RPE hücresi, madde ve besin alış-verişini koroidden difüzyon yolu ile sağlamaktadırlar. Koriokapillerise ulaşan besin maddesi: difüzyon yolu ile bruch membranı geçmekte ve oradan da RPE hücresine ulaşmaktadır. Bu geçiş yolunda oluşan birikimler(YBMD de druzen) kümülatif etkiler sonucunda, RPE hücresine difüze olacak maddenin bu geçişini engelleyip, RPE hücresinde hipoksik bir stres ortamı oluşmasına yol açmaktadır. Druzenin üzerindeki RPE'de iskemi görülmesi, VEGF salınımını tetiklemekte ve neovasküler bir sürecin başlatılmasına neden olmaktadır[123]. RPE'den, VEGF sekresyonu polarize bir sekresyondur, normoksik koşullarda bazal sekresyon apikal sekresyondan; 2-7 kat daha fazladır. Hipoksik koşullarda aradaki bu fark daha da artmakta ve neovaskülarizasyon çoğunlukla koroidal neovaskülarizasyon şeklinde görülmektedir[134, 135]. Koroidal damarlardan köken alan yeni oluşmuş damarlar ve bu damarlara eşlik eden hemorajik madde ve sıvı, Bruch membranını geçerek, retinal pigment epiteli altındaki boşluğa ve/veya subretinal boşluğa girerek retina yüzeyinde düzensiz elevasyonlara sebep olur. Yatay olarak RPE ve Bruch membranı arasında gelişen yeni damarlar, organize olarak koroidin besleyici damarları ile birleşirler. Yeni damarlarda endotelin bariyer fonksiyonu gelişmediğinden, retina içi tabakalara sıvı, protein, lipid sızdırırlar ve neovasküler damarlar olduklarından kanamaya eğilimlidirler[136].

2.5. YBMD SINIFLAMASI

YBMD' nin kuru (atrofik, non-neovasküler) ve yaş (eksudatif, neovasküler) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Kuru tip, YBMD' li olguların %90'ını oluşturmaktadır. Hastalığın ana klinik bulgusu RPE' de metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak gelişen druzen ve RPE atrofisidir. YBMD' ye bağlı ileri görme kayıplarının %10-20'sinden atrofik tip sorumludur. Yaş tip, YBMD' nin %10'unu oluşturmasına karşın, legal körlüklerin %80-90' ından sorumludur. Koroidden kaynaklanan yeni damarların Bruch membranını geçerek, subretinal aralığa doğru ilerleyip, bu bölgede fibrovasküler kompleks oluşturmasıyla karakterizedir[137, 138].

2.5.1. KURU TİP YBMD

RPE değişikliği, druzen, RPE'nin coğrafik atrofisi ve fokal hiper-hipo pigmentasyonu kuru tip YBMD' nin karakteristik klinik bulgularıdır. Atrofik (kuru) tip YBMD, YBMD' li olguların %90'ından sorumlu iken; olguların sadece %10'unda ağır görme kaybı oluşturur.

Görme kaybının yıllar içinde yavaş bir ilerleme gösterdiği kuru tip, yaş tipe dönüştüğünde, olgularda ani görme azalması gelişebilmektedir[139].

2.5.1.1. RPE Değişiklikleri

YBMD' de RPE hücrelerinde azalma, atrofi, hacim kaybı, fokal hiper-hipo pigmentasyon gelişebilir. Fokal RPE hiperpigmentasyonu; kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur. Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların, diğer gözlerinde yumuşak druzen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında; 5 yıllık KNVM gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur[140].

2.5.1.2. Druzen

YBMD'nin erken klinik bulgusu olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükteki birikintiler olarak tanımlanır. Bu birikintiler sıklıkla Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE bazal membranı arasında (bazal laminar druzen) ya da RPE ile RPE bazal membranı arasında (bazal lineer druzen) yerleşen hücre dışı materyalden oluşur[141].

Druzen boyut ve fundoskopik mauyenedeki görünümüne göre sınıflandırılabilir:

Boyuta Göre :

1- Küçük druzen: <63 mikron, (optik sinir kenarını çaprazlayan retinal venin ortalama yarıçapı)[142]

2- Orta druzen: 63- 125 mikron,

3- Büyük druzen: >125 mikron.

Klinik Görünümüne Göre:

Sert Druzen: En sık görülen druzen tipidir. Çapı 63 mikrondan küçük, fundoskopik muayenede; sınırları belirgin, sarı-gri renkte görülür. Bruch membranının iç yüzeyinde periodik asit-schiff (PAS) + pozitif hyalin materyal ve RPE' deki lipid birikimlerinden oluşur. Fundus florosein anjiyografide (FFA) sert druzenin hiperfloresansı erken ve parlak olarak görülür. İndosiyanin yeşil anjiyografide (İSYA) keskin sınırlara sahip hiperfloresan noktalar

şeklinde görülür[143]. Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimi için risk oluşturmadıkları kabul edilmektedir[51].

Yumuşak Druzen: Yumuşak druzen 43-54 yaş arasında %1,9; 75 yaş üzerinde ise %24 oranında görüldüğü bildirilmiştir[144]. Çapı 63 mikrondan büyük, sarı, sınırları belirsiz farklı büyüklük ve şekilde olabilen, amorf yapıda bazal lineer birikimlerdir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. FFA' da zayıf gecikmiş hiperfloresan, İSYA' da ise tüm fazlarda hipofloresan özellik gösterirler. Konfluent ve büyük yumuşak druzende KNV gelişme riski oldukça fazladır. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir. Makular fotokoagülasyon çalışma (MPS) grubunun, diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif çalışmasında; bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı, büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir[140, 145, 146].

Retiküler Psödodruzen: Retiküler psödodruzen, düşük koroidal perfüzyona bağlı geliştiği düşünülen, histopatolojik olarak subretinal aralıkta bulunan, yerleşim olarak makulanın en çok üst temporal arkı boyunca görülen, sarımtırak, sınırları belirsiz, oval görünümlü, 125-250 mikron büyüklüğündeki lezyonlardır. Başlangıçta ayrı ayrı duran bu noktalar daha sonra dallar oluşturacak şekilde birleşir ve sınırları belirsiz bir form halini alır. FFA'da genellikle görülmezken, İSYA' da erken fazda büyük koroid damarlarının keskinliği kaybolmakta, geç fazda ise hipofloresans noktalardan oluşan bir görünüm ortaya çıkarmaktadır. Kırk yaş üstü prevalansı %0.7 olarak bulunmuştur. Retiküler psödodruzen ile coğrafik atrofi, tip2 ve tip 3 KNV arasında güçlü bir ilişki olduğu vardır[147, 148].

Refraktil Druzen: Refraktil druzen: druzenden retina pigment atrofisi evresine ilerleyen sürecin bir evresi gibi görünmekte ve böylece coğrafi atrofi gelişimine katkıda bulunmaktadır. FOF ta hipofloresans, OKT de hiperreflektif nokta şeklinde görünürler. Renkli fundus fotoğrafisinde druzeni çevreleyen bir depigmentasyon alanı olarak görülür. Kalsiyum içeren küreler parlayan görünümü açıklar. [149].

Druzenin gerilemesiyle, incelmış RPE veya fokal coğrafik atrofi alanları ortaya çıkar. Coğrafik atrofiden önce görülebilen formu 'noncoğrafik atrofi' olarak tanımlanır ve pigment birikintileri, hiperpigmentasyon ve üzerindeki nörosensoryal retina da incelmeye ile karakterizedir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı erişkinlerde %8-10 düzeyindedir. MPS grubunda fotokoagülasyon uygulanan KNV' li gözlerde diğer gözde noncoğrafik atrofi olduğunda neovaskülarizasyondaki nüks oranı daha yüksek bulunmuştur[145, 150].

2.5.1.3. Noncoğrafik Atrofi: Keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir. Başlangıçta fovea dışında belirip zamanla foveayı da etkileyebilir. RPE ve fotoreseptör kaybı ile birlikte koriokapillaris vasküler yetmezlik söz konusudur. Zamanla atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale geçer. FFA'da erken dönemde pencere defektine uyacak şekilde lekeli hiperfloresans özellik gösterirken, geç dönemde hiperfloresans giderek azalır.

2.5.1.4. Coğrafik Atrofi: Kuru tip YBMD' nin son evresidir. RPE' de geniş atrofi alanlarına sensoriyal retina ve koriokapillarisin atrofisi de eklenebilir. "Wisconsin age related maculopathy grading system" çalışmasında atrofi alanı en az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, sınırları belirgin yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da RPE' nin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. AREDS-1 çalışmasında da bu tanımlama dikkate alınmıştır. CAPT çalışmasında minimum atrofi çapı 250 µm olarak kabul edilmiştir. AREDS-2 çalışmasında minimum atrofi çapı 433 µm olarak kabul edilmiştir. Günümüzde tanımlama ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur fakat ; genelde 175 µm çapından büyük atrofi alanları bu tanımlama için kullanılmaktadır[150].

Atrofi genellikle, fovea çevresinden başlar ve at nalı şeklinde ilerler. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir[151]. Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde legal körlüğe yol açmakta ve bilateral olmaya meyil göstermektedir[152, 153]. FFA' da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperfloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans izlenir[154]. Son yıllarda FOF ile atrofi bölgesinin kenar zonlarında farklı paternler tanımlanmıştır. Coğrafik atrofünün ilerleme hızının bu atrofi paternleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Atrofi etrafında band ve diffüz patern gösteren olan gözlerde yıllık atrofi ilerleme hızı diğer tiplerden daha yüksek bulunmuştur[155, 156].

2.5.2. YAŞ TİP YBMD

YBMD' nin bu formu, tüm YBMD' li olguların %10 unu oluşturmaktadır. YBMD' ye bağlı legal körlüklerin çoğunluğunu bu gruptaki olgular oluşturmaktadır. Yaş tip YBMD' de; patogenezi kısmında anlatıldığı gibi gelişen birçok fizyopatolojik olay sonucunda yeni damar oluşumu ile karakterizedir[40].

Aktif yaş tip YBMD' de ana klinik bulgular: subretinal sıvı, subretinal kanama, sub-RPE sıvı, sub-RPE kanama, RPE değişiklikleri ve sert eksudalardır.

Kronik yaş tip YBMD ise aktif eksudasyona ait bulgular varlığında ya da yokluğunda, subretinal fibrozis ile belirlenir. Bu özellikler klinik olarak şu bulguların birisi veya birkaçının birlikteliği şeklinde görülür; seröz veya hemorajik pigment epitel dekolmanı (PED), gri subretinal membran, subretinal sıvı, RPE alterasyon sahası, subretinal hemoraji, sert eksudalar. Yaş tip YBMD' nun geç bulgusu diskiform skardır[157].

2.5.2.1. Pigment Epitel Dekolmanı (PED)

RPE' nin, altındaki Bruch membranından, eleve olması olarak da tanımlanır. PED, pigment epiteli altındaki materyalin özelliğine göre hemorajik, seröz, druzenoid ve fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir.

Seröz PED: Oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval ya da fasulye tanesi şeklinde düzgün konveks yüzeyli olarak görülür. FFA' da uniform bir hiperfloresans mevcuttur ve sınırları belirgindir. PED' de girintinin varlığı veya dekolman içine floresein doluşunun yavaş olması gizli KNV' a işaret eder. Bazı seröz PED' ler KNV içermez ve bunlar kendiliğinden rezorbe olarak jeografik atrofi alanları oluştururlar[158]. Seröz PED' de de KNV gelişimi izlenebilir. Elman ve ark. yaptıkları bir çalışmada seröz PED'lerin % 32'sinin ortalama 19.6 ay içerisinde KNV geliştirdiğini saptamışlardır[159]. PED ile birlikte KNV mevcut ise, gizli KNV sıklıkla subretinal sıvı, hemoraji ve sert eksudalar ile birliktelik gösterir.

Druzenoid PED: FFA' da hafif bir floresans verir. Lekeli bir görünümü yoktur ve geç fazda floresansı artmaz. Üzerindeki retiküler pigment birikintileri, hipofloresan dallar şeklindedir. İndosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA), PED' deki gizli KNV' yi ortaya çıkarabilir. İSYA' da dekolman hipofloresandır. Druzenoid PED' de KNV oluşumu yoktur, ancak fibrovasküler PED sıklıkla gizli KNV ile birliktelik gösterir.

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

Fibrovasküler PED: FFA' daki floresans hafiftir, orta fazda lekeli bir floresans mevcuttur, geç fazda subretinal alanda boyanma veya sızıntı izlenir. Okkült KNV' nin bir alt grubu olarak tanımlanır.

RPE yırtığı: PED varlığında spontan veya tedaviye sekonder gelişebilir. Fundus muayenesinde koroidal damarların belirgin görüldüğü rüptür alanı izlenebilir. FOF' ta yırtık kenarı hiperfloresans yırtık sonucu ayrılmış, RPE hücrelerine uyan alanda, lipofuscin floroforu olmadığından hipofloresans görünür. Hiper-hipo floresans sınırı belirgin olarak izlenir[160].

2.5.2.2. Koroid Neovaskülarizasyonu (KNV)

MPS çalışma grubu KNV' nin farklı tiplerini tanımlamıştır. KNV' nin klasik klinik tanımı kirli gri renkli bir membrandır. Buna subretinal sıvı eşlik eder, hemoraji veya lipid mevcut olabilir. FFA, KNV tanısı konulabilmesi için mutlaka yapılması gerekir. MPS klasik KNV' yi anjiogramın erken fazından itibaren düzgün sınırlı, çevresinde koyu sınır olan, parlak floresans veren lezyon olarak belirlemiştir. Dantel şeklinde boyanma paterni, besleyici damar, retina lezyon anastomozu izlenebilir. Sızıntıda giderek artma ile sınırlarda bulanıklaşma görülür. KNV içindeki fibröz dokunun boyanması ile geç dönemde hiperfloresans izlenir. Geç evrelerde boya retina altı aralıkta veya kistoid maküla ödemi mevcudiyetinde kistik boşluklarda göllenebilir. MPS grubu KNV' yi, FFA' daki görünümüne göre klasik ve gizli KNV olmak üzere iki ana başlık altında tanımlamıştır[161].

A) Klasik KNV: Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, angiogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen parlak hiperfloresans veren ve giderek florosein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subretinal alanı sızıntı ile dolduran membranlardır. YBMD' lerin yaklaşık %10 si yaş tiptedir ve bunların yaklaşık %10'u klasik KNV özellikleri gösterir.

Klasik KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezi ile olan mesafesine bağlı olarak 3 gruba ayrılırlar.

1-Subfoveal KNV: FAZ merkezini tutan KNV' ler

2-Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olan KNV' ler

3-Jukstafoveal KNV: FAZ merkezine 200 mikrondan daha yakın olup, merkezi tutmamış olan KNV' ler olarak sınıflandırılırlar.

Fotodinamik tedavinin gündeme girmesi ile klasik membranlar komponentinin yüzdesine göre;

1- Ağırlıklı klasik: klasik membran lezyonun % 50 ve daha fazlasını oluşturuyor ise ağırlıklı klasik olarak

2- Minimal klasik: klasik membran lezyonun % 50'sinden azı ise minimal klasik olarak

3- Saf okült: lezyonda klasik membran komponent miktarı % 0 ise saf okült olarak sınıflandırılmaya başlandı.

B) Gizli (Okült) KNV: Klasik KNV dışı tüm görünümleri kapsayan retina pigment epiteli altı lezyonlarıdır. FFA' da florosein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal floresansın görülmesini engelleyen miktarda kanama, hiperplastik pigment, RPE' nin seröz dekolmanları olması ve fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda floresansının blokajına bağlı olarak, KNV sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkabilmektedir[162, 163].

FFA'daki görüntüsüne göre 2 tip gizli KNV paterni mevcuttur[164].

1- Pigment epiteli dekolmanı (fibrovasküler) : PED' ler kısmında anlatılmıştır.

2- Kaynağı belirsiz geç kaçaklardır

Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak: FFA' nın erken fazlarında kaynağı belirlenemeyen, zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir[165].

2.5.2.3. Diskiform Skar

Eksudatif YBMD' de, özellikle hemorajik formunda, fibrovasküler membranın son dönemde skar formasyonuna dönüşümü ile diskiform skar oluşur. Fundoskopik muayenede; donuk, beyaz fibröz doku olarak görülür ve bu doku KNV ile birliktelik gösterebilir ya da zamanla KNV' nin yerini alabilir. FOF' ta skar etrafında RPE tarafından oluşturulan, artmış irregüler pigmentasyona bağlı artmış otofloresans görünümü olabilmektedir[166]. FFA' da eğer aktif KNV varsa skar dokusu ile birliktelik gösteren sızıntı ya da fibröz dokunun boyanması izlenir. Lezyonun kenarlarının keskin sınırlı oluşu ve geç FFA fazlarında keskin, sınırlı, diffüz boyanma tipiktir[167]. Diskiform skarın üzerinde retina atrofik ve dezorganize olarak izlenir.

2.6. YBMD TANI VE TAKİBİNDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

YBMD kronik seyirli ve progresif bir hastalık olduğundan; olguların, bulguları kayıt altına alınır ve hastaların takiplerinde bu kayıt altına alınmış veriler karşılaştırılarak, olguların progresyon analizleri yapılır, tedavi yanıtları ve takipleri değerlendirilir. YBMD' li olguların tanısında renkli fundus fotoğrafisi ile hastalığın tipi, varsa lezyonun yerleşimi ve lezyona ait klinik özellikler hakkında fikir sahibi olunabilir. Fundus otofloresans ile hastalığın patogenezinde önemli yer tutan RPE hücresi hakkında fikir sahibi olunabilir, tekrarlayan çekimler ile progresyon analizi ve bazı makülopatiler ile ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Fundus florosein anjiyografisi ile anormal vasküler yapılar hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. KNV tipi ve yerleşimi hakkında fikir verebilmektedir. İndosiyenin yeşili anjiyografisi (İSYA) ile fundus florosein anjiyografi ile tam olarak değerlendirilemeyen koroidal vasküler yapılar değerlendirilir. YBMD' li olgularda gelişen neovasküler yapılar genellikle koroidden kaynaklandığı için KNV' lerin yerleşimi ve tipini tanımda, KNV' lerin tedavi ve takibinde bu tetkikten yararlanılmaktadır. Son yıllarda, özellikle OKT teknolojisinin gelişmesi ile birlikte hastalarda non-invaziv olarak vasküler yapıların değerlendirilmesinde OKT-anjio

tetkiki kullanılmaktadır. Tetkik anjiografi olduğundan, özellikle vasküler yapıların tanımlanmasında ve hastaların tedavi takibinde yararlanılmaktadır.

2.6.1. Optik Koherens Tomografi (OKT) Ve Optik Koherens Tomografi Anjiografi(OKT-A)

OKT, dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü bir metoddur. İnvaziv ve kontakt olmayan bir teknik olan OKT ile nicel ölçümler yapılabilir. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan kızılötesine yakın dalga boyunda ışık (~830 nm) kullanılır. Aslında B mod ultrasonografi analogudur. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçülür[168].

Görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir; parlak renkler (kırmızı-beyaz) yüksek optik yansıtıcılığı, sarı yeşil orta yansıtıcılığı, koyu renkler (mavi-siyah) göreceli olarak yansıtıcılığı minimal olan ya da olmayan alanları gösterir. Normal bir gözden alınan OKT kesitlerinde: vitreus hiporeflektif olarak görülür. Sinir lifi tabakası, tüm nöral retina tabakaları arasında en yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Fovea bölgesi, tomogramda; retinal incelme olarak görülür ve fotoreseptörlerin arasındaki retina katlarının yana doğru kaydığı saptanır. Yüksek yansıtıcılı kırmızı tabaka tomogramda retinanın arka sınırını belirtmektedir. Burası RPE ve koriokapillere uymaktadır. RPE ve koriokapillere geçtikten sonra işaret zayıfladığı için zayıf bir saçılma derin koroid ve skleradan geri döner. Düşük yansıtıcılığı belirten siyah tabaka koriokapillaris tabakasının hemen önünde görülmektedir ve burası retinal fotoreseptörlerin dış segmentlerine uyar. Bu tabakanın önündeki retinanın orta tabakaları orta derecede geri saçıcılık gösterir. Retinanın kan damarları tomogramda RPE ve koriokapillere kaynaktan yansımaların gölgelenmesi ve damarların artmış geri saçılımları ile belirlenir.

OKT teknolojisi aksiyel çözünürlüğü 10-15 mikron olan time domain olarak başlamıştır, günümüzde artık aksiyel çözünürlüğü 5-7 mikron olan spectral domain teknolojisine sahip cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde koroidal yapıların incelenmesi için Enhanced Depth Imaging(EDI-OKT) tekniği kullanılmaktadır. Bu teknik ile sıklıkla koroid kalınlığı tespit edilmektedir.En güncel OKT teknolojisi Swept Source OKT 1050 nm dalga boyuna sahiptir, saniyede 100 000 tarama hızı ile kısa sürede bir çok dokuyu taramaktadır. Rezolüsyon 2,6 mikrona kadar indirilmiştir. Dalga boyunun artırılması daha derin dokulara

penetrasyonuna imkan sunar, koroidal yapıların daha iyi değerlendirilmesini sağlar ve korioklinal sınırlar klasik OKT tekniklerine göre daha net belirlenebilir[169].

OKT ile retinanın kalınlığı, koroidin kalınlığı, retinanın tabaka tabaka incelenmesi, koroid tabakalarının incelenmesinde (YBMD' li bireylerde özellikle koriokapillaris tabakasının kalınlığı, kesitteki yüzey alanı) kullanılmaktadır. YBMD' de patogenezin daha belirgin olarak başladığı dış retina katlarındaki lezyonların yerleşimi, eşlik eden subretinal sıvı varlığı, sıvı miktarı, hemoraji varlığı, RPE yırtığı, druzen tipi, PED tipi ve prognostik önemi olan fotoreseptör tabaka, İSOS, ELM tabakalarının bütünlüğü değerlendirilebilmektedir. Bu özelliklerin hepsini gösterebilen bu tetkik günümüzde YBMD' li bireylerin tanı ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir[170].

Non-invaziv olarak vasküler yapıların incelenbildiği OKT-anjio teknolojisi vasküler yapılar içinde bulunan eritrositlerin hareketleri üzerinden görüntü elde etmektedir. Çalışma prensibi olarak damar içerisindeki eritrosit hareketine dayalı olduğundan vasküler yapılardan olan kaçakları göstermede yetersizdir. Pigment epitel dekolmanı altındaki alanlarda olan vasküler yapıları, özellikle de okkült KNV' lerdeki vasküler yapıların sınırlarını, besleyici damarlarını OKT teknolojisindeki yüksek çözünürlük imkanı ile göstermektedir. Kan akımının düşük olduğu KNV' lerde o bölgeden kaliteli bir görüntü elde edilememektedir.

OCT anjiografide tespit edilen neovasküler lezyonlar 5 özellik göz önüne alınarak değerlendirilmektedir.

- 1- Uzun filamentöz doğrusal damarlar yerine yelpaze şeklinde (sea-fan) görülüyorsa
- 2- Geniş matür damarlar yerine dallanan, çok sayıda ince kapillerler mevcutsa
- 3- Anastomoz ve kıvrımlar oluşturuyorsa
- 4- Damar sonlanmaları ölü ağaç görünümü yerine periferik arkadlar şeklindeyse
- 5- Lezyon etrafında hipointens halo görünümü varsa

bu lezyon aktif olarak kabul edilmektedir[171].

2.6.2. Fundus Oto Floresan(FOF)

Otofloresans; Sodyum floresein veya indosiyenin yeşili gibi floresan boya maddesi verilmeksizin, florofor moleküllere bağlı olarak gözdeki yapıların belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu daha uzun dalga boyunda ışık yaymasıdır. Fundus otofloresans (FOF) ise; tek katlı retina pigment epitelindeki (RPE) lipofuscin ve duyu retina altı alanda oluşan diğer floroforların oluşturduğu otofloresansın, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) veya modifiye fundus kameraları ile noninvaziv olarak görüntülenmesidir. Uyarıcı ışık olarak 488 nm dalga boyunda argon lazer kullanılır, bariyer filtre ile 500 nm ve üzeri dalga boyları filtre edilir.

YBMD' de hastalığın patogenezi; RPE-Bruch membranı-koriokapillaris kompleksinden başlamaktadır. YBMD' nin tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan FOF ile YBMD lezyonları ile karışabilecek distrofik lezyonların ayırıcı tanısı yapılabilmekte, olguların ardışık görüntülemeleri kayıtlanarak progresyon analizleri yapılabilmektedir. Özellikle kuru tip YBMD' nin son evresi olan coğrafik atrofinin tanı ve takibinde kullanılmaktadır[172, 173].

2.6.3. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Periferik damardan intravenöz uygulanan ve tüm vücut sıvılarına dağılan sodyum floreseinin %80'i proteinlere ve esas olarak albümine bağlanmaktadır. Kalan %20'lik serbest moleküller tüm dolaşım sistemi ile birlikte retina ve koroide dağılır. Sodyum floresein 465-490 nm (mavi) ışıkla uyarıldığında 520-530 nm (yeşil) dalga boyunda floresans özelliği gösterir. Floresein anjiyografi görüntüsü elde edebilmek için göze 465-490 nm dalga boyunda ışık gönderilir ve retina, koroid dolaşımındaki veya damar dışına sızmış sodyum floresein uyarılır. Geri yansıyan mavi ışık, filtrelerle soğurulurken, floresein uyarımı sonucunda daha yüksek dalga boylu sarı-yeşil ışık kaydedilir.

FFA, YBMD' li bireylerde; kan-retina bariyerinin bütünlüğü, vasküler yapıların tipini, yerleşimini, sızıntı paterni gibi vasküler yapılara ait önemli bilgiler vermektedir. Ülkemizde yaş tip YBMD' li olgulara intravitreal Anti-VEGF tedavi uygulanması için FFA ile KNV varlığı gösterilmesi gerekmektedir. FFA aracılığıyla tespit edilen KNV özellikleri ile altta yatan patolojiye ilişkin fikir sahibi olunup, diğer KNV yapan nedenlerden ayrımı yapılabilmektedir[173].

2.6.4. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi(İSYA)

Periferik damarlardan intravenöz olarak uygulanan ve vücut sıvılarına dağılan indosiyenin yeşili spektrumun infrarede (kızılötesi) yakın kısmında ışığı absorbe eder. Maksimum absorpsiyon 790 nm' de, maksimum emisyon ise yaklaşık 835 nm' de meydana gelir. Bu optik özellikleri sayesinde maküla pigmenti, melanin, kan ve pigmentten penetre olabilmektedir. İndosiyenin yaklaşık %98'i proteinlere ve özellikle globülinlere bağlanır ve karaciğerden atılır. Hem yüksek molekül ağırlığına sahip olması hem de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroid damarlarındaki fenestrasyonlardan çıkan boya miktarı azdır. Bu bağlanma ve optik özellikler indosiyenin yeşilini, koroid vasküler ağının görüntülenmesi için uygun bir boya haline getirir.

İSYA' nın, YBMD' li olgularda en çok kullanım alanı, yaş tip YBMD' li olgularda görülen KNV lezyonlarının özelliklerini tanımlamak içindir. Anti-VEGF tedavi öncesi KNV lezyonlarının tip analizi, FDT uygulanan olgularda, tedavi planının belirlenmesinde önemli olduğundan İSYA sıklıkla kullanılmakta iken; günümüzde kullanımı giderek azalmıştır. Günümüzde koroidal vasküler bir lezyonun ayırıcı tanısında, koroidal tümörlerde, santral seröz korioretinopatili olgularda ve polipoidal koroidal vaskülopatili olgulardaki vasküler lezyonları ayırmada kullanılmaktadır[174].

2.7. YAŞ TIP YBMD TEDAVİSİ

1-Cerrahi tedavisi

2-Radyasyon tedavisi

3-Lazer tedavisi

4-Steroid tedavisi

5-Anti-VEGF tedavisi

2.7.1. Cerrahi Tedavi

2.7.1.1. Maküla Translokasyon Cerrahisi

Maküla translokasyonu, ilk olarak 1993 yılında Machemer ve Steinhorst tarafından uygulanmıştır. Bu cerrahinin amacı foveanın duyu retinasında kalıcı bir hasar oluşmadan önce daha sağlıklı retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillaris olan bir bölgeye kaydırarak görme fonksiyonlarının düzelmesini veya korunmasını sağlamaktır[175].

Bu cerrahide makülada sınırlı bir translokasyon sağlandığı için sadece küçük boy KNV' lere uygulanabilmektedir. Makula translokasyonu cerrahi deneyim ve beceri gerektiren, öğrenme süreci uzun, zor bir cerrahidir. Komplikasyon oranları yüksektir. Gelişen cerrahi ekipmanlar ile seçilmiş olgularda, özellikle geniş submakuler hemorajinin eşlik ettiği KNV' lerde ve anti-VEGF' lere dirençli olgularda uygulanabilecek bir yöntemdir[176].

2.7.1.2. Submaküler Cerrahi

İlk olarak Juan ve Machemer tarafından 1988'de uygulanmıştır. Yaş tip YBMD 'de submaküler cerrahi ile subfoveal KNV' lar cerrahi olarak eksizye edilmektedir. Arka kutupta KNV' ye yakın bir bölgeden yapılan diatermisiz küçük bir retinotomiden horizontal subretinal forseps yardımı ile subretinal membranlar çıkartılmaktadır[177].

Submaküler cerrahi çalışma grubunun çalışmasında; görme keskinliğinin korunması ve artırılmasında submakuler cerrahinin gözlem grubuna üstünlüğü saptanmazken; yaşam kalitesinin cerrahi grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiş ancak; görme keskinliği artmadığı için cerrahi önerilmemiştir. Baskın hemorajik subfoveal KNV' li olgularda görme keskinliğinin artırılması ve korunmasında submaküler cerrahinin gözlem grubuna herhangi bir üstünlüğü saptanmamış ancak; submaküler cerrahinin ağır görme kaybı riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlarla submaküler cerrahi yaş tip YBMD olgularının tedavisinde önerilmemiştir[178].

2.7.1.3. Otolog RPE Transplantasyonu

Yaş tip YBMD hastalarında subfoveal membranların cerrahi olarak çıkarılması sonrası sıklıkla görülen RPE-fotoreseptör kompleksi atrofisi veya rüptürüne bağlı olarak görsel sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Bunun üzerine bazı araştırmacılar submaküler cerrahi ile

eş zamanlı otolog iris veya RPE transplantasyonu uygulamasını gündeme getirmiştir. Submaküler cerrahi ile KNV' ler çıkarıldıktan sonra eş zamanlı olarak RPE hücreleri transplante edilmiştir.

Koroid neovasküler membran rekürrensini olmadığı olgularda pigment hücreleri subretinal boşlukta iyi tolere edilmektedirler. Ancak yapılan pek çok çalışmada kötü fonksiyonel sonuçlar bildirilmiş ve bu sonuçlardan; pigment epitel hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasındaki yetersizlik, pigment epitel hücrelerinin Bruch membranına tutunamaması, pigment epitel hücrelerinin düzgün tek tabaka dizilimini gerçekleştirememesi sorumlu tutulmuştur[179].

2.7.1.4. Subretinal t-PA Enjeksiyonu

İlk olarak Peyman ve ark. submaküler hemorajili olgularda pars plana vitrektomiyle, subretinal doku plazminojen aktivatörü (t-PA) enjeksiyonu ve gaz verilmesinin fayda sağladığını göstermişlerdir. Martel ve ark. yaptığı bir çalışmada subretinal t-PA, bevasizumab enjeksiyonu ile birlikte 0,2 ml hava enjeksiyonu sonrasında hastaya baş yukarı pozisyon verilmesinin hemorajinin yer değiştirilmesinin kolaylaştığını bildirmişlerdir[180]. Subretinal hemorajinin yönetiminde farklı teknikler bulunmaktadır. Pars plana vitrektomi sonrası arka hyaloid soyulmasının ardından subretinal aralığa 39 veya 41 G kanül yardımı ile 25 µg/0,1 ml enjekte edilmekte ve sıvı-hava değişimi yapıp hastaya yüzüstü pozisyon verilmektedir.

Bu tekniğin subretinal hemorajinin cerrahi olarak temizlendiği tekniklere göre hızlı cerrahi süresi ve minimal subretinal manipülasyon gerekliliği gibi avantajlar vardır ancak rekürrens olasılığı mevcuttur[176].

2.7.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisinde amaç: patolojik olan vasküler endotel hücrelerinin büyümesini inhibe ederek, küçük damarların obliterasyonunu sağlamaktır. Radyasyon spesifik olarak antianjiyojenik, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahiptir. Radyasyon tedavisinde kritik nokta, anormal KNV dokusu tahrip edilirken normal retina ve koroid damar yapısına zarar vermemektir. KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine olan etkisi ile ilgili birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular

Degeneration) çalışmasında radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV' lerde istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır[181].

2.7.3. Lazer Tedavileri

2.7.3.1. Termal Lazer Tedavisi

KNV tedavisinde lazer uygulamaları 1982 yılında başlatılan maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun (MPS) gerçekleştirdiği çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Bu tedavinin temeli laser ışığına bağlı olarak RPE proliferasyonunun ortaya çıkması, RPE proliferasyonunun KNV'yi çevrelemesi ve subretinal sıvıyı absorbe etmesidir[182]. Tedavide hedef KNV' nin sınır bölgesinden başlayarak tüm alanında tek tipte beyaz bir yanık oluşturmaktır.

Maküler fotokoagülasyon çalışması başlangıçta ektrafoveal ve jukstafoveal idyopatik, YBMD ve histoplazmozise bağlı KNV tedavisinde laser fotokoagülasyonun etkinliğini araştırmıştır[183]. Bu çalışmada ektrafoveal KNV' de argon yeşil (514 nm) veya diod laser (532 nm) ve jukstafoveal KNV' de kripton kırmızı laser (647 nm) kullanılmıştır. 1986'da, maküler fotokoagülasyon çalışması KNV' nin foveal avasküler zonun (FAZ) altına kadar uzandığı (subfoveal) olguları çalışmıştır. Maküler fotokoagülasyon çalışmasının bu çalışması 'Foveal Study' adını almış olup yeni ya da önceden yapılmış laser fotokoagülasyona sekonder gelişen KNV' li olgular dahil edilmiştir.

Termal laser tedavisi sonucunda rekürrens riskini artıran faktörler tek tipte bir beyaz laser alanının oluşturulamaması, sigara kullanımı, hipertansiyon ve açık pigmentli KNV'ler olarak bildirilmiştir.[184].

Termal laser tedavisinin ciddi görme kaybı ihtimalini azalttığı gösterilmiştir, ancak özellikle subfoveal KNV'de olmak üzere laser tedavisinin hemen sonrasında görme kaybı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca laser tedavisinin klasik KNV komponenti olan küçük ve iyi sınırlanmış az sayıda bir hasta grubunda etkin olduğu bulunmuştur[185].

2.7.3.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)

Fotodinamik tedavide ilaçlarla ışığa duyarlılaştırılmış dokulara uygulanan düşük şiddette laser tedavisi (689 nm, 50 J/ cm², 83 sn, verteporfin FDT) ile dokularda fotokimyasal etkilerin ortaya çıkarılmasıdır. Tedavide kullanılacak şekilde birçok fotosensitizan madde

bulunmaktadır, ancak sadece verteporfin KNV tedavisinde onaylanmıştır. Bu tedavide verteporfinin intravenöz infüzyonu sonrasında KNV' yi içeren maküla bölgesi argon ya da kripton laser şiddetinin binde biri kadar bir laser enerjisi ile tedavi edilir. Periferik dolaşım yolu ile verilen verteporfinin LDL aracılığı ile taşınır. Endotel hücrelerinde bulunan LDL reseptörlerine bağlanır. Reseptör aracılı endositoz ile hedef dokusu olan endotel hücresi içerisine alınır. Böylelikle verteporfinin KNV içerisindeki endotel hücrelerinde konsantre olur ve lazer enerjisi ile uyarılması sonucunda KNV damarlarında kimyasal hasar bunun sonucunda damar lümeninde trombus oluşumuna ve vasküler ağın oklüzyona neden olmaktadır.

TAP ve VIP çalışmaları YBMD' de subfoveal KNV' ye bağlı ortaya çıkan görme kaybının tedavisinde fotodinamik tedavinin etkinliği araştıran iki büyük çalışmadır.

TAP çalışmasında 1. yılın sonunda verteporfin ile tedavi edilen gözlerde 15 harften daha az görme kaybı olan hastaların oranı %61 iken plasebo grubunda bu oran %46 olduğu gösterilmiştir. Subgrup analizleri sonucunda predominant klasik KNV' li gözlerde en büyük faydanın ortaya çıktığı gösterilmiştir[186].

VIP çalışmasında ise subfoveal okkült KNV' si olan gözlerde 2. yılın sonunda orta derecede görme kaybı tedavi grubunda %54 iken; kontrol grubunda aynı oran %67 olarak bulunmuştur. Yani FDT ciddi görme kaybını önleyebilse de görme keskinliğinde artış nadiren ortaya çıkmıştır[187].

Günümüzde Anti-VEGF ajanların güvenli ve etkin bir şekilde kullanıma girmesiyle beraber FDT' nin yaş tip YBMD tedavisinde kullanımını artık çok sınırlı kalmıştır. FDT; polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve patolojik miyopiye bağlı KNV gibi bazı özel durumlarda hala etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir[188].

2.7.4. Steroid Tedavisi

YBMD, klasik dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen; hastalığın patogenezinde ve progresyonunda inflamasyon süreci, sitokinler ve inflamatuvar hücrelerin önemli rolü vardır. Patolojik neovaskülarizasyonu başlatan temel sitokin VEGF' tir. VEGF; yeni damar oluşu sürecinde temel sitokin olmanın yanı sıra, inflamasyonun ana hücrelerinden, makrofajlar için güçlü bir kemotaktik sinyal görevi görmektedir. Patogeneizde ayrıca

inflamatuvar kaskadın düzenlenmesinde görev alan kompleman sisteminde bozukluk gelişimi de önemli rol oynamaktadır.

Fotodinamik tedavi, 2000'li yılların başında yaş tip YBMD tedavisinde etkin rol üstlenmiştir. Üveit, diyabetik maküla ödemi gibi inflamatuvar patolojilerde intravitreal kullanılan steroidler ise, retina ödemi ve subretinal fibrozisi azaltabilmesi nedeniyle KNV'li olgularda kullanılmıştır. Antianjiyojenik ve antiinflamatuvar özellik gösteren steroidler vasküler proliferasyonu ve permeabilityyi inhibe ederek membrandan sızıntıyı ve ödemi azaltmaktadır.

Yaş tip YBMD patogeneğinde VEGF' nin rolünün anlaşılması ve VEGF' i hedef alan ilaçların kullanıma girmesiyle KNV tedavisi yön değiştirmiştir.

Tedavi seçenekleri; FDT, steroid ve anti-VEGF ilaçların patogenezdaki farklı mekanizmaları hedef almasından dolayı steroidler; çeşitli kombinasyon tedavileri içinde kullanım alanı bulmuştur.

2.7.4.1. Triamsinolon

Triamsinolon yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal kullanılan ilk farmakolojik ajandır. İlk kez Penfold ve ark. neovasküler YBMD tanılı, lazer fotokoagülasyon tedavisine uygun olmayan 30 KNV'li olguda 4 mg intravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonu uygulamış ve bu olgularda florosein anjiyografide sızıntıda azalmanın saptandığını, sonuç görme keskinliğinin tedavi alan grupta daha iyi düzeyde bulunduğunu bildirmişlerdir[189].

Intravitreal triamsinolonun; yaş tip YBMD tedavisinde, erken dönemde KNV' den sızıntıyı azaltması, membran boyutunda küçülme sağlanması gibi olumlu sonuçları bildirilse de; kısa etki süresi, görme kaybına engel olamaması ve yüksek dozlarda uygulandığında göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi gibi etkileri nedeniyle monoterapide tercih edilmemiş, kombinasyon tedavilerinde yer almıştır. Sinerjik etki oluşturabilen kombinasyon tedavilerinin bir diğer avantajı ise tedavi seçeneklerinin düşük dozda uygulanması ile etkinlikleri, birbirine eklenirken yan etkilerinde azalma sağlanabilmesidir.

Chaudhary ve ark FDT ve IVTA kombinasyonunu incelediği 30 olguluk çalışmalarında 1.yılın sonunda sadece FDT uygulanan grupta 13,3 harf, FDT+IVTA grubunda 1,9 harf kaybı saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi uygulanan olguların tekrar tedavi oranı

düşük olmakla birlikte triamsinolonun katarakt gelişimi ve göz içi basıncı artışı gibi yan etkileri IVTA uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur[190].

Triamsinolonun maküla ödemindeki tedavi edici etkisi bilinmektedir. Kronik intraretinal sıvısı olan neovasküler YBMD olgularında IVTA enjeksiyonun ödemi tedavi edici etkisi bildirilmektedir. Bu olgularda Anti-VEGF enjeksiyonuyla tedaviye devam edilmesi geografik atrofi oluşumunu hızlandırabileceğinden IVTA enjeksiyonunun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2.7.4.2. Deksametazon

Steroidlerin yaş tip YBMD tedavisinde kullanım amaçları triamsinolon kısmında da anlatıldığı gibi antiinflamatuvar etkilerine dayanmaktadır. Deksametazon; triamsinolondan beş, hidrokortizondan 20 kat potent olmakla birlikte vitreus yarılanma ömrü 3-6 saattir. Yarı ömrünün kısa oluşu steroidlerin göz içi basınç artışı yan etkisi açısından triamsinolona nazaran avantaj sağlamaktadır.

Anti-VEGF ranibizumab ve deksametazonun kombinasyonunun incelendiği LUCEDEX (Lucentis and Dexamethasone for neovascular Age Related Macular Degeneration) çalışmasında; 20 olguya 500 µg IVD ve 0,5 mg intravitreal ranibizumab (IVR), diğer 20 olguya yalnız IVR uygulanmıştır. Aktivasyon durumunda her iki grupta aynı tedavi protokolü tekrarlanmıştır. 1.yılın sonunda görme keskinliği değişimi LUC+DEX grubunda 11,1 harf artış, LUC grubunda 5,9 harf artışı olmuştur.

Uygulanan ortalama tedavi sayısı kombine tedavi grubunda 7.1 enjeksiyon ve monoterapi grubunda 6,6 enjeksiyon olmuştur. Çalışmada sonucunda istatistiksel anlamlı fark bulunan tek parametre membran boyutları ile ilgili olan parametrelerdir(kombine tedavi grubu lehine). Çalışma ile deksametazon ve ranibizumab birlikteliğinde olumlu görsel sonuçlar alınsa da; kombinasyon tedavisinin ranibizumab monoterapisine istatistiksel olarak bir üstünlüğü saptanmamıştır[191].




Yaş tip YBMD' li olgularda üçlü kombinasyon tedavisi uygulayıp karşılaştırma yapan RADİCAL çalışmasında kombinasyon tedavisi alan üç grupta; ortalama tekrar tedavi sayısı, ranibizumab monoterapisi uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmakla birlikte, uygulanan toplam işlem sayısı ortalaması ranibizumab monoterapisi uygulanan

gruptan yüksek bulunmuştur. İkili ve üçlü kombinasyon tedavisi görsel sonuçlar bakımından istatistiksel olarak ranibizumab monoterapisine üstünlük sağlamamıştır[192].

Yaş tip YBMD olgularında kombinasyon tedavilerinde amaç; steroidlerin antiinflamatuvar etkisi, anti-VEGF ilaçların neovaskularizasyonu inhibe edici etkisi ve FDT'nin membran destrüksiyonu yaratma etkisinden faydalanılıp daha etkin bir sonuç elde etmektir. Fakat yapılan çalışmalar ile teorik olarak beklenen bu sonuçlar elde edilememiştir. Gününüzde tedavi seçeneği olarak sıklıkla Anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır.

2.7.5 Anti-VEGF Tedavileri

Anti-VEGF İLAÇLAR :

Bevacizumab Avastin	Ranibizumab Lucentis	Aflibercept Eylea
		
(150kD) Dose: 1.25 mg	(48 kD) Dose: 0.5 mg	(115 kD) Dose: 2 mgr.
Fab+FC	Fragment	FC+VEGF-R
Monoclonal antibody	Antibody fragment	Fusion Protein
Binds all VEGF-A isoforms	Binds all VEGF-A isoforms with a	Binds all VEGF-A with Higher affinity than bevacizumab and Ranibizumab
Vitreous half-life	Higher affinity than bevacizumab	Also binds VEGF-B and PlGF
6-7 GÜN	Vitreous half-life 9 GÜN	Vitreous half-life
Systemic half-life	Systemic half-life 0.09 GÜN	14 GÜN
20 GÜN	Peak Serum/Plasma Concentration	Systemic half-life 1-5 GÜN
Peak Serum/Plasma Concentration	0.79-2.9 (ng/ml)	Peak Serum/Plasma Concentration
20-687 (ng/ml)		50 – 20 (ng/ml)

Tolentino ,Surv.Ophthalmol.2011 ,Chakravarty , W.et.al. Ranibizumab versus.. Ophthalmology , 2012 , Regeneron Pharmaceuticals unpublished data .

Şekil 4: Anti-VEGF ilaçlar

VEGF, 40 kDa ağırlığında endotelial hücre büyümesi, neovaskularizasyon ve damar geçirgenliğini arttıran bir glikoproteindir. Neovaskularizasyonda anahtar bir rol oynamaktadır. VEGF gen ailesi VEGF-A, B, C, D, E, F ve PlGF olmak üzere 7 alt gruptan oluşur. Anjiyogenezde en güçlü ilişkisi olan VEGF-A, anti-VEGF tedavinin hedefidir. VEGF-A'nın içerdiği aminoasit sayılarına göre 9 izoformu bulunmaktadır. Esas patolojik formu VEGF165'dir[193, 194].

VEGF, biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken; VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C üzerinden hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek, endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonunu sağlar. VEGF anjiogenezisi indükleyici özelliğinin yanısıra; endotel hücreleri arasından vasküler geçirgenliği artırır[195]. Bunun sonucunda; kan-retina bariyerinin bozulması, damar geçirgenliği artması bunların sonucunda retina ödemi, lipid ekstrasvazasyonu, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyon meydana gelmektedir.

Hipoksi ve inflamasyon sonucu salınımı indüklenen VEGF' in; endotel hücreleri üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucu tetiklenen, sinyal yolağı birçok seviyede inhibe edilerek, VEGF' in etkinliği önlenmektedir. Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikordur.

2.7.5.1. Pegaptanib Sodyum

Anti-VEGF tedavi ilk olarak 2004 yılında pegaptanib ile başlamıştır. FDA tarafından yaş tip YBMD' de onay verilen ilk Anti-VEGF ilaçtır. Oligonükleotid yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20 kDa polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan ve sadece VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir.

Pegaptanib sodyumla yapılmış olan VISION çalışmasında tedavi edilen yaş tip YBMD olguları ile tedavisiz izlenen kontrol grubu arasında; 15 harf ve üzeri görme keskinliği değişimi karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen grupta % 70 oranında görme kaybının korunduğu gözlenmiştir. Fakat FFA ile yapılan izlemde lezyon alanından sızdırma sahasının her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır[196]. Pegaptanib sodyum ile görme keskinliğinde beklenen artış yakalanamamıştır.

2.7.5.2. Bevasizumab

VEGF' e spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A' nın tüm izoformlarını nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur. Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikordurun retinaya veya retina altı boşluğa penetrasyonunu zorlaştırır.

İlk olarak metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için 2004 yılında FDA onayı almıştır. Göz hastalıkları ile ilgili olarak, herhangi onanı olmamakla birlikte, pek çok ülkede endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Bevasizumabın, YBMD' de kullanımı ile ilgili ilk çalışma Systemic Avastin for Neovascular AMD -SANA çalışması olmuştur. 24.ay sonunda çalışma grubunda ortalama görme 11 harf artmış, ortalama santral maküler kalınlık (SMK) 112 µ azalmıştı; ancak medikal tedaviyle kontrol altına tutulabilen sistolik ve diyastolik tansiyon yükselmeleri görüldüğünden sistemik terapinin yan etkileri öngörülemez kabul edilmiştir[197]. Ayrıca metastatik kolon kanseri nedeniyle kullanımında görülen angina, geçici iskemik atak ve inme tarzında ağır tromboembolik yan etkileri olan olgular bildirilince YBMD tedavisinde sistemik kullanımından vazgeçildi. Yan etkileri daha minimize etmek için intravitreal uygulamalara geçildi.

2004 yılında FDA onayı alan, ilk Anti-VEGF ajan, Pegaptanibin etkinliği hayal kırıklığı yaratmıştı, ranibimuzabın Faz III çalışmaları henüz devam etmekte idi, sonuçta 2005-2006 yılları arasında intravitreal bevacizumabın KNV tedavisinde endikasyon dışı kullanımında bir anda patlama yaşandı.

Spaide ve ark. 251 gözden oluşan olgu serisinde 1.25 mg bevacizumabı aylık olarak 3 ay boyunca uygulanmıştı. Grubun ortalama görme keskinliği tedavi öncesi 20/184 iken; 3.ay sonunda 20/109' a çıkmıştı, ortalama SMK değeri ise tedavi öncesinde 340 µm iken; 213 µm'a gerilemişti, her iki değişim de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı[198].

Bevacizumabın intravitreal dozu ilgili kesin bir bilgi bulunmadığından IBeNA doz çalışmasında planlandı. Çalışmada 1mg, 1.5 mg ve 2 mg dozlarını 12.haftadaki görsel kazanımını karşılaştırıldı ve en çok görme artışının doza paralel olarak 2 mg grubunda olduğunu saptandı[199].

Bevasizumabın uygulanma rejimine yönelik ilk randomize kontrollü çalışma ABC Trail çalışmasıdır. Çalışmada bevacizumab kolunda 6 haftalık aralıklarla 3 yükleme dozundan sonra PRN 1.25 mg bevacizumab uygulanan hastalarla standart tedavi (predominant klasik KNV' larda FDT; minimal klasik ya da okült KNV 'larda pegapnatib ya da sham enjeksiyonu) karşılaştırılmış, 54.hafta sonunda bevacizumab grubunda görme keskinliği ortalama 7.0 harf artmaktayken, standart tedavi grubunda 9.4 harf kaybı yaşanmıştı. Yan etki değerlendirmesi açısından bevacizumab grubunda 2 olguda ciddi tromboembolik olay meydana gelmiş, ancak sistolik ve diyastolik TA takiplerinin tüm hastalarda normal seyrinde bulunması ve sayının az olması sebebiyle bu yan etkiler ilacın sistemik anti-VEGF etkisine bağlanmamıştır[200].

2.7.5.3. Ranibizumab

Teorik olarak vitreusa uygulanan bir molekülün, iç limitan membranı geçip retina katlarına ulaşabilmesi için 76.5 kDa'dan daha küçük olması gerekmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak monoklonal bir antikorun antijen bağlayan kısmı olan Fab kısmının Fc kısmından ayırıp, sadece elde edilen Fab kısmını (monoklonal antikor parçasını) intravitreal uygulamada daha etkin olabileceği düşünülmüştür.

Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. İnsan VEGF' ine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile elde edilmiştir. Ranibizumab' ın molekül ağırlığı 48 kDa'dır.

Molekülün antikor parçası olması sistemik eliminasyonu hızlandırır. Fc kısmı olmadığı için kompleman aracılı veya hücre aracılı toksiteye neden olma potansiyelinin de olmadığı kabul edilmektedir.

Ranibizumab, yaş tip YBMD tedavisi FDA tarafından 2006 yılında onay almıştır. Ülkemizde de 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Ranibizumabın etkinliği, güvenilirliği ve diğer ajanlar kıyaslaması ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır[201].

MARINA çalışması 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olarak dizayn edilmiştir. 2 yılın sonunda olguların görme kazanımları ve yan etki profilleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme, kontrol grubuna göre 20-21 harf daha iyi olmakta ve yan etki açısından önemli bir sorun ortaya çıkmamaktadır[202].

ANCHOR çalışması FDT grubu, 0,3 mg ranibizumab ve 0,5 mg ranibizumab grupları olarak dizayn edilmiştir. 2 yılın sonunda sonuçlar değerlendirilmiştir. FDT grubunda ortalama 9,8 harf kaybı yaşanırken; 0,3 mg ranibizumab grubunda 8,1 harf, 0,5 ranibizumab grubunda 10.7 harf kazanımları olmuştur. Yan etki ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamıştır[203].

PIER çalışması aylık enjeksiyonlar yerine enjeksiyon sıklığını azaltmanın etkinliği araştırılmıştır. Olgulara ilk üç ay aylık ranibizumab sonrasında 3 ayda bir uygulama şeklinde bir protokol yapılmıştır. Olgular 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olarak ayrılmış, sonuçlar 1. ve 2. yılın sonunda değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ranibizumab uygulanan grup ile sham grubu arasında ranibizumab lehine anlamlı bir fark saptanmıştır. 2. yılın sonunda sham grubunda 21.4 harf, 0,3 mg ranibizumab grubunda 2,2 harf, 0,5 mg ranibizumab kolunda ise 2.3 harf kaybı olduğu görülmüştür. Aylık ranibizumab enjeksiyonu

yapılan MARINA çalışması ile karşılaştırıldığında; aylık enjeksiyon uygulama, 3 ayda bir enjeksiyon uygulamadan daha üstün bulunmuştur[204].

EXCITE faz 3b çalışmasıdır. Olgular ilk 3 ay boyunca aylık kendi dozlarında ranibizumab uygulamasını takiben; aylık 0,3 mg ranibizumab uygulanan, 3 ayda bir 0,3 mg ranibizumab uygulanan ve 3 ayda bir 0,5 mg ranibizumab uygulanan gruplar olarak ayrılmışlardır. 1. yılın sonunda sırasıyla 8,3 harf, 4,9 harf ve 3,8 harf kazanımları olmuştur. Aylık uygulama, aralıklı uygulamaya göre görsel olarak daha üstün bulunmuştur[205].

SAILOR çalışması aralıklı ranibizumab uygulamalardaki güvenilirliği analiz etmektedir. Faz 3b çalışmasıdır. Olgular ilk 3 ay yükleme dozu yapılmasının ardından gruplara ayrılmıştır. İlk 2 grupta olgulara, 0,3 mg ranibizumab ve 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu 3 ay aralıklarla aktivasyon kriterine uyarsa yapılmıştır. Kriterler görme keskinliğinde 5 harften fazla kayıp olması ve santral maküla kalınlığında 100 mikrondan fazla artış olması olarak belirlenmiştir. 3. grupta ise enjeksiyon kararı oftalmoloğun kararına bırakılmıştır. Güvenlik açısından; endoftalmi, inme, aritmi, kalp yetmezliği gibi yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır[206].

PrONTO çalışması aylık ve 3 aylık enjeksiyonlar yerine; PRN (Pro re nata – gerektiğçe) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya OCT’ de santral maküla kalınlığı 300 mikron üzerinde olan olgular dahil edilmiştir. İlk 3 ay aylık olarak 0.5 mg ranibizumab uygulanmış. 3 aydan sonra tekrar tedavi kriteri olarak OKT’ de SMK’da 100 mikrondan fazla artış, 5 harften fazla kayıp olması, yeni kanama, enjeksiyon üzerinden 1 ay geçmesine rağmen sebat eden sıvı olması olarak belirlenmiştir. 24. ayın sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 9,9 olarak bildirilmiş, harf kazanımı açısından 11,1 harf kazanımı bildirilmiştir. Sonuçlar 24 ay boyunca aylık enjeksiyon uygulanan MARINA çalışması ile kıyaslandığında bu çalışmada daha az enjeksiyon ile daha fazla harf kazancı bildirilmesi PRN kriterlerine dikkatleri çekmiştir[207].

SUSTAİN çalışması esnek PRN protokolünün sonuçlarını değerlendirmek için planlanmıştır. Olgulara ilk 3 yükleme dozu yapıldıktan sonra PrONTO kriterlerini karşılayan olgulara ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 1. yılın sonunda enjeksiyon sayıları ve harf kazançları değerlendirilmiştir. Sonuçlar aylık enjeksiyon uygulanan MARINA çalışması ile kıyaslandığında enjeksiyon sayısında anlamlı bir düşüş olduğu(12 den, 5,6 ya) ; fakat görme keskinliğinde 6,5 harf yerine; 3,6 harf kazanç olduğu görülmüştür[208].

FOCUS çalışması kombine tedavi protokolünün etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmadır. Çalışmada aylık ranibizumab ile kombine edilmiş FDT uygulamasının sonuçları değerlendirildi. Çalışma 3 ayda gerektiğçe FDT ile aylık 0,5 mg ranibizumab

kombinasyonu uygulanan olgular ile sham enjeksiyon ve 3 ayda bir gerektiğçe FDT uygulanan olgulardan oluşmaktadır. Olgular 2. yılın sonunda değerlendirildi. Kombine tedavi uygulanan grupta görsel sonuçlar daha iyi, FDT gereksinimi daha az olarak bulunmuştur[209].

HORIZON çalışmasında: MARINA, ANCHOR ve FOCUS çalışmalarının uzatma çalışması olarak tasarlanmıştır. 2 yıl daha olgular takip edilmiştir. Esas olarak 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonunun güvenilirliği araştırılmıştır. 48. ayın sonunda ranibizumab ile tedavinin güvenilir olduğu, erken tedaviye başlanan gruplarda uzun vadede görsel sonuçların daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır[210].

SEVEN-UP çalışmasında: MARINA, ANCHOR ve HORIZON çalışmasının 7 yıllık sonuçlarını değerlendirilmiştir. Olgular görme keskinliklerine göre gruplara ayrılmış ve görme keskinliklerindeki değişimler ve FOF ile maküler atrofi değişimleri kayıt edilmiştir. Olguların yarısında görme keskinliği stabil olarak değerlendirilmiş iken; 1/3 olguda 15 harf ve üzeri kayıplar olduğu görülmüştür. Maküler atrofi alanı ile az görme arasında korelasyon olduğu görülmüştür[211].

SECURE çalışması EXCITE ve SUSTAIN çalışmalarının 12 aydan 24 aya tamamlama ve güvenilirlik açısından değerlendirme çalışmasıdır. Tedavide olgulara 0,5 mg ranibizumab 5 harf ve daha fazla harf kaybı olan olgulara uygulanmıştır. 24. ay sonunda hastaların 4,3 harf kaybı olmuştur, bu kaybın nedeni doğal seyre ve tedavi protokolünün yetersiz uygulanmasına bağlanmıştır. Güvenilirlik açısından bir sorun olmadığı bildirilmiştir[212].

HARBOR çalışması yüksek doz ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Olgular tedavi protokolü olarak aylık ve PRN enjeksiyonu ve doz olarak 0,5 mg ve 2 mg ranibizumab kullanılmak üzere 4 grup olarak planlanmıştır. 1. yılın sonunda dozlar arasında anlamlı görsel ve santral maküler kalınlık azalması farkları saptanmamıştır. 24. ayın sonunda 0,5 mg ranibizumab PRN uygulanan grupta 7,9 harf kazancı elde edilmiştir. 24 ay sonunda 0,5 mg ranibizumab ile 2 mg ranibizumab arasında kıyaslama yapıldığında doz artırımının anlamlı bir etkisi olmadığı ve güvenlik farklı olmadığı görülmüştür. 0,5 mg PRN grubu bu çalışmanın en ucuz ve en az zahmetli kolu olmuştur[213].

SUMMIT çalışması tedavi rejimlerinde modifikasyon yapıp kombine tedavilerin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla farklı kıtalarda çok merkezli çalışmalar planlanmıştır. Amerika kıtasında DENALI Avrupa kıtasında MONT

BLANC ve Asya kıtasında EVEREST çalışmaları düzenlenmiştir. Çalışmalarda ranibizumab ile FDT kombinasyonunu değerlendirilmiştir.

DENALI çalışmasında olgular 3 gruba ayrılmış: 1. gruba aylık ranibizumab mono terapisi uygulanmış, 2. grup ilk 3 yükleme ranibizumab sonrası PRN ve normal doz FDT uygulanmış, 3. gruba ise; 2. gruba uygulandığı gibi enjeksiyon tedavisi ve yarım doz FDT uygulanmış ve görsel sonuçları değerlendirilmiştir. 12. ayın sonunda gruplardaki harf kazançları sırası ile 8.1 harf, 5.3 harf ve 4,4 harf olarak, enjeksiyon sayıları ise sırası ile 7,6 enjeksiyon, 2,2 enjeksiyon ve 2,2 enjeksiyon olarak bildirilmiştir[214].

MONT BLANC çalışmasında olgular 2 gruba ayrılmış: her iki gruba da ilk 3 yükleme ranibizumab yapılmış 1. gruba PRN ranibizumab uygulanmış, 2. gruba ise PRN ranibizumab ve 3 aylık kontrollerde PRN FDT uygulanmıştır. 1. yılın sonunda olguların harf kazançları sırası ile 4,4 harf ve 2,5 harf olarak, yükleme sonrası enjeksiyon sayıları sırası ile $3\pm 1,9$ ve $3\pm 2,2$ enjeksiyon olarak tespit edilmiştir. 2 grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür[215].

EVEREST çalışmasında olgular PCV tanısı konulan olgulardan oluşmuş ve çalışma süresi 6 ay olarak belirlenmiştir. Olgular 3 gruba ayrılmış: 1. Gruba sadece ranibizumab, 2. Gruba sadece standart doz FDT, 3. Gruba ranibizumab ve FDT kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışma sonunda olgulara kontrol ICG çekimleri yapılmıştır. ICG' de tam regresyon oranları sırası ile %28.6, %77.8 ve %71.4 olarak ve harf kazanımları ise sırası ile 9.2 harf, 7.5 harf ve 10.9 harf olarak saptanmıştır. Sonuç olarak PCV tedavisinde: FDT mono terapisi ve FDT ile ranibizumab kombinasyonunun, ranibizumab monoterapisine üstün olduğu gösterilmiştir[216].

CATT çalışması ranibizumab ile maliyeti açısından daha uygun olan, endikasyon dışı kullanılan, bevasizumabın etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Olgular 0,5 mg ranibizumab, aylık ve PRN uygulama ile 1,25 mg bevasizumab, aylık ve PRN uygulama olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada PRN gruplarına ilk 3 ayda yükleme dozu yapılmamış, çalışmanın başlangıcından itibaren PRN olarak yürütülmüştür.

1. yılın sonunda aylık ranibizumab ile aylık bevasizumab (sırası ile 8,5 harf ve 8 harf kazancı) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. SMK değerleri açısından aylık ranibizumab kolu istatistiksel olarak diğer gruplara üstün saptanmıştır. Sistemik yan etkiler açısından bevasizumab grubunda yan etki oranı daha yüksek saptanmıştır.

2. yıla geçilirken aylık tedavi alan olgular kendi aralarında randomize olarak 2 yeni grup daha oluşturuldu bu olgular her iki ilaç içinde PRN olarak randomize edildi. 2.yılın sonunda aylık ranibizumab grubunda harf artışı 8,8 harf iken; aylık bevasizumab grubunda

7,8 harf olarak saptanmıştır. Bu artışlar PRN gruplarında 6,7 harf ve 5 harf olarak saptanmıştır. İlk yıl aylık tedavi alıp 2. yıl PRN uygulanan olgularda 2,2 harf kaybı olmuştur. SMK değerlerinde artış kaydedilmiştir.

Kullanılan ajanların görme kazançları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken; aylık tedavi uygulanan grup ile PRN uygulanan grup arasında 2.4 harf fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. SMK değerleri arasında da benzer fark saptanmıştır. Yan etki profili açısından bevasizumab grubunda gastrointestinal yan etkiler açısından istatistiksel olarak daha fazla yan etki kayıt edilmiştir[217, 218].

IVAN çalışması CATT çalışmasındaki gruplar gibi dizayn edildi fakat; çalışmanın başlangıcında PRN grubuna da 3 yükleme dozu yapıldıktan sonra PRN protokolü uygulandı. Sonuç olarak; aylık gruplar ile PRN grupları arasında görsel kazançlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yan etki profili açısından ranibizumab daha güvenilir olarak bildirilmiştir[219].

GEFAL çalışmasında olgular 0,5 mg ranibizumab ve 1.25 mg bevasizumab uygulanan gruplar olarak planlanmış, tedavi protokolü olarak ilk 3 yükleme dozu uygulandıktan sonra PRN uygulanmış ve 1. yıl sonunda olgular etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmiştir. Grupların harf kazanımları açısından ve enjeksiyon sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma sonuçları diğer ranibizumab ile bevasizumabı karşılaştıran çalışmalarla benzerlik gösterdiği saptanmıştır[83].

TREX-AMD çalışması ile olgulara ranibizumab enjeksiyonları ile yükleme dozu yapılmasından sonra tedavi et uzat protokolü ve aylık enjeksiyon tedavi protokolü karşılaştırılmıştır. 1. yıl sonuçlarında aylık tedavi uygulanan grupta 9.2 harf artışı, tedavi et ve uzat rejiminde 10.5 harf artışı olarak saptanmış fakat; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Enjeksiyon sayıları açısından: aylık grupta 13 enjeksiyon uygulanmış iken; tedavi et uzat rejimi uygulanan grupta ise 10.1 enjeksiyon uygulanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak tedavi et uzat protokolü ile daha az enjeksiyon uygulaması ile benzer görsel sonuçlar alınmıştır[220].

LUCAS çalışması ile tedavi et uzat rejimi uygulanan bevasizumab ve ranibizumab tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Görsel sonuçlar ve yan etki profili açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır[221].

2.7.5.4. Aflibercept

VEGF moleküllerinin kan damarı endoteli üzerinde bulunan reseptörleri olan VEGF R1 ve VEGF R2' yi taklidinden oluşan Fab kısmı ile insan IgG'sinin Fc bölümünün birleşmesi ile oluşturulmuş rekombinan bir füzyon proteindir. Molekül ağırlığı 115 kDa dur. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF' lerin, ilgili resptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF' leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan plasental büyüme fakötörü 1 ve 2' ye de (PlGF-1 ve 2) bağlamakta ve etkisiz hale getirmektedir. İnsan IgG1' in Fc parçası ise, füzyon proteininin yarılanma ömrünü uzatmış ve füzyon proteininin stabilitesini ve çözünürlüğünü arttırmıştır. 2011 yılında FDA onayı almıştır.

Gillies MC ve ark. yapmış olduğu 394 gözün dahil edildiği bir çalışmada olgular ranibizumab ve aflibercept tedavisi uygulanan gruplar olarak ayrılmış, 12. ayın sonunda olguların görme kazanımları ve enjeksiyon sayıları karşılaştırmışlardır. 1. yılın sonunda olguların harf kazanımları açısından ve uygulanan enjeksiyon sayıları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır[222].

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları: aflibercept için yapılmış faz 3, ilacın etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çalışmalardır. Olgular: 4 haftada bir 0.5 mg aflibercept, 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 8 haftada bir 2 mg aflibercept ve 4 haftada bir ranibizumab uygulanan olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır. Olgulara ilk 3 yükleme dozuna ilaveten ilgili gruplara belirlenen zaman aralıklarında enjeksiyon uygulanmıştır. 52. haftanın sonunda aflibercept uygulanan gruplar ile ranibizumab uygulanan grup karşılaştırıldığında görme keskinliğindeki artış ve SMK' daki azalma ve yan etki profili açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Aylık, 2 ayda bir aflibercept uygulama ve aylık ranibizumab uygulanan gruplar arasında görme açısından benzer sonuçlar elde edilmesinden dolayı; 2 ayda bir aflibercept uygulamanın daha etkin bir tedavi yöntemi olabileceği savunulmuştur[223].

52. ve 96. haftalar arasında tedavi modelinde farklı bir modifikasyona gidildi. Bu yöntemde vizitler aylık devam ederken enjeksiyon aralıkları 12 haftaya çıkarıldı. Vizit sırasında enjeksiyon için yeni kriterler konuldu. OKT' de yeni ya da dirençli sıvı, OKT' de santral retinal kalınlıkta en az 100 mikron artış, OKT' de sıvı varlığıyla birlikte görmede 5 harf kayıp, yeni başlayan KNV veya florosein anjiografide yeni ya da sebat eden sıvı varlığı, yeni maküler hemoraji durumlarından herhangi biri saptanırsa beklenmeden tekrar tedavi uygulandı.

96. hafta sonunda harf kazanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır(tüm gruplarda ortalama 7 harf kazanç). Olguların enjeksiyon sayıları açısından değerlendirildiğinde aflibercept grubunda 5 enjeksiyon daha az uygulanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır[224].

DeCross FC ve ark. yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada; aflibercept, tedavi et ve uzat tedavi protokolü ile uygulanmıştır. 1. yılın sonunda harf kazanımı 7,2 harf iken; 2. yılın sonunda 2.4 harf kazanımı olarak bildirilmiştir. Tedavi aralığı 12 haftada 1'e indirilmiş olgu oranı 1. yılın sonunda %35 olduğu, 2. yılın sonunda ise %38 olarak saptanmıştır[225].

Yaş tip YBMD tedavisinde en sık kullanılan tedavi grubu Anti-VEGF ilaçlardır. Bu tedavilerin etkinliği, güvenilirliği ve uygulanma protokolleri ile ilişkili birçok çalışma yapılmıştır. Günümüzde hala devam eden çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda mevcut kullanımda olan ajanların etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı özel hasta gruplarında ilaç protokollere uygun, uygulanmasına rağmen; yanıt alınmadığı veya yeterli yanıt alınmadığı görülmüştür. Bu olgulara farklı tedavi modaliteleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Tedaviye yanıtız veya yeterli yanıt vermeyen olgularda: diğer Anti-VEGF ilaca geçmek sıklıkla uygulanmaktadır.

Tablo 3: Anti-VEGF Tedavisinin Kullanıldığı Çalışmalar

ÇALIŞMA	AMAÇ	SONUÇ	KULL. AJAN
VISION	Pegaptanip ile doğal seyir karşılaştırmak	Görme kaybı korunmuş ama beklenen görme artışı olamamış	PEGAPTANİB SODYUM
AMD-SANA	Sistemik Bevasizumabın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak	Görme keskinliği artmış, SMK azalmış, fakat yan etkiler fazla	BEVASİZUMAB
IBeNA	İntravitreal Bevasizumab'ın doz çalışması	Görme keskinliği ile doz ilişkisi paralel 2mg uygulanan grup daha iyi	BEVASİZUMAB
ABC Trail	Bevasizumabın uygulama rejmine yönelik çalışma	PRN uygulanan olgularda 7 harf artış var, yan etkiler açısından güvenilir	BEVASİZUMAB
MARINA	Ranibizumab farklı dozları ile sham karşılaştırılmış	Ranibizumab grubunda görme artışı var yan etki açısından fark yok	RANİBİZUMAB
ANCHOR	Ranibizumab farklı dozları ile FDT karşılaştırılmış	Ranibizumab grubunda görme artışı var iken FDT grubunda görme azalmış	RANİBİZUMAB
PIER	Ranibizumab'ın farklı uygulama sıklıkları ile görme keskinliği karşılaştırılmış	Aylık Ranibizumab uygulanan grup görme açısından daha üstün	RANİBİZUMAB
EXCITE	Ranibizumab'ın farklı uygulama sıklıkları ile görme keskinliği karşılaştırılmış	Aylık Ranibizumab uygulanan grup görme açısından daha üstün	RANİBİZUMAB
SAILOR	Ranibizumab'ın farklı dozları güvenilirlik açısından değerlendirilmiş	Güvenilirlik açısından fark olmadığı görülmüş	RANİBİZUMAB
PrONTO	Ranibizumab'ın PRN uygulaması ile etkinliğini araştırılmış	PRN uygulama ile daha az enjeksiyon daha fazla görme kazancı sağlanmış	RANİBİZUMAB
SUSTAIN	Ranibizumab'ın esnek PRN uygulaması ile etkinliğini araştırılmış	Aylık uygulama ile karşılaştırıldığında daha az enjeksiyon daha az görme kazancı	RANİBİZUMAB
FOCUS	Ranibizumab ile FDT + Ranibizumab kombinasyonunun etkinliği araştırılmış	Kombine tedavi uygulanan grupta görsel sonuçlar daha iyi bulunmuş	RANİBİZUMAB
HORIZON	MARINA, ANCHOR ve FOCUS çalışmalarının 48.aya uzatma çalışması	Erken tedavi başlanan gruplarda uzun vadede sonuçlar daha iyi bulunmuş	RANİBİZUMAB
SEVEN-UP	MARINA, ANCHOR ve HORIZON çalışmalarının 7 yıllık sonuçları değerlendirilmiş	Olguların yarısında görme keskinliği stabil kalmış iken; 1/3 olguda 15 harf ve üzeri kayıp olmuş	RANİBİZUMAB

Tablo 3 (devamı): Anti-VEGF Tedavisinin Kullanıldığı Çalışmalar

ÇALIŞMA	AMAÇ	SONUÇ	KULL. AJAN
SECURE	EXCITE ve SUSTAIN çalışmalarının 24.aya uzatma çalışması	24. ay sonunda hastalarda ortalama 4,3 harf kaybı olmuş , güvenilirlik açısından sorun yok	RANİBİZUMAB
HARBOR	Yüksek doz (2 mg) Ranibizumab' ın etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş	Doz arttırımının anlamlı bir etkisi olmadığı ve güvenilirlik açısından fark olmadığı saptanmış	RANİBİZUMAB
SUMMIT	DENALI, MONT BLANC ve EVEREST çalışmaları olarak planlanmış		
DENALI	Ranibizumab' farklı protokolleri ile FDT kombinasyonlarının etkinliği araştırılmış	Ranibizumab monoterapisi uygulanan grupta görme kazancı ve uygulanan enjeksiyon sayısı fazla	RANİBİZUMAB
MONT BLANC	PRN Ranibizumab ile PRN FDT etkinliği karşılaştırılmış	Ranibizumab monoterapisi uygulanan grupta görme kazancı daha fazla enjeksiyon sıklığı arasında fark yok	RANİBİZUMAB
EVEREST	PCV tanısı alan olgularda Ranibizumab, FDT ve kombine tedavinin etkinliği araştırılmış	FDT monoterapisi ve kombinasyon tedavisi Ranibizumab' dan daha üstün bulunmuş	RANİBİZUMAB
CATT	Ranibizumab ile bevasizumab etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış	1.yılın sonunda görme açısından fark yok SMK açısından Ranibizumab üstün ve güvenilirlik açısından Ranibizumab daha güvenilir	RANİBİZUMAB
CATT		2.yılın sonunda aylık ranibizumab uygulanan grupta görme artışı en fazla kullanılan ajanlar arasında istatistiksel fark yok iken aylık uygulama PRN uygulamaya göre istatistiksel olarak daha üstün	RANİBİZUMAB
IVAN	CATT çalışması gibi dizayn edilmiştir	Aylık tedavi grupları ile PRN grupları arasında görsel başarı açısından fark yok güvenlik açısından Ranibizumab daha güvenilir.	RANİBİZUMAB
GEFAL	Ranibizumab ile Bevasizumab' ın PRN uygulama protokolünün etkinliği karşılaştırılmış	Gruplar arasında fark saptanmamış	RANİBİZUMAB
TREX-AMD	Ranibizumab'ın tedavi et ve uzat protokolü ile aylık uygulama protokolünün etkinliği değerlendirilmiş	Benzer görsel sonuçlar elde edilmiş fakat; tedavi et uzat rejminde daha az enjeksiyon uygulanmış	RANİBİZUMAB
LUCAS	Ranibizumab'ın tedavi et ve uzat protokolü ile aylık uygulama protokolünün etkinliği değerlendirilmiş	Görsel ve yan etki açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır	RANİBİZUMAB
VIEW-1 ve VIEW-2	Aflibercept'in farklı doz ve uygulama sıklıklarının etkinlik ve güvenilirlik çalışması	52. hafta sonunda Ranibizumab ve Aflibercept uygulanan gruplar arasında etki ve yan etki açısından fark yok, aylık aflibercept ile 2 ayda bir aflibercept arasında görsel açıdan fark yok	AFLİBERCEPT
VIEW-1 ve VIEW-2		96. haftada görsel sonuçlar açısından fark yok Aflibercept uygulanan grupta enjeksiyon sayısı daha az uygulanmış	AFLİBERCEPT
ARI 2	Ranibizumab'dan Aflibercept' e switch yapılan olguların PED değişimleri incelenmiş	Maksimum PED yüksekliği switch sonrası daha düşük bulunmuş	RANİBİZUMDAN AFLİBERCEPTE SWITCH
VTAS	Ranibizumab'dan Aflibercept' e switch yapılmış olguların görsel ve anatomik sonuçları değerlendirilmiş	Görmede artış ve SMK ' da azalma sağlandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değil	RANİBİZUMDAN AFLİBERCEPTE SWITCH

2.8. ANTI-VEGF TEDAVİYE YANITSIZLIK - TEDAVİYE DİRENÇ

Yaş tip YBMD' nin doğal seyri ile ilgili MARINA ve PIER çalışmaları incelendiğinde olgular progresyon açısından 3 gruba ayrılmıştır. Yavaş progrese olan grupta yıllık ortalama harf kaybı 5, orta derecede progresyon gösteren grupta 12,6 ve hızlı progrese olan grupta 19 harf olarak saptanmıştır. Yıllık ortalama harf kaybı ise 12,6 harf olarak belirlendiğinden; çalışmalarda 15 harften daha az kaybı olan olgular olumlu tedavi cevabı olan olgular olarak değerlendirilmiştir. Doğal seyir çalışmalarından da görüleceği üzere hastalığın her bireyde oluşturduğu etki aynı değildir. Hastalığın bir heterojen doğası vardır.

Yaş tip YBMD'de ranibizumab tedavisine yanıtı değerlendirmek amacıyla Amoaku ve ark. görsel kazanımı ve OKT bulgularını değerlendirerek yapmış oldukları bir çalışmada ilk üç doz uygulanması sonrası (erken dönem) anti-VEGF cevaplarını dört ana başlıkta gruplandırmışlardır;

a) İyi cevap (veya çok iyi cevap): tedavi uygulanan gözün başlangıç düzeyine göre >5 ETDRS harfi kazanması ve OKT' de sıvı olmaması. Bazı klinisyenler ≥ 15 harf kazanımını çok iyi cevap olarak nitelendirmektedir.

b) Kısmi cevap: tedavi uygulanan gözün başlangıç düzeyine göre 1-5 harf kazanması ve OKT' de başlangıç düzeyine SMK' da %25-75 oranında azalma, sıvının tamamen kaybolmaması

c) Zayıf cevap: başlangıç düzeyine göre 0-4 harf kazanımı ve OKT' de başlangıç düzeyine göre SMK' da ancak % 0-25 azalma olması, sıvının devam etmesi

d) Cevapsız: başlangıç düzeyine göre 5 harften fazla kayıp ve OKT' de herhangi bir değişiklik görülmemesi/ SMK, sıvı ve/veya PED düzeyinde artış olması olarak tanımlanmışlardır[226].

YANIT VERMEYENLERİN TANIMLANMASI: AMOAKU ET AL, EYE, 2015

4. Ayda ya da tedavinin idame fazında değerlendirilecektir

Yanıt	Morfoloji	Fonksiyonel
İyi	SRS, IRS, IRK yok SRK, başlangıca göre >%75 azalmış	Başlangıca göre GK >5 harf (tavan etkisi nedeniyle eğer GK iyiyse [>70] morfolojik özelliklere daha fazla dikkat edin)
Kısmi	SRK başlangıca göre %25-75 azalmış Persistan SRS, IRS, IRK Yeni SRS, IRS, IRK	Başlangıca göre GK 1 ila 5 harf
Zayıf	SRK başlangıca göre %0-24 azalmış Persistan SRS, IRS, IRK Yeni SRS, IRS, IRK	Başlangıca göre GK 0 ila -4 harf
Yanıt yok	Başlangıca göre değişmemiş/artmış SRK, SRS, IRS ve/veya PED	Başlangıca göre GK <-5 harf (yani, GK'da azalma)

SRK, santral 1000-µm altı alanda santral retina kalınlığı; IRC, intraretinal kistler;
IRS, intraretinal sıvı; SRS, subretinal sıvı.

1. Amoaku WM, et al. Eye 2015;0:1-11

Tablo 4: Tedaviye Yanıtsız Olguların Tanımlaması

Bu çalışma uygulanabilirliği açısından pratik olmakla birlikte tolerans/ taşıfiflaksi, PCV, RAP ve Genetik Polimorfizm gibi durumlar bu çalışmada yer almamıştır.

SUBOPTİMAL CEVAP YA DA CEVAPSİZLİK NEDENLERİ :

1. UYGUN OLMAYAN ENDİKASYONLAR VE AYIRICI TANI SORUNLARI :
 - Tedaviye dirençli lezyonlar (Treatment resistant lesions)
 - Ayırıcı tanı sorunları (PED Varlığı , PCV ve RAP benzeri olgular)
2. UYGUNSUZ TEDAVİ PROTOKOLLERİ :
 - 6 aydan kısa tedavi ve takipler : ortalama yeterli yıllık enjeksiyon sayısı : 7.1
 - Uygun ve yetersiz dozların kullanımı (0.5 mgr. / 3 mgr.)
 - Uygun olmayan protokoller (Fiks Aylık / Reaktif : PRN /Proaktif T&E).
3. ANTI VEGF DİRENCİ :
 - Taşıfiflaksi (Ani etki kaybı – VEGF Upregulation – IC Signal transduction)
 - Tolerans (Vasküler matürasyon / Fibrozis / Antikor gelişimi / Alternatif GF vb.)
4. LEZYON DEĞİŞİMLERİ VE OLUMSUZ PROGNOZİK FAKTÖRLER:
 - Aşırı kanama - Fibrozis / RPE rüptürü / ISOS Kaybı / Dejeneratif süreçler.
5. REBOUND ETKİSİ VE TEDAVİ BAĞIMLILIĞI (Rebound ve treatment dependency)

Tablo 5: Tedaviye Yetersiz Yanıt Yada Yanıtsızlık Nedenleri

Taşiflaksi ve tolerans Anti-VEGF tedavisine direnç olarak yorumlanan durumlardan biridir. Bir ilacın uzun süre kullanımına bağlı, başlangıçtaki dozun etki şiddetinin giderek azaldığı ve etki süresinin kısaldığı görülür. Aynı etkiyi devam ettirmek için ilaç dozunu arttırmak gerekir, bu durum tolerans olarak tanımlanmaktadır. Toleransın çok hızlı gelişen şekline ise taşiflaksi adı verilmektedir. Taşiflaksidede ilaç dozunu arttırmak aynı etkiyi ortaya çıkarmaz, ilaca bir süre ara verilmeli ve/veya farklı bir ilaç ile tedaviye devam edilmelidir.

Taşiflaksi/ tolerans gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır.

- 1-Uzun dönem anti-VEGF kullanımında reseptörlerin desensitizasyonuna bağlı ilaç etkinliğinde azalma,
- 2-Farmakokinetik tolerans olarak da bilinen nötralizan antikor gelişimi
- 3-Farmakodinamik tolerans olarak da bilinen VEGF ekspresyonunun artması
- 4-VEGF azalmasını kompanse eden fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve PlGF gibi anjiyojenik faktörlerin düzeyinde artış
- 5-İlerleyen dönemde KNV matürasyonuna bağlı anti-VEGF'e yanıtta azalma ve fibrozis ile oluşan rezorbsiyon bariyeri bu faktörlerden bazılarıdır.

Yapılan taşiflaksi çalışmalarında tedaviye ara vermek veya başka anti-VEGF ajana geçmek; tolerans çalışmalarında ise dozu arttırmak, tedavi aralıklarını azaltmak, kombine tedavi uygulamak veya başka bir anti-VEGF ajana geçmek gibi çözüm önerilerinde bulunulmuştur[227, 228].

YBMD ayırıcı tanısında yaşanan zorluklardan dolayı YBMD varyantı olan bazı olgulara YBMD tanısı ile Anti-VEGF tedavi uygulanmakta ve yeterli cevap alınamamaktadır. Bu gruptaki olgularda çekilen FFA ve ISYA' da sıklıkla PKV ve RAP olduğu gözlenmektedir.

PKV ilk kez 1982 yılında Yanuzzi tarafından tanımlanmıştır. Bu antitede druzen bulunmaz, turuncu renkli subretinal polipler ve dallanan dilate damarlar ile karakterizedir. Sıklıkla RPE altı kanamalar bulunmaktadır. Kesin tanı ISYA ile konulmaktadır ve ISYA' da iç koroidal damarlardan kaynaklanan anevrizmal dilatasyonlar şeklinde görülen hiperfloresan polipoidal oluşumlar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-VEGF tedavi sonrası OKT ile belirlenen retinal kalınlıkta azalma ve fonksiyonel başarı gösterilmiştir fakat; PKV tedavisinde FDT ile daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir[216].

Retinal anjiomatöz proliferasyon ilk kez 2001 yılında Yanuzzi tarafından tanımlanmıştır. Retinal kapillerlerde proliferasyon ile karakterize olan hastalık için üç evre tanımlanmıştır.1.evre: intraretinal vaskülarizasyon, 2.evre: subretinal neovaskülarizasyon, 3.evre: koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca RAP sonucu oluşan

neovaskülarizasyon tip 3 KNV olarak tanımlanmıştır[229]. Klinik olarak, PED ve retiküler pseudodrusen ile karakterize yoğun eksudasyon gösteren bir fundus görünümü olabilmektedir. FFA'da anjiyomatöz proliferasyon düşünülen alanda görülen hiperfloresan görünüm ile birlikte, pre, intra ve subretinal hemorajiler ve eksudalar RAP'ı düşündürmektedir. RAP'ın prognozu tipik YBMD'ye göre daha kötü olmaya meyillidir. Daha sık tedavi gerektirir, coğrafik atrofi ve RPE yırtıkları daha sık görülür. RAP lezyonlarının bilateral görülme olasılığı tipik YBMD olgularından daha sık olduğu görülmektedir[230].

YBMD tedavisinde, olguların Anti-VEGF tedavisine heterojen yanıt vermesinden dolayı, araştırmacılar; genetik predispozisyonun anti-VEGF cevabını etkilediğini savunmuşlardır. Bununla ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla kompleman faktörleri ile ilgili yapılan araştırmalar olmuştur. Lee AY ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada CFH Y402H risk alleli bulunan hastaların %37 oranında daha fazla ranibizumab enjeksiyonuna ihtiyaç duyduğunu saptamışlardır[231].

Tedavi cevabının olmadığı veya yetersiz olduğu bu grup olgularda ilaç değişimi veya kombinasyon tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır. Tedaviye uygun yanıt alınamayan olgularda tanının tekrar gözden geçirilmesi ve yeni tedavi modalitelerine başvurulması gerekmektedir. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için süre, uygulanan enjeksiyon sayısı, Anti-VEGF, görme kazanımları ve OKT bulgularını birlikte değerlendiren çok merkezli ve geniş hasta gruplarının dahil edildiği çalışmalar henüz mevcut değildir.

2.9 ANTI-VEGF İLAÇ DEĞİŞİMİ

Anti-VEGF tedavisine uygun cevap alınamayan olgularda; Anti-VEGF ilaç değişimi veya kombinasyon tedavisi uygulamak sıklıkla kullanılan tedavi yöntemleri olmaktadır.

Kumar ve ark. ranibizumab tedavisi uygulanan ve OKT' de sıvısı devam eden 34 gözde aflibercept tedavisine geçmişler ve olguları 3 ardışık dozdan (6 ay) sonra değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama görme düzeyi 20/75 den 20/60 düzeyine yükselmiş, SMK 416 mikrondan 248 mikrona gerilemiştir. SMK açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.[232].

Ehlken ve ark.' nın 138 tedaviye uygun yanıt alınamayan gözü incelediği çalışmada; iyi yanıt alınan olguların: yaş, görme düzeyi ve SMK gibi olası prognostik faktörlerini değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda anlamlı olan tek prognostik faktör: hastanın ilaç değişiminden hemen önceki görme düzeyidir. İyi yanıt veren olgular, ilaç değişimi öncesi görme düzeyi iyi olan hastalar olarak saptanmıştır[227].

ARI2 çalışmasında ranibizumab tedavisine uygun yanıt alınamayıp aflibercept tedavisine geçtikleri 84 hastanın PED düzeylerindeki değişimi inceledikleri çalışmada ilaç değişimi sonrası 12. haftada ve 32. haftada yapılan ölçümlerde maksimum PED yüksekliğinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır[233].

vTAS çalışmasında aylık ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış, tedavi değişimi kararı alınarak 8 hafta da 1 aflibercept tedavisine geçilmiş, 19 göz çalışmaya alındı. Olguların 48 hafta sonunda görsel kazançları ve OKT verilerindeki değişimleri değerlendirildi. Görme keskinliğindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış fakat; intraretinal sıvı olan olgulardaki SMK azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[234].

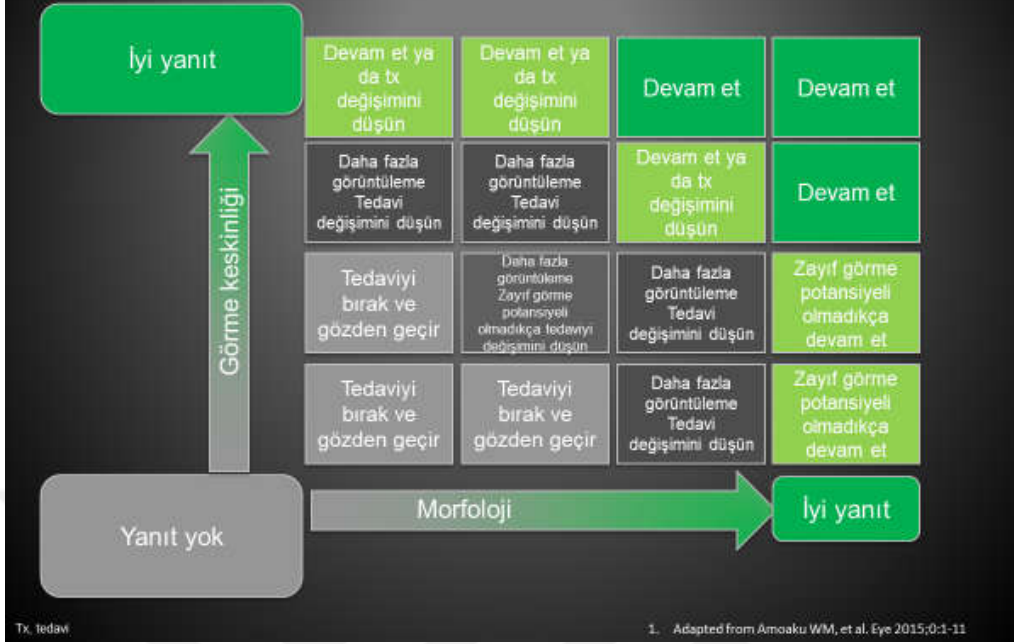
Massamba ve ark. ilaç değişiminin dış retinal tübülayonlu olgulardaki etkisini araştırdıkları 24 gözlük bir çalışmada; yaş tip YBMD nedeniyle 6 dan fazla ranibizumab uygulanmış ve ilaç değişimi ile aflibersept tedavisine geçilmiş olguların, görsel değişikliklerini ve OCT verilerini değerlendirmişlerdir. Görme keskinliği açısından ilaç değişimi öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dış retinal tübülayonlar ilaç değişimi öncesi %97 gözde var iken; ilaç değişimi sonrası % 75 gözde olduğu tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SMK, PED ve SRS değişimleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır[235].

Barthelmes ve ark. ilaç değişiminin etkinliğini araştırdıkları çok merkezli bir çalışmada; YBMD tanısı ile ranibizumab uygulanan 384 göze ilaç değişim kararı alınmış ve aflibercepte geçilmiştir. Olguların 12. ayın sonunda görsel sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç değişimi öncesi ortalama harf düzeyi 63.4 harf iken; ilaç değişimi sonrası 12. ayda 63.3 harf olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç değişiminden sonraki 12 ay süresince uygulanan enjeksiyon sayısı ortalama 1 enjeksiyon azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlaç değişiminden sonra aktif KNV lezyonlarının sayısında azalma olduğu saptanmıştır[236].

Rusu IM ve ark. YBMD tanısı ile önceden ranibizumab ve bevasizumab tedavisi uygulanan olguların ilaç değişimi sonrası göz içi basınç değişikliklerini değerlendirdikleri, 53 gözün katıldığı bir çalışmada; ilaç değişimi öncesi ortalama 14.87 mmHg saptanan göz içi basıncı, ilaç değişimi sonrası ortalama 14.14 mmHg olarak saptanmış, aradaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yazarlar Anti-VEGF ilaç değişimi kararı alınan olgularda afliberceptin göz içi basınç profili açısından güvenilir olduğu yorumunda bulunmuşlardır[237].

YBMD tedavisinde afliberceptin de onay alması ile birlikte, tedaviye uygun yanıt alınamayan olgularda, ilaç değişimi yapmak günümüzde sıklıkla uygulanan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Tedaviden istediği sonucu alamayan hekim ve hastaların, ikinci alternatifte müracaat etme eğilimleri bu ilaç dönüşümünde rol oynamış olabilir. Bu konu ile ilgili çok merkezli ve geniş hasta grupları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

NYBD İÇİN TEDAVİ NE ZAMAN DEĞİŞTİRİLMELİDİR?



Tablo 6: Tedavi Değişimi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde, en az 1 yıl süre ile ranibizumab tedavisi uygulanmış, tedaviye dirençli olarak kabul edilen, yaş tip YBMD' li olgularda, ocak 2015-ağustos 2017 tarihleri arasında intravitreal ilaç değişimi yapılarak aflibercept tedavisine geçilmiş ve ilaç değişimi sonrası en az 6 ay süre ile takip edilmiş olgular çalışmaya alınmıştır. Olguların dosyaları ve OKT görüntüleri retrospektif olarak taranmıştır. Görsel ve anatomik sonuçlar incelenmiştir.

Çalışmaya 37 hastanın 40 gözü dahil edildi. 40 yaş altı bireyler, 6D den fazla myopisi olan, 26mm den fazla aksiyel uzunluğu olan, geçirilmiş vitreoretinal cerrahi öyküsü olan, endoftalmi öyküsü olan, ambliyopi öyküsü olan, diyabetik retinopati bulgusu olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Başvuru sırasında hastaların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, oküler geçmişi kaydedilip; ilaç değişimi öncesi ve ilaç değişimi yapıldıktan sonraki dönemde olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ETDRS (Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli kullanılarak değerlendirilmiş ve LogMAR birimine çevrilmiş, ilaç değişimi öncesi ve sonrası 6 aylık ortalama enjeksiyon sayıları, 6 aylık ortalama ziyaret sayıları ve toplam uygulanan ranibizumab ve aflibercept sayıları kayıt edilmiştir.

Anatomik sonuçları değerlendirmek için ilaç değişimi öncesindeki ve sonrasındaki dönemde çekilmiş spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile santral maküla alanında; vitreoretinal yüzey alanı ile retina pigment epitelinin bazal membranı arasındaki kalınlık olan santral maküla kalınlıkları (SMK), maküla bölgesindeki: en büyük pigment epiteli dekolmanının (PED) taban çapı ve en yüksek PED'in yükseklikleri, intraretinal sıvı varlığı, subretinal sıvı varlığı, eksternal limitan membran (ELM) durumu, fotoreseptör iç segment dış segment bileşkesi (ISOS) durumunu değerlendirilmiştir.

Başvuru sırasında hastalara YBMD' nin doğal seyri ve enjeksiyon tedavisi ile ilgili bilgi verilmiştir, olgulara değiştirilebilir risk faktörleri açısından (sigara bırakma vs.) önerilerde bulunulmuştur. Çalışmamız süresince intravitreal enjeksiyon uygulama protokolü ranibizumab ve aflibercept için PRN protokolü olmuştur.

En az 1 yıl boyunca ranibizumab tedavisine uygulanmasına rağmen: uygun görsel(görme keskinliğinde 5 harf ve üzeri kayıp) ve anatomik yanıt alamadığımızı(santral retina kalınlığında 100 µm ve üzeri artış) düşündüğümüz 40 gözde, intravitreal aflibercept

tedavisine geçiş yaptık. Kontrollerde görme keskinliğinde ≥ 1 sıra kayıp veya maküla kalınlığında ≥ 100 μm 'den fazla artış olan, yeni hemorajisi olan ve FFA'da yeni sızıntısı olan olgular PrONTO çalışması kriterleri uyarınca aktivasyon bulgusu olan olgular olarak kabul ettik ve yeniden enjeksiyon uygulama kararı verdik. Hastalara enjeksiyon öncesinde intravitreal enjeksiyon işlemi, ilaç değişimi kararının nedeni, beklenen etkisi, etki süresi, olası komplikasyonları ve yan etkileri anlatıldı ve işlemin gerçekleştirilmesi için aydınlatılmış onam formu alındı.

Enjeksiyon uygulama tekniği

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapılmıştır. Tüm hastalara uygulanan standart enjeksiyon tekniği şöyledir: Topikal anestezi için proparakain hidroklorid damlatılır. Sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletilir ve ardından göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinir. Hasta örtülmesini takiben göz kapaklarına steril kapak ekartörü yerleştirilir. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo fakik gözlerde limbustan 3.5 mm uzaklık pergelle işaretlenir. Giriş yeri sıklıkla olarak üst temporal kadran tercih edilir. Tek kullanımlık, önceden yüklenmiş, 27 gauge uçlu insülin enjektörü ile 0.05ml ve 0.5 mg ranibizumab veya 0.05ml ve 2mg aflibersept pergelle işaretlenen noktadan girilerek vitreus kavitesine enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası, iğne geri çekildikten sonra vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine pamuk uçlu aplikatör ile kısa süreli hafif basınç uygulanır. Tüm hastalara 4 gün kullanılmak üzere fusidik asit pomad reçete edilir. Hastalar ani görme azalması, ağrı, kızarıklık, çapaklanma gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarılır. Hastalar ertesi gün ve bir hafta sonra kontrole çağrılarak biyomikroskop ile enfeksiyon açısından muayene edilir(Bu kontroller vizit sayısına dahil edilmemiştir).

Değerlendirme parametreleri

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların ilaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK, enjeksiyon uygulama sıklığı ve SMK değerlerindeki değişimler incelendi. Tedavide başarı, fonksiyonel ve anatomik başarı olarak tanımlandı.

Fonksiyonel başarı; EİDGK'nın((LogMAR) azalması), 6 aylık ortalama enjeksiyon sayılarında azalma, 6 aylık ortalama vizit sayılarında azalma olarak değerlendirildi.

Anatomik başarı; SMK'nın azalması, PED taban çapı ve yüksekliğinde azalma, subretinal sıvının tamamen regrese olması, intraretinal sıvının tamamen regrese olması olarak

değerlendirildi. İlaç değişimi öncesi ve sonrası OKT ile saptanan ISOS bandının ve ELM' nin intakt olması durumunun görsel prognoza olan etkileri araştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows yazılımının 22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde dağılımları, bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında: bağımlı t-testi, ortalamaların karşılaştırılmasında ise t-testi, verilerin korelasyonu için korelasyon analizi yapılmış, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 37 hastanın 40 gözü dahil edildi. Hastaların 20'si (%54.1) kadın, 17'si (%45.9) erkekti.

Hastaların ortalama yaşı 71.6 ± 9.1 (54-91) idi. Hastaların 10'u (%27.0) 54-64 yaş arası, 13'ü (%35,1) 65-74 yaş aralığında, 12'si (%32.4) 75-84 yaş aralığında, 2'si (%5,4) 85 yaş üstü olarak saptandı.

Hastaların 11'inde (%29.7) diabetes mellitus mevcuttu, hastaların 2'si (%18.1) insülin, 9'u (%71.9) oral anti diyabetik kullanmaktaydı. Diabetes mellitus olan 11 hastanın diyabet süresi ortalama 12 ± 6.9 (3-24) yıl olarak saptandı.

Hastaların 17'sinde (%45.9) hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon olan olguların tümü antihipertansif tedavi kullanmaktaydı. Hastaların ortalama hipertansiyon tanı süresi 14.3 ± 14.3 (5-40) yıl olarak saptandı.

Tablo 7: Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların Demografik Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Cinsiyet</i>		
Kadın	20	54,1
Erkek	17	45,9
Toplam	37	100
<i>Yaş grupları</i>		
54-64	10	27
65-74	13	35,1
75-84	12	32,4
85 yaş ve üstü	2	5,4
Toplam	37	100
<i>Diyabetes Mellitus varlığı</i>		
Var	11	29,7
Yok	26	70,3
Toplam	37	100
<i>Diyabetes Mellitus için kullanılan ilaçlar</i>		
İnsülin	2	18,1
Oral antidiyabetik	9	78,9
Toplam	11	100
<i>Hipertansiyon varlığı</i>		
Var	17	45,9
Yok	20	54,1
Toplam	37	100

Enjeksiyon tedavisine başlamadan önce 1 hastada (%2.7) glokom öyküsü mevcuttu. Hasta 3'lü topikal anti glokomatöz tedavi almaktaydı.

Hastaların 16'sında (%43.2) sağ göz, 18'inde (%48.6) sol göz ve 3'ünde (%8.1) de her iki gözde ilaç değişimi yapıldığı saptandı. Olgular göz olarak değerlendirildiğinde çalışmaya alınan 40 gözün 19'u (%47.5) sağ, 21'i (%52.5) sol göz olarak saptandı.

Hastaların 30'u (%81.1) tedavi naif, 7'si (%18.9) daha önceden başka merkezlerde tedavi görmüş olgulardan oluşmaktaydı. Olgular göz olarak değerlendirildiğinde çalışmaya

alınan 40 gözün 32'si (%75) tedavi naif, 8'i (%25) daha önceden tedavi görmüş olgulardan oluşmaktaydı. Naif olmayan olgular dış merkezde ortalama 3 doz ranibizumab tedavisi gören olgulardan oluşmaktaydı.

Hastaların diğer gözleri değerlendirildiğinde çalışmaya alınan 40 gözün 23'ünde (%57.5) diğer gözde kuru tip YBMD, 17'sinde (%42.5) diğer gözde yaş tip YBMD olduğu saptandı.

Hastaların intraoküler lens durumları değerlendirildiğinde olgular; tüm tedavi süresince fakik, tüm tedavi süresince psödo fakik, tedavi başlarken fakik olup ilaç değişimi öncesi psödo fakik ve tedavi başlarken fakik olup ilaç değişimi sonrası psödo fakik olan gözler olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Gözlerin 22'si (%55) tüm tedavi süresince fakik, 10'u (%25) ilk intravitreal tedaviye başlamadan önce psödo fakik, başlangıçta fakik olan 8 (%20) gözün 5'i (%12.5) ilaç değişimi yapılmadan önce, 3'ü (%7.5) ilaç değişimi yapıldıktan sonra psödo fakik olmuştur.

Tablo 8: Gözlerin Demografik Özellikleri

Gözlerin Demografik Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Glokom varlığı</i>		
Var	1	2,5
Yok	39	97,5
Toplam	40	100
<i>Göz İçi lens Durumu</i>		
Fakik	22	55
Tedavi öncesi psödo fakik	10	25
Başta fakik ilaç değişimi öncesi psödo fakik	5	12,5
Başta fakik ilaç değişimi sonrası psödo fakik	3	7,5
Toplam	40	100
<i>Diğer Gözdeki Makula Dejenerasyonu Tipi</i>		
Kuru Tip	23	57,5
Yaş Tip	17	42,5
Toplam	40	100
<i>Tedavi Uygulanan Gözler</i>		
Sağ göz	19	47,5
Sol göz	21	52,5
Toplam	40	100
<i>Başvuru Anındaki İntravitreal Tedavi Durumu</i>		
Tedavi naif	32	75
Daha önce tedavi görmüş	8	25
Toplam	40	100

FONKSİYONEL BULGULAR

Görme Keskinliği

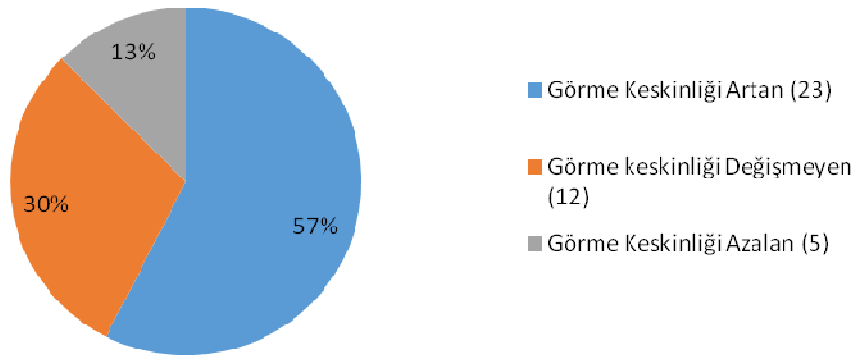
Olgular göz olarak değerlendirildiğinde ilaç değişimi öncesi ortalama EİDGK 0.50 ± 0.27 logMAR idi. İlaç değişimi sonrası dönemde saptanan EİDGK 0.41 ± 0.30 logMAR olarak saptandı. İlaç değişimi öncesine göre, ilaç değişimi sonrası görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p < 0.005$)

Tablo 9: İlaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK (LogMAR)

İlaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK(LogMAR)			
	EİDGK (logMAR)	Standart Sapma	p değeri
İlaç Değişimi Öncesi	0,5	0,27	p<0.005
İlaç Değişimi Sonrası	0,41	0,30	

İlaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında 23 gözde görme keskinliğinin arttığı, 12 gözde görme keskinliğinin değişmediği ve 5 gözde görme keskinliğinin azaldığı saptanmıştır.

Görme Keskinliğindeki Değişim

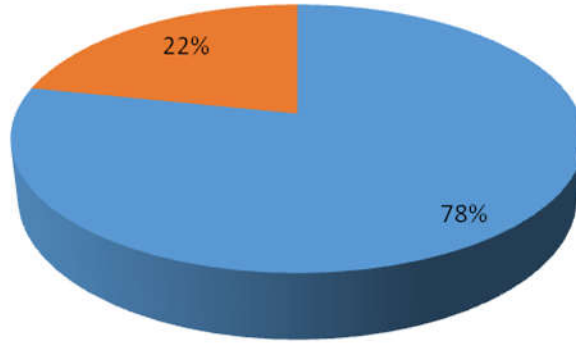


Grafik 1: Görme Keskinliğindeki Değişim

18 gözde görme keskinliğinde 1-3 sıra arası artış sağlanmış iken, 5 gözde görme keskinliğinde 3 sıra ve üzeri artış sağlanmıştır. Görme keskinliği 3 sıra ve üzeri artan bu 5 gözün, 3'ünde ilaç değişimi sonrası EİDGK 20/20 olarak saptanmıştır.

Görme Keskinliğindeki Artış Durumu

■ 1-3 sıra artış (18) ■ 3 sıra ve üzeri artış (5)



Grafik 2: Görme Keskinliğindeki Artış Durumu

Ortalama Enjeksiyon Ve Vizit Sayıları

Olguların toplam enjeksiyon sayıları ilaç değişimi öncesi ortalama 7.25 ± 2.41 (3-11) olarak ve ilaç değişimi sonrası ortalama 7.00 ± 3.16 (2-15) olarak saptanmıştır.

Olgular göz olarak değerlendirildiğinde ilaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı 2.34 ± 1.0 (1-5.2) iken; ilaç değişimi sonrası dönemde 1.91 ± 0.70 (0.5-3.4) olarak saptandı. İlaç değişimi öncesine göre, ilaç değişimi sonrası 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 10: 6 Aylık Ortalama Enjeksiyon Sayıları

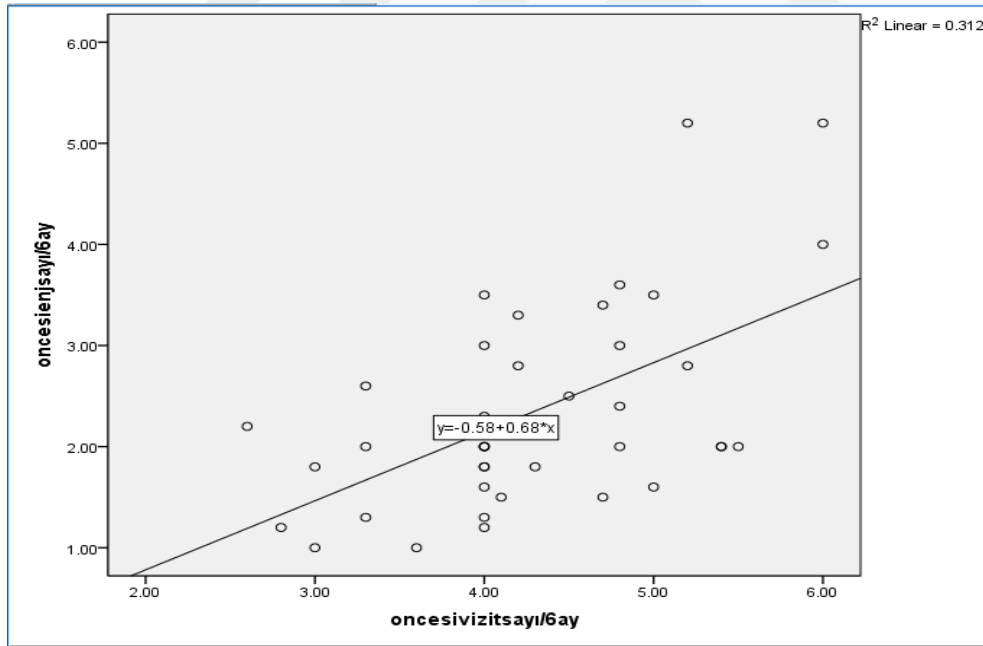
	6 Aylık Ortalama Enjeksiyon Sayısı	Standart Sapma	p değeri
İlaç değişimi öncesi	2,34	1	<0.05
İlaç değişimi sonrası	1,91	0,70	

Tablo 11 : 6 Aylık Ortalama Vizit Sayıları

	6 Aylık Ortalama Vizit Sayısı	Standart Sapma	p değeri
İlaç değişimi öncesi	4,29	0,82	0.085
İlaç değişimi sonrası	4,01	0,72	

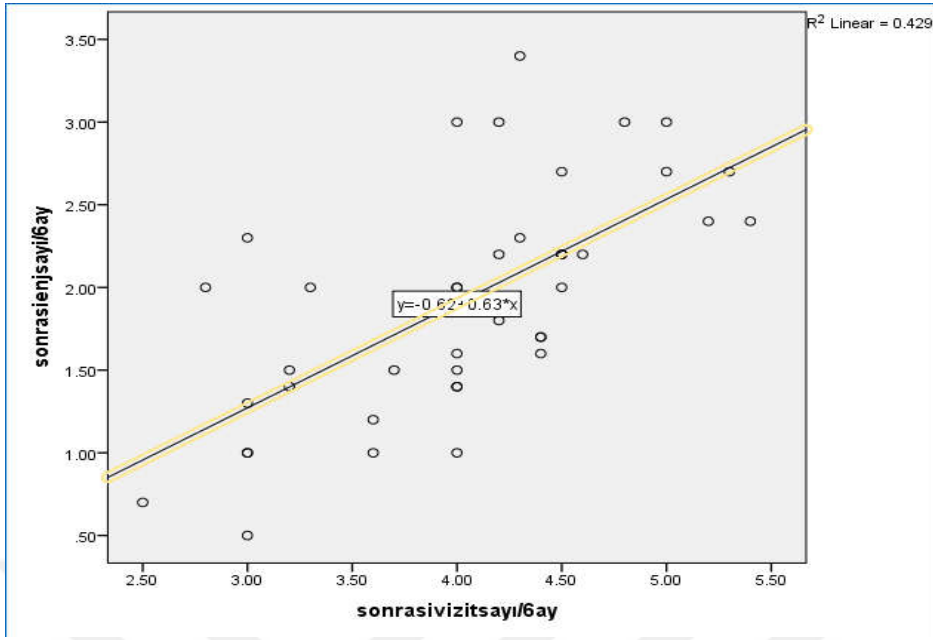
Olguların ilaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama vizit sayısı 4.29 ± 0.82 (2.60-6) iken; ilaç değişimi sonrası dönemde 4.01 ± 0.72 (2.5-5.4) olarak saptandı. İlaç değişimi öncesine göre, ilaç değişimi sonrasındaki 6 aylık ortalama vizit sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.085$).

İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama vizit sayısı ile 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (Pearson Correlation katsayısı 0.559).



Grafik 3: İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı-vizit sayısı korelasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası 6 aylık ortalama vizit sayısı ile 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (Pearson Correlation katsayısı 0.655).



Grafik 4: İlaç değişimi sonrası 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı-vizit sayısı korelasyon grafiği

Santral Maküla Kalınlığı

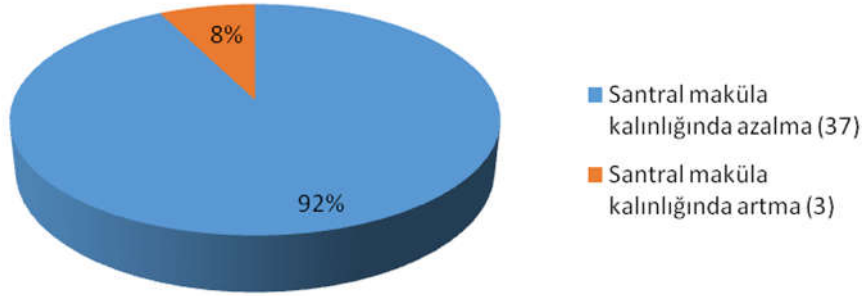
Ortalama SMK ilaç değişimi öncesi 479.32 ± 187.57 (155-933) μm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası dönemde 305.42 ± 164.70 (136-836) μm olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 12: Santral Maküla Kalınlığı

	Ortalama Santral Maküla Kalınlığı	Standart Sapma	p değeri
ilaç değişimi öncesi	479,32	187,57	<0.001
ilaç değişimi sonrası	305,42	164,70	

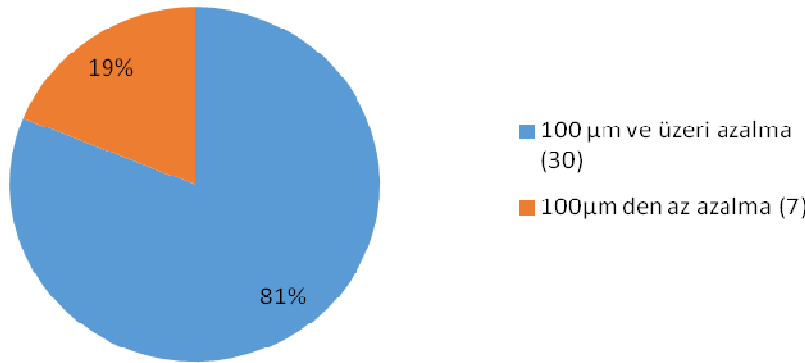
37 gözde (%92.5) SMK değerinde azalma saptanmış iken; 3 gözde (%7.5) SMK' da artış olduğu tespit edilmiştir. SMK'da azalma saptanan 37 gözün 30'unda 100 μm ve üzeri azalma olduğu tespit edilmiştir.

Santral Maküla Kalınlığındaki Değişimi



Grafik 5: Santral Maküla Kalınlığındaki Değişim

SMK Azalan Gözlerin Seyri



Grafik 6: Santral Maküla Kalınlığı Azalan Gözlerin Seyri

Pigment Epitel Dekolmanı Taban Çapı Ve Yüksekliği

OKT ile makula bölgesinde yapılan tekrarlı ölçümlerde ilaç değişimi öncesi ve sonrası 40 gözün 36'sında (%90) PED tespit edilmiştir. PED taban çapı ve yükseklik ölçümleri 36 göz üzerinden hesaplanmıştır.

Maküla bölgesinden yapılan OKT ölçümleri ile tespit edilen en büyük pigment epiteli dekolmanının taban çapı ilaç değişimi öncesi ortalama 2972.86 ± 1392.42 (283-5745) µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 2927.91 ± 1386.17 (248-5745) µm olarak saptanmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.524$).

Tablo 13: En Geniş PED Taban Çapı

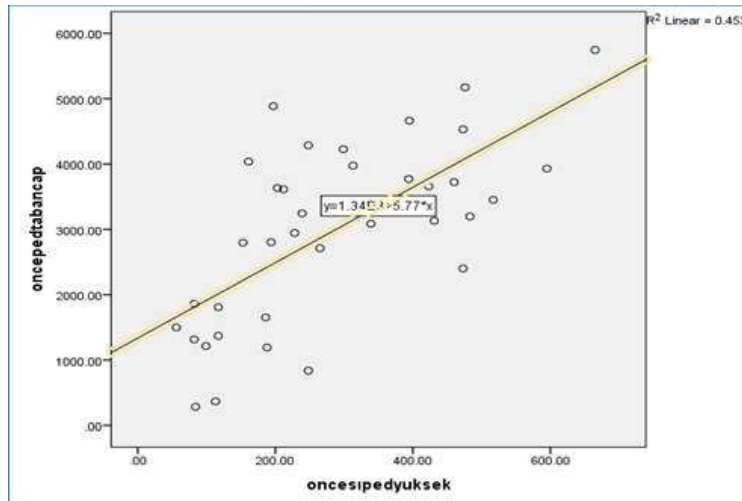
	En Geniş PED Taban Çapı	Standart Sapma	p değeri
İlaç değişimi öncesi	2972 µm	1392,42	0.524
İlaç değişimi sonrası	2927 µm	1386,17	

OKT ile tespit edilen maküla bölgesindeki en büyük pigment epiteli dekolmanının yüksekliği ilaç değişimi öncesi ortalama 283.55 ± 162.47 (56-665) µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 242.47 ± 201.42 (25-1000) µm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.125$)

Tablo 14: En Büyük PED yüksekliği

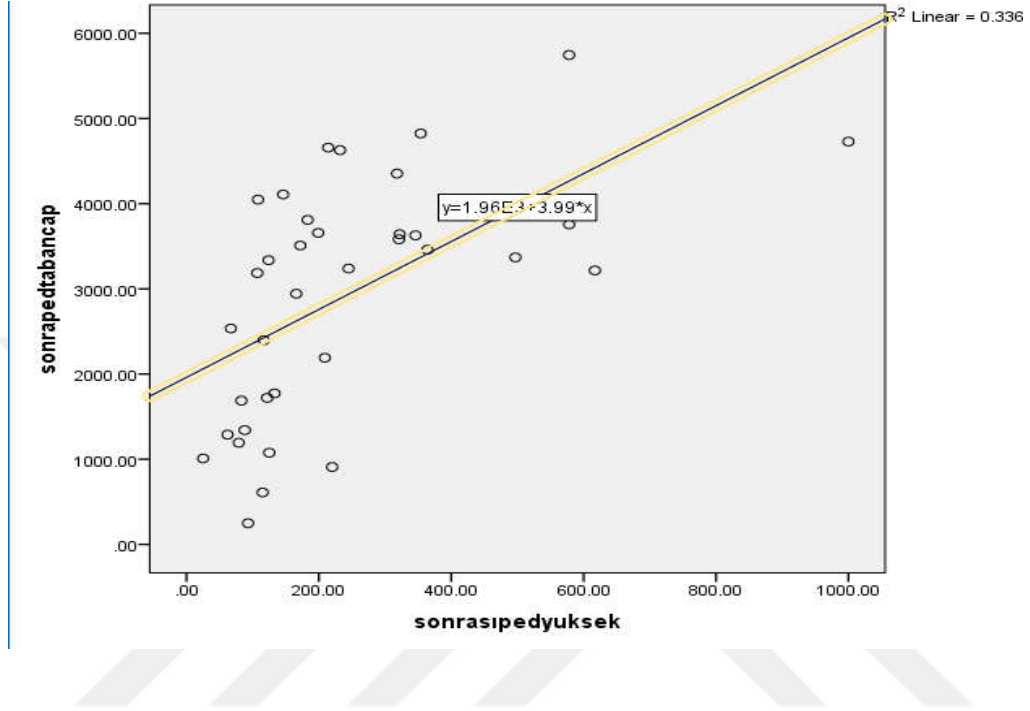
	En Büyük PED Yüksekliği	Standart Sapma	p değeri
İlaç değişimi öncesi	283 µm	162,47	0.125
İlaç değişimi sonrası	242 µm	201,42	

İlaç değişimi öncesi PED taban çapı ile PED yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (Pearson Correlation katsayısı 0.673).



Grafik 7: İlaç değişimi öncesi en büyük PED yüksekliği ile en geniş PED taban çapı arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası PED taban çapı ile PED yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.01$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (Pearson Correlation katsayısı 0.579).

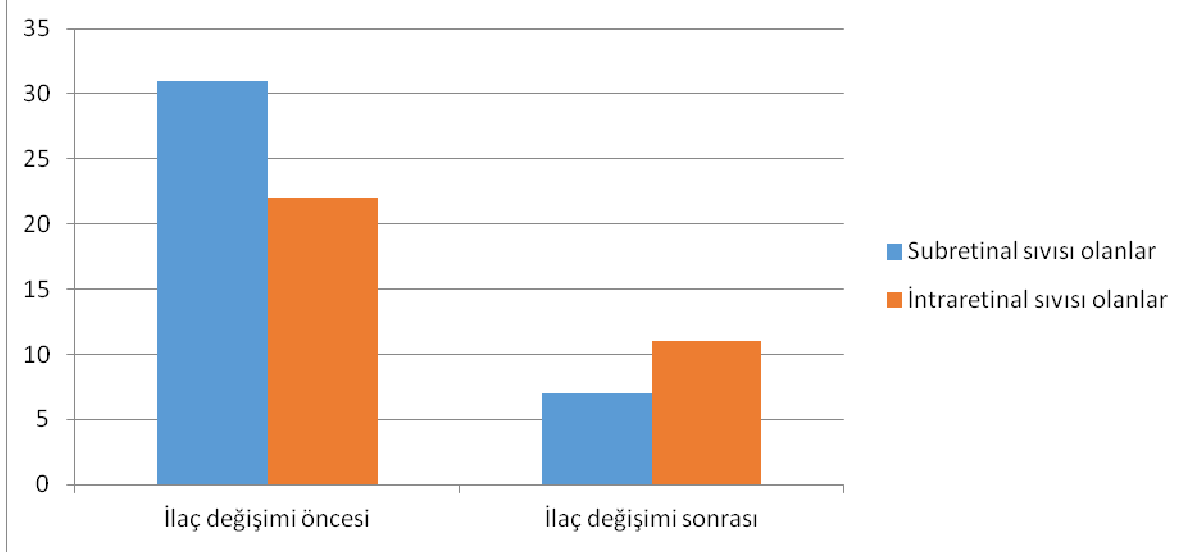


Grafik 8: İlaç değişimi sonrası en büyük PED yükseliği ile en geniş PED taban çapı arasındaki korelasyon grafiği

Subretinal Sıvı Ve İnraretinal Sıvı Durumu

OKT ile değerlendirildiğinde: ilaç değişimi öncesi 40 gözün 31'inde (%77.5) subretinal sıvı tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrası gözlerin 7'sinde (%17.5) subretinal sıvının devam ettiği saptanmıştır. Gözlerin 24' nde (%60) subretinal sıvının absorbe olduğu saptanmıştır.

İlaç değişimi öncesi 40 gözün 22'sinde (%55) intraretinal sıvı tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrası gözlerin 11'inde (%27.5) intraretinal sıvının devam ettiği saptanmıştır. Gözlerin 11'inde (%27.5) intraretinal sıvının absorbe olduğu saptanmıştır.



Grafik 9: İlaç değişimi öncesi ve sonrası, subretinal ve intraretinal sıvısı olan gözlerin dağılımı

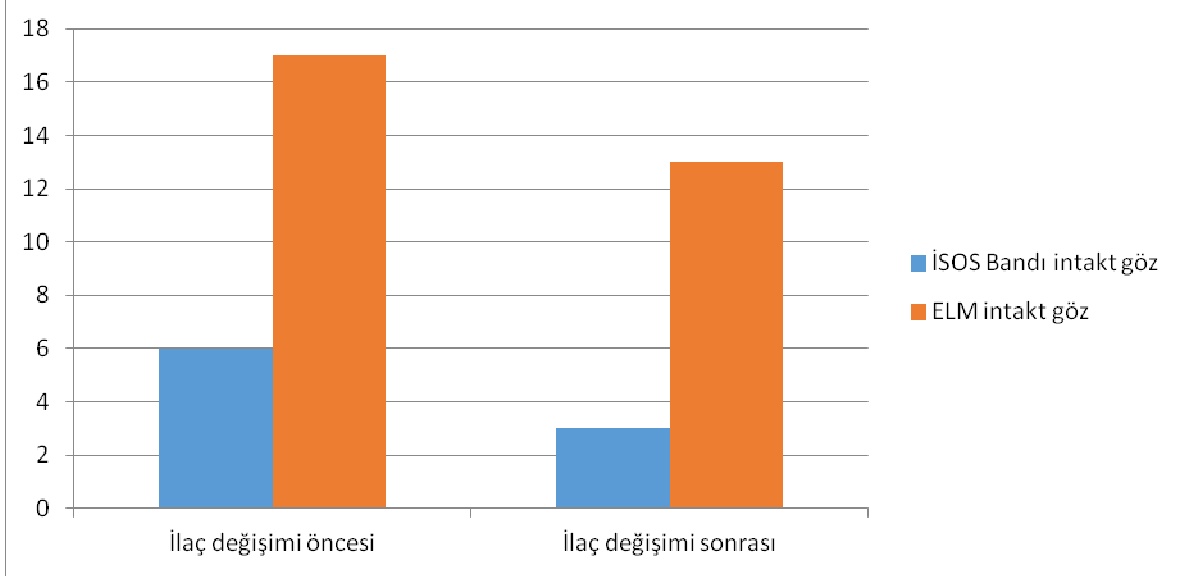
İlaç değişimi öncesi OCT ile saptanan subretinal sıvı durumu ile intraretinal sıvı durumu arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0.125$).

İlaç değişimi sonrası OCT ile saptanan subretinal sıvı durumu ile intraretinal sıvı durumu arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0.329$).

İSOS Ve Eksternal Limitan Membran Bütünlüğü

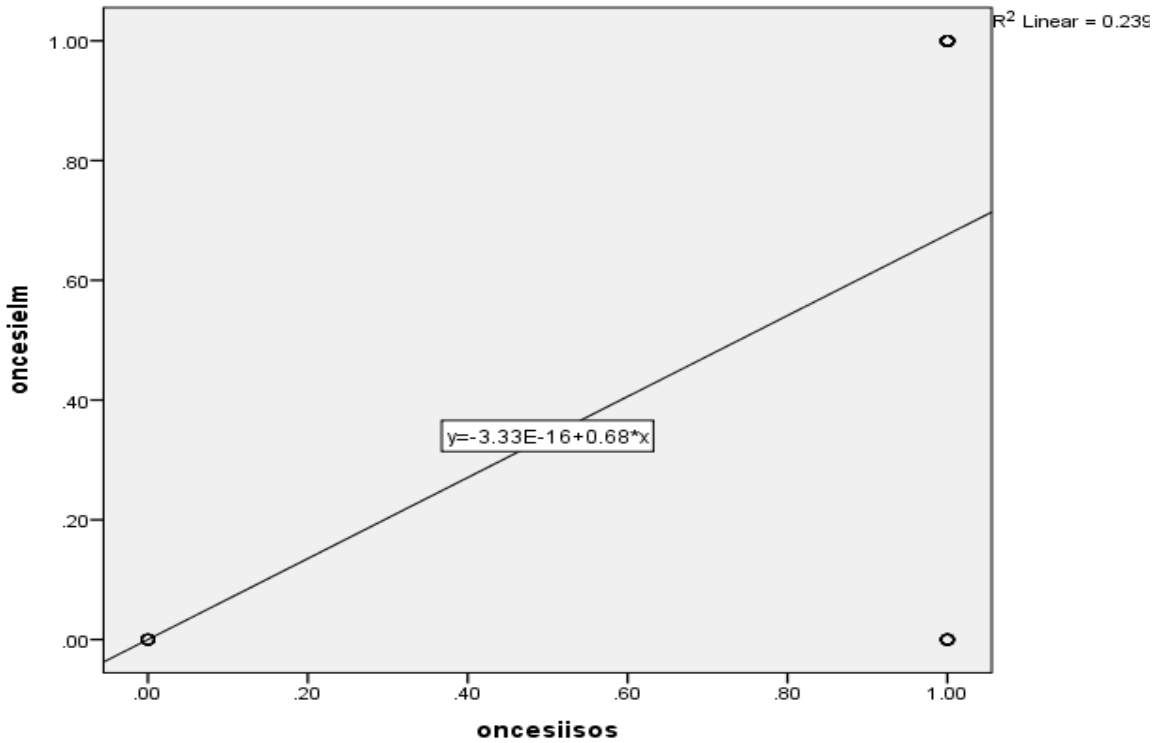
İlaç değişimi öncesi 40 gözün 6'sında (%15) İSOS bandı intakt iken; ilaç değişimi sonrası 3 olguda (%7.5) intakt kalabildiği tespit edilmiştir. İlaç değişimi sonrası gözlerin 3'ünde (%7.5) İSOS bandının bütünlüğünün kaybolduğu saptanmıştır.

İlaç değişimi öncesi 40 gözün 17'sinde (%42.5) ELM intakt iken; ilaç değişimi sonrası 13 olguda (%32.5) intakt kalabildiği tespit edilmiştir. İlaç değişimi sonrası gözlerin 4'ünde (%10) ELM bütünlüğünün kaybolduğu saptanmıştır.



Grafik 10 : İlaç değişimi öncesi ve sonrası, İSOS ve ELM'nin intakt olduğu gözlerin dağılımı

İlaç değişimi öncesi; İSOS bant bütünlüğü ile ELM bütünlüğü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0.001$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(Pearson Correlation katsayısı 0.489).

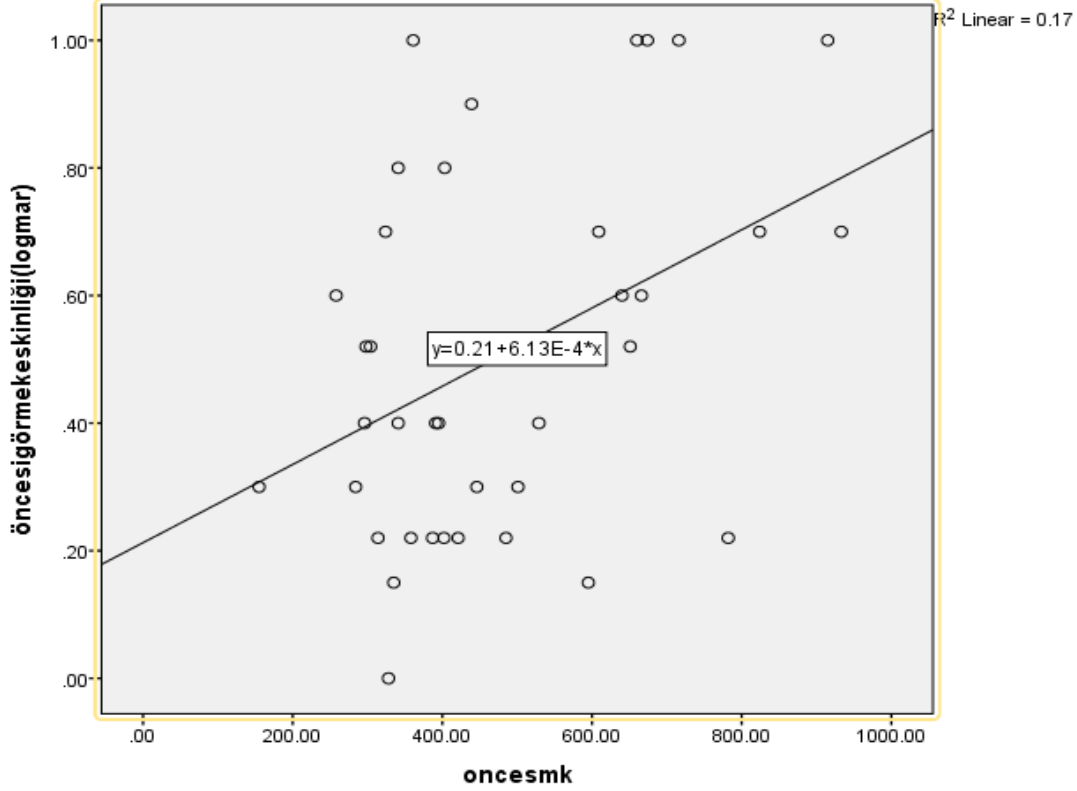


Grafik 11: İlaç değişimi öncesi, İSOS bandı bütünlüğü ile ELM bandı bütünlüğü arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası; İSOS bant bütünlüğü ile ELM bütünlüğü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0.198$).

Fonksiyonel Ve Anatomik Bulguların Seyri

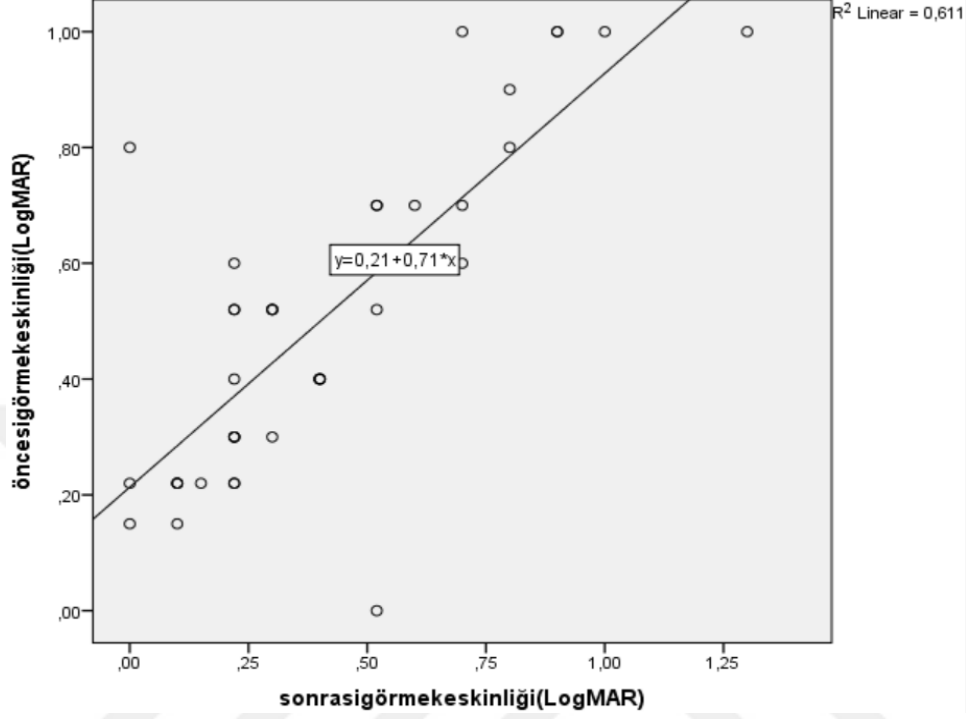
İlaç değişimi öncesi EİDGK 0.50 ± 0.27 logMAR, aynı dönemde SMK ise 479.32 ± 187.57 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0.008$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(Pearson Correlation katsayısı 0.412).



Grafik 12: İlaç değişimi öncesi, EİDGK(LogMAR) ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

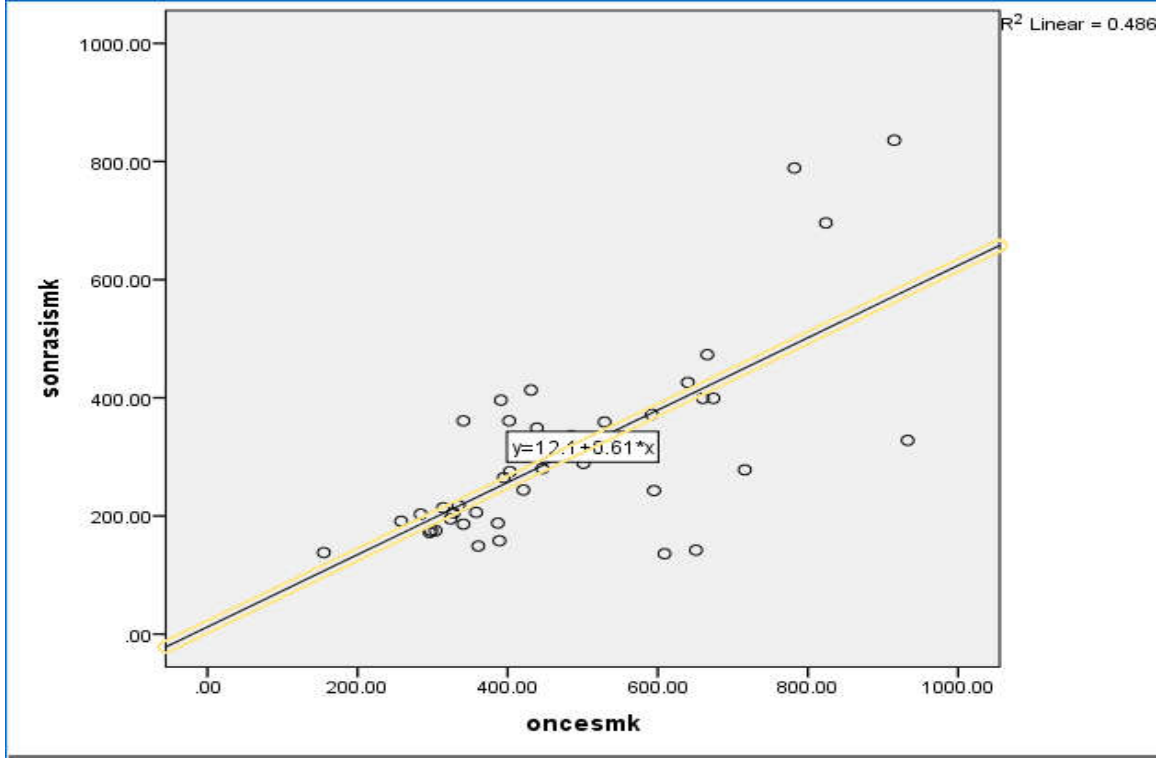
İlaç değişimi sonrası EİDGK 0.41 ± 0.30 logMAR, aynı dönemde SMK ise 305.42 ± 164.70 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0.349$).

İlaç değişimi öncesi EİDGK(LogMAR) ile ilaç değişimi sonrası EİDGK(LogMAR) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p<0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.781).



Grafik 13: İlaç değişimi öncesi EİDGK(LogMAR) ile ilaç değişimi sonrası EİDGK(LogMAR) arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi öncesi SMK ile ilaç değişimi sonrası SMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p<0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.697).



Grafik 14: İlaç değişimi öncesi SMK ile ilaç değişimi sonrası SMK arasındaki korelasyon grafiği

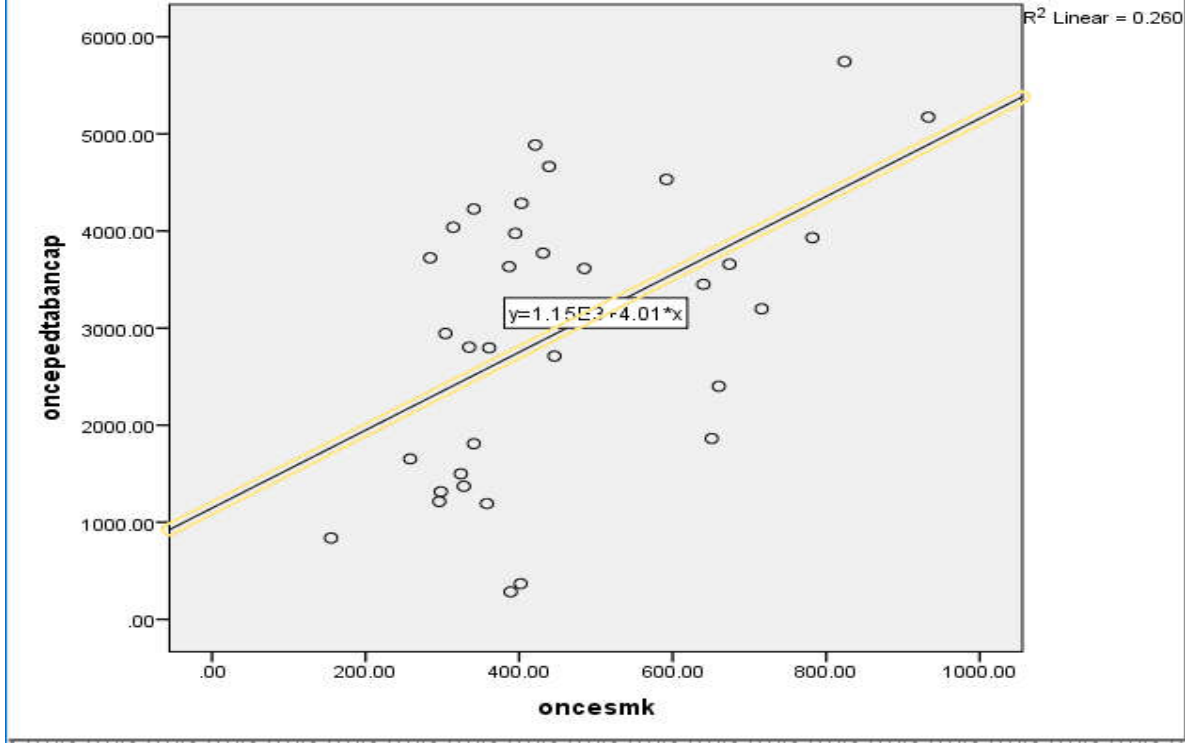
İlaç değişimi öncesi EİDGK 0.50 ± 0.27 logMAR, aynı dönemde en geniş PED taban çapı ise 2972.86 ± 1392.42 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.164$).

İlaç değişimi sonrası EİDGK 0.41 ± 0.30 logMAR, aynı dönemde en geniş PED taban çapı ise 2927.91 ± 1386.17 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.574$).

İlaç değişimi öncesi EİDGK 0.50 ± 0.27 logMAR, aynı dönemde en büyük PED yüksekliği ise 283.55 ± 162.47 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.059$).

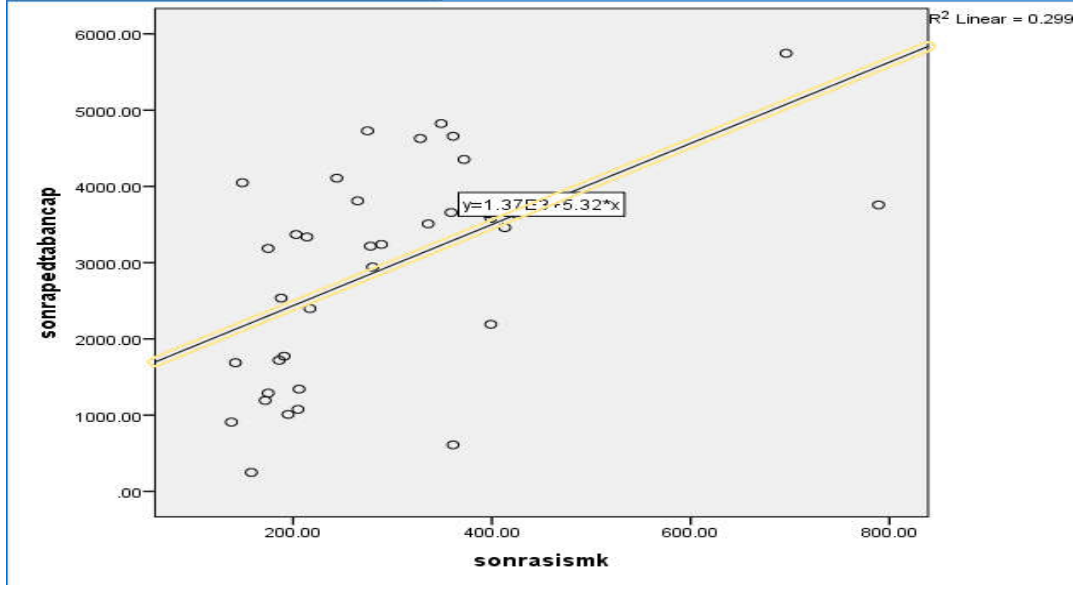
İlaç değişimi sonrası EİDGK 0.41 ± 0.30 logMAR, aynı dönemde en büyük PED yüksekliği ise 242.47 ± 201.42 μm olarak saptanmış, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.751$).

İlaç değişimi öncesi SMK ile aynı dönemde en geniş PED taban çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p=0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.510).



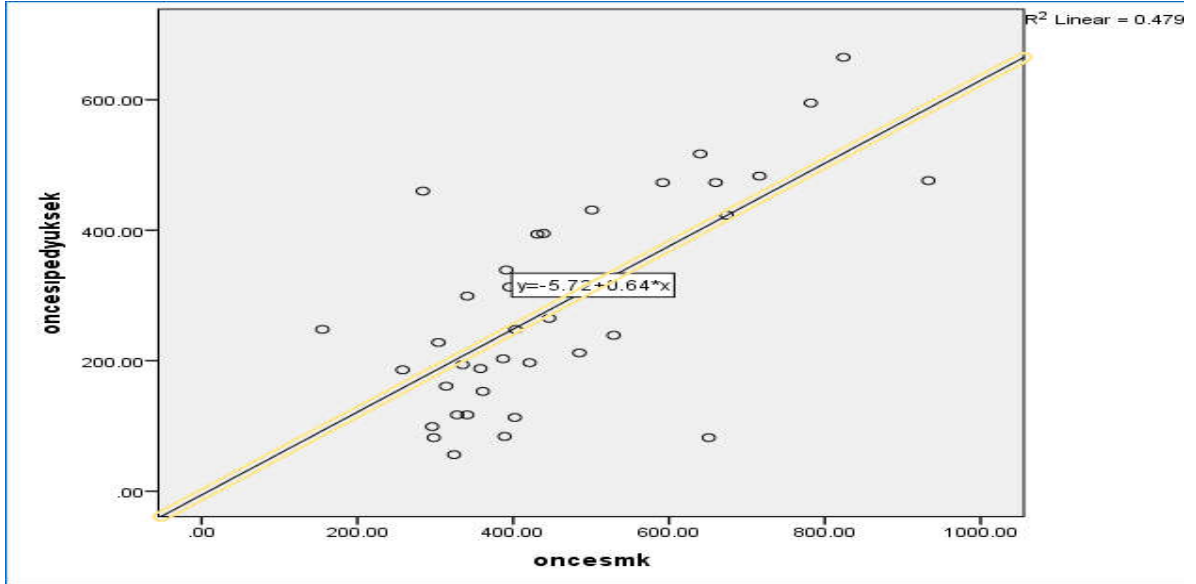
Grafik 15: İlaç değişimi öncesi, en geniş PED taban çapı ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası SMK ile aynı dönemde en geniş PED taban çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p=0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.547).



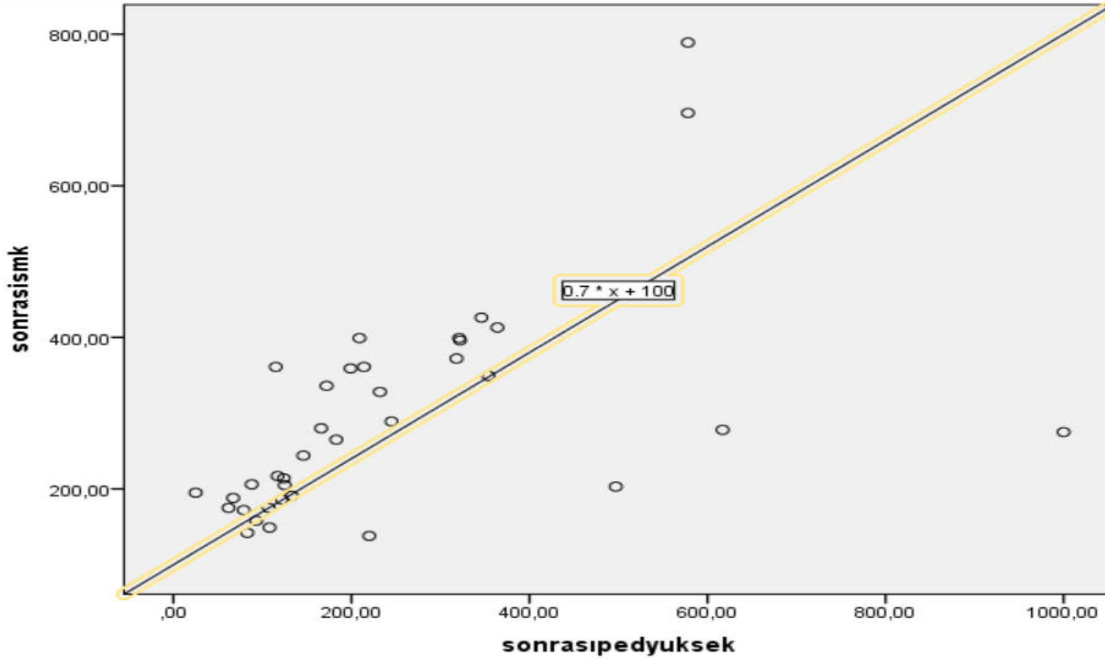
Grafik 16: İlaç değişimi sonrası, en geniş PED taban çapı ile SMK arasındaki kolerasyon grafiği

İlaç değişimi öncesi SMK ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.692).



Grafik 17: İlaç değişimi öncesi, en büyük PED yüksekliği ile SMK arasındaki kolerasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası SMK ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($p=0.001$) (Pearson Correlation katsayısı 0.532).



Grafik 18: İlaç değişimi sonrası, en büyük PED yüksekliği ile SMK arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi öncesi SMK ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği / en geniş PED taban çapı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0.872$).

İlaç değişimi sonrası SMK ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği / en geniş PED taban çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0.832$).

İlaç değişimi öncesi ve sonrası SMK' daki değişim ile PED taban çapındaki değişim ve PED yüksekliğindeki değişim arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0.271$, $p=0.364$ sırası ile).

İlaç değişimi öncesi EİDGK(LogMAR) ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği / en geniş PED taban çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.832$).

İlaç değişimi sonrası EİDGK(LogMAR) ile aynı dönemde en büyük PED yüksekliği / en geniş PED taban çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.502$).

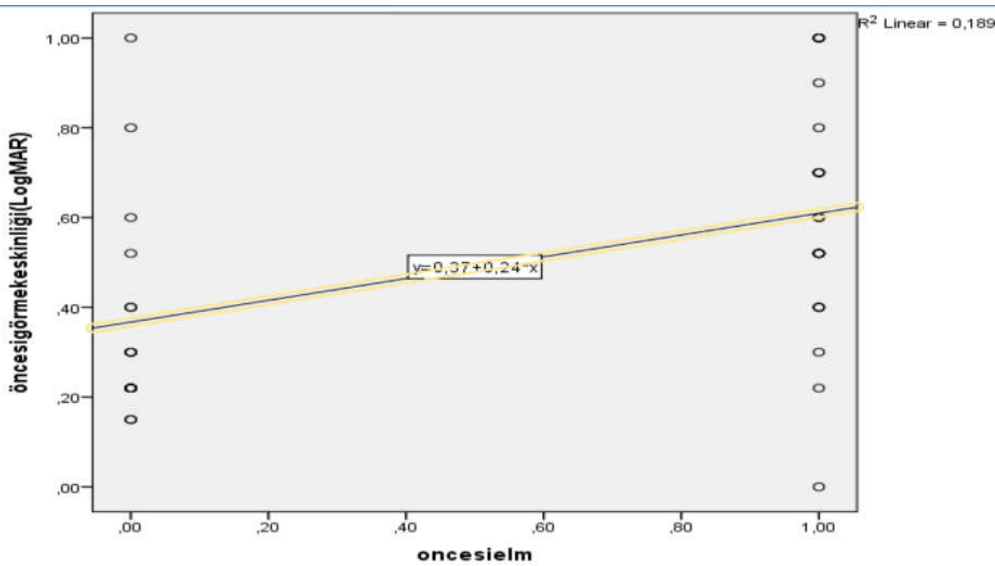
İlaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK(LogMAR)' deki değişim ile SMK' daki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0.250$).

Prognostik Faktörlerin Görme Keskinliği ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Görme keskinliği ile fotoreseptör tabaka bütünlüğünü yansıtan İSOS ve ELM bandının bütünlüğü değerlendirildiğinde; İlaç değişimi öncesi EİDGK 0.50 ± 0.27 logMAR olarak tespit edilmiş ve gözlerin 6' sında (%15) İSOS bandının, 17' sinde (%42.5) ise ELM yapılarının intakt olduğu OCT ile saptanmıştır. İlaç değişimi sonrası EİDGK 0.41 ± 0.30 logMAR olarak tespit edilmiş ve gözlerin 3' ünde (%7.5) İSOS bandının, 13' ünde (%32.5) ise ELM yapılarının intakt olduğu OCT ile saptanmıştır.

İlaç değişimi öncesi EİDGK (LogMAR) ile İSOS bandı bütünlüğü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.151$).

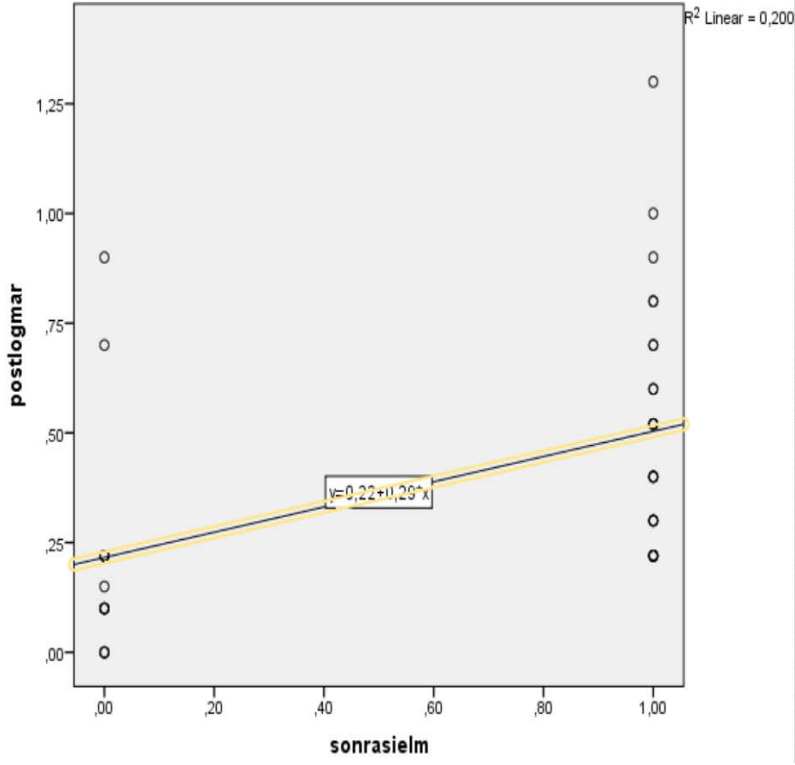
İlaç değişimi öncesi EİDGK (LogMAR) ile ELM bandı bütünlüğü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.005$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(Pearson Correlation katsayısı 0,435).



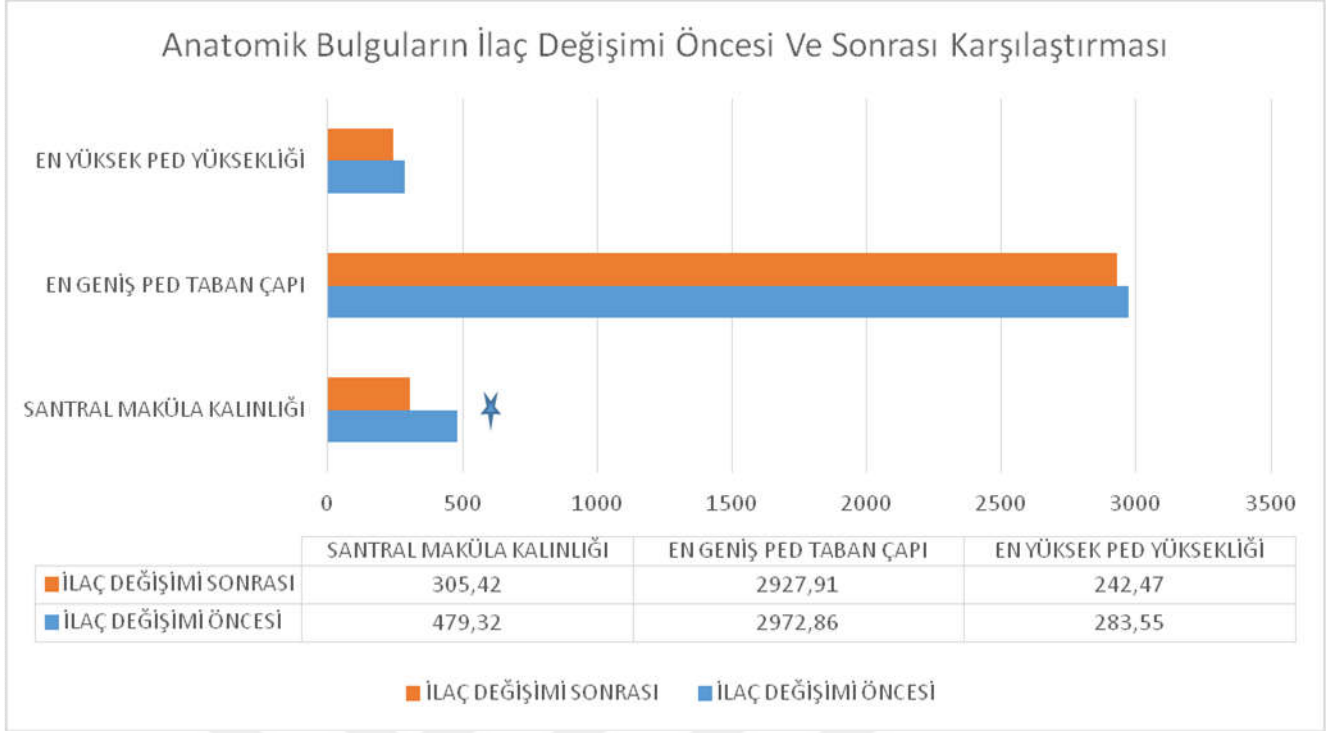
Grafik 19: İlaç değişimi öncesi, EİDGK(LogMAR) ile ELM bütünlüğü arasındaki korelasyon grafiği

İlaç değişimi sonrası EİDGK (LogMAR) ile İSOS bandı bütünlüğü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0.073$).

İlaç değişimi sonrası EİDGK (LogMAR) ile ELM bandı bütünlüğü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Bu iki parametre arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(Pearson Correlation katsayısı 0.447)

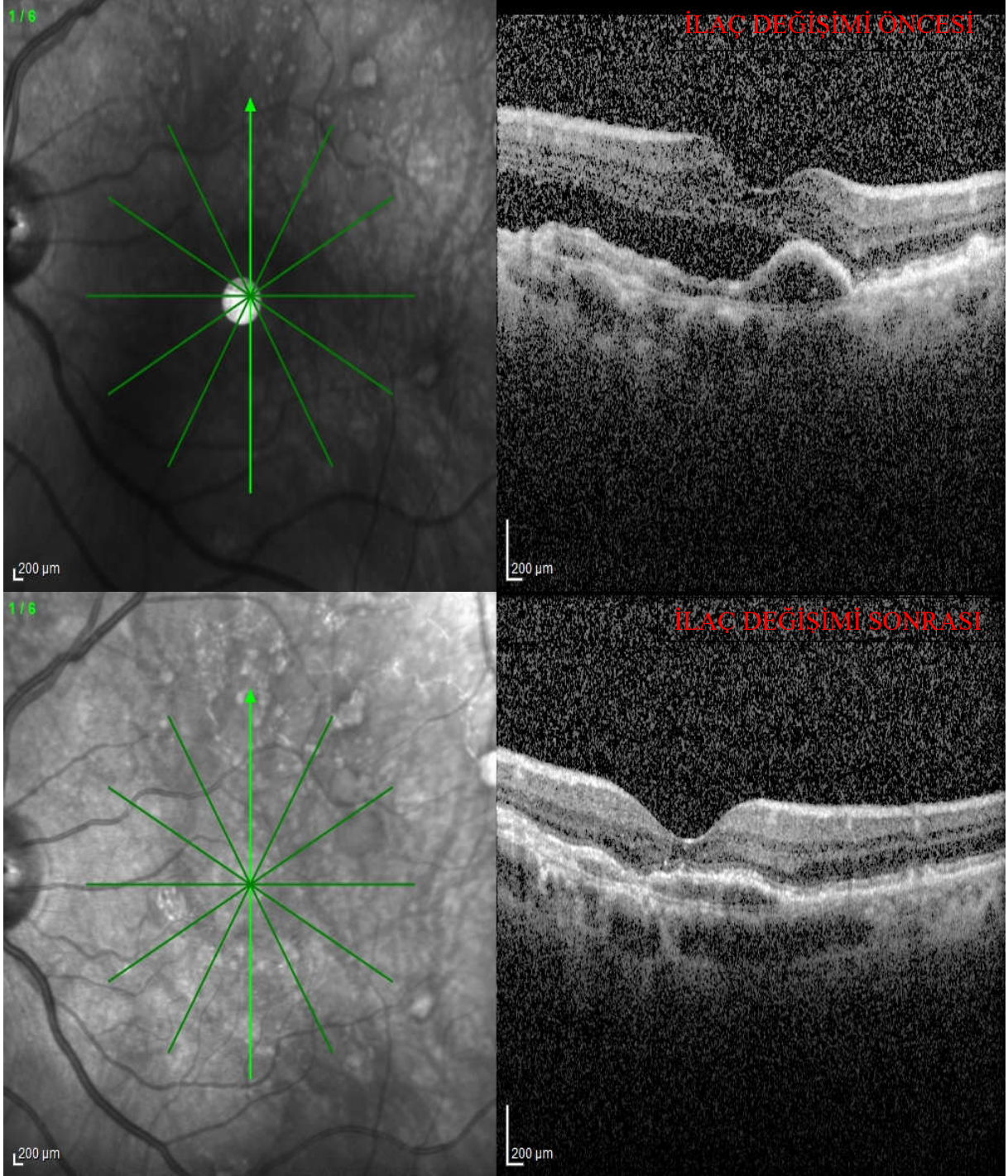


Grafik 20: İlaç değişimi sonrası, EİDGK(LogMAR) ile ELM bütünlüğü arasındaki korelasyon grafiği



★ İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(P<0.005).

Grafik 21: Anatomik bulguların, ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırılması



Resim 1: İlaç değişimi yapılan bir olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKT görüntüleri

5.TARTIŞMA

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu, 65 yaş üstü bireylerde görülen önemli bir sağlık sorunudur. Yaş tip YBMD, gelişmiş ülkelerde, 65 yaş ve üzeri bireylerde geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen sebeplerinden biridir. Waterman çalışmasında 60 yaşından sonra her 10 yılda orta ve ileri YBMD prevalansının ikiye katlandığı tespit edilmiştir. Smith W ve ark. yapmış olduğu; Beaver Dam, Rotterdam ve Blue Mountain çalışmalarının ele alındığı bir meta-analizde YBMD sıklığı 55-64 yaş grubunda %0.21, 65-74 yaş grubunda %0.85, 75-84 yaş grubunda %4.59 ve 85 yaş üzeri grupta bu oran %13.05' e çıkmaktadır. BDES çalışmasında ileri YBMD oranı %7.1 olduğu bu oranın sadece % 0.6' sı 55-64 yaş grubu bireylerden oluştuğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 65-74 yaş arasındaki bireyler %35.1' ini, 75-84 yaş arasındaki bireyler %32.4 lük kısmını oluşturmaktaydı. Olguların %67.5' i (yaklaşık 2/3) 65-84 yaş aralığındaydı.

YBMD ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; Beaver Dam çalışmasında 75 üstü bireylerde geç evre YBMD insidansının kadınlarda 7 kat arttığını bildirmiş, Rotterdam ve Framingham çalışmalarında cinsiyet farkı olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise olguların %54.1'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Diyabet ve hipertansiyon vb. mikrovasküler hastalıkların koriokapillaris düzeyinde değişikliklere yol açarak YBMD patogenezenin rol olabileceği düşünülmektedir. Vingerling ve ark. yapmış olduğu çalışmada hipertansiyonun süresi ile YBMD arasında zayıf bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. Diyabet ile YBMD arasında ilişkili olduğuna dair çok az çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda olguların %45.9' u hipertansiyon, olguların %29.7 si ise diyabet tanısı almıştı.

Çalışmamıza dahil edilen olguların, diğer gözlerindeki YBMD evreleri açısından değerlendirildiğinde %57.5 oranında kuru tip YBMD ve %42.5 oranında yaş tip YBMD olduğunu saptadık.

Başvuru anında olguların önceki intravitreal tedavi durumları sorgulandı. Gözlerin %75' i tedavi naif gözlerden oluşmaktaydı.

YBMD' nin tedavisiz (doğal) seyrinin yapıldığı VISION, MARINA ve PIER çalışmalarında tedavisiz bırakılan kontrol grubundaki olguların görme kayıpları olmakta ve

santral maküla kalınlığında artışlar olmaktadır. Doğal seyirde yıllık harf kayıpları 5'den az olanlar yavaş progresyonlu, 12,6 olanlar orta progresyonlu ve 19 harf olanlar hızlı progresyon gösteren olgular olarak değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada ise 15 harften az kayıpları olumlu tedavi cevabı olarak değerlendirilmiştir. İntravitreal Anti-VEGF ajanlarının kullanıma girmesiyle birlikte harf kazançları olduğu görülmüş ve tedavide hızlıca yerini almaya başlamıştır. İntravitreal tedavi ile birlikte santral maküla kalınlığında azalmalar olduğu gözlenmiş, olguların görme keskinliği ve santral maküla kalınlığındaki değişimleri beraber ele alınıp tekrar tedavi kararları oluşturulmuştur. PrONTO çalışması ile görme keskinliğinde 5 harf ve üzeri kayıplar ve santral maküla kalınlığında 100 µm ve üzeri artışlar, yeni hemoraji olması ve FFA' da yeni sızıntı olması aktivasyon kriteri olarak değerlendirilmiştir. İntravitreal ranibizumabın FDA tarafından onay alması ile birlikte yaş tip YBMD tedavisinde sıklıkla ranibizumab uygulanmaya başlamıştır. 2015 yılında diğer bir İntravitreal Anti-VEGF ajan olan afliberceptinde FDA tarafından onay alması ile birlikte bu olgularda sıklıkla bu iki ajan kullanılır olmuştur. İntravitreal ranibizumab ile tedaviye başlanıp tedaviye uygun yanıt alamadığımız, tedavi uygulama sıklığını azaltamadığımız ve tedaviye rağmen progrese olan olgularda bir diğer Anti-VEGF ajan olan aflibercepte geçiş yapmak (switch yapmak) günümüzde bu olgu profilinde uygulanan yeni bir tedavi modalitesi haline gelmiştir.

İlaç değişimi yapılan olguların görme kazanımları literatüre bakıldığında değişkenlik göstermektedir. Grewal ve ark. 21 gözde yapmış olduğu ranibizumab veya bevasizumabdan, aflibercepte geçiş yaptıkları çalışmada, görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiş fakat; bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır[238]. Kumar N ve ark. ranibizumab tedavisine yanıt alınamayıp, aflibercept tedavisine geçilen 33 hastanın 34 gözünün dahil edildiği çalışmada; görme keskinliği ilaç değişimi öncesi 0.57 LogMAR dan, ilaç değişimi sonrası 0.47 LogMAR a yükseldiğini saptamışlardır ve bu yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır[232]. Cho H ve ark yaptığı bevasizumab veya ranibizumabdan, aflibercepte geçiş yapılan 28 gözü dahil ettikleri çalışmada; görme keskinliği ilaç değişimi öncesi 0.52 LogMAR iken; 1. ayda 0.54 LogMAR' a ve 6. ayda 0.57 LogMAR'a gerilediğini saptamışlardır[239]. Bizde çalışmamızda ranibizumabdan, aflibercepte geçiş yaptığımız 40 gözü değerlendirdiğimizde; aflibercept öncesi görme keskinliği 0.5 ± 0.27 LogMAR' dan aflibercepte geçtikten sonra 0.41 ± 0.30 LogMAR' a yükseldi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.005$).

Retina polikliniklerine başvuran olguların önemli bir oranını YBMD' li bireyler oluşturmaktadır. Hastalık kronik dejeneratif bir hastalık olduğundan uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısını ve bununla orantılı olarak yan etkileri azaltmak, ayrıca hasta vizit sayısını azaltmak amacıyla: tedavi ve takip için çeşitli protokoller uygulanmakta ve daha uzun etkili olan ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. VIEW 1-2 çalışmalarında ranibizumab uygulanan gözler ile aflibercept uygulanan gözler karşılaştırıldığında, gözler arasında görsel kazanımlar açısından fark bulunmaz iken; aflibercept grubunda; 5 enjeksiyon daha az uygulandığı saptanmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[224]. Cho H ve ark. yapmış 28 gözde yapmış olduğu ranibizumab veya bevasizumabdan, aflibercepte geçiş yapılan gözleri inceledikleri çalışmada; ilaç değişimi sonrası 6 aylık izlemde ortalama 4.4 aflibercept enjeksiyonunun uygulandığını saptamışlardır[239]. Bizde çalışmamızda olguların ilaç değişimi öncesi ve sonrası; enjeksiyon ve vizit sayılarını, takip süreleri ile oranlayarak; 6 aylık bir zaman diliminde kaç enjeksiyon uygulandığını ve kaç vizit yapıldığını değerlendirdik. İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı 2.34 ± 1 ranibizumab enjeksiyonu iken; ilaç değişimi sonrası 1.91 ± 0.70 aflibercept enjeksiyonuna düştüğünü tespit ettik, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). İlaç değişimi öncesi 6 aylık ortalama vizit sayısı 4.29 ± 0.82 iken; ilaç değişimi sonrası 4.01 ± 0.72 e düştüğünü tespit ettik. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0.085$). Enjeksiyon sayısındaki azalma; afliberceptin daha uzun etkili olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. İlaç değişimi yapılan olgular; sıkı takip edilmesi gereken, takip aralığını çok uzatamadığımız, kronik ve tedaviye dirençli olgular olduklarından, 6 aylık ortalama vizit sayısında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Ranibizumab tedavisi yapılmış ve aflibercepte geçilmiş 19 gözün dahil edildiği vTAS çalışmasında, santral maküla kalınlığı başlangıçta $313 \mu\text{m}$ olarak saptanmış iken; aflibercepte geçiş sonrası $258 \mu\text{m}$ ye gerilediği gösterilmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) [234]. Cho H ve ark. yapmış olduğu diğer Anti-VEGF ilaça geçiş çalışmasında başlangıçta $295 \mu\text{m}$ olan santral maküla kalınlığı 1. ayın sonunda $272 \mu\text{m}$ a, 6. ayın sonunda ise $274 \mu\text{m}$ a gerilediği gösterilmiş, fark başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) [239]. Kumar N ve ark. yapmış olduğu ranibizumabdan, aflibercepte geçiş yapılan olguların dahil edildiği çalışmasında santral maküla kalınlığı ilaç değişimi öncesi $416 \pm 217 \mu\text{m}$ den, ilaç değişimi sonrası 6. ayda $248 \pm 171 \mu\text{m}$ ye gerilemiş, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) [232]. Seguin-Greenstein S ve ark. yapmış olduğu bir meta-analizde bevacizumab ve ranibizumabdan, aflibercepte geçiş yapılan

gözlerde 6. ayın sonunda santral maküla kalınlığında istatistiksel anlamlı bir düzelme olduğunu saptamışlardır[240]. Bizde çalışmamızda gözlerin %75' inde, SMK' da 100 µm ve üzeri azalma olduğunu saptatik. İlaç değişimi öncesi ortalama SMK 479,32±187,57 µm' den, ilaç değişimi sonrasında 305,42±164,70 µm' ye gerilediğini saptatik, bu azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulduk(p<0.001).

Yaş tip YBMD' li olgularda PED sık görülen bir bulgudur. İntravitreal tedaviye afliberceptin girmesiyle birlikte PED' in eşlik ettiği YBMD' li gözlerde yapılan çalışmalarda PED' de gerileme açısından afliberceptin üstün olduğu çalışmaların yayınlanması ile birlikte, bu olgu profilinde sıklıkla tercih edilen bir ajan haline gelmiştir[241]. ARI2 çalışmasında ranibizumab tedavisine dirençli olup, aflibercepte geçiş yapılan olgularda PED regresyonunu değerlendirilmiştir. Çalışmada ilaç değişimi öncesi maksimum PED yüksekliği 347 µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 6.ayda maximum PED yüksekliği 288 µm' a gerilediği saptanmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.001)[233]. Massounges S ve ark. yaptığı, 60 gözün dahil edildiği, ranibizumab tedavisine dirençli olup, aflibercepte geçiş yapılan gözlerde PED yanıtlarını inceledikleri çalışmada, PED yüksekliğinde maksimum azalmanın ilaç değişimi sonrası erken dönemde olduğunu saptamışlardır[242]. Bizim çalışmamızda ilaç değişimi öncesi en büyük PED yüksekliği ortalama 283±162,47 iken; ilaç değişimi sonrasında 242±201,42 ye gerilemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(p=0.125).

Grewal D S ve ark. yapmış olduğu ranibizumab veya bevasizumab tedavisine dirençli olgularda, aflibercepte geçiş yaptıkları, 21 gözü dahil ettikleri çalışmada en geniş PED taban çapını değerlendirmişlerdir. İlaç değişimi öncesi 2350 µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 1896 µm' a gerilemiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.028)[238]. Kumar N ve ark. yaptığı bevasizumab ve ranibizumabtan, aflibercepte geçiş yaptıkları çalışmada: en geniş PED taban çapı ilaç değişimi öncesi 3265 µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 2949 µm a gerilemiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.04). Bizim çalışmamızda en geniş PED taban çapı ilaç değişimi öncesi 2972±1392,42 µm olarak saptanmış iken; ilaç değişimi sonrası 2927±1386,17 µm a gerilediği saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(p=0.524). En büyük PED yüksekliğindeki azalma oranı, en geniş PED taban çapındaki azalma oranından daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin; PED içerisinde olan, enjeksiyon tedavisi ile gerileyen sıvı

komponentin tabana göre, yüksekliğe daha fazla oranda katkı etmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

YBMD' li bireylerde gelişen neovaskülarizasyon genelde koroid kaynaklı olduğundan olgularda: subretinal sıvı, intraretinal sıvıya kıyasla daha fazla görülmektedir. VIEW çalışmasının morfolojik sonuçlarından biriside ranibizumab grubu ile aflibercept gruplarının intraretinal ve subretinal sıvı rezorbsiyonunu karşılaştırmak olmuştur. 12. haftanın sonunda intraretinal kistik sıvı açısından değerlendirildiğinde her iki grupta gözlerin % 50' sinde gerileme olduğu görüldü. Yine aynı sürede subretinal sıvı gerilemesi açısından değerlendirildiğinde aflibercept grubunda gözlerin %70'inde, ranibizumab grubunda ise gözlerin %59'unda rezorbsiyon olduğu saptandı. 52. hafta sonuçlarında IRS açısından değerlendirildiğinde; aylık aflibercept kolunda % 57 rezorbsiyon saptanmış iken; aylık ranibizumab kolunda %50 rezorbsiyon olduğu saptanmıştır. SRS açısından aflibercept grubunda %75 rezorbsiyon saptanmış iken; ranibizumab grubunda % 66 rezorbsiyon olduğu saptanmıştır. Yazarlar afliberceptin sıvı rezorbsiyon açısından daha üstün olduğunu savunmuşlardır[241]. Bizde çalışmamızda ilaç değişimi öncesinde gözlerin %77.5' inde SRS, % 55' inde İRS olduğunu saptadık. İlaç değişimi sonrası gözlerin %60' ında SRS' nin , % 27.5' inde İRS' nin rezorbe olduğunu saptadık. ilaç değişimi öncesi ve sonrası gözlerin, SRS durumu ile İRS durumları arasında bir korelasyon saptamadık.

İlaç değişimi yapılan olgular kronik ve ilk kullanılan ilaca cevap alınamayan olgular olduğundan bu olgularda ilaç değişimi kararı verildiğinde olguların çoğunluğunda atrofi, fibrozis vb. geri dönüşümsüz bir takım patofizyolojik değişiklikler olduğu görülmektedir. Olguların ilaç değişimi öncesi; görme düzeyleri ile ilaç değişimi sonrası görme düzeyleri arasında korelasyon açısından baktığımızda biz çalışmamızda bu iki parametre arasında bir korelasyon olduğunu saptadık.

Gelişen intraretinal ve subretinal fibrozis, hücrel atrofi, sıvı vb. kronik patofizyolojik değişiklikler dokuda kalıcı anatomik bozulmalara yol açmaktadır. Olguların ilaç değişimi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlıkları açısından korelasyon açısından incelediğimizde; bu iki parametre arasında korelasyon saptanmıştır.

Yapılmış çok merkezli, patofizyolojisinde maküla hastalıklarının olduğu bir çok çalışmada SMK ile EİDGK(LogMAR) arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ilaç değişimi öncesi olguların SMK ölçümleri ile EİDGK(LogMAR)

arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptadık. İlaç değişimi sonrası SMK ile EİDGK(LogMAR) arasında bir korelasyon saptamadık. Bunun nedeninin ilaç değişimi yapılan olguların kronik ve fibroze bağlı doku değişiklikleri olan olgular olduğundan tedavi yanıtı anatomik olarak alınsa bile buna uygun fonksiyonel cevabın her zaman alınamamasına bağlamaktayız.

EİDGK ile PED taban ve yükseklikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda PED taban ve yüksekliğinin ilaç değişimi öncesi ve sonrasında EİDGK ile korele olmadığını saptadık.

Santral maküla kalınlığı; fovea merkezinde, vitreoretinal ara yüzey ile retina pigment epiteli-koriokapillaris ön yüzeyi arasında kalan kalınlık olarak tanımlanmaktadır[243]. Bu iki yapı arasındaki intrasellüler sıvı, intersellüler sıvı, hemoraji, eksuda, membran, birikimler(druzen vs.) bu yapılar arasındaki mesafeyi artırarak, santral maküla kalınlığında artışa yol açarlar[244]. Biz de çalışmamızda PED taban çapı ve yüksekliği ile santral maküla kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde: ilaç değişimi öncesi ve sonrası dönemde, hem PED tabançapı, hemde PED yüksekliği ile pozitif korele olduğunu saptadık. PED' in dikliği veya daha yatay olması gibi PED'in yükseklik/ taban çapı oranı ile SMK ve EİGK arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, bu oran ile SMK arasında ve EİDGK arasında bir korelasyon saptamadık.

YBMD, DMÖ enjeksiyon tedavisi uyguladığımız ve epiretinal membran, retina dekolmanı gibi vitreoretinal cerrahi yapılan olgularda, görme keskinliği açısından en önemli prognostik faktör; fotoreseptör hücre bütünlüğünü yansıtan İSOS bandı bütünlüğü ve ELM bütünlüğüdür. Bu yapılar intakt olduğu olgularda görme keskinliği parametreleride daha iyi olmaktadır. Bizde çalışmamızda İSOS ve ELM'si tamamen intakt olan olguları intakt olarak değerlendirdik. İlaç değişimi öncesi ve sonrası dönemde: İSOS ve ELM ile EİDGK arasındaki ilişki açısından inceledik. İlaç değişimi öncesi ve sonrasında, İSOS bütünlüğü ile EİDGK arasında korelasyon saptamadık. İlaç değişimi öncesi ve sonrasında, ELM ile EİDGK arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. Kronik tedavi altında olan ilaç değişimi yapılan olgularda ELM' nin prognostik açıdan görme keskinliği ile daha uyumlu olduğunu saptadık.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza YBMD tanısı ile en az 1 yıl ranibizumab tedavisi uygulanan fakat; tedaviye istenilen anatomik ve fonksiyonel yanıt alınamayıp, aflibercept tedavisine geçiş yapılan 37 hastanın 40 gözü dahil edilmiştir. Olguların dosya kayıtlarından: ilaç değişimi öncesi ve sonrası; EİDGK(LogMAR), 6 aylık ortalama vizit, 6 aylık ortalama enjeksiyon sayıları, OKT kayıtlarından: SMK, en geniş PED taban çapları, en büyük PED yükseklikleri, İRS durumu, SRS durumu ve prognostik göstergelerden: İSOS ve ELM bütünlüğü değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda;

- EİDGK(LogMAR) açısından ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı.
- 6 aylık ortalama enjeksiyon sayısı açısından ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.
- 6 aylık ortalama vizit sayısı açısından ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında azalma saptandı fakat; bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.
- SMK açısından ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.
- İlaç değişimi öncesi EİDGK(LogMAR) ile SMK arasında pozitif korelasyon saptanmış iken; ilaç değişimi sonrasında bu parametreler arasında korelasyon bulunamamıştır.
- En geniş PED taban çapı ve en büyük PED yüksekliği açısından değerlendirildiğinde ilaç değişimi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında her iki paramtrede de azalma saptandı fakat; bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- İlaç değişimi öncesi ve sonrası dönemlerdeki EİDGK(LogMAR) ile PED taban çapı ve PED yüksekliği parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- İlaç değişimi öncesi ve sonrası dönemlerdeki SMK ile PED taban çapı ve PED yüksekliği parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
- İlaç değişimi öncesi gözlerin % 77.5'inde SRS tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrası % 17.5 gözde bu sınının sebat tettiği görülmüştür.

- İlaç değişimi öncesi gözlerin % 55'inde İRS tespit edilmiş iken; ilaç değişimi sonrası % 27.5 gözde bu sınının sebat ettiği görülmüştür.
- İlaç değişimi öncesi ve sonrası EİDGK(LogMAR) ile İSOS bandının bütünlüğü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış iken; EİDGK(LogMAR) ile ELM bütünlüğü arasında korelasyon saptanmıştır.

Yaş tip YBMD tanısı ile intravitreal tedavi uygulayıp tedaviye anatomik ve fonksiyonel yanıt alamadığımız olgularda; tanının tekrar gözden geçirilmesi ve intravitreal tedaviye daha az yanıt alınan; PKV ve RAP vb. olası lezyonlar açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tedaviye uygun yanıt alamadığımız olgularda diğer Anti-VEGF ilaçlara geçiş yapmak; günümüzde sıklıkla uygulanan bir tedavi modalitesidir. Bu olgular intravitreal Anti-VEGF tedavi altında bile progrese olan olgular olduğundan tedavi yanıtları heterojenite göstermektedir.

Günümüzde kısmen güncel olan bu tedavi modalitesinin etkinliğini değerlendirmek için çok merkezli ve geniş olgu serileri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaç değişimi yapılan olgular kronik değişikliklerin olduğu ve intravitreal Anti-VEGF tedavisine rağmen progrese olan olgular olduklarından; tedavi ile görme kazanımları ve anatomik değişiklikler arasında korelasyon olamayabileceği, hastalara anlatılmalı, hastaların bu tedaviden beklentileri iyi anlaşılmalı ve hekimin bu tedaviden ne beklediği hastaya iyice aktarılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Wong, W.L., et al., *Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Glob Health, 2014. **2**(2): p. e106-16.
2. Jonas, J.B., C.M.G. Cheung, and S. Panda-Jonas, *Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017.
3. Ozaki, E., et al., *Inflammation in age-related macular degeneration*. Adv Exp Med Biol, 2014. **801**: p. 229-35.
4. Owen, C.G., et al., *The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(5): p. 752-6.
5. Shokoochand, A., et al., *A Novel 3D Cultured Model for Studying Early Changes in Age-Related Macular Degeneration*. Macromol Biosci, 2017.
6. Parier, V. and G. Soubrane, *[Age-related macular degeneration]*. Rev Med Interne, 2008. **29**(3): p. 215-23.
7. Nowak, J.Z., *AMD--the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics*. Acta Pol Pharm, 2014. **71**(6): p. 900-16.
8. *Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis*. Ont Health Technol Assess Ser, 2009. **9**(13): p. 1-22.
9. Bearely, S. and S.W. Cousins, *Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration and geographic atrophy*. Adv Exp Med Biol, 2010. **664**: p. 395-402.
10. Talks, S.J., et al., *The Role of New Imaging Methods in Managing Age-Related Macular Degeneration*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017.
11. Roisman, L. and R. Goldhardt, *OCT Angiography: An Upcoming Non-invasive Tool for Diagnosis of Age-related Macular Degeneration*. Curr Ophthalmol Rep, 2017. **5**(2): p. 136-140.
12. Eandi, C.M., et al., *Indocyanine Green Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(9): p. 3690-3696.
13. Solomon, S.D., et al., *Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. Cd005139.
14. Tong, Y., et al., *Retinal pigment epithelium cell-derived exosomes: Possible relevance to CNV in wet-age related macular degeneration*. Med Hypotheses, 2016. **97**: p. 98-101.
15. Al-Zamil, W.M. and S.A. Yassin, *Recent developments in age-related macular degeneration: a review*. Clin Interv Aging, 2017. **12**: p. 1313-1330.
16. Ba, J., et al., *Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 5397-405.
17. Ting, A.Y., T.K. Lee, and I.M. MacDonald, *Genetics of age-related macular degeneration*. Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(5): p. 369-76.
18. Niwa, Y., et al., *Ranibizumab and Aflibercept: Intraocular Pharmacokinetics and Their Effects on Aqueous VEGF Level in Vitrectomized and Nonvitrectomized Macaque Eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(11): p. 6501-5.
19. Ashraf, M., A. Souka, and R.A. Adelman, *Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols*. Acta Ophthalmol, 2017.
20. Book, B., et al., *[Visual acuity in anti-VEGF therapy for AMD : Can specific characteristics in the SD-OCT help?]*. Ophthalmologie, 2017. **114**(1): p. 49-56.
21. Androudi, S., et al., *Guidelines for the Management of Wet Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from a Panel of Greek Experts*. Adv Ther, 2016. **33**(5): p. 715-26.
22. Budzinskaya, M.V., A.A. Plyukhova, and P.A. Sorokin, *[Anti-VEGF therapy resistance in neovascular age-related macular degeneration]*. Vestn Oftalmol, 2017. **133**(4): p. 103-108.
23. Amoaku, W.M., et al., *Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD*. Eye (Lond), 2015. **29**(6): p. 721-31.

24. Chia, K.J.W., D.V. Gunasekeran, and A. Laude, *The Impact of Switching Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Management of Exudative Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017. **48**(10): p. 859-869.
25. Pinheiro-Costa, J., et al., *Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice*. *Ophthalmologica*, 2015. **233**(3-4): p. 155-61.
26. Bakall, B., et al., *Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **156**(1): p. 15-22.e1.
27. Hogan MI; Alvarado JA, W.J., *Histology of the human eye*. , in *Histology of the human eye*. .1971, Hogan MI; Alvarado JA, Wede

II JE. Histology of the human eye.

Philedelphia: WB Saunders; 1971: 491-8. . p. 491-8. .

28. Klein, R., et al., *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*, 1997. **104**(1): p. 7-21.
29. Mitchell, P., et al., *Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology*, 1995. **102**(10): p. 1450-60.
30. Vingerling, J.R., et al., *The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study*. *Ophthalmology*, 1995. **102**(2): p. 205-10.
31. Klein, R., et al., *Prevalence of age-related macular degeneration in the US population*. *Arch Ophthalmol*, 2011. **129**(1): p. 75-80.
32. Colijn, J.M., et al., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future*. *Ophthalmology*, 2017. **124**(12): p. 1753-1763.
33. Friedman, D.S., et al., *Prevalence of age-related macular degeneration in the United States*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**(4): p. 564-72.
34. KURUMU, T.İ. *TÜRKİYE 65 YAŞ ÜSTÜ BİREY SAYISI 2016*; Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>.
35. Bressler, N.M., et al., *Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study*. *Arch Ophthalmol*, 1995. **113**(3): p. 301-8.
36. Klein, R., et al., *Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(2): p. 253-62.
37. Smith, W., et al., *Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents*. *Ophthalmology*, 2001. **108**(4): p. 697-704.
38. Haan, M.N., et al., *Hormone therapy and age-related macular degeneration: the Women's Health Initiative Sight Exam Study*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(7): p. 988-92.
39. Snow, K.K., et al., *Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **134**(6): p. 842-8.
40. Ambati, J., et al., *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies*. *Surv Ophthalmol*, 2003. **48**(3): p. 257-93.
41. Friedman, D.S., et al., *Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey*. *Ophthalmology*, 1999. **106**(6): p. 1049-55.
42. Tuo, J., C.M. Bojanowski, and C.C. Chan, *Genetic factors of age-related macular degeneration*. *Prog Retin Eye Res*, 2004. **23**(2): p. 229-49.
43. Gottfredsdottir, M.S., et al., *Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland*. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999. **77**(4): p. 422-5.
44. McHarg, S., et al., *Age-related macular degeneration and the role of the complement system*. *Mol Immunol*, 2015. **67**(1): p. 43-50.
45. Langford-Smith, A., et al., *The role of complement in age-related macular degeneration: heparan sulphate, a ZIP code for complement factor H?* *J Innate Immun*, 2014. **6**(4): p. 407-16.
46. Kivinen, N., et al., *Pathogenesis of age-related macular degeneration - dialogue between autophagy and inflammasomes*. *Duodecim*, 2017. **133**(7): p. 641-6.
47. Kauppinen, A., et al., *Inflammation and its role in age-related macular degeneration*. *Cell Mol Life Sci*, 2016. **73**(9): p. 1765-86.

48. Geerlings, M.J., E.K. de Jong, and A.I. den Hollander, *The complement system in age-related macular degeneration: A review of rare genetic variants and implications for personalized treatment*. *Mol Immunol*, 2017. **84**: p. 65-76.
49. Ristau, T., et al., *Impact of the common genetic associations of age-related macular degeneration upon systemic complement component C3d levels*. *PLoS One*, 2014. **9**(3): p. e93459.
50. Contreras, A.V., et al., *CFH haplotypes and ARMS2, C2, C3, and CFB alleles show association with susceptibility to age-related macular degeneration in Mexicans*. *Mol Vis*, 2014. **20**: p. 105-16.
51. *Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3*. *Ophthalmology*, 2000. **107**(12): p. 2224-32.
52. Ulvik, S.O., J.H. Seland, and T. Wentzel-Larsen, *Refraction, axial length and age-related maculopathy*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005. **83**(5): p. 419-23.
53. Tomany, S.C., R. Klein, and B.E. Klein, *The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*, 2003. **110**(8): p. 1526-33.
54. Frank, R.N., et al., *Race, iris color, and age-related macular degeneration*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2000. **98**: p. 109-15; discussion 115-7.
55. Rappoport, D., et al., *[PHACOEMULSIFICATION IN EYES WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)]*. *Harefuah*, 2017. **156**(2): p. 79-83.
56. Pollack, A., et al., *Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation*. *Ophthalmology*, 1996. **103**(10): p. 1546-54.
57. Baatz, H., et al., *Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(3): p. 1079-83.
58. Klein, R., et al., *The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study*. *Arch Ophthalmol*, 2002. **120**(11): p. 1551-8.
59. Ehmann, D.S. and A.C. Ho, *Cataract surgery and age-related macular degeneration*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017. **28**(1): p. 58-62.
60. Klein, R., et al., *The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision. The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*, 1994. **101**(12): p. 1969-79.
61. Hyman, L. and R. Neborsky, *Risk factors for age-related macular degeneration: an update*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2002. **13**(3): p. 171-5.
62. Park, G.B. and D. Kim, *Cigarette smoke-induced EGFR activation promotes epithelial mesenchymal migration of human retinal pigment epithelial cells through regulation of the FAK-mediated Syk/Src pathway*. *Mol Med Rep*, 2017.
63. Khan, J.C., et al., *Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation*. *Br J Ophthalmol*, 2006. **90**(1): p. 75-80.
64. Giebe, S., et al., *Cigarette smoke extract counteracts atheroprotective effects of high laminar flow on endothelial function*. *Redox Biol*, 2017. **12**: p. 776-786.
65. Klein, R., et al., *The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking*. *Am J Epidemiol*, 1993. **137**(2): p. 190-200.
66. Kunchithapautham, K., C. Atkinson, and B. Rohrer, *Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation*. *J Biol Chem*, 2014. **289**(21): p. 14534-46.
67. Suner, I.J., et al., *Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. **45**(1): p. 311-7.
68. Mares, J.A., et al., *Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol*, 2011. **129**(4): p. 470-80.
69. Evans, J.R. and J.G. Lawrenson, *Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **7**: p. Cd000254.

70. Kang, J.H. and S.Y. Choung, *Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro*. Arch Pharm Res, 2016. **39**(12): p. 1703-1715.
71. Stahl, W., *Macular carotenoids: lutein and zeaxanthin*. Dev Ophthalmol, 2005. **38**: p. 70-88.
72. Mozaffarieh, M., S. Sacu, and A. Wedrich, *The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence*. Nutr J, 2003. **2**: p. 20.
73. *Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group*. Arch Ophthalmol, 1992. **110**(12): p. 1701-8.
74. Seddon, J.M., J. Cote, and B. Rosner, *Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(12): p. 1728-37.
75. SanGiovanni, J.P., et al., *The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(5): p. 671-9.
76. *Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial*. Jama, 2013. **309**(19): p. 2005-15.
77. Adams, M.K., et al., *20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(4): p. 289-98.
78. Chong, E.W., et al., *Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(4): p. 707-715.
79. Obisesan, T.O., et al., *Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-I*. J Am Geriatr Soc, 1998. **46**(1): p. 1-7.
80. Knudtson, M.D., R. Klein, and B.E. Klein, *Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(6): p. 1026-9.
81. Seddon, J.M., et al., *Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(8): p. 1191-9.
82. Chakravarthy, U., et al., *Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. BMC Ophthalmol, 2010. **10**: p. 31.
83. Kodjikian, L., et al., *Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial*. Ophthalmology, 2013. **120**(11): p. 2300-9.
84. Cruickshanks, K.J., et al., *Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration*. JAMA Ophthalmol, 2017. **135**(12): p. 1417-1423.
85. Wilson, H.L., et al., *Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(4): p. 615-24.
86. Tomany, S.C., et al., *Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(5): p. 750-7.
87. Klein, R., et al., *The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 2003. **110**(6): p. 1273-80.
88. Vingerling, J.R., et al., *Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(4): p. 404-9.
89. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, *Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(10): p. 1527-34.
90. Pinna, A., et al., *Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis*. Acta Ophthalmol, 2016.
91. Ümit Übeyit İNAN, N.Ö., *Retina Pigment Epitel Fizyolojisi*. Retina-Vitreus, 2011. **Ret-Vit 2011;19:6-15**.
92. Dorey, C.K., et al., *Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989. **30**(8): p. 1691-9.

93. Feeney-Burns, L., E.S. Hilderbrand, and S. Eldridge, *Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. **25**(2): p. 195-200.
94. Kozlowski, M.R., *RPE cell senescence: a key contributor to age-related macular degeneration*. Med Hypotheses, 2012. **78**(4): p. 505-10.
95. Ach, T., et al., *Lipofuscin redistribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(5): p. 3242-52.
96. Sundelin, S., et al., *Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity*. Curr Eye Res, 1998. **17**(8): p. 851-7.
97. Suter, M., et al., *Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells*. J Biol Chem, 2000. **275**(50): p. 39625-30.
98. la Cour, M., J.F. Kiilgaard, and M.H. Nissen, *Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment*. Drugs Aging, 2002. **19**(2): p. 101-33.
99. Spraul, C.W., et al., *Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes*. Surv Ophthalmol, 1999. **44** Suppl 1: p. S10-32.
100. Ramrattan, R.S., et al., *Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(6): p. 2857-64.
101. Guymer, R., P. Luthert, and A. Bird, *Changes in Bruch's membrane and related structures with age*. Prog Retin Eye Res, 1999. **18**(1): p. 59-90.
102. Ruiz, A., P. Brett, and D. Bok, *TIMP-3 is expressed in the human retinal pigment epithelium*. Biochem Biophys Res Commun, 1996. **226**(2): p. 467-74.
103. Leu, S.T., et al., *Drusen are Cold Spots for Proteolysis: Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitor Proteins in Age-related Macular Degeneration*. Exp Eye Res, 2002. **74**(1): p. 141-54.
104. Sarks, S.H., *Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study*. Br J Ophthalmol, 1976. **60**(5): p. 324-41.
105. Starita, C., et al., *Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(3): p. 762-7.
106. Starita, C., et al., *Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease*. Exp Eye Res, 1996. **62**(5): p. 565-72.
107. Moore, D.J., A.A. Hussain, and J. Marshall, *Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995. **36**(7): p. 1290-7.
108. Ding, X., M. Patel, and C.C. Chan, *Molecular pathology of age-related macular degeneration*. Prog Retin Eye Res, 2009. **28**(1): p. 1-18.
109. Bhutto, I. and G. Lutty, *Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex*. Mol Aspects Med, 2012. **33**(4): p. 295-317.
110. Blasiak, J., et al., *Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 768026.
111. Hirata, Y. and H. Nishiwaki, *The choroidal circulation assessed by laser-targeted angiography*. Prog Retin Eye Res, 2006. **25**(2): p. 129-47.
112. Chirco, K.R., et al., *Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration*. Eye (Lond), 2017. **31**(1): p. 10-25.
113. Gelfand, B.D. and J. Ambati, *A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration*. Trends Mol Med, 2016. **22**(8): p. 656-70.
114. İNAN, Ü.Ü., *Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri*. TÜRKİYE KLİNİKLERİ, 2015. **TÜRKİYE KLİNİKLERİ OFTALMOLOJİ ÖZEL SAYISI CİLT 8 SAYI 1-2015 EDİTÖR: Prof.Dr.Süleyman KAYNAK(TÜRKİYE KLİNİKLERİ OFTALMOLOJİ ÖZEL SAYISI CİLT 8 SAYI 1-2015)**.

115. Fu, Y., et al., *The role of apoptosis inducing factor in the apoptosis of retinal pigment epithelium cells induced by oxidative stress*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016. **62**(7): p. 36-41.
116. Handa, J.T., *How does the macula protect itself from oxidative stress?* Mol Aspects Med, 2012. **33**(4): p. 418-35.
117. Friedrichson, T., et al., *Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye*. Curr Eye Res, 1995. **14**(8): p. 693-701.
118. De La Paz, M. and R.E. Anderson, *Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(13): p. 3497-9.
119. Beatty, S., et al., *The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Surv Ophthalmol, 2000. **45**(2): p. 115-34.
120. Schutt, F., et al., *Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(8): p. 2303-8.
121. Feigl, B., *Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis*. Prog Retin Eye Res, 2009. **28**(1): p. 63-86.
122. Feigl, B., *Age-related maculopathy in the light of ischaemia*. Clin Exp Optom, 2007. **90**(4): p. 263-71.
123. Feigl, B., et al., *Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptor hypothesis*. Eye (Lond), 2007. **21**(6): p. 689-96.
124. Lutty, G., et al., *Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration*. Mol Vis, 1999. **5**: p. 35.
125. Brandstetter, C., F.G. Holz, and T.U. Krohne, *Complement Component C5a Primes Retinal Pigment Epithelial Cells for Inflammation Activation by Lipofuscin-mediated Photooxidative Damage*. J Biol Chem, 2015. **290**(52): p. 31189-98.
126. Penfold, P.L., M.C. Killingsworth, and S.H. Sarks, *Senile macular degeneration. The involvement of giant cells in atrophy of the retinal pigment epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1986. **27**(3): p. 364-71.
127. Bae, H., et al., *Building Vascular Networks*. Science translational medicine, 2012. **4**(160): p. 160ps23-160ps23.
128. Diaz-Flores, L., R. Gutierrez, and H. Varela, *Angiogenesis: an update*. Histol Histopathol, 1994. **9**(4): p. 807-43.
129. Damico, F.M., *[Angiogenesis and retinal diseases]*. Arq Bras Oftalmol, 2007. **70**(3): p. 547-53.
130. Selvam, S., T. Kumar, and M. Fruttiger, *Retinal vasculature development in health and disease*. Prog Retin Eye Res, 2017.
131. Rubio, R.G. and A.P. Adamis, *Ocular Angiogenesis: Vascular Endothelial Growth Factor and Other Factors*. Dev Ophthalmol, 2016. **55**: p. 28-37.
132. D'Amore, P.A., *Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(12): p. 3974-9.
133. Praidou, A., et al., *Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy*. Curr Diabetes Rev, 2010. **6**(5): p. 304-12.
134. Blaauwgeers, H.G., 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**(2): p. 421-8.
135. Kokkinaki, M., N. Sahibzada, and N. Golestaneh, *Human induced pluripotent stem-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibit ion transport, membrane potential, polarized vascular endothelial growth factor secretion, and gene expression pattern similar to native RPE*. Stem Cells, 2011. **29**(5): p. 825-35.
136. Sandner, D., *[Choroidal Neovascularisation Other than Typical Neovascular Age-Related Macular Degeneration]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2017.
137. Davis, M.D., et al., *The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(11): p. 1484-98.
138. Ferris, F.L., 3rd, et al., *Clinical classification of age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2013. **120**(4): p. 844-51.

139. van Leeuwen, R., et al., *Epidemiology of age-related maculopathy: a review*. Eur J Epidemiol, 2003. **18**(9): p. 845-54.
140. Bressler, S.B., et al., *Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration*. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(10): p. 1442-7.
141. Abdelsalam, A., L. Del Priore, and M.A. Zarbin, *Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression*. Surv Ophthalmol, 1999. **44**(1): p. 1-29.
142. Kankanahalli, S., et al., *Automated classification of severity of age-related macular degeneration from fundus photographs*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(3): p. 1789-96.
143. Munch, I.C., et al., *Small, hard macular drusen and peripheral drusen: associations with AMD genotypes in the Inter99 Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(5): p. 2317-21.
144. Bird, A.C., et al., *An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration*. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol, 1995. **39**(5): p. 367-74.
145. Barbazetto, I., et al., *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(9): p. 1253-68.
146. Silva, R., et al., *Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study*. Ophthalmologica, 2011. **226**(3): p. 110-8.
147. Rabiolo, A., et al., *Spotlight on reticular pseudodrusen*. Clin Ophthalmol, 2017. **11**: p. 1707-1718.
148. Klein, R., et al., *The epidemiology of retinal reticular drusen*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(2): p. 317-326.
149. Suzuki, M., et al., *REFRACTILE DRUSEN: Clinical Imaging and Candidate Histology*. Retina, 2015. **35**(5): p. 859-65.
150. Sadda, S.R., et al., *CLINICAL ENDPOINTS FOR THE STUDY OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION*. Retina, 2016. **36**(10): p. 1806-22.
151. Sunness, J.S., et al., *Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease*. Ophthalmology, 1996. **103**(9): p. 1458-66.
152. Sunness, J.S., et al., *Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity*. Ophthalmology, 1997. **104**(10): p. 1677-91.
153. Sarks, J.P., S.H. Sarks, and M.C. Killingsworth, *Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium*. Eye (Lond), 1988. **2** (Pt 5): p. 552-77.
154. Holz, F.G., et al., *Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches*. Ophthalmology, 2014. **121**(5): p. 1079-91.
155. Bindewald, A., et al., *Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(7): p. 874-8.
156. Holz, F.G., et al., *Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 463-72.
157. Weiter, J.J., et al., *Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1986. **27**(2): p. 145-52.
158. Karaçorlu S, K.M., *Makula Hastalıkları*. In: *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi,, 2001: p. 310-36.
159. Elman, M.J., et al., *The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 1986. **93**(2): p. 224-30.
160. Barkmeier, A.J. and P.E. Carvounis, *Retinal pigment epithelial tears and the management of exudative age-related macular degeneration*. Semin Ophthalmol, 2011. **26**(3): p. 94-103.

161. *Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group.* Arch Ophthalmol, 1991. **109**(9): p. 1242-57.
162. HH, A., *Subretinal neovasküler membranlar.* Retina-Vitreus, 1998. **6**:74-9.
163. Yannuzzi, L.A., et al., *Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography.* Retina, 1994. **14**(2): p. 99-113.
164. Freund, K.B., S.A. Zweifel, and M. Engelbert, *Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?* Retina, 2010. **30**(9): p. 1333-49.
165. Donati, G., A.D. Kapetanios, and C.J. Pournaras, *ICG-guided laser photocoagulation of juxtafoveal and extrafoveal occult choroidal neovascularization.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999. **237**(11): p. 881-6.
166. von Ruckmann, A., et al., *[Dynamics of accumulation and degradation of lipofuscin in retinal pigment epithelium in senile macular degeneration].* Klin Monbl Augenheilkd, 1998. **213**(1): p. 32-7.
167. Coco, R.M. and A. Sala-Puigdollers, *Management of significant reactivation of old disciform scars in wet age-related macular degeneration.* BMC Ophthalmol, 2014. **14**: p. 82.
168. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of the human retina.* Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 325-32.
169. *Swept source OCT.* Available from: <http://www.sweptsourceoct.eu/>.
170. S, A., *Tanı Yöntemleri: Optik Kohorens Tomografi, Mikroperimetri, Elektrofizyoloji.* Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK 2015. **8**(1): p. 38-43.
171. Coscas, G.J., et al., *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY VERSUS TRADITIONAL MULTIMODAL IMAGING IN ASSESSING THE ACTIVITY OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A New Diagnostic Challenge.* Retina, 2015. **35**(11): p. 2219-28.
172. F, Ş., *Fundus Otoflöresans.* Güncel Retina, 2017. **1**(1): p. 46-56.
173. Şermet F, D.S., *Tanı ve Takipte Teknoloji: Fundus Flöresein Anjiyografi ve Fundus Otoflöresans.* Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. **8**(1): p. 24-37.
174. F, A., *İndosiyenin Yeşili Anjiyografi.* Güncel Retina., 2017. **1**(1): p. 28-31.
175. Machemer, R. and U.H. Steinhorst, *Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration?* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1993. **231**(11): p. 635-41.
176. Kapran Z, Ö.E.S., *Tedavide İntravitreal Enjeksiyon Dışı Yöntemler: Cerrahi, Radyasyon vb.* Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. **8**(1): p. 114-120.
177. de Juan, E., Jr. and R. Machemer, *Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration.* Am J Ophthalmol, 1988. **105**(1): p. 25-9.
178. Group, S.S.T.R., *Submacular Surgery Trials Research Group. Report no: 11-14* Ophthalmology, 2004. **(111)**: p. 1967–2014.
179. Alexander, P., et al., *Retinal pigment epithelium transplantation: concepts, challenges, and future prospects.* Eye (Lond), 2015. **29**(8): p. 992-1002.
180. Martel, J.N. and T.H. Mahmoud, *Subretinal pneumatic displacement of subretinal hemorrhage.* JAMA Ophthalmol, 2013. **131**(12): p. 1632-5.
181. Evans, J.R., V. Sivagnanavel, and V. Chong, *Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(5): p. Cd004004.
182. Miller, H., B. Miller, and S.J. Ryan, *The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1986. **27**(11): p. 1644-52.
183. Stokkermans, T.J., *Treatment of age-related macular degeneration.* Clin Eye Vis Care, 2000. **12**(1-2): p. 15-35.
184. *Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy.* Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1986. **104**(4): p. 503-12.
185. Kulkarni, A.D. and B.D. Kuppermann, *Wet age-related macular degeneration.* Adv Drug Deliv Rev, 2005. **57**(14): p. 1994-2009.

186. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group.* Arch Ophthalmol, 1999. **117**(10): p. 1329-45.
187. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2.* Am J Ophthalmol, 2001. **131**(5): p. 541-60.
188. Ovalı T, Ö.E.S., *Tedavide Lazer Uygulamaları: Fotodinamik Tedavi.* Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı Editör : Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. **8**(1): p. 58-64.
189. Penfold, P.L., et al., *Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study.* Aust N Z J Ophthalmol, 1995. **23**(4): p. 293-8.
190. Chaudhary, V., et al., *Triamcinolone acetamide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial.* Ophthalmology, 2007. **114**(12): p. 2183-9.
191. Ranchod, T.M., et al., *LuceDex: a prospective study comparing ranibizumab plus dexamethasone combination therapy versus ranibizumab monotherapy for neovascular age-related macular degeneration.* Retina, 2013. **33**(8): p. 1600-4.
192. Gallemore, R.P., et al., *Combination verteporfin photodynamic therapy ranibizumab-dexamethasone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: results of a phase II randomized trial.* Clin Ophthalmol, 2017. **11**: p. 223-231.
193. Byrne, A.M., D.J. Bouchier-Hayes, and J.H. Harmey, *Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF).* J Cell Mol Med, 2005. **9**(4): p. 777-94.
194. Usui, T., et al., *VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(2): p. 368-74.
195. Brown, L.F., et al., *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine.* Exs, 1997. **79**: p. 233-69.
196. Tano, Y., *[Pegaptanib sodium one-year treatment study for neovascular age-related macular degeneration].* Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2008. **112**(7): p. 590-600.
197. Moshfeghi, A.A., et al., *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study.* Ophthalmology, 2006. **113**(11): p. 2002.e1-12.
198. Spaide, R.F., et al., *Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.* Retina, 2006. **26**(4): p. 383-90.
199. Costa, R.A., et al., *Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase I dose-escalation study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(10): p. 4569-78.
200. Tufail, A., et al., *Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study.* Bmj, 2010. **340**: p. c2459.
201. Kaynak S, K.E., Aydın R, *Tedavide Anti-VEGF Uygulamaları: Ranibizumab.* Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. **8**(1): p. 69-83.
202. Boyer, D.S., et al., *Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology, 2007. **114**(2): p. 246-52.
203. Brown, D.M., et al., *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study.* Ophthalmology, 2009. **116**(1): p. 57-65.e5.
204. Abraham, P., H. Yue, and L. Wilson, *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2.* Am J Ophthalmol, 2010. **150**(3): p. 315-324.e1.
205. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study.* Ophthalmology, 2011. **118**(5): p. 831-9.

206. Boyer, D.S., et al., *A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(9): p. 1731-9.
207. Lalwani, G.A., 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**(1): p. 43-58.e1.
208. Holz, F.G., 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): p. 663-71.
209. Antoszyk, A.N., et al., *Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **145**(5): p. 862-74.
210. Singer, M.A., et al., *HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(6): p. 1175-83.
211. Rofagha, S., et al., *Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP)*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(11): p. 2292-9.
212. Silva, R., et al., *The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(1): p. 130-9.
213. Sarraf, D., et al., *Ranibizumab Treatment for Pigment Epithelial Detachment Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Post Hoc Analysis of the HARBOR Study*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(10): p. 2213-24.
214. Kaiser, P.K., et al., *Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(5): p. 1001-10.
215. Larsen, M., et al., *Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(5): p. 992-1000.
216. Koh, A., 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**(8): p. 1453-64.
217. Sharma, S., et al., *Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(4): p. 865-75.
218. Jaffe, G.J., et al., *Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(9): p. 1860-70.
219. Chakravarthy, U., et al., *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9900): p. 1258-67.
220. Wykoff, C.C., et al., *Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(12): p. 2514-22.
221. Berg, K., et al., *Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(1): p. 146-52.
222. Gillies, M.C., et al., *Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(12): p. 2545-2553.
223. Heier, J.S., et al., *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(12): p. 2537-48.
224. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(1): p. 193-201.

225. DeCroos, F.C., et al., *Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial*. *Am J Ophthalmol*, 2017. **180**: p. 142-150.
226. Amoaku, W., *Ranibizumab: The clinician's guide to commencing, continuing, and discontinuing treatment*. *Eye (Lond)*, 2009. **23**(11): p. 2140-2.
227. Ehlken, C., et al., *Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD*. *Eye (Lond)*, 2014. **28**(5): p. 538-45.
228. Patel, K.H., et al., *Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab*. *Eye (Lond)*, 2013. **27**(5): p. 663-7; quiz 668.
229. Yannuzzi, L.A., et al., *Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001*. *Retina*, 2012. **32 Suppl 1**: p. 416-34.
230. Hata, M., et al., *RETINAL PIGMENT EPITHELIAL ATROPHY AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS FOR RETINAL ANGIOMATOUS PROLIFERATION*. *Retina*, 2017. **37**(11): p. 2069-2077.
231. Lee, A.Y., et al., *Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab*. *Br J Ophthalmol*, 2009. **93**(5): p. 610-3.
232. Kumar, N., et al., *Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration*. *Retina*, 2013. **33**(8): p. 1605-12.
233. Blanco-Garavito, R., et al., *AFLIBERCEPT AFTER RANIBIZUMAB INTRAVITREAL INJECTIONS IN EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARI2 Study*. *Retina*, 2017.
234. Curry, B., et al., *The VEGF Treatment of AMD Switch Study (The vTAS Study)*. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017. **6**(6): p. 481-487.
235. Massamba, N., et al., *Evaluation of outer retinal tubulations in eyes switched from intravitreal ranibizumab to aflibercept for treatment of exudative age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017. **255**(1): p. 61-67.
236. Barthelmes, D., et al., *Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol*, 2016. **100**(12): p. 1640-1645.
237. Rusu, I.M., et al., *Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments*. *Retina*, 2014. **34**(11): p. 2161-6.
238. Grewal, D.S., et al., *Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results*. *Eye (Lond)*, 2014. **28**(7): p. 895-9.
239. Cho, H., et al., *Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab*. *Br J Ophthalmol*, 2013. **97**(8): p. 1032-5.
240. Seguin-Greenstein, S., S. Lightman, and O. Tomkins-Netzer, *A Meta-Analysis of Studies Evaluating Visual and Anatomical Outcomes in Patients with Treatment Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration following Switching to Treatment with Aflibercept*. *J Ophthalmol*, 2016. **2016**: p. 4095852.
241. Waldstein, S.M., et al., *Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(7): p. 1521-9.
242. de Massoungnes, S., et al., *PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT RESPONSE TO AFLIBERCEPT IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION REFRACTORY TO RANIBIZUMAB: Time Course and Drug Effects*. *Retina*, 2016. **36**(5): p. 881-8.
243. Chan, A., et al., *Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(2): p. 193-8.
244. Coscas, G., J. Cunha-Vaz, and G. Soubrane, *Macular Edema: Definition and Basic Concepts*. *Dev Ophthalmol*, 2017. **58**: p. 1-10.

Ek 1: Görme Keskinliği Eşdeğerlilik Tablosu

Uluslararası Görme Keskinliği İfadelerinin Eşdeğerlik Tablosu

Parmak Sayma	Ondalık	Snellen	LogMAR	ETDRS Harf Skalası	Sıra No
	2,00	20/10	-0,30	100	-3
	1,60	20/12,5	-0,20	95	-2
	1,25	16	-0,10	90	-1
	1,00	20/20	0,00	85	0
	0,90	20/22,2	0,05	83	
	0,80	20/25	0,10	80	1
	0,70	20/28,5	0,15	77	
	0,63	20/32	0,20	75	2
	0,60	20/33,3	0,22	74	
	0,50	20/40	0,30	70	3
	0,40	20/50	0,40	65	4
	0,32	20/63	0,50	69	5
	0,30	20/66,6	0,52	59	
	0,25	20/80	0,60	55	6
	0,20	20/100	0,70	50	7
	0,16	20/125	0,80	45	8
	0,13	20/160	0,90	40	9
6 metreden PS	0,10	20/200	1,00	35	10
5 metreden PS	0,08	20/250	1,10	30	11
4 metreden PS	0,06	20/320	1,20	25	12
3 metreden PS	0,05	20/400	1,30	20	13
2,5 metreden PS	0,04	20/500	1,40	15	14
2,0 metreden PS	0,03	20/640	1,51	10	15
150 cm'den PS	0,025	20/800	1,60	5	16
120 cm'den PS	0,020	20/1000	1,70	0	17
100 cm'den PS	0,016	20/1250	1,80		18
80 cm'den PS	0,013	20/1600	1,90		19
60 cm'den PS	0,010	20/2000	2,00		20
50 cm'den PS	0,008	20/2500	2,10		21
50 cm'den EH	0,001	20/25000	3,10		31

ETDRS eşelinde 4 metreden okunan harf skorları siyah, 1 metreden okunabilen harf skorları kırmızı belirteçlerle işaretlenmiştir. Siyahlar 30 harf ilaveli, kırmızılar 1 metreden ölçülen ve ilavesiz harf sayılarıdır.

Harf sayısı hesaplanırken, hastanın ETDRS eşeline 1 metre mesafeden baktırıldığı varsayılmaktadır. Amaç, görme keskinliği 1/10'dan düşük hasta grubunda, parmak saydırma yerine harf okutmak ve rakamsal ifade etmektir.

Eğer hastanız, zaten 4 metre mesafeden ETDRS eşelindeki en üst sırayı (20/200) okuyabiliyorsa, okuduğu harf sayısına doğrudan 30 harf ilave ediniz. Örneğin 4 metreden 5 harflı okuyabilmişse, harf skoru 30 + 5 = 35'tir.

- Ondalık görme keskinliğinin 2 kat değişmesi 3 standart (ETDRS) sıra değişmedir
- Ondalık görme keskinliğinin 2 kat değişmesi 15 harf değişmedir
- ETDRS EŞELİ :Her sıra 5 harf, 0.1 logMAR değerindedir.
- ETDRS EŞELİ :Her harf, 0,02 logMAR değerindedir, harfin hangi satırda olduğu önemli değildir.

Microsoft Excel için çevrim formülleri:

-Log10(Ondalık Görme Keskinliği)=LogMAR Eşdeğeri

Power(10;-Logmar Eşdeğeri)=Ondalık Görme Keskinliği (İngilizce Excel için)

Kuvvet(10; -Logmar Eşdeğeri)=Ondalık Görme Keskinliği (Türkçe Excel için)

Harf Sayısı= 85 + 50*log10(Ondalık Görme Keskinliği)

1. Eğnimez S, Akkın C, Erakgün T, Yağcı A. Görme Keskinliğinin değerlendirilmesinde standardizasyon ve kapsamlı bir denklik tablosu. T Oft Gaz 2002;32(1/1):132-6

2. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing Snellen visual acuity measurements. Retina. 2010 Jul-Aug;30(7):1046-50. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d87e04

Bu eşelin hazırlanması ve paylaşılması konusundaki izin ve katkıları için Prof.Dr.Sait Eğnimez'e teşekkür ederiz.

Karar No:2017/24-10

Tarih:12.10.2017

KARAR BİLGİLERİ




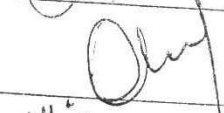

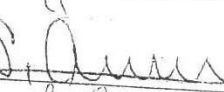
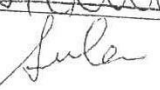


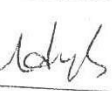
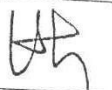
Prof.Dr.Süleyman KAYNAK'ın sorumlusu olduğu "Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyon Tanılı Olgularda İntravitreal Anti-VEGF Değişimi ile Elde Edilen Anatomi ve Görsel Sonuçların Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Süleyman SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	