



T.C.

İstanbul Bilim Üniversitesi

Göz Hastalıkları Anabilim

Dalı

**Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna Sekonder Gelişen Koroid
Neovaskülarizasyonunun Tedavisinde Kullanılan İntravitreal anti-Vasküler
Endotelyal Büyüme Faktörü Ajanlarının Etkinliğini Değerlendirmede
Kompleman Faktör H Polimorfiziminin Yeri**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. E. Alper ŞENGÜL

İstanbul- 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen sadece tıbbi konularda değil her konuda bana tecrübelerini aktaran değerli hocam; Sayın Prof.Dr.Halil BAHÇECİOĞLU'na sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri geçen, oftalmoloji bilmini bana öğreten ve sevdiren değerli Yard.Doç.Dr. Özgür ARTUNAY'a ve Yard.Doç.Dr. Erdal YÜZBAŞIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim. Eğitimim sırasında değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Prof.Dr. Velittin OĞUZ, Prof.Dr. Murat YOLAR ve Uzm.Dr. İbrahim BOZKURT'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca Kulak-Burun-Boğaz, Anestezi ve Nöroloji rotasyonlarında Prof.Dr.Süleyman CANDAN, Doç.Dr.Melih Güven GÜVENÇ, Prof. Dr.Kutay AKPİR ve Prof.Dr.Reha TOLUN'a eğitimim için verdikleri çabalardan dolayı çok teşekkür ederim.

Tezim için materyal toplanmasında yardımcı olan kliniğimizin hemşireleri ve personeline teşekkürü borç bilirim.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini yanımda hissettiğim aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım. Bana desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimle...

SAYGILARIMLA...

Dr. E. Alper ŞENGÜL

KISALTMALAR:

ANCHOR:	Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
AREDS:	Age-related eye disease study
CC2:	Kompleman komponent 2
CC3:	Kompleman komponent 3
DHEA:	Dokzahekzaenoik asit
DMÖ:	Diyabetik maküla ödemi
dsRNA:	Çift sarmallı RNA
EİGK :	En iyi görme keskinliği
EPA:	Eikosopentoenoik asit
ETDRS :	Early Treatment Diabet Retinopathy Study
FDA :	Food and Drug Administration
FFA :	Fundus floresein anjiyografi
GLD:	Greatest linear dimension
GPx:	Glutasyon peroksidaz
İCG:	İndosiyanın yeşili anjiyografi
İVB:	İntravitreal bevacizumab
İVR:	İntravitreal ranibizumab
KMÖ :	Kistoid maküla ödemi
KFB:	Kompleman faktör B
KFH:	Kompleman faktör H
LogMAR:	Logarithm of the minimum angle of resolution

MAK:	Membran atak kompleksi
MARINA:	Minimal Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
MPS:	Macular Photocoagulation Study
mRNA:	Messenger RNA
OKT :	Optik koherens tomografi
PDT :	Fotodinamik tedavi
PED :	Pigment epitel dekolmanı
RAP:	Retinal anjiyomatöz proliferasyon
RISC:	RNA indüklenmiş susturma kompleksi
RNA:	Ribonükleik asit
RNAi:	RNA interferans
ROM:	Reaktif oksijen mediatörleri
RPE :	Retina pigment epiteli
rTKi:	Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri
siRNA:	Küçük interferans RNA
SNP:	Single Nükleotid Polimorfizmi
SOD:	Süperoksit Dismutaz
TAP:	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
UV:	Ultraviyole
VEGF :	Damar endoteli büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR1:	VEGF reseptörü 1
VEGFR2:	VEGF reseptörü 2
VIM:	Visudyne in Minimally Classic CNV Trial

VIO: Visudyne in Occult Trial

VISION: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

YBMD : Yaş a ba ğ lı mak ü la de jenerasyon u

İÇİNDEKİLER

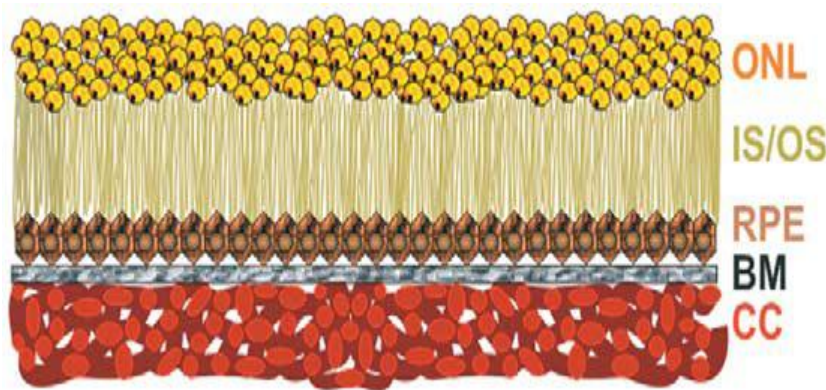
1 . GİRİŞ	1
2 . GENEL BİLGİLER	5
2.1. TARİHÇE	5
2.2. RETİNA ANATOMİSİ	5
2.2.1. NÖRAL ELEMANLAR	6
2.2.2. GLİAL ELEMANLAR	7
2.2.3. FOVEA	8
2.2.4. FOVEOLA	8
2.3. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.4. GENETİK ve YBMD	9
2.5. YBMD PATOFİZYOLOJİSİ	13
2.5.1. HEMODİNAMİK MODEL	14
2.5.2. SKLERANIN SERTLİĞİNİN ARTMASI	14
2.5.3. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN YETMEZLİĞİ	15
2.6. NEOVASKÜLER OLMAYAN YBMD	15
2.6.1. DRUZEN	15
2.6.2. RPE ANORMALLİKLERİ	16
2.6.3. NEOVASKÜLER OLMAYAN YBMD’NİN FFA BULGULARI	17
2.6.4. NEOVASKÜLER OLMAYAN YBMD’NİN AYIRICI TANISI	17
2.7. NEOVASKÜLER YBMD	18
2.7.1. KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON	18

2.7.2. KNV’NİN FFA BULGULARI	19
2.7.3. NEOVASKÜLER YBMD’NİN AYIRICI TANISI	21
2.8. YBMD’DE TANI YÖNTEMLERİ	22
2.8.1. AMSLER TESTİ	22
2.8.2. TERCİHLİ HİPERKESKİNLİK PERİMETRİSİ	23
2.8.3. FUNDUS FLÖRESEİN ANJİYOGRAFI	23
2.8.4. İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİYOGRAFI	24
2.8.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI	25
2.9. YBMD’DE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	26
2.9.1. NEOVASKÜLER OLMAYAN YBMD’NİN YÖNETİMİ	26
2.9.2. NEOVASKÜLER YBMD’NİN YÖNETİMİ	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	63
8. KAYNAKLAR	64

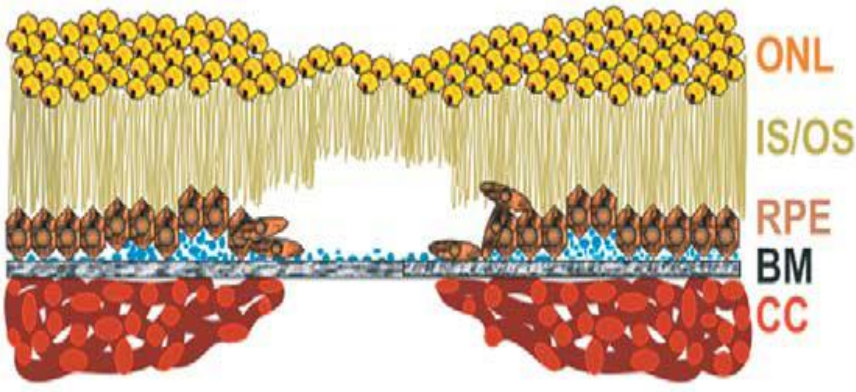
1. GİRİŞ

Yaşa bağılı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 55 yaş üstü popülasyonda körlüğün en sık sebebidir.¹ 2020 yılında YBMD hastası sayısının % 50 artacağı öngörülmektedir.²

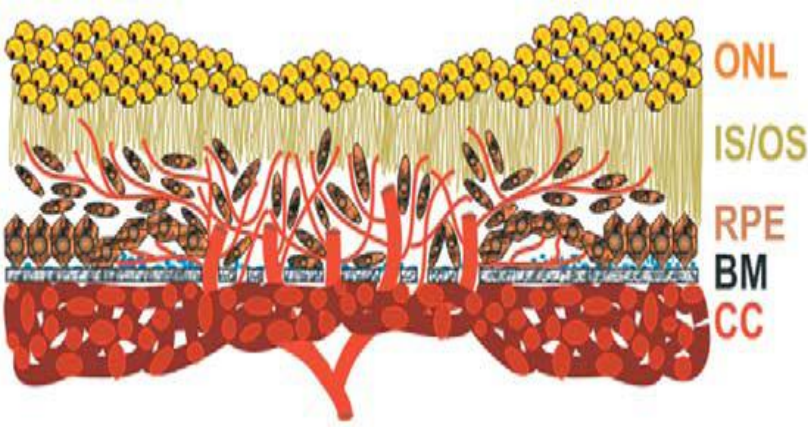
Renkli ve yüksek çözünürlüklü görmeden sorumlu makülanın yaşlanmayla beraber fonksiyon kaybı olan YBMD'nin yaş (eksudatif) ve kuru (noneksudatif) tip olarak iki tipi vardır.³ (Şekil 1) Daha sık görülen tip olan kuru tip YBMD'de koryokapillarisin ve fotoreseptörlerin kaybı ile seyreden, retina pigment epitelinde (RPE) ilerleyici bir atrofi mevcuttur. (Şekil 2) Kuru tip YBMD hastaları yavaş ve progresif merkezi görme azalması tarif eder. Yaş tipte ise, koryokapillerisden RPE ve makülaya uzanan anormal damarlardan makülaya sıvı kaçağı ve kanama oluşması sonucu ani görme azalması görülmektedir.^{3,4} (Şekil 3) Kuru tip YBMD'denin tedavisi yokken yaş tip YBMD'de görmenin korunması ve görme kaybının önlenmesinde sınırlı etkileri olan tedavi seçenekleri vardır. Verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi (PDT) neovasküler tip YBMD'de etkinliği çok merkezli kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış görme keskinliğini koruyan, uzun yıllardır kullanılan, önemli bir tedavi seçeneğidir.⁵⁻⁷



Şekil 1: Normal maküla



Şekil 2: Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu



Şekil 3: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

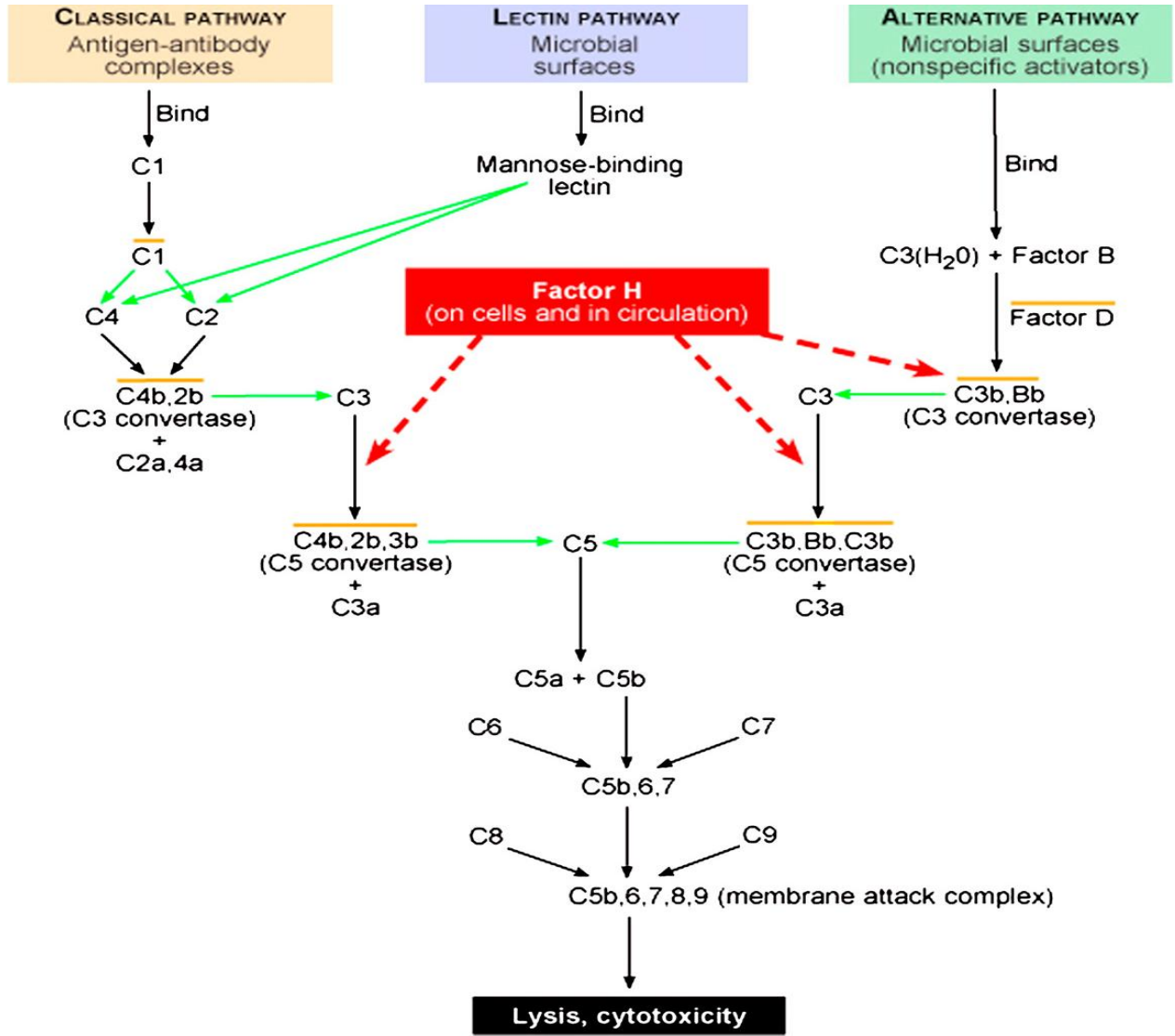
Anjiyogenezi destekleyen maddeler vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) α ve β , anjiyopoetin -1 ve 2'dir.⁸ YBMD'nin erken safhalarında, RPE'deki VEGF üretimi artar. Bu artış VEGF'in hastalığa sekonder artışından çok neovaskülarizasyonu başlatmada önemli rol oynadığını göstermiştir. YBMD'deki koroid neovaskülarizasyonunda (KNV) ve KNV'si olan hastaların vitreus örneklerinde VEGF'de artış gösterilmiştir. VEGF, homodimerik glikoprotein yapısında, vasküler endotel hücrelerine spesifik heparin bağlayıcı büyüme faktörüdür. Anjiyogenezi, vasküler geçirgenliği, lenfanjiyogenezi uyarabilir ve apoptozu engelleyerek endotel hücrelerinin sağ kalım sürelerini uzatır. VEGF'in en az 4 izoformu (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) vardır ve bunlar kromozom 6p21.3 VEGF geninin ekzonlarından oluşur. VEGF izoformlarının değişik geçirgenlik artırıcı ve anjiyogenik özellikleri vardır ve en patojenik olanın VEGF₁₆₅ olduğu düşünülür. Tüm izoformlar plazmin

ile posttransizyonel bölünmeye uğrayarak serbestçe eriyebilen VEGF₁₁₀ formunu oluşturabilir.^{9,10}

Benzer şekilde VEGF'in neovasküler form YBMD'de anahtar bir faktör olduğu düşüncesiyle, VEGF blokajı alternatif tedavi seçeneklerine dahil edilmiştir. Anti-VEGF ajanları ile yapılan tedavide, eksudatif tip YBMD'de¹¹, diyabetik maküler ödemde¹², kistoid maküler ödemde (KMÖ)¹³, miyopiye bağlı KNV'de¹⁴, santral retinal ven tıkanıklığına bağlı maküler ödemde¹⁵, retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküler ödemde¹⁶ ve retinitis pigmentosaya bağlı KMÖ'de^{17,18} anatomik ve fonksiyonel başarılar elde edilmiştir. Bevacizumab, Şubat 2004'te metastatik kolorektal kanserlerde intravenöz olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç birliği (FDA) tarafından onaylanmıştır. Pegaptanib 2004'te ve Ranibizumab 2006'da intravitreal kullanım için FDA onayı almış olsa da halen en yaygın kullanılan anti-VEGF, off-label olmasına rağmen, intravitreal bevacizumabtır.

YBMD'nin etyopatogenezinde diyet, sigara kullanımı, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar rol aldığı düşünülürken,¹⁹⁻²² birçok çalışma YBMD'nin genetik komponentinin de olduğunu göstermiştir.²³⁻²⁷ Kardiyovasküler hastalıklar ve YBMD arasındaki ilişki, arterosklerotik birikimler ile druzen arasındaki histolojik benzerlik sebebiyle akla gelmiştir. Hem maküler druzenin²⁸ hem de arteriyal druzen benzeri birikimlerin etyolojisinde lokal inflamatuvar yanıt önemli bir rol oynar.^{29,30}

Kompleman faktör H (KFH), mikrobiyal defans, immün kompleks oluşumu ve programlı hücre ölümünden sorumlu olan kompleman aracılı immün sistemin düzenlenmesinde görevli, 155 kDa molekül ağırlığında sialik asit içeren bir glikoproteindir. Kromozom 1q32 bölgesinde kodlanan ve 1213 aminoasit uzunluğundaki tek polipeptidden oluşan KFH sıvı fazda görevlidir ve kendinden ve kendinden olmayan antijenleri ayırmada kritik bir role sahiptir.³¹ (Şekil 4) Komplemanın alternatif yolağında görev yapan KFH, normal hücreleri kontrolsüz kompleman aktivasyonundan ve hücre hasarından korur.³² KFH'nin mutasyonları ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD),³³⁻³⁵ atipik hemolitik üremik sendrom^{36,37} ve membranoproliferatif glomerulonefrit tip 2^{38,39} gibi çeşitli hastalıklarda saptanmıştır. KFH geni YBMD patogenezinde sorumlu olduğu ispatlanan ilk genidir.



Şekil 4: Kompleman faktör H kompleman sisteminde kilit rol oynamaktadır.

Birçok çalışmada, KFH Y402H polimorfizminin klasik KNV ile yüksek birliktelik gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle KFH CC ve TC genotipi YBMD'nin % 58.9'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. KFH polimorfizmi özellikle eksudatif ve ileri evre YBMD ile ilişkilidir.⁴⁰⁻⁴² YBMD ile KFH arasındaki bu ilişki, YBMD hastalarında uygulanan tedavi modalitelerine cevapta bu gen polimorfizminin etkisi olup olmadığı düşüncesini akla getirmiştir. KFH polimorfizmi olan hastalarda PDT cevabının değiştiği gösterilmiştir.⁴³ Bu çalışmanın amacı, hastaların görme keskinliğini PDT'ye göre daha fazla arttıran ama pahalı olmasına rağmen en iyi sonucu her ay uygulama sonucu veren anti-VEGF tedavilerin etkinliğinde KFH polimorfizminin yeri olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Retina kelimesi Latince 'rete' (ağ) sözcüğünden köken almakta olup, ilk olarak Kalkedonlu Herofilus tarafından MÖ 300 yıllarında keşfedilmiş ve Efesli Rufos tarafından (MÖ 110) "retina" olarak adlandırılmıştır. Retinanın, gözün fotoreseptör tabakası olduğu histolojik incelemelerden çok önce Kepler tarafından iddia edilmişti. Histolojik inceleme teknikleri 1800'lerin sonunda, Ramony Cajal ve Camillo Golgi tarafından gümüş boyama olarak geliştirilmiş ve Cajal, 1892'de yazdığı " La Rétine des Vertébrés " adlı eserinde retinanın tabakalardan oluşan yapısını ve hücreler arasındaki bağlantıları tarif etmiştir.

YBMD'nin klinik özellikleri 1884 yılında Needelship tarafından 'santral koroidal atrofi' adı ile tanımlanmıştır.⁴⁴ Haab ise 1885'de bu klinik tabloyu 'senil maküla dejenerasyonu' ismi ile tarif etmiştir.⁴⁵ Hastalığın ismindeki 'senil' kelimesi klinik durumu, yaşa bağlı retinal değişiklikler sonucu oluşan hastalığa günümüzde 'yaşa bağlı maküla dejenerasyonu' adı verilmiştir. KFH polimorfizminin YBMD ile ilişkisi ilk defa 'Science' dergisinin Nisan 2005 sayısında üç farklı klinik çalışma ile ortaya konulmuştur.⁴⁶⁻⁴⁸ YBMD ile ilişkisi daha önceden ispat edilmiş 1.kromozom üzerinde çalışan bu gruplar özellikle tirozin-402/histidin-402 polimorfizminin YBMD ile ilişkisi göstermiştir. Yine 2005 yılında yapılan başka bir çalışma ile de, KFH geninin iki 'missence' varyantının YBMD ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Bu çalışmalar sayesinde kompleman sisteminin alternatif yolağını düzenleyen KFH'm polimorfizminin YBMD hastalarının birçoğunda YBMD'ye sebep olan esas faktör olduğu ortaya çıkmıştır.

2.2. RETİNA ANATOMİSİ

Retina gözün en iç tabakasıdır ve optik kadehin iç ve dış tabakalarından meydana gelen ince transparan bir yapıdır. İki katmanı vardır, dış retina pigment epiteli (RPE) ve iç nöral retina. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, " subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Patolojik durumlarda 2 tabaka birbirinden ayrılıp, dekolmana yol açabilir.

Maküla, 5-6 mm çapındadır ve temporal vasküler yaylar arasında yer alır. Makülanın merkezinde, konlardan zengin, renkli görmeden ve yüksek görme keskinliğinden sorumlu fovea vardır. En periferde ora serrata (retina ve pars plananın birleştiği yer) gonyoskopi veya

indirekt oftalmoskopi ile görülebilir. Fundusun kırmızımsı rengi, ışığın posterior skleradan koroidin kapiller yatağından geçerek yansımaları sonucu oluşur.

Retina periferde ince olup arka pole doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0.1 mm, midperiferde 0.14 mm ve makülanın periferinde 0.23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0.1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur.

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür.

Dıştan içe doğru bu tabakalar şu şekildedir:

- 1- RPE ve bazal laminası
- 2- Koni ve basillerin iç ve dış segmentleri
- 3- Dış limitan membran (ELM)
- 4- Dış nükleer tabaka (fotoreseptörlerin çekirdekleri)
- 5- Dış pleksiform tabaka
- 6- İç nükleer tabaka
- 7- İç pleksiform tabaka
- 8- Ganglion hücreleri tabakası
- 9- Sinir lifleri tabakası (ganglion hücrelerinin aksonları)
- 10- İnternal limitan membran (İLM)

Duyusal retina 3 adet nükleer ve 3 adet fibriler tabakadan oluşmaktadır. Nükleer tabakalar; fotoreseptörlerin nükleuslarını içeren dış nükleer tabaka, bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka, ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücreleri tabakasıdır. Fibriler tabakalar; kon ve rodların, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka, bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka, ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakasıdır.

2.2.1. Nöronal Elemanlar:

Rod fotoreseptörü, madeni para yığına benzeyen çok tabakalı disk ve hareketli siliada bulunan 9 + 0 konfigürasyonuna sahip santral bağlayıcı siliama sahip bir dış segmentten oluşur. Rod iç segmenti 2 parçaya ayrılmıştır: çok miktarda mitokondriye sahip dış elipsoid ve çok miktarda glikojen içeren iç miyoid. Miyoid, çekirdeğin bulunduğu ana hücre gövdesi ile devamlılık gösterir. Hücrenin iç kısmı, 2 horizontal hücre uzantısını ve 1 veya daha fazla santral bipolar dendritini barındıran tek bir girintiden oluşan rodun sinaptik cisimi (sferül) içerir.

Ekstrafoveal kon fotoreseptörleri konik elipsoidlere ve miyoidlere sahiptir ve çekirdekleri rodların çekirdeklerine nazaran ELM'ye daha yakındır. Rod diskleri hücre membranına tutunmazken, kon diskleri hücre membranına tutunurlar ve membranöz yer değiştirme ile yenilendikleri düşünülür. Kon pedikülleri, horizontal ve bipolar hücre uzantıları kadar diğer rod ve konlarla da sinaps yaparlar. Foveal konlar, rodlar gibi silindirik iç segmentlere sahiptirler de, sitolojik olarak ekstrafoveal konların aynısıdır.

Horizontal hücreler, birçok rod sferülü ve kon pedikülü ile sinaptik bağlantılar yaparlar ve uzantılarını yatay olarak tüm dış pleksiform tabaka boyunca uzatırlar.

Bipolar hücreler dikey olarak yönelirler. Dendritleri ya rodun ya konun sinaptik cismiyle sinaps yaparken, aksonları iç pleksiform tabakada ganglion ve amakrin hücreler ile sinaptik temas kurarlar.

Ganglion hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakası oluşturmak üzere retinanın iç yüzey tabakasına paralel hale gelirler ve sonra optik sinir aksonlarını oluştururlar. Her optik sinir 1 milyondan fazla optik sinir lifi içerir. Temporal retinadan doğan sinir lifleri, optik diskin süperior ve inferior kutuplarına girmek için maküla etrafında yay şeklinde bir yol izlerler. Papillomaküler lifler foveadan optik sinire düz ilerler. Nazal aksonlar ise radyal uzanırlar.

ELM, komşu fotoreseptörlerin ve Müller hücrelerinin bağlantı yerleri ile oluşur. Fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglialar gibi diğer glial elemanlarla beraberdir ve bundan dolayı gerçek bir membran değildir. Periferik retinada ELM, ora serrataki pigment epitel ile birleşir. Oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir.

İLM, ELM gibi gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntıları ve bazal laminaya bağlantıları ile oluşur. Retinanın bazal laminası vitreal yüzde düzgün iken, Müller hücrelerinin şeklini izleyen retinal yüzde dalgalı görünümündedir. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Bazal laminanın kalınlığı değişkenlik gösterir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri Gunn noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıklıdır.

2.2.2. Glial Elemanlar:

Müller hücreleri, ELM'den İLM'ye doğru dikey olarak uzanan glial hücrelerdir. Çekirdekleri iç nükleer tabakada yer alır. Müller hücreleri, diğer glial elemanlarla beraber (fibröz ve protoplazmik astrositleri ve mikroglialar) retinaya yapısal destek ve beslenme sağlarlar.

İmmünohistokimyasal çalışmalar bu hücrelerin retinaldehid-bağlanma proteinlerini, glutamini, taurini ve glutamin sentatazi içerdiğini göstermiştir. Müller hücreleri glutamat ve gamma-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin yıkımından da sorumludur.

Karbonik anhidraz 2'yi kodlayan mesajcı RNA'nın bulunması, bu hücrelerin, retinanın nörosensoryel elemanları tarafından hücre dışı boşluğa bırakılan karbondioksidin tamponlanmasında önemli olduklarını gösterir. Bu hücrelerin insülin ve büyüme faktörlerini üretmesi de retinal metabolizma için oldukça önemlidir.

2.2.3. Fovea

Fovea, yaklaşık 1.5 mm çapta konkav santral retinal çukurluktur ve büyüklüğü optik sinir başının büyüklüğüne yakındır. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yer alır. Foveanın derinliği ortalama 0,25 mm'dir. Foveada bipolar hücrelerin ve ganglion hücrelerin kenara doğru itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Buradaki konilerin dış segmentleri 2 µm genişlikte, 45 µm uzunluktadır ve yüksek rezolüsyon amacıyla çok sıkı dizilmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası lateral olarak yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal bir gidişat gösterir. Buradaki kalın radyal akson tabakasına henle tabakası denir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 µm'luk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde bulunurlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha 350-600 µm çapındadır.

2.2.4. Foveola

Foveola 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederekler.

2.3. YBMD EPİDEMİYOLOJİSİ

YBMD, 65 yaş ve üzeri toplumda en sık legal körlük nedenidir. Topluma dayalı yapılan çalışmalarda YBMD prevalansı değişiklik göstermektedir. YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş,

sosyodemografik ve genetik farklılık göstermesi kesin bir prevalans değerinin ortaya çıkmamasına sebep olmaktadır. Eksüdatif olmayan kuru tip YBMD'nin yaklaşık % 85-90'ını oluştururken, neovasküler (yaş) tip ise % 10-15'ini oluşturur. Artık insanların büyük bir çoğunluğunun 60 yaş ve üzeri yaşadığı düşünülürse, YBMD'ye bağlı körlüklerin glokom ve diyabetik retinopatiye bağlı körlükleri geçeceği düşünülmektedir.^{2,50,51}

YBMD riski yaş ilerlemesi ile yükselir. Framingham Eye çalışmasında 65-74 yaş arası hastalarda % 6.4, 75 yaş üstü hastalarda % 19.7 oranında YBMD bulguları olduğu gösterilmiştir.⁵² The Eye Disease Research Prevalence grubu, bir gözde 125 µm ve üzeri druzen bulunma prevalansını % 6.12 ve ileri YBMD prevalansını % 1.47 olarak bulmuştur. İleri YBMD hastalarının % 1.02'sinde KNV mevcuttur. Ayrıca aynı çalışmada 80 yaş üstü hastalarda YBMD prevalansını, 60-64 yaş arası hastalara göre 6 kat artmış bulmuşlardır.⁵³ Popülasyon yaşlandıkça YBMD etkileri artmaya devam edecektir. 2020 yılında YBMD'den etkilenmiş hastaların oranında % 60 artış olacağı tahmin edilmektedir.

2.4. GENETİK VE YBMD

YBMD, prevalansına rağmen etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. YBMD etyopatogenezinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin kombinasyonu önemli yer tutmaktadır. YBMD oluşumundaki değişkenliğin % 71'ine kadar genetik faktörlerdeki farklılıklar etken olarak görülürken % 29 çevresel faktörlere bağlanmaktadır. Ancak son yıllardaki genetik ilişkilendirme çalışmaları, alternatif kompleman yol proteinlerini kodlayan genlerde, özellikle kompleman faktör H'da (KFH) allelik varyasyon göstermiştir.

YBMD'nin genetik komponentinin de olabileceği ilk defa 1973 yılında Gass tarafından YBMD hastalarının ailelerinde % 19 oranında santral görme kaybı olduğunu bildirmesiyle düşünülmüştür.⁵⁴ Seddon, YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında % 23.7, kontrol bireylerin birinci derece akrabalarında ise % 11.6 oranında YBMD saptanmıştır.⁵⁵

Klaver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ileri evre YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında erken-ileri YBMD sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İleri evre YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında YBMD gelişme riski % 50 olduğu ve hasta akrabalarında kontrol akrabalarına göre YBMD'nin daha erken yaşta geliştiği saptanmıştır. Aynı şekilde YBMD hastalarının birinci derece akrabalarında YBMD gelişme olasılığının 5 kat arttığı tespit edilmiştir.²³

İkiz çalışmalarında erken YBMD'nin monozigot ikizlerde % 37, dizigot ikizlerde % 19 genetik geçişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Erken YBMD'de en sık fenotipik geçişkenliğin yumuşak druzen için söz konusu olduğu gözlenmiştir. Geç evre YBMD hastalarında geçişkenlik daha fazla saptanırken genetik geçişkenlik 0.46-0.71 arasında bulunmuştur.^{24,56,57}

Linkage analiz çalışmaları insan genomunda YBMD genlerini saklayan multibl loküs ortaya çıkarmıştır. Bunlardan baskın 2 loküs ARMD1 ve ARMS2 genleridir. Belirli bir loküs içinde bulunan aday genler YBMD oluşturan genlerdeki mutasyonları araştırmak için nereden başlanacağını gösterir. ARMD1 loküsü içinde bulunan KFH bu şekilde ortaya çıkarılmıştır.

İlk defa 2005 yılında 'Science' dergisinde birbirinden bağımsız 3 grup tarafından yayımlanan çalışmalarda KFH ile YBMD ilişkisi bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸ YBMD'de % 50 olgu KFH adlı gendeki varyasyonlar ile açıklanabilir. Bu gen immün ve inflamatuvar cevaplarını düzenleyen bir protein yapımından sorumludur. KFH geni kromozom 1q32'de lokalizedir. YBMD ile ilişkili ilk major risk genidir. KFH kompleman kaskatının ana inhibitörü olup alternatif yolağın da ana solubl inhibitörüdür. Ortak yolun da regülatörü olan KFH proteini % 80-90 karaciğerde yapılmaktadır. KFH kendi ligandı C3b ile birlikte druzen içerisinde lokalizedir. Ayrıca KFH ve membran atak kompleksi (C5b-9) druzen içinde ve RPE-koroid ara yüzeyinde dağılmışlardır. Bruch membranı düzeyinde alternatif kompleman yolağının kontrolsüz aktivasyonu druzen oluşumunda anahtar rol oynamaktadır.^{58,59}

KFH geninin ekzon 9 bölümüne lokalize single nükleotid polimorfizmi (SNP), amino asit dizilimindeki 402 numaralı amino asit olan tirozinin yerine histidin geçmesine sebep olur (Tyr402His). Bu SNP'ye bağlı olarak azalmış olan KFH aktivitesi, RPE-Bruch membranı seviyesinde inflamasyona sebep olarak druzen oluşumuna yol açabilir. KFH polimorfizminde risk alleli için heterozigot bireylerde 2.45-4.6 kat artmış YBMD riski, homozigot olanlarda ise 5.57-7.4 kat artmış YBMD riski saptanmıştır. Geç evre YBMD için 95 yaşına kadar olan populasyonda KFH risk alleline bağlı YBMD riski yaklaşık % 48 tahmin edilmektedir.^{46-48,60}

Rotterdam populasyonunda, homozigot allel varlığı YBMD gelişme riskini 12.5 kat arttırmıştır. Homozigot allel polimorfizmi sigara içimi ile kombine olduğunda riski 34 kat artmıştır.⁴¹ Oysa sadece sigara içimi YBMD gelişme riskini 3.3 kat arttırmaktaydı.⁶¹ Bununla birlikte Japon populasyonunda KFH polimorfizmi ile YBMD arasında bir bağlantı gösterilememiştir.⁶² Yani, bazı etnik toplumlarda KFH polimorfizmi YBMD için önemli risk olmayabilir. Örneğin, Latinlerde bu allelin YBMD için risk faktörü olmadığı bulunmuştur.⁶³

KFH'nin bazı varyantlarının YBMD için daha düşük risk oluşturabileceği ortaya konmuştur. Bunlardan H2 ve H4 varyantlarının protektif olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde, KFH ilişkili genlerin delesyonu (KFHR1 ve KFHR3) YBMD için düşük riske sahiptir. KFH riskinin, koruyucu varyantları ile kombinasyonu YBMD için genel predispozisyonunu belirleyebilir. Bu durum risk alleline sahip bazı kişilerin niçin hastalığı geliştirmediklerini açıklayabilir.^{49,64}

KFH'nin gen polimorfizminin YBMD'ye yüksek predispozisyon oluşturduğunun anlaşılmasından sonra hastalığın gelişmiş olduğu bireylerde bu polimorfizmin varlığına göre tedaviye cevapta farklılık olup olmadığı merak konusu olmuştur. Fotodinamik tedavisine (PDT) yanıt, KFH genotipine göre değişebilmektedir. PDT ile tedavi edilen hastalarda lezyon büyüklüğü ve görme keskinliği genotip gruplarında farklıydı. KFH düşük risk genotipine sahip (TT) baskın klasik KNV hastalarında görme, TC ve CC genotiplerine sahip olanlardan daha iyi bulunmuştur. Okült KNV hastalarında genotipler arasında görsel cevap farklılığı bulunamamıştır. LOC387715 gen polimorfizmi PDT cevabında etken bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada PDT cevabında KFH genotipleri farklılık göstermezken, CRP polimorfizmi pozitif cevapla ilişkili bulunmuştur. KFH polimorfizmi PDT'ye cevabı önceden öngörebilir. Genotip tayini PDT ile tedavi planında yararlı olabilir.^{65,66}

KFH (Y402H,rs1061170) yüksek risk alleli (CC) için homozigot olanlarda düşük risk alleli (TT) homozigot olanlara kıyasla AREDS vitamin/mineral destek tedavisine cevap daha küçük bulunmuştur. Çinko desteği YBMD progresyon oranını KFH yüksek risk alleli olmayanlarda (TT) % 68, olanlarda (CC) % 11 azaltmaktadır. AREDS desteği, LOC387715/ARMS2 ile etkileşim göstermemiştir. Sonuç olarak genetik predispozisyon, çinko ve antioksidan tedavi ile etkileşmektedir. Balık tüketiminin faydası bile genetik predispozisyona göre değişebilmektedir. Haftalık balık tüketiminin, yüksek risk KFH genotipli (CC) bireylerde ileri evre YBMD riskini azalttığı gösterilmiştir.^{67,68}

KFH Y402H homozigot CC taşıyıcılarında bilateral YBMD olasılığı daha yüksek bulunmuştur. KFH polimorfizmi ile bilateral yumuşak druzen (OR:2.5) ve pigmenter bozukluklar (OR:1.7) arasında yaş, cinsiyet, sigaradan bağımsız ilişki saptanmıştır. Erken dönem bilateral YBMD tutulumu açısından genetik predispozisyon mevcuttur. KFH CC ve TC genotiplerinin bilateral tutulumun başlangıç yaşını etkileyip etkilemediği açık değildir.⁶⁹

KFH dışında kompleman sisteminin diğer basamaklarının da YBMD patogenezinde yer alması nedeniyle bu basamaklarda görevli diğer faktörlere ait gen polimorfizmleri de çalışılmıştır. Kompleman komponent C5 ve membran atak kompleksi (C5b-9) (MAK) druzen ve RPE içinde saptanmaktadır. Sub-RPE nodüller RPE hücrelerinden dökülen sitoplazmik granüllerden kaynaklanır ve kompleman atağının hedefidir. RPE hücrelerinde C5 immünoreaktivitesine göre farklı derecelerde dejenerasyon olabilir.⁷⁰

Kompleman C5 komponenti 1802V polimorfizmi artmış YBMD riski ile ilişkili bulunmuştur. Kompleman C5 1802V polimorfizmi aynı zamanda KNV hastalarında başlangıç önemli kovaryansların düzeltilmesine rağmen intravitreal ranibizumab tedavisine farklı cevapla ilişkili olduğu saptanmıştır. C5 genotipi PDT tedavisi alan 352 KNV hastasında daha

kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kompleman sisteminin YBMD patogenezindeki öneminin anlaşılması alternatif tedavi ajanlarının geliştirilmesi düşüncesine neden olmuştur.⁷¹

ARC1905 (pegile aptamer) bir komponent C5 selektif inhibitörüdür. C5 inhibe edildiğinde C5a ve MAK oluşumu engellenirken savunma sistemimizde önemli yeri olan C3b korunur.

Kompleman komponent 2 (CC2) ve kompleman faktör B (KFB) kromozom 6p21 üzerinde lokalizedir. KFB geni alternatif yolun bir komponenti olan B faktörü kodlarken, C2 geni klasik yolun bir komponenti olan CC2 proteinini kodlar. KFB/C2 bölgesi 1 risk haplotip ve 2 koruyucu haplotip içermektedir. Hem C2 IVS10 hem de KFB R32Q varyantına sahip olgularda YBMD riski % 29 daha düşük bulunmaktadır. KFH, C2 ve KFB risk alelleri YBMD hastalarının % 75'ini açıklamaktadır. Kontrollerin % 56'sında en az 1 koruyucu haplotip (KFH veya KFB) saptanmaktadır. C2/KFB hastalığın derecesi ile ilişkisiz bulunmuştur.⁷²⁻⁷³

Diğer bir kompleman komponenti olan kompleman komponent 3 (CC3), kromozom 19p13 üzerinde lokalizedir. CC3 kompleman sisteminde santral rol oynamaktadır. Klasik ve alternan yolun aktivasyonu için gereklidir. CC3 aktive olup diğer kompleman faktörlerine katıldığında kaskatı amplifiye eder ve kompleman sisteminin ortak son yolu olan MAK ile sonuçlanır.

CC3 geninin R102G/Arg80Gly polimorfizminin YBMD ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Geografik atrofi ve KNV hastalarında benzer bulgular elde edilmiştir.⁷⁴ POT-4 (kompstatin) CC3 inhibitörüdür. Kuru ve yaş tip YBMD tedavisinde faz 1 çalışması tamamlanmıştır. ASaP (assessment of safety of intravitreal POT-4 therapy for patients with neovascular ARMD) çalışması POT-4 ilacının hastalarda iyi tolere edildiğini göstermiştir.

LOC387715/ARMS2, kromozom 10 üzerinde olduğu varsayılan ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir gendir. İnsan plasenta ve retina dokusunda eksprese edildiği ileri sürülmüş olan mitokondriyal bir proteini kodlar. KFH geninden sonra YBMD gelişimi için ikinci major risk geni olarak kabul edilmektedir. LOC387715 polimorfizmi homozigot olanlarda YBMD riskinde 7.6 kat artış saptanmıştır. YBMD için oluşturduğu risk KFH'dan bağımsızdır. Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) hastalarında eksudatif aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Rs1040924 polimorfizmi en olası duyarlılık varyantıdır. Proteinin 69. aminoasit pozisyonunda serin yerine alanin değişikliği (A69S polimorfizmi) vardır. LOC387715 ile sigara arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. LOC387715 risk T aleli aynı zamanda daha kötü görme keskinliği ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁵⁻⁷⁶

HTRA1 geni kromozom 10q26 üzerinde yerleşiktir. HTRA1 proteini 'heat shock' proteini serin proteaz proteinlerinin bir üyesidir. Vasküler permeabilite ve ekstrasellüler matriks proteoglikanların degradasyonunu regüle etmektedir. HTRA1 risk aleli olan YBMD hastalarında RPE ve druzen içinde HTRA1 proteini artmıştır.

Neovasküler ve atrofik YBMD lezyonlarında HTRA1 ekspresyonu artmıştır. HTRA1 geninin rs11200638 polimorfizmi tanımlanmıştır. KFH ve sigara kullanımı ile birlikteliği YBMD riskini arttırmaktadır.⁷⁷⁻⁷⁹

Son yıllarda çalışılmış olan ve YBMD ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiş gen polimorfizmlerinden gerek risk alellerinin gerekse koruyucu haplotiplerin varlığı yanında diğer çevresel faktörler de hesaba katılarak YBMD için bir risk modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu risk modelinde en yaygın olan 5 gen polimorfizmi dahil edilmiştir. Bunlar KFH, LOC387715/HTRA1 ve KFB/CC2 genlerine ait polimorfizmlerdir.

Spektrumu en yüksek risk grubunda olanlar 3 loküste de homozigot alel taşıyıcıları olup popülasyonun % 1'ini oluşturmaktadır. En düşük risk grubunda olanlar ise 3 loküste de en düşük risk genotipleri içerenler olup popülasyonun % 2'sini oluşturmaktadır. En yüksek risk grubuna girenler genetik olarak en düşük risk grubuna girenlere kıyasla 250 kat artmış YBMD riskine sahiptirler. Modifiye edilebilir risk faktörleri olarak sigara içimi, diyet, ırk ve kardiyovasküler özellikler riski arttırmak üzere gen varyantları ile etkileşebilir.

2.5. YBMD'NİN PATOFİZYOLOJİSİ:

YBMD'de ilk saptanabilen patolojik değişiklik RPE, bazal membran ve Bruch membranı elastik bölümü arasında depozitlerin görülmesidir. Benzer depozitler RPE plazma membranı ve RPE bazal membranı arasında görülür. Bu depozitler klinik olarak görülmez ancak elektron mikroskopu ile görülebilir. İlerleyen olgularda bu depozitler birleşir ve ışık mikroskopunda görülebilen diffüz druzen adını alırlar. YBMD'nin ilk klinik özelliği druzen görülmesidir. Maküler dejeneresanstaki değişen derecelerde fotoreseptör atrofiside görülür. Fotoreseptör atrofisine ek olarak RPE'de geniş atrofiler görülebilir. Druzen, fotoreseptör ve RPE atrofiside kuru ya da noneksudatif olarak adlandırılan YBMD'de değişen derecelerde görülebilir. Yaş ya da eksudatif olarak adlandırılan YBMD'de koroidal neovaskülarizasyon vardır. Bu gözlerde RPE altında Bruch membranı iç ve dış tabakaları arasında ya da subretinal boşlukta fibrovasküler doku bulunur. Görme kaybı kuru tipte RPE atrofiside, yaş tipte ise subretinal eksudasyon, hemoraji ve skarlaşma sonucudur. YBMD'de hastaların çoğunluğu atrofik formda yavaş bir gelişme gösterirken, olguların % 10'unda gelişen koroidal

neovasküler membran hızlı bir görme kaybına yol açmakta ve maküler dejeneresansa bağlı körlüklerin % 90'ından sorumlu olmaktadır. 65-74 yaşları arasında prevalans % 11, 75 yaş üzerinde ise % 27.9 olarak bildirilmektedir.^{80,81}

Normal yaşlanmanın bir uzantısı olarak göz dokularında da yaşlanma etkileri gözlenmektedir. Neden bu değişikliklerin özellikle maküla bölgesinde yoğunlaştığı ve bu olayların patogenezinin nasıl olduğu halen tam ve net olarak bilinmemektedir. YBMD'nin patogenezinin açıklayabilmek için aşağıdaki teoriler öne sürülmektedir.

2.5.1. Hemodinamik Model

Hemodinamik modelde yaşlanma ile birlikte vücudun diğer organlarında olduğu gibi sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarına lipoit maddelerin infiltrasyonu YBMD'de olayı başlatan tetik mekanizma olarak görülmektedir. Lipoit birikimler sonucu koroidde kan akımına karşı artmış bir direnç izlenmektedir. Bunun sonucu olarak da göz ve beyin arterindeki göreceli dirence bağlı olarak koroid perfüzyon basıncında azalma veya koriokapiller damar içi basınçta artma izlenir. Koroid perfüzyonunun azalması RPE metabolizmasını etkileyerek RPE dejenerasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Artmış koroid basıncı ise RPE'den gelen atık maddelerin (fotoreseptör dış segmentleri) atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranında lipoit infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, druzen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır. Artmış koroid basıncı retina pigment epitel dekolmanının (PED) da nedeni olabilir.

Işık etkisi, antioksidan yetmezliği gibi faktörler de bu olayın gelişiminde veya hızlanmasında yardımcı rol oynayabilirler. Ek olarak sistemik hipertansiyon da koroidde vasküler değişikliklere yol açabilmektedir. Hipertansiyon etkisi ile koroid damarlarında mikrovasküler hyalinizasyon, intimal kalınlaşma ve tıkanıklıklar meydana gelebilmektedir.^{82,83}

2.5.2. Sklera Sertliğinin Artması

Sklera sertliğinin yaşlanma ile arttığı ve bunda lipoit birikiminin önemli rol oynadığı zaten bilinmektedir. YBMD'de ise sklera sertliği daha da artmıştır. Aynı şekilde hipermetrop gözlerde koroid perfüzyonun düşük olması ve bunlarda koroid neovasküler membranların daha sık izlenmesi de hipermetroplarda sklera esnekliğinin azalmış olması ile açıklanabilir. Böylelikle bu dokularda azalmış esneklik kapasitesi ile dış etkilere duyarlılık artmakta dokuların dejenerasyonu ile birlikte YBMD'de izlediğimiz bir takım klinik bulgular oluşmaktadır.⁸⁴

2.5.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Yetmezliği

Bu teori, yaşlanma ve yaşa bağımlı hastalıkların reaktif oksijen mediatörlerince (ROM) oluşturulmuş olan hasarlanmalar nedeniyle meydana geldiğini öne sürmektedir. Yaşa bağımlı oksidatif hasarın nedeni olarak kollajen, elastin, mukopolisakkaritler, nükleer ve mitokondrial DNA'da yaşa bağımlı hasar ile lipofussinogenezise neden olan lipit peroksidasyonu gösterilmiştir.⁸⁵ Sonuç olarak yaş ile birlikte sistemik oksidan birikimi artmakta ve antioksidan savunma mekanizmaları azalmaktadır.

YBMD'ye bağımlı değişiklikler, yaşlanmanın bir parçası değildir ve neovasküler olmayan ve neovasküler olarak sınıflandırılır.

2.6. NEOVASKÜLER OLMAYAN YBMD:

Neovasküler olmayan YBMD'nin en önemli işareti druzendir.⁸⁶⁻⁸⁸ Diğer indikatörler, coğrafi atrofi ve hiperpigmentasyon gibi RPE anormallikleridir.

2.6.1. Druzen:

Druzen klinik olarak küçük, yuvarlak, sarı renkli, RPE seviyesinde, makülada bulunan lezyonlardır. Histolojik olarak bu materyal Bruch membranının iç kısmındaki bazal membranın anormal kalınlaşmasıdır. Materyal ultrastrüktürel olarak incelendiğinde bazal laminar (yağdan zengin granüler materyal ve geniş aralıklarla dizilmiş kollajen fibrilleri) ve bazal lineer (Bruch membranı iç kısmında fosfolipid vezikülleri ve elektron yoğun granüler) birikimler içerdiği görülür.⁸⁹⁻⁹¹

Druzen, üzerinde bulunduğu fotoreseptör tabakasını nadiren etkilediği için genellikle semptom yaratmaz. Ancak bazı hastalarda çok az düzeyde fotoreseptör kaybı olur ve bu görmede azalmaya, karanlık adaptasyonunda zorluklara neden olur.

Druzenler şu şekilde sınıflandırılır:^{92,93}

- 1) küçük druzen (< 64 µm çap)
- 2) orta boy druzen (64-124 µm çap)
- 3) büyük druzen (> 124 µm çap)

Küçük druzenler, sınırları keskin fokal RPE lipidasyonu veya Bruch membranında hyalin birikmesidir. AREDS (age related eye disease study) çalışmasına göre erken YBMD'de (birçok küçük druzen veya birkaç orta boy druzen), 5 yıllık dönemde ileri YBMD olma ihtimali % 1.3, buna karşılık birçok orta veya büyük boy druzeni olan hastalarda bu risk % 18'dir.⁹⁴

Bunun yanı sıra, druzen tipleri aşağıdaki gibi tarif edilir:⁹⁵

- 1) Sert (nodüler, kütiküler, hyalin): 50 µm çapında sarı benekler

- 2) Yumuşak: daha büyük, yoğunluğu daha az, daha tüysü, PED'e benzeyebilir; kalınlaşmış iç Bruch membranı ve yaş tip YBMD'ye eşlik edebilir.
- 3) Bazal laminar: yaygın, birleşik.
- 4) Kalsifik: keskin sınırlı, parıldayan; RPE atrofi ile birlikte.

Yumuşak druzen, Bruch membranının iç katmanında yaygın kalınlaşma ile beraberdir. Yumuşak ve konfluen druzeni olan gözlerin, atrofi ve KNV geliştirme ihtimali, sadece sert druzeni olan hastalara göre çok daha yüksektir.⁹⁶

2.6.2. RPE Anormallikleri:

Bazı RPE bozuklukları neovasküler olmayan YBMD için tamamlayıcıdır:

- 1) coğrafi atrofi
- 2) coğrafi olmayan atrofi
- 3) fokal hiperpigmentasyon

RPE dekolmanının kendiliğinden yatışması veya yumuşak konfluen druzenin gerilemesi, RPE'de atrofi veya incelmeye yol açar. RPE'deki incelme veya atrofi alanı devamlılık gösterirse bunun adı RPE coğrafi atrofi olur. Coğrafi atrofi alanlarının altındaki koroidal damarlar daha belirgin ve üzerindeki retina incelmeye izlenir. Bu atrofi alanları birleşir, büyür ve genellikle foveayı çevreler. FFA'da coğrafi atrofi karakteristik olarak pencere defekti bulgusu verir. Eğer atrofi devamlılık göstermiyor ise bu alan beneklenme tarzında depigmentasyon şeklinde izlenir ve adı coğrafi olmayan atrofi veya RPE dejenerasyonu olur.^{97,98}

YBMD'de RPE atrofi, genişliğine ve foveaya yerleşimine göre görme kaybı yapabilir. Druzen olan herkeste atrofi olmasa da, atrofi ihtimali ilerleyen yaş ile birlikte artmaktadır.⁹¹ Santral coğrafi atrofiye bağlı yasal körlük yaşama insidansı, % 12-20 arası değişmektedir.

Dış retina seviyesinde pigmentasyon artışı, RPE'de fokal pigmentasyona neden olmaktadır. FFA'da bu alanlar blokaj göstermektedir. Fokal pigmentasyon insidansı yaş ile birlikte artış göstermekte ve fokal hiperpigmentasyon kümeleri izlenen hastalarda, YBMD'nin ileri formlarının gelişme ihtimali artmıştır.⁹⁹

Atrofi geliştikçe RPE'deki diğer anormallikler fark edilir hale gelir. Örneğin druzeni oluşturan materyal kaybolmaya başlar ve durum gerileyen druzen adını alır. Bunun yanı sıra, distrofik kalsifikasyon oluşur ve kalan druzenin toplu iğne başı şeklinde parlayan hal almasına

neden olur ve bu kalsifiye druzen olarak adlandırılır. Ayrıca pigment ve pigment yüklü hücreler (RPE hücreleri veya pigment fagosite etmiş makrofajlar) reseptör tabakasına göç ederek, fokal kümeler ve ağ paterninde hiperpigmentasyon alanları oluştururlar.⁹¹

2.6.3. Neovasküler Olmayan YBMD'nin FFA Bulguları:¹⁰⁰

A) Hiperflöresan lezyonlar:

- Sert ve yumuşak druzen
- RPE atrofisi
- RPE yırtığı
- KNV
- Seröz PED
- Subretinal fibrozis
- Lazer skarları

B) Hipoflöresan lezyonlar:

- Herhangi bir seviyedeki kanama
- Lipid eksüdasyon
- Pigment proliferasyonu

2.6.4. Neovasküler Olmayan YBMD'nin Ayırıcı Tanısı:

Santral seröz koryoretinopati (SSR), YBMD'dekine benzer RPE anormalliklerine yol açabilmesine rağmen, 50 yaş altı hastalarda tanıda zorluk yaratmaz. Elli yaş üstü hastalarda druzen olmaması, beneklenme tarzında RPE atrofisi ve/veya birçok küçük RPE dekolmanı, SSR'nin YBMD'nin neovasküler olmayan değişikliklerden ayrımını sağlar.¹⁰¹

RPE'nin patern distrofisinde, bir veya birden çok noktasal veya ağ biçiminde hiperpigmentasyon, dış retinadaki sarı renkli anormallik (vitelliform dekolman) ile çevrilmiştir. FFA'da erken dönemde hipoflöresans, onu çevreleyen hiperflöresans alanı görülür. Bu özellikler YBMD'nin beklendiği yaştan daha genç yaşta olanlarda gözlenir.¹⁰²

Bazal laminar ve kütüküler druzen, 30'lu, 40'lı yaşlarda sayısız ve homojen küçük veya büyük yuvarlak, FFA'da biyomikroskopik muayeneye göre daha belirgin görülen (yıldızlı gece manzarası), santral makülada sarı materyalin vitelliform birikimidir.

İlaç ve klorokin toksisitelerinde gözlenen beneklenme tarzında hipopigmentasyon coğrafi olmayan atrofideki (RPE dejenerasyonu) görüntüye benzeyebilir. Belli bir ilaç kullanım hikayesinin ve büyük druzen olmaması bu anormalliklerin YBMD'den ayrımını kolaylaştırır.¹⁰³

2.7. NEOVASKÜLER YBMD:

Neovasküler YBMD'nin en önemli işareti KNV bulunmasıdır. Bruch membranındaki herhangi bir bozukluk, druzen, iç tabakanın kalınlaşması ve neovasküler olmayan YBMD'deki bulguların bulunması, Bruch membranında çatlak oluşma ihtimalini artırır ve koryokapillaristen yeni damar yumağının Bruch membranının dış tabakasını delmesini kolaylaştırır. Bu yeni damarlara fibroblastlar da eşlik eder ve koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'nin normal yapısını bozar. Bunun yanı sıra fibrogial ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak, diskiform skar oluşumuna neden olur.¹⁰⁴

Neovasküler YBMD gelişen hastalarda, görmede ani azalma, metamorfopsi ve parasantral skotom gelişir. Klinik olarak neovasküler YBMD'de, RPE'de elevasyon, subretinal veya intraretinal lipid, sıvı veya kan birikimi, PED, retina pigment epitelyum yırtığı, nadiren gri-yeşil membranın kendisi gözlenir.¹⁰⁵ İntraretinal kanamanın olması, retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) erken bulgusu olabilir ve bu lezyon retinal dolaşımdan başlayarak KNV'yi doldurur. FFA, KNV tanısında altın standarttır. Eğer lezyonun üzerinde kan varsa veya gizli KNV varsa indosiyenin yeşili anjiyografi (İCG) karar verme ve tedavi için yol gösterici olur.

2.7.1. Koroidal Neovaskülarizasyon:

Foveadaki KNV, YBMD'deki körlüğün en önemli nedenidir. Hastalar genellikle sebebi açıklanamayan, hızlı gelişen görme azalması, santral metamorfopsi veya rölatif santral skotom ile başvururlar.

KNV bulguları:

- Subretinal alanda sıvı bulunması

- Subretinal veya RPE altında kan bulunması
- Subretinal veya intraretinal lipid bulunması
- Subretinal pigment halkası
- RPE'de gri-beyaz lezyon
- Kistoid maküler ödem
- Subretinal alanda deniz yelpazesi tarzında küçük damarlar

KNV, koryokapillarisden gelişen yeni damarların Bruch membranının dış kısmını çatlatarak RPE altına yürümesidir. Bu alanda, KNV sıvı ve kan sızıntısına neden olarak seröz veya hemorajik RPE dekolmanına neden olur. Kan emilebilir, retina altına geçebilir veya vitreus boşluğuna geçebilir. Koroidden, neovaskülarizasyonun yanı sıra, fibröz doku Bruch membranının içinde ilerleyebilir ve beraberinde sensoriyal retina ve RPE arasında fibrovasküler veya fibrosellüler doku bulunabilir.^{104,105} Sonunda bu süreç, dış retinanın normal yapısını bozan ve kalıcı santral görme azlığı ile sonuçlanan diskiform fibrovasküler skar oluşumu ile sonuçlanır.

2.7.2. KNV'nin FFA Bulguları:

FFA'da başlıca iki tip görülür; klasik ve gizli KNV.¹⁰⁶

Klasik KNV, FFA'nın erken fazlarında hiperflöresans gösteren ve transit fazında giderek parlaklığı artan lezyondur ve bu lezyonun sınırları, ilerleyen fazlarda boya sızıntısı nedeni ile silikleşir.

Gizli KNV'nin iki formu vardır; fibrovasküler PED ve kaynağı belli olmayan geç sızıntı. Fibrovasküler PED, genellikle FFA'nın ilk safhalarında gözlenen (flöresin enjeksiyonu sonrası 1-2 dakika arasında), RPE'nin benekli granüler düzensiz flöresansı ile karakterize lezyondur. RPE'nin düzensiz elevasyonu, en iyi FFA'nın stereo görüntüsü ile anlaşılır. FFA'nın ilerleyen safhalarında, bu bölgeden sızıntı meydana gelir ancak klasik KNV'deki sızıntı kadar yaygın değildir. Kaynağı belli olmayan geç sızıntı, RPE düzeyinde, en iyi FFA'nın geç fazlarında değerlendirilen, klasik KNV'ye veya FFA'nın erken ve orta fazlarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyonlardır.¹⁰⁷

Klasik ve gizli KNV ayrımı önemlidir. Çünkü lazer tedavisi sadece klasik KNV komponenti olan vakalarda, PDT ise baskın klasik KNV'si veya sadece gizli KNV'si olan vakalarda faydalı olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Bunun yanı sıra, sadece gizli komponenti olan KNV lezyonlarının doğal seyri, sadece klasik komponent içeren veya klasik ve gizli komponentlerin karışımı olan KNV'li vakalara göre farklılık gösterir. Klasik komponent içermeyen gizli KNV'li olgularda ilerleme meydana gelmez ve takip edilebilir. Genellikle, tedavi, görme kaybı, lezyon boyutlarında artış ve kanama gibi hastalık ilerleme bulguları varsa planlanmalıdır.

Eğer lezyon komponentleri arasında kan tabakası, pigment, skar dokusu veya seröz PED varsa, klasik ve gizli KNV'nin hiperflöresans alanına komşu yerleşim gösteriyorsa, bunlar flöresansı maskeleyerek (kan, pigment veya skar) veya hiperflöresansı artırarak (seröz PED), altındaki KNV'yi gizleyebilir.

KNV'nin boyutları değerlendirilirken muayene eden kişi, KNV'nin klasik ve gizli alanlarının yanı sıra, gizlenmiş bölgelerini de lezyon boyutlarına dahil etmelidir. Klinik muayene ve FFA'da flöreseinin blokajı ile kan, pigment veya skar dokusu tespit edilir. Seröz PED'in anlaşılması için, FFA'nın erken fazlarında düzgün kenarlı, kubbe şeklinde RPE elevasyon alanının, hızla ve homojen şeklinde hiperflöresans vermesi ve ilerleyen fazlarda sınırlarını ve parlaklığını koruması gereklidir. Buna karşılık, seröz, fibrovasküler PED ve gizli KNV'ye bağlı RPE elevasyonu da düzensiz topografi gösterir ve flöresans paterni benekli ve düzensizdir, yavaş dolun gösterir. Bu alanlar 20. ve 60. saniyeler yerine, 1. ve 3. dakikalarda flöresans gösterir ve geç fazlarda sızıntı veya boyanma görülür.

Baskın klasik, minimal klasik ve klasik komponenti olmayan gizli KNV terimlerinin bilinmesi ve anlaşılması PDT'den fayda görecektir veya görmeyecek hastaların tespiti için çok önemlidir.¹⁰⁹ Lezyon boyutlarının kan, pigment, skar ve boyanma dahil, % 50 ve üzerindeki kısmının klasik komponent tarafından oluşturulduğu lezyonlara verilen isim baskın klasik lezyondur. Lezyon boyutlarının % 1-49 arasındaki oranda, klasik komponent içeriyorsa, minimal klasik lezyon ismini alır. Son olarak, gizli KNV'de, lezyon hiçbir şekilde klasik komponent içermez.

Sırası ile zor belirlenen veya sınırları belirsiz KNV ve iyi belirlenen veya iyi sınırlı KNV terimleri, klasik ve gizli KNV kelimeleri yerine kullanılmamalıdır. Klasik ve gizli kelimeleri KNV'nin flöresans biçimleridir. Sınırları belirli ve sınırları belirsiz kelimeleri, KNV lezyonunun sağlıklı retina alanı ile ilişkisini belirleyen iki terimdir. Sınırları belirli

olmayan KNV’de, KNV ile sağlıklı retina arasındaki sınır tam olarak ayırt edilemez. Buna karşılık sınırları belirgin olan KNV’de sınırlar basit bir şekilde anlaşılmaktadır. Gizli KNV’nin sınırları belirgin olabilirken, klasik KNV’nin sınırları belirgin olmayabilir. Bu ayırım çok önemlidir ve tüm KNV alanı için uygulanmalıdır ve eğer tüm sınırlar belirgin ise sınırları belirgin terimi kullanılmalıdır. Bu ayırım PDT uygulama açısından önemli değildir.

Diskiform lezyonun görünümü, şekli, boyutları birçok faktöre bağlıdır. Bunlar fibrovasküler doku miktarı, RPE proliferasyonu, KNV sızıntısıdır. KNV nörosensöriyal retina altında ağır eksüdasyon oluşturarak, yırtıklı olmayan retina dekolmanına sebep olabilir.

2.7.3. Neovasküler YBMD’nin Ayırıcı Tanısı:

Birçok durum YBMD’deki neovasküler değişiklikleri taklit edebilir. Bu klinik durumlar Tablo 1’de sıralanmıştır.

Neovasküler YBMD’nin Ayırıcı Tanısı
Makroanevrizma
Vitelliform dekolman
Polipoidal koroidal vaskülopati
Santral seröz koryoretinopati
Enflamatuar durumlar
Koroidal tümörler gibi küçük tümörler

Tablo 1: Neovasküler YBMD ile karışabilen klinik durumlar

Retinal makroanevrizmalar, preretinal, intraretinal veya subretinal kanamayla birlikte olabilir. Kanama makülayı içerdiği zaman ani görme kaybı yarattığı için klinik görünüm KNV’den çok kanamaya benzeyebilir. Birçok vakada subretinal kanama makroanevrizmayı sarar, FFA ve İCG anjiyografisinde retinal arteriol üzerinde makroanevrizmaya ait lümen dilatasyonu görülür.¹¹⁰

Erişkin vitelliform distrofisi, PED veya büyük, konfluen druzene benzeyebilir. Vitelliform maküler distrofilerinde, RPE’nin patern distrofisindeki vitelliform materyalin,

bazal laminar druzenin boyanması, KNV'deki sızıntı ile karışabilir. Vitelliform materyal anjiyografinin erken fazlarında, boyanma öncesi flöresans blokajı yapar. Bunun dışında, lezyon foveal merkezi tutsa dahi görme keskinliği korunur.

Polipoidal koroidal vaskülopati, YBMD'nin hemorajik PED'e benzer çok sayıda, tekrarlayan kan ve seröz sıvı içeren RPE dekolmanları ile karakterizedir. Kan ve seröz sıvı içeren RPE dekolmanları, genelde peripapiller, multifokal, turuncu renkte ve nodülerdir. Vitreus kanaması genelde YBMD'ye göre daha sık görülür ve YBMD'ye ait yumuşak druzen bu hastalarda bulunmaz. Polipoidal koroidal vaskülopatinin doğal seyir ve görsel sonuçları, YBMD'de gelişen KNV'ye göre daha iyidir.¹¹¹

Subretinal sıvı içeren SSR, KNV'deki subretinal sıvıyı taklit edebilir. Ancak SSR hastaları genellikle gençtir ve subretinal kanama bu hastalarda görülmez. SSR yamalı benekli RPE atrofisi ve birçok PED alanları (genellikle oluklu konfigurasyon gösterirler) içermesi gibi diğer karakteristik özellikleri ile de başka lezyonlardan ayırt edilebilir. Subretinal sıvının emilmesi sonrası ortaya çıkan pigment epitelyum atrofi alanları, genellikle coğrafi paterndedir ve yer çekimi etkisi ile alt temporal arkada kadar uzanabilir.

Birçok inflamatuvar durum, dış retinada değişikliklere sebep olarak maküla bölgesinde subretinal sıvı toplanmasına neden olur. Bu durumlar Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, posterior sklerit, sistemik lupus eritamatözudur. Bu hastalıklar genelde tanıyı ve ayırıcı tanıyı kolaylaştıran göz ve sistemik bulgular içerir.

Küçük koroidal melanomlar veya koroidal hemanjiyomlar gibi koroidal tümörler, kitle etkisi ile ve bazen üzerinde YBMD'dekine benzer KNV ile başvururlar. Ultrasonografi, düşük iç yansıma gösteren koroidal melanom ile yüksek iç yansıma gösteren diskiform skar ayırt edilebilir.¹¹²

2.8. YBMD'NİN TANISI:

2.8.1. Amsler Testi:

Hastanın günlük görme fonksiyonlarını test etmesi önemlidir. Amsler testi siyah zemin üzerinde beyaz çizgiler olan ve ortasında fiksasyon için nokta bulunan bir kağıttır. Her bir göz ayrı ayrı yakın gözlüğü takılarak okuma mesafesinde yeni metamorfopsi, skotom veya santral görmeye değişiklik olup olmadığının anlaşılması açısından test edilmelidir. Amsler testindeki herhangi bir değişiklik hemen araştırılmalıdır.¹¹³

2.8.2. Tercihli Hiperkeskinlik Perimetrisi (THP):

THP, yeni başlayan neovasküler YBMD ve kuru tip YBMD'nin ayrımı için tasarlanmış bir görme alanı analizatörüdür. THP, KNV'nin erken tanınmasını sağlayarak tedavinin erken başlamasına ve başta iyi olan görmenin korunmasını sağlar. THP, hiperkeskinliğe (Vernier görmesi) veya uzayda bulunan cisimlerin birbirleriyle olan konumlarındaki uyumsuzluğu tespit ederek çalışır. Görsel uyarıdaki sıranın bozulması, kontrast duyarlılıktan, hastanın yaşından, ortam opasitelerinden genel olarak etkilenmez. Hasta seri olarak geçen doğrusal noktaları değerlendirir ve düzensizlik fark edince not eder. Sonuçlar değerlendirilir ve görme alanı çıktısı olarak verilir. RPE elevasyonu olan KNV'li ve druzenli vakalarda fotoreseptör lokalizasyonlarında geometrik kaymalar olur. Bu kayma sonucunda değişik fotoreseptör alanları uyarılır ve sırada olan noktalar uzayda gerçek lokalizasyonlarının dışındaki başka pozisyonlarda algılanır. THP bu değişiklikleri çok büyük hassasiyet ile tespit eder.¹¹⁴

2.8.3. Fundus Flöresein Anjiyografi (FFA):

FFA'da tespit edilen lezyonların yerleri ve sınırları belirlenirken, gösterdikleri floresans özelliklerine göre sınıflandırılarak takip ve tedavileri planlanır. Lezyonlar foveal avasküler zonun (FAZ) merkezine olan uzaklıklarına göre 3'e ayrılır; FAZ merkezine 200 µm 'dan uzak olan lezyon extrafoveal, 1-199µm uzakta ki jukstafoveal, FAZ merkezinin altında bulunan ise subfoveal lezyondur.

Klasik KNVM: FFA' da olguların %15'i klasik tiptedir. Anjiogramın erken fazından itibaren düzgün sınırlı, çevresinde koyu sınır olan, parlak floresans verir. Dantel şeklinde boyanma paterni, besleyici damar, retina lezyon anastomozu izlenebilir. Sızıntıda giderek artma ile sınırlarda bulanıklaşma görülür. KNVM içindeki fibröz dokunun boyanması ile geç dönemde hiperfloresans izlenir. Geç evrelerde boya retina altı aralıkta veya kistoid maküla ödemi mevcudiyetinde kistik boşluklarda göllenebilir.

Lezyon kompozisyonuna göre KNV üçe ayrılır;

a) Ağırlıklı klasik: Klasik membran lezyonun %50 ve daha fazlasını oluşturur.

b) Minimal klasik: Klasik membran lezyonun %50'sinden azını oluşturur.

c) Saf okült: Lezyonda klasik komponent miktarı %0'dır.

Okült KNVM: Olguların %85'inde KNV gizlidir. FFA erken fazında net sınırlara sahip olmaz, geç dönemde sızıntı gösterir. İki şekilde anjiyografik bulgu verir;

1.Kaynağı belirsiz geç sızıntı: Anjiogramın geç evrelerinde ortaya çıkar, kaynağı belli olmayan ve klasik membran kadar parlak olmayan bir hiperfloresans verir. Benekli, iğne ucu hiperfloresans ve yaygın sızıntı ile birlikte genellikle lezyon sınırları tam olarak belirlenemez.

2.Fibrovasküler PED: RPE'nin düzensiz elevasyonu ile birlikte erken fazlarda minimal düzensiz boyanma ve 1–2 dk sonra gittikçe artan hiperfloresans gösterir. Sıklıkla keskin sınırlıdır, ancak üzerinde duyusal retina dekolmanı varsa geç fazlarda kaçak olabilir. Seröz PED'in erken fazda kubbe şeklinde ki parlak hiperfloresansı, geç fazlarda da devam eder ve dekolman alanındaki KNV yoğun hiperfloresans nedeniyle seçilemeyebilir. Hemorajik PED de ise tüm fazlarda blokaj görülür.¹¹⁴

Okült KNV'nin tespiti için geç faz fotoğraflara (enjeksiyondan sonra 10. dakikaya kadar) bakılmalıdır. Kan, fibröz doku ve RPE hipertrofisi nedeni ile kabarık bloke floresans ve seröz PED FFA'da klasik-okült KNV sınırlarını gizleyebilir.

2.8.4. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (İCG):

İCG, okült KNV'yi FFA'dan daha iyi gösterdiğinden membran sınırlarının belirlenmesi için İCG kullanılmaktadır. Klasik KNV, FFA'da ki gibi geç dönemde artan sızıntı ile beraber, sınırları belirgin erken dönem hiperfloresans gösterse de, FFA gibi net değildir. Boya karakteristiği İCG'de koroidin daha iyi görünmesine neden olur. Kanda indosiyanın yeşilinin %98'i proteinlere bağlıyken, floreseinin %60–80'i bağlıdır. Proteinlere bağlanma arttıkça koryokapillaristeki fenestralardan sızıntı da azalır.

İCG'nin avantajı, kanama, eksuda veya pigmentle sınırları gizlenmiş KNV'nin tespitinde kullanılmasıdır.^{115,116}

İCG'deki görünümlerine göre KNV üçe ayrılır;

- 1) Fokal, sıcak spotlar 1 disk çapından küçük, düzgün sınırlı lezyonlardır. Kanama veya eksuda ile blokaja uğramazlar ve membrandaki aktif proliferasyon bölgeleridir. Okült KNV, RAP ve PKV'de izlenir.
- 2) Plaklar (sınırlar belirli veya belirsiz) bir disk alanından geniş, erken fazlarda sınırları belirlenemeyip, geç fazlarda lokalize edilebilen, kanama veya eksuda ile bloke olmayan lezyonlardır.
- 3) Kombine lezyon sıcak spot ve plakların beraber izlenmesidir. Sıcak spot neovaskülarizasyon plağının sınırında (marjinal spot olarak adlandırılır), üzerinde ya da uzağında olabilir.

2.8.5. Optik Koherens Tomografi (OKT):

OKT, infrarede yakın spektrumdaki (810 nm) diyode lazer ışını kullanır. Retina tabakalarının çoğu infrarede yakın ışığa geçirgen olduğu için lazer ışını RPE ve koryokapillaris kadar nörosensoryal retina boyunca geçer. OKT tarafından her noktada ölçülen yıkıcı interferans miktarı retina kalınlığı ölçümüne çevrilir ve retina çapraz kesiti grafik olarak, renklendirme yapılarak gösterilir.

Göze temas etmeden çekilebilmesi, invazif olmayışı, yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi önemli avantajlarıdır. Retina hakkında ayrıntılı morfolojik değerlendirme sağlamanın yanında, retina ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesine de olanak sağlar. PED, üç farklı grup altında incelenebilir; seröz PED, fibrovasküler PED, hemorajik PED.^{117,118}

Seröz PED, OKT’de retinanın ve RPE’ nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE dekolmanı altında kalan bölge mutlak hiporeflektans özelliğe sahip olduğu için siyah boşluk şeklinde görülür. Dekole RPE bölgesinin altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Bazı hastalarda seröz PED’ e retina altı ya da retina içi sıvı birikimi de eşlik edebilir. Retina içi sıvı birikimi özellikle fovea bölgesinde ve kistik karakterdedir. Retina altı sıvı birikimleri ise tipik olarak RPE dekolmanının kenarlarında, retina altında hiporeflektans boşluk şeklinde görüntülenir. Fibrovasküler PED, seröz PED’e göre daha küçük ve daha sık retina-RPE elevasyonlarına neden olurlar. Dekole bölgedeki RPE’ nin sınırları genellikle net değildir. Seröz dekolmanların aksine orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. Dekole RPE altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Hemorajik PED’ in OKT’deki tipik görünümünden dekole RPE altındaki kanın neden olduğu yansıma özelliği sorumludur.

Dekole bölgedeki RPE altında kalan boşluk kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur. Genellikle seröz PED’ den daha küçüktürler. Koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur. Kan zamanla yerçekiminin etkisiyle alt seviyelerde birikerek OCT’ de dekole bölgenin altındaki boşlukta yoğunlaşmış kan ve bunun üstünde seröz sıvı şeklinde iki farklı yansıma özelliği gösterebilir.

Koroid neovaskülarizasyonları OKT görüntülerinde RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans bandın lokalize bir şekilde kalınlaşmasına, retina içine doğru

genişlemesine neden olurlar. Koroid neovaskülarizasyonlarının oluşturduğu yüksek yansımaya altlarında kalan dokularda gölgelenme alanlarına neden olur ve bu dokuların yansımaya özelliklerini zayıflatırlar. YBMD olgularında koroid neovaskülarizasyonunun çevre dokularla olan komşulukları net olarak görüntülenemez. OKT görüntülerinde koroid neovaskülarizasyonunun aktivitesi hakkında bilgi veren 3 temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve koroid neovaskülarizasyonundaki fibrozistir. Retina içi ve retina altı sıvı birikimleri birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir. Hemorajiler de aktif membran varlığına işaret edebilir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır.

Coğrafi atrofi bölgesinde RPE-koryokapillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retina içi dokular incelmıştır. RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir.

Diskiform Skar, KNV'nin fibrotik komponenti çok ileri olduğu için yüksek yansımaya neden olur. OKT'de RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırları bozular ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır.

2.9. YBMD'DE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.9.1. Neovasküler Olmayan YBMD'nin Yönetimi:

2.9.1.1. Eğitim ve Takip:

Yumuşak druzeni ve RPE hiperpigmentasyonu olan hastaların, coğrafi atrofi ve KNV geliştirme ihtimalleri yüksektir. Bir veya iki gözde druzen veya RPE anormallikleri olan hastaların, ileri YBMD semptomlarını fark etme ve bu semptomlar fark edildiğinde doktora başvurması gerekliliği hakkında eğitilmelidir. Eğer iki gözde görme kaybı coğrafi atrofiye bağlı azalmış ise, bu hastalar az görenlere yardım cihazlarına yönlendirilmelidir. Periyodik muayeneler, hastalığın üzerine eklenen yeni durumların (katarakt gibi) anlaşılması ve düşük görme yardım cihazı ihtiyaç değişimlerinin tespiti için gereklidir.

2.9.1.2. Mikronütrisyon:

'Age-related eye disease study' (AREDS) çalışmasına 11 klinikten 4757 hasta dahil edildi ve yüksek doz mikronütrisyon (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg β -karoten), çinkonun (80 mg çinko oksit ve çinkoya bağlı anemiyi önlemek için 2mg bakır

oksite) YBMD ve görme kaybı üzerine etkileri araştırılmıştır.¹¹⁹ Beş yıllık takiplerin sonucunda kombinasyon grubuna randomize dağıtılan orta düzeyde YBMD (ileri orta düzey veya en az bir büyük druzesi olan veya subfoveal coğrafi atrofisi olan) veya diğer gözde ileri düzey YBMD (YBMD'ye bağlı bir gözde görme kaybı) olan hastaların ileri düzey YBMD'ye geçme riskinde % 25 oranında azalma, orta düzeyde görme kaybı (≥ 3 sıra) yaşama riskinde ise % 19 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. YBMD olmayan veya erken düzeyde YBMD (birkaç druzen) olan hastalarda herhangi bir fayda görülememiştir. Hastalar ortalama 6,5 yıl tedavi edilmiştir, ancak tedavinin etkileri 10 yıl boyunca görülmüştür. 10 yılda, plasebo tedavisi alan hastaların % 44'ünde, kombinasyon tedavisi alan hastaların ise % 34'ünde ileri düzeyde YBMD gelişmiştir. (% 27 risk azalımı)

AREDS grubu tarafından, basitleştirilmiş bir değerlendirme skalası oluşturulmuştur. Bu skala, herhangi bir gözde, basit bir şekilde anlaşılabilen aşağıdaki lezyonların var olup olmadığı üzerine kurulmuştur.

- Bir veya birden fazla büyük druzen olması (1 puan)
- Pigment anormalliklerinden herhangi birinin olması (1 puan)
- Büyük druzen olmaması ancak her iki gözde orta boy druzen olması (1 puan)
- Neovasküler YBMD olması (2 puan)

Risk faktörleri iki göz için toplanıp 0 ile 4 arasında bir rakam bulunur ve 5 ve 10 yıllık süre zarfında ileri düzey YBMD geliştirme ihtimali hesaplanır.

	5 yıllık risk	10 yıllık risk
0 puan	% 0.5	% 1
1 puan	% 3	% 7
2 puan	% 12	% 22
3 puan	% 25	% 50
4 puan	% 50	% 67

Tablo 2: AREDS grubunun belirlediği YBMD risk faktörleri

AREDS grubunun önerileri aşağıda sıralanmıştır.

- 1) Aşağıda sıralanan faktörleri bulduran, yüksek YBMD geliştirme ve ilerleme riski olan hastaların tespiti.
 - Çok sayıda orta derecede druzen olması
 - En az bir büyük druzen olması
 - Santral olmayan coğrafi atrofi olması
 - Bir gözde ileri YBMD olması
- 2) Bu hastalarda antioksidan mineral kombinasyonu, hastalıktaki ilerleme hızını ve görme kaybını yavaşlatmak için kullanılır.
- 3) Erken YBMD olan hastalarda, takviye tedavisinin herhangi bir faydası gösterilememiştir. YBMD olmayan ancak YBMD riski bulunan (aile bireyleri de dahil) kişilerde AREDS takviye tedavisi test edilememiştir. Bu sebeple dengeli diyet ile beslenme ve sigara içilmemesi bu hastalara önerilmelidir.

Büyük popülasyonlu çalışmalarda, ksantofil, lütein, zeaksantin ve doğal omega-3 gibi uzun zincir poliansatüre doymamış yağ asitlerinin (dokzaheksaenoik asit [DHEA] ve eikosopentenoik asit [EPA]) YBMD'nin ilerlemesini yavaşlatmada yardımcı diğer besin maddeler olduğu tespit edilmiştir. Lütein ve zeaksantin karotenoid ailesindedir ve makülada bulunduğu bilinen yegane karotenoidlerdir. Bunların maküla konsantrasyonu vücudun diğer bölgelerine göre daha fazladır. Bu maddelerin retinal doku düzeyleri diyet alımına bağlıdır ve modifiye edilebilir. Birçok büyük çalışmada ileri YBMD ile diyet ile alınan lütein ve zeaksantin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki bulunmuştur. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri esas olarak balık ve kabuklu yiyeceklerde bulunur ve anti-enflamatuar, anti-anjiogenik özellikler gösterir. AREDS çalışmasında, omega-3 poliansatüre yağ asitlerini yüksek doz alan hasta grubunda ileri YBMD gelişme ihtimalinde % 50 azalma olduğu görülmüştür.^{120,121}

2.9.1.3. Ultraviyole Işığından Korunma:

Şimdiye kadar ultraviyole (UV) ve YBMD arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Birçok epidemiyolojik çalışma ışık toksisitesinin, YBMD gelişimi ve ilerlemesi üzerine etkisinin olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, çalışmalar arasında tutarlı bir ilişki

yoktur ve bulunan ilişkilerde de sebep sonuç bağı kurulamamıştır. Maryland’de 838 kaynakçı üzerinde yapılan araştırmada UV-A ve UV-B maruziyetinin, YBMD riski üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Buna rağmen güneş gözlüğü ve şapka kullanımı gibi dış ortamdan gelen ışınları engelleyen ucuz ve yan etkisi olmayan yöntemlerden vazgeçilmemelidir.

2.9.1.4. Yaşam tarzı değişimi:

Sigaranın YBMD gelişimini arttırdığı düşünüldüğünden sigara bırakılmalıdır. Hastalara kilo vermeleri tavsiye edilir.

2.9.1.5. Lazer fotokoagülasyon:

‘Choroidal Neovascularization Prevention Trial’ randomize, çok merkezli bir pilot çalışmadır ve yüksek risk neovasküler olmayan YBMD’de profilaktik fotokoagülasyonun uygulanabilirliği araştırılmıştır. Tedavi edilen gözlerde tedavi edilmeyen gözlere göre daha yüksek oranda KNV tespit edilmiştir.(% 15’e karşılık % 3) Profilaktik lazer tedavisi, KNV riskinde artışa neden olmasına rağmen görme keskinliğinde kötüleştirici etki yaratmamıştır.¹²² ‘Prophylactic Treatment of AMD’ isimli pilot çalışma da benzer sonuçlar göstermiştir. On sekiz aylık takipte, tedavi edilen grupta, KNV gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. (% 21’e karşılık % 14)

National Eye Institute tarafından desteklenen ‘Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial’ çalışmasına 22 klinikten 1052 hasta dahil edilmiş ve 514 nm argon yeşili lazer ile fotokoagülasyonun ileri YBMD’de görme kaybını azaltıp azaltmadığına bakılmıştır. Çift taraflı büyük druzeni (>125 µm) olan ve görmesi her iki gözde tek tek 20/40’tan fazla olan, çift taraflı neovasküler olmayan YBMD olan hastaların bir gözlerine dairesel tarzda, foveal merkezden 1500-2000 µm uzakta 60 adet gözle görülebilen maküler grid lazer uygulanmıştır. 5 yıllık takipte, geç YBMD kümülatif insidansı, tedavi edilen gözlerde % 19.7 iken, tedavi almayan gözlerde % 20.4 idi. Her iki grupta KNV insidansı % 13.3 bulunmuştu. Sonuç olarak profilaktik lazer tedavisinin YBMD’de herhangi bir faydası gösterilememiştir.¹²³

2.9.1.6. Reoferez:

Membran filtrasyonu veya reoferez (OccuLogix, Waltham, MA), vücut dışı bir kan filtrasyon yöntemi olup, dolaşımdan makro moleküllerin uzaklaştırılmasıdır. Hastanın kanı 3 saat boyunca, seri bağlanmış filtrelerden geçirilerek, yüksek molekül ağırlıklı maddeler (α -2

makroglobilin, fibrinojen, LDL kolesterol, von Willwbrand faktör, Ig M, fibronectin, vitronectin) azaltılır, kan plazma viskozitesi düşürülür. Sonuçta mikrovasküler yatakta daha iyi bir dolaşım elde edilir.

Reoferez, 10 haftalık süre zarfında 8 seanstan oluşur ve randomize klinik çalışmalar ile etkinliği araştırılmaktadır. ‘ Multicenter Investigation of Rheopheresis of AMD’ (MIRA-1) çalışmasının faz 3 kısmında, kuru tip YBMD (> 10 orta boy ile büyük arası druzeni olan hastalar) ve yükselmiş plazma makrogmolekülleri olan 183 hasta, reoferez ve sham gruplarına randomize edilmiştir. 12 ay sonunda elde edilen sonuçlara göre, reoferez tedavisinin, sham tedavisine herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir.¹²⁴

2.9.2. Neovasküler YBMD’nin Yönetimi:

2.9.2.1. Lazer Fotokoagülasyon:

Lazer tedavisi, sınırları belirgin klasik KNV’de, sınırları belirgin klasik ve gizli komponentleri içeren KNV’de kullanılır. Fotokoagülasyon, ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonların tedavisinde, her ne kadar da uygulayıcı foveal merkeze zarar vermektan çekinse de kendini ispatlamıştır.¹²⁵ Bu vakalarda, Maküler Fotokoagülasyon Çalışması (Macular Photocoagulation Study) (MPS) sonuçlarına rağmen lazer uygulanmaması, anti-anjiyogenik tedavi varlığında bu tedavinin yapılması daha faydalıdır.

Fotokoagülasyonda amaç, hastanın yaşadığı görme kaybına ek yeni görme kaybı yaşama ihtimalini azaltmaktır. MPS’de ciddi görme kaybı, 6 veya daha fazla sıra kayıp veya görme açısının en az dörde katlaması olarak tarif edilmiştir. MPS çalışması tedavinin hastanın görmesini koruma veya tedavi öncesi ölçülen görmenin 1.5 satır civarında olma ihtimalini azaltmadığı göstermiştir. Ancak tedavi edilmiş veya edilmemiş olsun randomizasyon sonrası 3 ila 5. yıllar arasında baştaki görmesini koruyan veya tedavi öncesi ölçülen görmenin 1.5 satır civarında yer alan hasta sayısının çok az olduğu görülmüştür.

Ekstra veya jukstafoveal lezyon için tedavi yapılacak hastanın, bu tedavi ile görmesinin artmayacağını ve kalıcı skotom oluşacağını bilmesi gereklidir. Tedavi ilerleyici görme kaybını ve daha büyük skotomu engellemek amacı ile tavsiye edilmelidir. Buna rağmen fotokoagülasyon yapılmış gözlerde ekstra ve jukstafoveal lezyonlar, foveal bölgeye doğru büyümeye devam etmekte ve görme kaybına neden olmaktadır. MPS çalışması zamanında ekstra ve jukstafoveal lezyonların foveal merkezde tekrarlaması sonrası, herhangi bir yöntem ile tedavinin faydaları bilinmiyordu. Bu nedenle subfoveal alanda tekrarlayan lezyonlar

tedavisiz bırakılıyordu. Eğer tedavi kriterlerini sağlayan tekrarlayan subfoveal lezyonlar tedavi edilselerdi, ekstra ve jukstafoveal fotokoagülasyon tedavisinin sonuçları rapor edilenden daha iyi olabilirdi.^{125,126}

Tedavi süresince, hastalar periyodik takipler yapılmalı ve yeni semptomların çıkması durumunda kontrole gelmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler. Tekrarlayan KNV tespiti halinde fotokoagülasyonun tekrarlanması düşünülmeli veya PDT ve diğer tedavi modaliteleri subfoveal tekrarlar için planlanmalıdır.

2.9.2.2. Fotodinamik Tedavi:

PDT, fotosensitizan madde enjeksiyonu ve sonrası, belli dalga boyundaki lazerin fotokimyasal reaksiyon başlatılması amacı ile belli bir bölgeye uygulanmasını içeren iki basamaklı bir uygulamadır. Bu reaksiyon reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD'deki subfoveal KNV tedavisinde birçok fotosensitizan ajan denenmektedir.

YBMD'de Fotodinamik Tedavi Çalışması (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy) (TAP), 22 merkezden ve 609 yeni tanı almış veya tekrarlanmış, FFA'da klasik komponent içeren, subfoveal KNV olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Başlangıç görmesi 20/40'dan 20/200 arası, KNV alanının en büyük çapının (greatest linear dimension) (GLD) 5400 nm olduğu veya daha küçük lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gözler, randomize, çift körlü, intravenöz Verteporfin ve plasebo (% 5 dekstroz) gruplarına dağıtılmışlardır. Fotosensitizan ilaç, infüzyon başlangıcından sonraki 15. dakikada kıvılcığı (689 nm) dalga boyundaki ışık ile aktive edilmiştir. Verteporfin grubuna dahil edilen hastaların orta derecede görme kaybı (≤ 3 sıra) yaşama oranları, plasebo grubundaki hastalara göre 1-2. yılın sonunda daha azdı. (TAP çalışmasının uzatılması, tedavinin avantajlarının 60. aya kadar sürdüğünü gösterdi.) 2. yılda Verteporfin tedavisi almış hastaların % 59'u, plasebo grubundakilerin % 31'i orta derecede görme kaybından korunmuştu.^{127,128}

Alt grup analizlerinde, baskın klasik KNV'si olan hastalarda tedavi en büyük başarıyı sağlıyordu. Bu tedavinin etkisi 5 yıl boyunca sürüyordu ve tedavi ihtiyaç sayıları her geçen yıl azalıyordu. FFA sonuçları Verteporfin tedavi grubundaki klasik KNV'lerde ilerlemenin, sızıntının ve büyümenin 2 yıl boyunca daha az olduğunu gösterdi. Alt grup analizi, görme sonuçlarında, minimal klasik lezyonlarda, görme artışı sağlanamadığı, ancak lineer regresyon analizlerinde ve Minimal Klasik Lezyonlarda Visudyne (Visudyne in Minimally Classic CNV

Trial) (VIM) çalışmasında küçük minimal klasik lezyonlarda (< 4 MPS disk alanı) tedavi başarılı gibi görüldü.¹²⁹

Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi Çalışması (Verteporfin in Photodynamic Therapy) (VIP), 28 merkezde ve 459 yeni veya tekrarlayan, $GLD \leq 5400 \mu m$ olan ve beraberinde:¹³⁰

- 1) Klasik komponenti olmayan gizli KNV, görmesi $\geq 20/100$ ve yeni hastalık aktivasyonu bulguları gösteren 'recent disease progression' (kanama varlığı, ≥ 1 sıradan kayıp, GLD'da $\geq \%10$ fazla büyüme)
- 2) Gizli komponenti olan veya olmayan klasik KNV'lerde görmenin $\geq 20/40$ olan subfoveal KNV'li hastalar üzerinde yürütüldü.

Tedavi ve takip protokolleri TAP çalışması ile aynıy. Birinci yılın sonunda, verteporfin tedavisi almış grupta ikincil görme hedefleri ve anjiyografik sonuçlar daha iyi olmasına rağmen, verteporfin ve plasebo tedavisi almış hastaların orta düzeyde görme kaybı yaşama oranları aynıydı. Ancak ikinci yılın sonunda, verteporfin tedavisi almış hastalarda orta derece ve ciddi görme kaybı yaşama oranları belirgin azdı. Tedavinin faydası en yüksek oranda klasik komponenti olmayan gizli KNV'lilerde (özellikle lezyon küçük ise, ≤ 4 disk alanı) veya düşük görme keskinliği ile başvuranlarda ($\leq 20/50$) görüldü. İkinci yılın sonunda bu alt grupta, verteporfin tedavisi yapılan gözlerde orta derece ve ciddi görme kaybı oranları, sırası ile % 49 ve % 21'di. Bu oranlar plasebo tedavi grubunda ise sırası ile % 75 ve % 48'di. Bunun yanında ikincil sonuçlarda (görme ve morfolojik) tedavinin faydasını gösteriyordu. Buna karşılık görmesi 20/50'den daha iyi olan ve 4 disk alanından daha büyük lezyonlarda verteporfin tedavisinin sonuçları iyi değildi.¹³¹

Gizli Membranda Visudyne (Visudyne in Occult) (VIO) faz 3 çalışması, çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmaydı ve klinik çalışmaya dahil olma kriterleri VIP çalışması ile aynıydı. 12. ve 24. ayın sonunda verteporfin ile tedavi edilmiş hastalarda hafif bir fayda sağlansa da, birincil sonuca ulaşamadı.

FDA, verteporfin ile PDT'nin, YBMD'de baskın klasik KNV'ler ve patolojik miyopi ve oküler histoplazmosisli vakalarda gelişen KNV'lerde kullanımını uygun buldu. FDA onaylamamış olsa bile verteporfin ile PDT monoterapisi, VIP çalışma kriterlerinin karşılandığı, hastalık aktivasyon bulguları gösteren ve görme düzeyi düşük olan küçük lezyonlar ve küçük minimal klasik lezyonlarda kullanılabilir. PDT, subfoveal lazer uygulamalarına avantaj sağlasa da genel olarak monoterapi ile bu hastalarda görme kaybı

devam etmekte ve görme kazancı çok az olmaktadır. Farmakoterapinin tedaviye girmesi, PDT sayılarında ciddi düşmelere sebep olmuştur. Ancak PDT ile anti-anjiyogenik tedavinin birlikte kullanılması, bu tedavi ile anti-anjiyogenik tedavi sonuçlarına daha az tedavi sayısı ile ulaşılabileceği sorusu yeni araştırmaların aradığı cevap olacaktır.

2.9.2.3. İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ajanları:

Pegaptanib:

Pegaptanib (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals; Pfizer Inc, New York, ABD) VEGF₁₆₅'e yüksek afinitesi ve özgüllüğü olan RNA oligonükleotid ligandıdır. Diğer anti-VEGF tedavilerden farklı olarak tüm izoformların yerine VEGF₁₆₅'in ve diğer büyük VEGF moleküllerinin, heparin bağlayıcı kısımlarına bağlanarak, VEGF reseptörlerine bağlanmasını engeller.

İlaç 6 hafta ara ile intravitreal olarak uygulanır. Oküler neovaskülarizasyonda VEGF inhibisyon çalışması (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) (VISION), prospektif, randomize, çift körlü ve kontrollü faz 3 çalışmasıdır. Subfoveal KNV'si olan YBMD hastalarına, 48 hafta boyunca 6 haftada 1 pegaptanib ve sham enjeksiyonlar uygulanmıştır. Bir yılın sonunda tedavi alan grupta ≤ 3 sıra kayba % 70 hastada, ≥ 6 sıra kayba % 10 hastada rastlanırken, sham grubunda bu oranlar sırası ile % 55 ve % 22 olarak bulunmuştur. Bir yılın sonunda ≥ 3 sıra görme kazancı, tedavi alan grupta % 6, sham grubunda ise % 2 olarak tespit edilmiştir. İlaç güvenli bulunmuştur, ancak 12 hastada endoftalmi gelişmiştir (1,3 risk/hasta/yıl). 2004 yılında FDA ilacı YBMD tedavisi için uygun bulmuştur. Tedavi altındaki hastalarda görme düşüşü yaşanması ve yeni anti-anjiyogenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile pegaptanib kullanımı azalmıştır.¹³²

Ranibizumab:

Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre and Genentech, San Francisco, California, ABD) VEGF'e bağlanan, rekombinant teknolojisi ile üretilmiş insanlaştırılmış antikordur (Fab). Pegaptanibten farklı olarak, VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak biyolojik aktiviteyi sonlandırır.

Minimal klasik ve gizli lezyonlarda Anti-VEGF antikorunu Ranibizumabın Neovasküler YBMD'de kullanılması isimli çalışma (Minimal classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) (MARINA) randomize, çift körlü, sham tedavi kontrollü, minimal klasik veya gizli YBMD'ye ikincil KNV'lerde intravitreal ranibizumabın iki değişik dozunun ve sham tedavinin 24 ay boyunca 4 haftada 1 uygulanarak denendiği bir çalışmadır. MARINA çalışmasında, 12 ayın sonunda, ranibizumab

tedavisi alan hastaların % 95'inde görme kazancı veya stabilizasyonu olmasına karşın, tedavi almayan grupta bu oranın % 62 olduğu görüldü. Daha önemlisi, sham tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, ranibizumab tedavisi alan grubun % 40'ında ≥ 15 harf kazanç vardı.¹³³

YBMD'de Baskın Klasik Koroidal Neovasküler Membranın Anti-VEGF Antikoru ile Tedavisi çalışması (Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) (ANCHOR) randomize, çift kör ve sham tedavi kontrollüdür. YBMD'ye sekonder gelişen baskın klasik KNV'de ranibizumab enjeksiyonu + sham verteporfin ile PDT tedavisi ile sham enjeksiyon + verteporfin ile PDT tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmadır. Çalışma sonuçlarına göre, 12 ayın sonunda görmede korunma veya artış (15 harften daha az kayıp) oranları, ranibizumab tedavisi alan grupta % 95, PDT yapılmış grupta ise % 64 oranında bulundu. İkinci yılın sonunda 15 harften az kayıp yaşayan hastaların oranı ranibizumab tedavi grubunda % 90, PDT grubunda ise % 65.7'di. 24. ayın sonunda, ortalama görme artışı 11 harfti ve % 41 hastada 3 sıra ve üzeri görme artışı vardı. % 80 hastada ise görme korunmuş veya artmıştı. Ranibizumab, Temmuz 2006'da FDA tarafından onaylandı.¹³⁴

MARINA ve ANCHOR çalışmaları aylık ranibizumab tedavi sonuçlarını değerlendirdi. PIER çalışması ise YBMD'ye ikincil gelişen subfoveal KNV'lerin 3 ay boyunca aylık ranibizumab tedavisi sonrası, üç ayda bir yapılan enjeksiyonların etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdı. 12 ayın sonunda başlangıç görme keskinliğinden ortalama değişim sham, 0.3 ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında sırası ile, -16.3, -1.6 ve -0.2 harfti ($p < 0.0001$). MARINA ve ANCHOR çalışma sonuçları gibi, başlangıç görme keskinliklerine göre artış ilk 3 ayda tespit edildi, ancak tedavinin etkinliği 3 aylık enjeksiyonlara geçildiğinde azaldı.^{133,134}

'İntraoküler ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda OKT görüntülenmesi' (Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular AMD Treated with intraOcular ranibizumab Study) (PrONTO) isimli çalışmada ise, Rosenfeld ve arkadaşları 0.5 mg ranibizumabı 3 ay boyunca aylık olarak uygulamıştır. 3 aydan sonra yapılan aylık vizitlerde, eğer görme kaybı 5 harf ve üzeri ise, OKT'de tespit edilen sıvı varsa, OKT'de santral maküla kalınlığında $100 \mu\text{m}$ 'den fazla bir artış varsa, yeni başlayan klasik KNV varsa, yeni maküler kanama varsa, ranibizumab enjeksiyonu sonrası 1.ayda hala maküla kalınlığında azalma yoksa enjeksiyon tekrarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 40 hastada, OKT yol göstericiliğindeki tedavi ile görme artışında ortalama 9.3 harf ($p < 0.001$) ve OKT'de santral retinal kalınlıkta $178 \mu\text{m}$ azalma ($p < 0.001$) sağlanmıştır. Bahsedilen görme keskinliği ve OKT sonuçlarına 12 ayın sonunda ortalama 5.6 enjeksiyon ile ulaşılmıştır. Sıvıdan arındırılmış maküla elde edildikten sonra enjeksiyon yapılmadan geçirilen süre 4.5 ay olarak tespit edilmiştir.¹³⁵

Bevacizumab:

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA) Şubat 2004'de FDA tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi için onaylanan, tam uzunlukta monoklonal antikordur. Son zamanlarda YBMD'de ruhsat dışı (off-label) intravitreal ve intravenöz kullanımı tariflenmiştir.¹³⁶

Bevacizumab VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikorudur. Klinik olarak kullanıma giren ilk antianjiyogeniktir. Bevacizumab, fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş ve insan bağışıklık sistemine uygun hale getirilmiştir. Aminoasit diziliminin % 93'ü insan ve % 7'si fare kökenlidir. Üretildiği ajanla aynı biyokimyasal ve farmakolojik özelliklere sahiptir, ancak daha az immün cevaba sebep olur ve daha uzun ömürlüdür.

Bevacizumab, VEGF'nin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yolu ile aktivasyonunu ve hücre içi aktivasyonu engellemektedir. Üzerinde iki adet antijen bağlanma bölgesi (Fab ve Fc) bulunur. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur. Bevacizumabın bu büyük molekül ağırlığı nedeni ile antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemi ile ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir.¹³⁶⁻¹³⁸

Bevacizumabın göz dokularındaki dağılımı ve farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar Rhesus maymunlarında bevacizumab ve bevacizumabın Fab fragmanı kullanılarak değerlendirilmiştir. Fab fragmanının vitreusta yarı ömrü 3.2 gün, bevacizumabın tamamı kullanıldığında ise yarı ömrü 5.6 gün olarak belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada Fab fragmanının subretinal alana 1 haftada ulaşabildiği ve ortalama 1 hafta kalabildiği gösterilmiştir. Yarılanma ömrünün uzunluğu bevacizumabın daha düşük dozlarda etkili olmasını sağlayabilir. Büyük molekül ağırlığına rağmen antikorun tamamının intravitreal kullanımı sırasında sistemik dolaşımında antikor çok küçük miktarlarda saptanabilirken, sadece Fab kısmı uygulandığında sistemik dolaşıma geçmediği gösterilmiştir. Göz içine verilen antikorun yıkılmaması sebebi ile antikorun biyolojik aktivitesi göz içindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Yapılan başka bir çalışmada tek bir bevacizumab enjeksiyonu ile ortalama 27-38 günlük biyolojik bir etki elde edilebileceği vurgulanmıştır. Tüm bu özellikleri göz önüne alındığında klinik uygulamalarda bevacizumabın 1.25 mg dozunun yeterli olabileceği

düşünölmüş ve bu da birçok klinik çalışma ile desteklenmiştir. Tekrar enjeksiyonun süresinin ise ilacın biyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 4-5 hafta olduğu bildirilmiştir.¹³⁹

Bevacizumab ve ranibizumabın her ikisi de Genentech firması tarafından geliştirilmiş olmasına karşın her ikisinin önemli farklılıkları vardır. Bevacizumabın 2, ranibizumabın 1 adet antijen bağlayıcı kısmı vardır. Bevacizumabın yarılanma ömrü 17-21 gündür. Genellikle antikorların Fab kısımlarının yarı ömürlerinin tam uzunluk antikorlardan kısa olduğunun bilinmesi nedeni ile ranibizumabın yarı ömrünün bevacizumabtan kısa olduğü öngörülmektedir. Bevacizumab ile ilgili kontrollü çalışma olmasa da, bevacizumab birçok hastalıkta kullanılmıştır.

2.9.2.4. Diğer Anti-Anjiyogenik Tedaviler:

Diğer anti-anjiyogenik tedaviler faz 3 aşamasındadır. Bunlar anjiyostatik steroidler, anekortav asetat, VEGF tuzağı, RNA fonksiyonunu bozan moleküller ve tirozin kinaz inhibitörleridir.

Anekortav asetat, Retaane (Alcon, Fort Worth, TX), kortisen grubu ilaç olup glukokortikoid ve mineralokortikoid etkisi az olmasına rağmen anjiyogenezi inhibe eder. Anekortav asetat inhibitör etkisini plazminojen-aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini artırıp endotel hücre büyümesini azaltarak gösterir. PAI-1 indüksiyonu, ürokinaz plazminojen aktivatörünün (u-PA) aktivasyonunu inhibe eder ve bu anjiyogenez de vasküler endotelin bazal membranı ve çevreleyen ekstrasellüler matriksi yıkarak, anjiyogenezin invaziv fazını tamamlar. 15 mg süspansiyon formundaki anekortav asetat ile verteporfin ile PDT'nin YBMD'ye bağlı subfoveal KNV'de karşılaştırıldığı faz 3 çalışması yapıldı. 12. ayın sonunda, birincil sonuç ölçüt olan anekortav asetatın PDT'den daha aşağıda kalmadığı kanıtlanamadı. Ancak, iki tedavi birbirine üstünlük sağlayamadı (anekortav asetat 15 mg grubunda % 45, PDT grubunda % 49). Bunun yanı sıra, 15 mg anekortav asetat ve PDT, başlangıç görme düzeylerine göre görme logMAR değişimleri, 24 ay boyunca karşılaştırıldığında bir değişiklik bulunmamıştır.¹⁴⁰

VEGF tuzağı (Regeneron, Tarrytown, NY) IgG'den küçük VEGF reseptörü gibi davranan eriyebilen proteindir. VEGF tuzağı, VEGFR1 ve VEGFR2'nin ekstrasellüler kısımlarına benzer proteinlerin, IgG'nin sabit kısmı olan Fc bölümüne bağlanmış hali olan, füzyon proteindir. VEGF tuzağı, hem VEGF hem de plasental büyüme faktörünü (PIGF) bağlar ve retinal katları geçebilir. VEGF tuzağı şu anda YBMD'de faz 3 aşamasındadır.¹⁴¹

RNA girişimi (interferans) (RNAi) tabanlı tedaviler bazı genleri ve sonuçta proteinleri, onlara ait mRNA'ları hedef alıp susturarak çalışır. Sentetik çift sarmallı RNA (dsRNA) sellüler ortama enjekte edilir ve bu, RNA indüklenmiş susturma kompleksini (RISC) uyararak

dsRNA'nın açılmasına yol açarak her bir sarmalını homolog mRNA için tamamlayıcı hale gelmesini sağlar. Hücre içinde bahsedilen bu endojen gen kontrol mekanizması, küçük interferans RNA'lar (siRNA) üretilerek, istenilen genleri ve sonuçta proteinleri hedeflemek için kullanılabilir. Bu teknolojinin kullanıldığı bir yaklaşım, VEGF-A mRNA'sının hedef alınıp VEGF -A üretiminin engellenmesidir (Bevasiranib; Opko, Miami, FL). Bir başka yaklaşım ise, VEGF reseptör mRNA'sını hedef almıştır (Sirna-027; Merck, Allergan). Sirna-027 VEGF reseptörü 1'in (VEGFR1) 349 bölgesini hedef alır ancak VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR2) karşı etki göstermez.¹⁴²

Küçük molekül reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (rTKi) tüm VEGF reseptörleri hedef olarak geliştirilmişlerdir. Vatalanib (PTK787; Novartis, Basel, İsviçre) bilinen tüm VEGF reseptör tirozin kinazlarını inhibe eder, ancak VEGFR1 ve VEGFR2'ye karşı daha etkilidir. Diğer rTKi'leri hala klinik test araştırmasındadır.¹⁴³

2.9.2.5. Kombinasyon Tedavisi:

KNV, yara iyileşmesinin inflamasyon, anjiyogenez, fibrozis gibi tüm komponentlerini içeren multifaktöriyel bir durumdur. Bu sebepten dolayı bu durumun tek bir tedavi yöntemi ile tedavisi pek mümkün görünmemektedir. Kanser tedavisinde olduğu gibi, YBMD ile savaşta da kombinasyon tedavileri, tedavinin etkinliğini arttıran, tek tedavinin etkisizliğini azaltan bir yöntemdir.

Son yıllarda intravitreal triamsinolon PDT'nin retinada yarattığı inflamasyonu azaltmak için pdt ile kullanılmıştır. Vaka serileri umut verici sonuçlar vermiştir. PDT + intravitreal triamsinolon, PDT + macugen kombinasyonunu araştıran VERITAS çalışması da faz 3 aşamasındadır.

Bir başka kombinasyon tedavisi ise, 'RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety' (FOCUS) çalışması, verteporfin ile PDT ve ranibizumabın kombinasyonunun baskın klasik KNV'lerde denendiği bir çalışmasıdır. FOCUS çalışmasına 162 hasta dahil edilmiş ve hastalar 2:1 randomize verteporfin sonrası ranibizumab (0,5 mg) ve sham enjeksiyon gruplarına dağıtılmıştır. 12. ayın sonunda 3 sıradan az görme kaybı yaşayan hastaların oranı kombinasyon tedavisi alan grupta % 90, verteporfin grubunda % 68 olarak tespit edildi. Daha önemlisi, kombinasyon tedavisi alan gruptaki hastalar tekrarlayan PDT'lere daha az ihtiyaç gösterdi. Ne yazık ki çalışma, kombinasyon

tedavisinin ranibizumab enjeksiyon sayısını azaltıp azaltmadığını araştırmadı. PDT ile diğer kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.¹⁴⁴

2.9.2.6. Diğer Tedavi Yöntemleri:

YBMD'de diğer tedavi yöntemleri, transpupiller termoterapi (TTT), radyoterapi, submaküler cerrahi, maküler translokasyon, kanamanın pnömatik yer değiştirilmesi ve farmakolojik tedavilerdir. Yıllar içerisinde maküler translokasyon cerrahisi gelişim göstermiştir, ancak sınırlı etkinlik ve güvenlik, anti-VEGF tedavilerin gündeme girmesi bu tedavilerin kullanılmaz hale gelmesine neden olmuştur. Submaküler Cerrahi Çalışması 'Submacular Surgery Trial' YBMD'de KNV'nin alınmasının herhangi bir faydasının olmadığını göstermiştir. KNV için transpupiller termoterapi (TTT4CNV) çalışması, TTT'nin, lezyon boyutu < 3000 µm olan, klasik komponenti olmayan gizli lezyonlarda, sham tedavisine üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Radyoterapi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.¹⁴⁵

3) GEREÇ VE YÖNTEM:

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eksudatif tip YBMD'ye sekonder KNV'si bulunan ve intravitreal enjeksiyon uygulanan 120 hastanın 120 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve hasta yakınları önce bilgilendirildi ve onaylar alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ETDRS eşeliyle ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİGK) 20/50-20/2000 arasında olması, FFA'da KNV veya maküla ödemi gösteren sızıntı olması, OKT (SLO-OCT, OTI, Kanada) ile saptanan subretinal sıvı, kistik makülopati veya en az 250 µm maküler kalınlık bulunması, daha önce maküla dejenerasyonu sebebiyle tedavi görmemiş olması kriterlerinden hepsini bulundurmamak olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; görme keskinliğini düşürebilecek YBMD dışında herhangi bir hastalığın varlığı, çalışma yapılan göze vitrektomi yapılması, çalışmanın başlangıcından 1ay öncesine kadar retinal fotokoagülasyon tedavisi görülmesi, afaki veya arka kapsülün sağlam olmaması, glokom varlığı, gebelik şüphesi, kronik böbrek yetmezliği ve kanama diyatezi bulunması kriterlerinden en az birinin bulunması olarak belirlenmiştir.

İVR grubuna ayda bir 3 kez 0.5 mg/0.05 mL İVR (Lucentis, Novartis Pharma AG, İsviçre) enjekte edilirken İVB grubunda 6 haftada bir 3 kez 1.25 mg/0.05 mL İVB (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA) enjekte edildi. İVR grubu her ay ve İVB grubu 6 haftada bir takip edildi. Her vizitte hastaların EİGK, ETDRS eşeliyle ölçüldü. Ön segmentin

biyomikroskopik muayenesi, göz içi basıncı ölçümü, fundus muayenesi, FFA ve OKT her vizitte yapıldı. Hastaların EİGK, OKT VE FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verildi.

Tekrar enjeksiyon için OKT'de subretinal sıvının veya kistik yapıların sebat etmesi veya tekrar etmesi, OKT'de ölçülen son santral maküla kalınlığında 100 µm veya daha fazla artış olması, yeni oluşan KNV, yeni ortaya çıkan hemoraji, son kaydedilen görme keskinliğinden 5 harf ve daha fazla olan kayıp, FFA'da sızıntının sebat etmesi kriterleri arandı. Herhangi bir tromboemboli problemi ile karşılaşmamak için her vizitte hastaların arteriyel kan basınçları ölçüldü ve hastalar üç ayda bir dahiliye kliniği ile konsülte edildi.

Göz içi enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal uygulanan propakaini takiben göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva %5'lik povidon iyotla temizlendi. Kapakları açık tutmak için yerleştirilen spekulum takıldıktan sonra İVB ve İVR limbustan psödo fakik ve afakik gözlere 3.5 mm, fakik gözlerede 4 mm uzaktan üst temporal kadrandan intravitreal olarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile kinolon grubu bir topikal antibiyotik günde 4 defa kullanılmak üzere verildi. Bütün intravitreal uygulamalar aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Hastalardan FFA öncesinde, EDTA'lı vakumlu tüplere 2 ml venöz kan örnekleri alındı. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı labratuarında kan örneklerinden spin kolonlu DNA izolasyon kiti (*Roche Diagnostics*) ile genomik DNA izole edildi. Kompleman faktör H geni Y402H polimorfizm bölgesine spesifik olan primerlerden 0.25 µl, 0.2 µl Taq polimeraz, 1 µl dNTP, 0.4 µl MgCl, 10x1.25 µl PCR Buffer kullanılarak hazırlanan 11.5 µl lik PCR miksinde hastalardan elde edilen 1 µl (50ng) DNA eklenip DNA amplifikasyonu *Applied GeneAmp 9700* cihazında gerçekleştirildi.

Amplifiye edilen DNA örnekleri 0.5 µl restriksiyon enzimi (TasI), 1.5 µl Buffer ve 6.0 µl distile su kullanılarak 65 derece 4 saat enzim kesimine tabi tutuldu. Ürünler ethidium bromid içeren %2.5 agaroz jelde yürütüldü ve oluşan bantlar ultraviyole (UV) transilluminatörü üzerinde görüntülendi.

Kullanılan Primerler

Primer Forward: TTGTGCAAACCTTTGAAAGTAAC

Primer Reverse: TGTGGTCTGCGCTAATGGAAG

PCR koşulları: (100 µl 'lik reaksiyon için)

Steril su 80.5 µl, 10x PCR Buffer 10 µl, 25 mM MgCl 6 µl, 20 nM dNTP mix 1µl, primer–reverse, 0.5 µl, primer-forward 0.5 µl, Taq polymerase 0.5 µl (2U), DNA 2 µl. Bu karışım vortekslendi ve *'thermal cycler'* a kondu. Thermal cycler'da 95 °C'de 3 dakika, 95 °C'de 45 saniye, 56°C'de 60 saniye olmak üzere toplam 35 siklus (4 C) hazırlandı. Son siklusta uzatma zamanı (extension time) 10 dakika yapıp siklus sonlandırıldı. PCR ürünleri (8µl) alınıp 2µl loading buffer eklendi, %1'lik agarozda kontrol edildi. 172 baz çiftçi uzunluğunda ürün elde edildiği gözlemlendikten sonra enzim kesimi yapıldı.

Enzim Kesimi:

0.5 µl (5 U) Tas-I enzimi ile hazırlanan 10 µl'lik solusyon ile karıştırılıp 65 °C'de 4 saat inkübe edildi. Toplam 20 µl'lik enzim kesimi ürünlerinden otomatik pipet ile 12'şer µl alınıp 4 µl loading buffer eklenerek %2'lik agaroz jelde yürütüldü. DNA fragmanları UV transillüminatörde görüntülendi. TT genotipli örneklerde beklenildiği gibi 92bp'lik tek bant, TC genotipli örneklerde 172,92 ve 80 bp uzunluğunda 3 bant, CC genotipli örneklerde ise 172 ve 78 bp'lik 2 bant gözlemlendi. CC ve TC olarak genotiplendirilen örnekler DNA dizileme yöntemi ile doğrulandı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında da Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi Logmar görmelerin değerlendirilmesinde Paired Samples t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

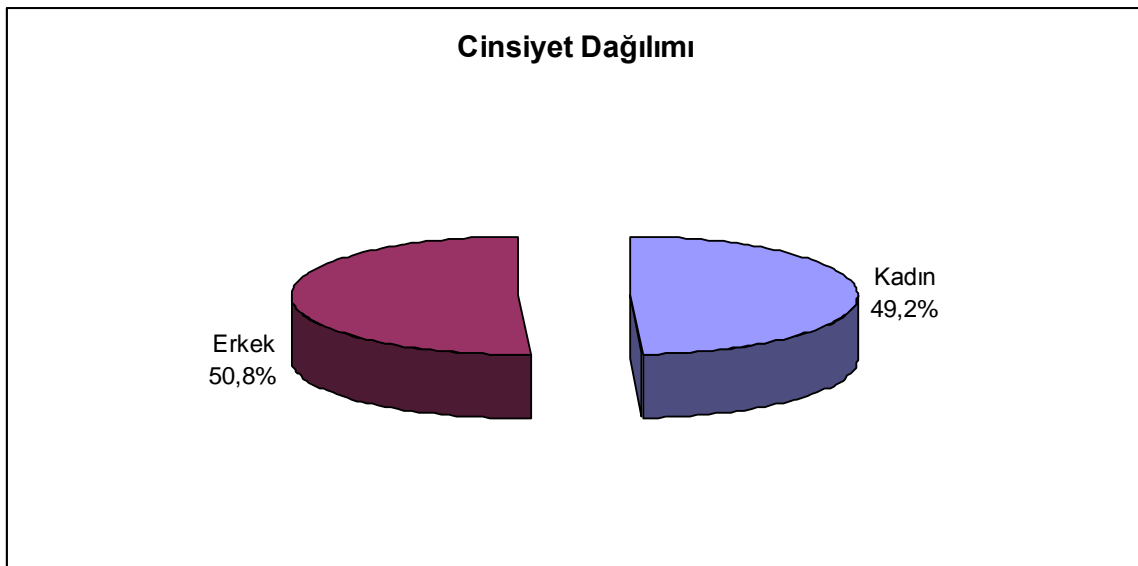
4) BULGULAR:

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda neovasküler YBMD tanısı konulmuş ve intravitreal tedavi almış 120 hastanın 120 gözü çalışmaya dahil edilmiştir

Tablo 3: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

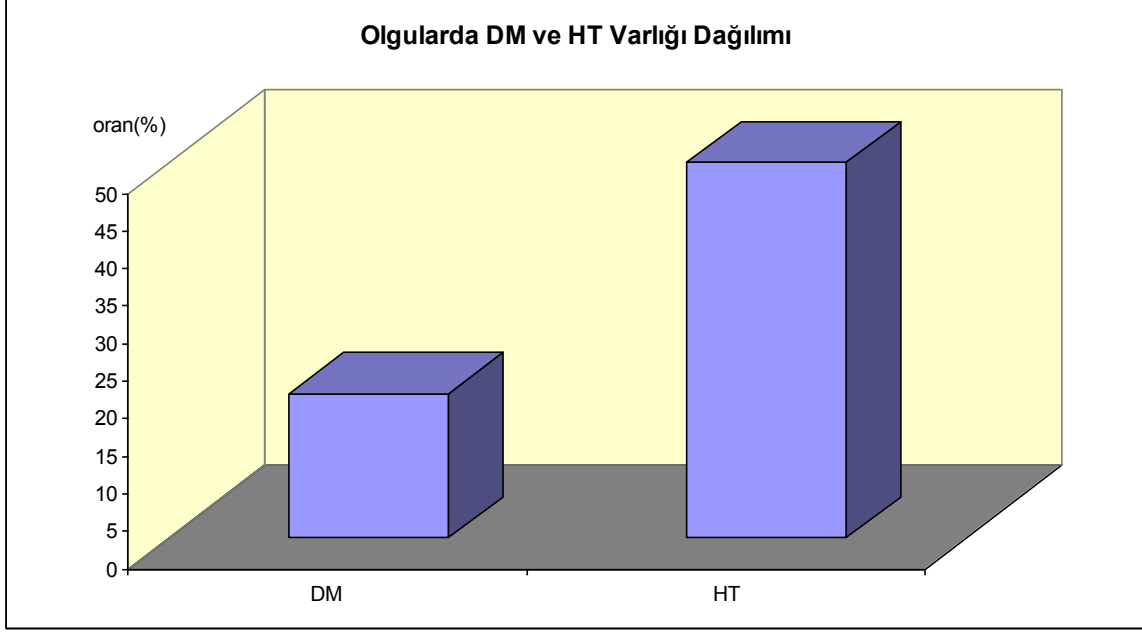
	Min-Max	Ort±SS
Yaş	43-88	66,51±10,34
Cinsiyet	n	%
Kadın	59	49,2
Erkek	61	50,8
DM	23	19,2
HT	60	50,0

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 43 ile 88 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 66,51±10,34 yıldır. Hastaların % 49,2'si (n=59) kadın, % 50,8'i (n=61) erkektir.



Şekil 5: Cinsiyet dağılımı

Hastaların % 19,2'sinde (n=23) DM görülmekte, % 80,8'inde (n=97) görülmemektedir. HT ise olguların %50'sinde (n=60) görülmekte, %50'sinde (n=60) de görülmemektedir.



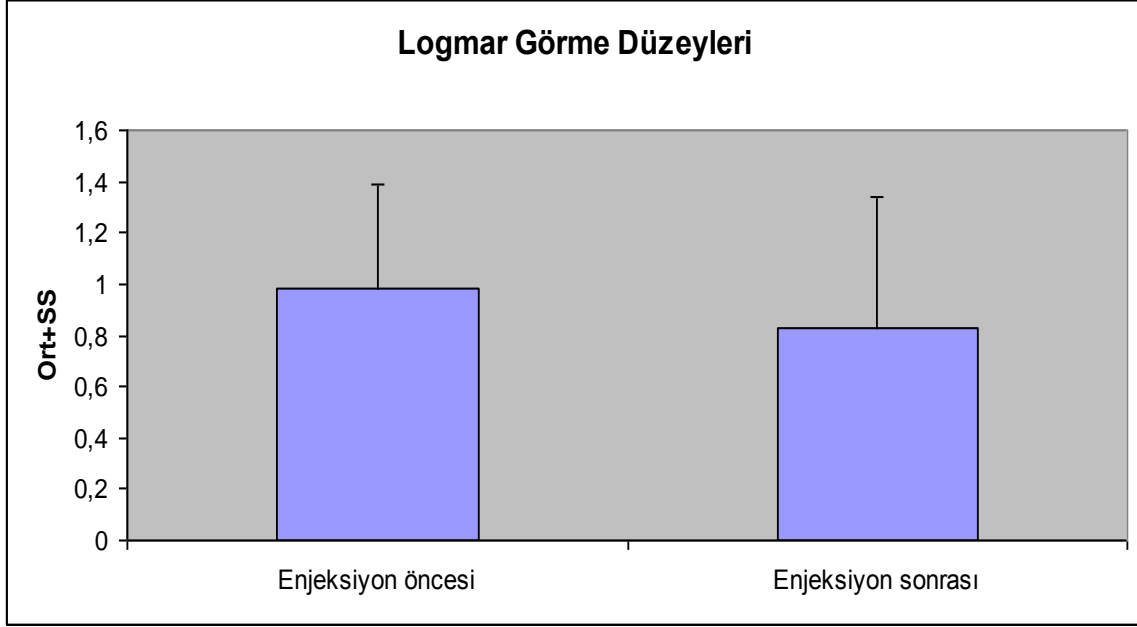
Şekil 6: DM ve HT dağılımı

Tablo 4: Logmar Düzeyleri

	Min-Max	Ort±SS (Medyan)
Enjeksiyon öncesi Logmar görme keskinliği	0,40-2,0	1,01±0,41
Enjeksiyon sonrası Logmar görme keskinliği	0,0-2,0	0,83±0,51
Logmar görme keskinliği farkı	-1,0-1,46	0,18±0,46 (0,14)

Hastaların enjeksiyon öncesi Logmar görme keskinliği 0,40 ile 2,0 arasında değişmekte olup, ortalaması 1,01±0,41'dir. Enjeksiyon sonrası Logmar görme keskinliği 0 ile 2 arasında değişmekte olup; ortalaması 0,83±0,51'dir.

Enjeksiyon öncesi – Enjeksiyon sonrası Logmar farkları -1,0 ile 1,46 arasında değişmekte olup, ortalaması $0,18 \pm 0,46$; medyanı 0,14'tür.

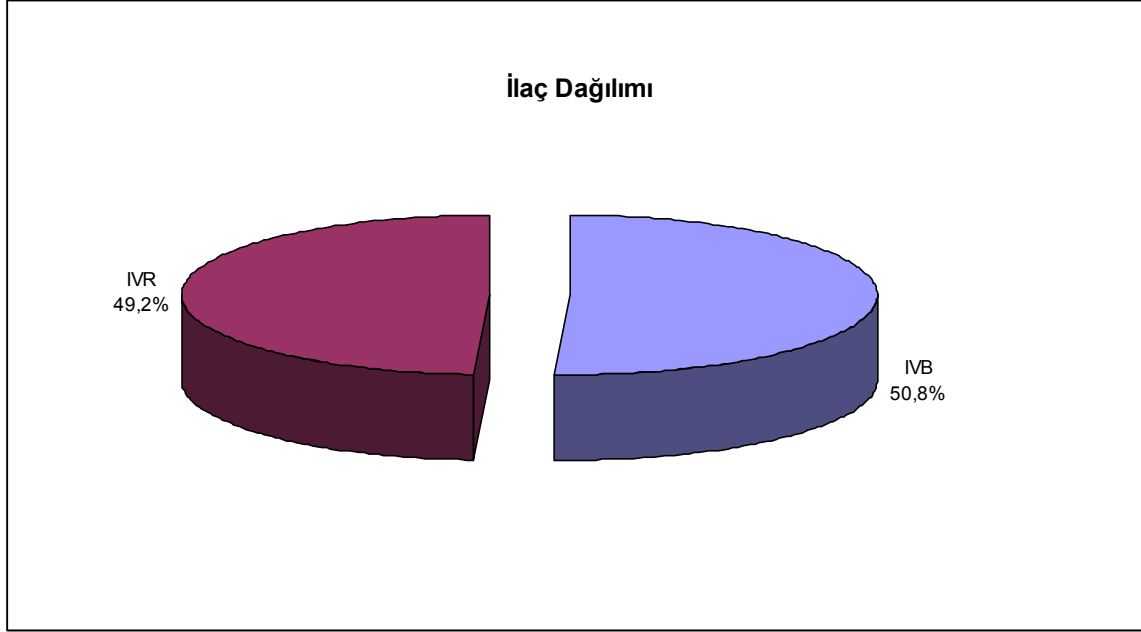


Şekil 7: Logmar görme keskinliği dağılımı

Tablo 5: İlaç Enjeksiyon Sayısı ve Takip Süresi

	Min-Max	Ort±SS (Medyan)
İlaç enjeksiyon sayısı	3-18	6,13±2,80 (6)
Takip süresi	9-38	14,43±6,10 (12)
Enjeksiyon sayısı/takip süresi	0,11-0,89	0,44±0,17 (0,41)
İlaç	n	%
IVB	61	50,8
IVR	59	49,2

Hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon sayıları 3 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,13 \pm 2,80$, medyanı 6'dır. Takip süreleri 9 ile 38 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $14,43 \pm 6,10$ ay; medyanı 12 aydır. Enjeksiyon sayısı / takip süresi oranları 0,11 ile 0,89 arasında değişmekte olup, ortalaması $0,44 \pm 0,17$; medyanı 0,14'tür. Gruplara göre dağılımları incelendiğinde; 61 (%50,8) hastaya IVB; 59 (%49,2) hastaya ise IVR uygulandığı görülmektedir.

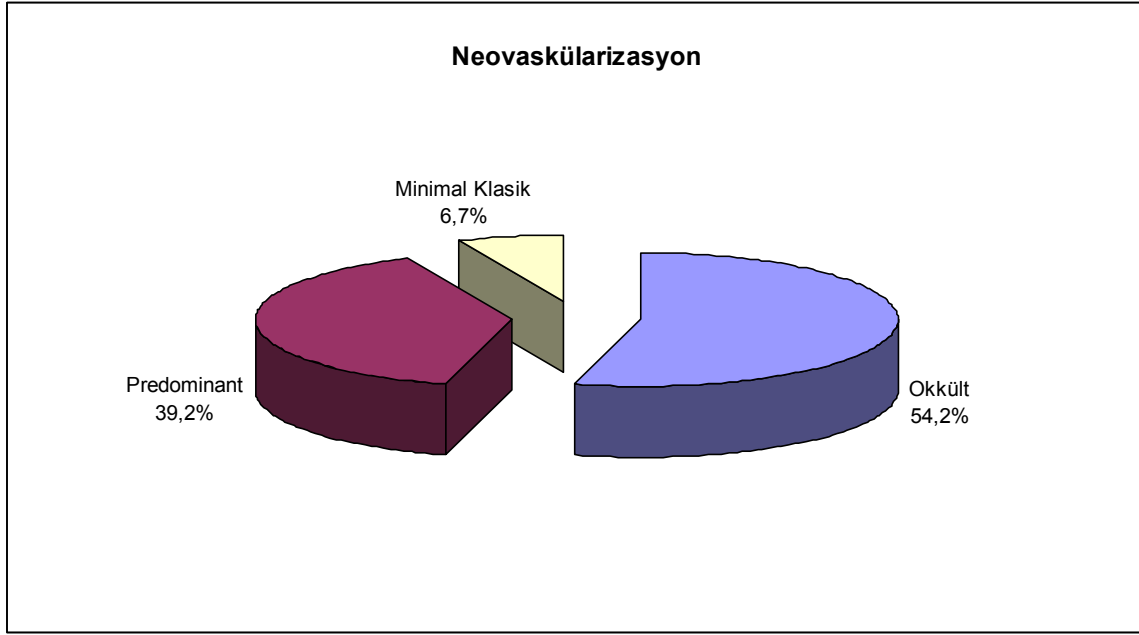


Şekil 8: İlaçların dağılımı

Tablo 6: Olguların neovaskülarizasyon cinsine göre dağılımı

Neovaskülarizasyon	n	%
Okkült	65	54,2
Predominant	47	39,2
Minimal Klasik	8	6,7

Hastaların 65'i (% 54,2) okkült; 47'si (% 39,2) predominant ve 8'i (% 6,7) minimal klasik KNV'ye sahipti.

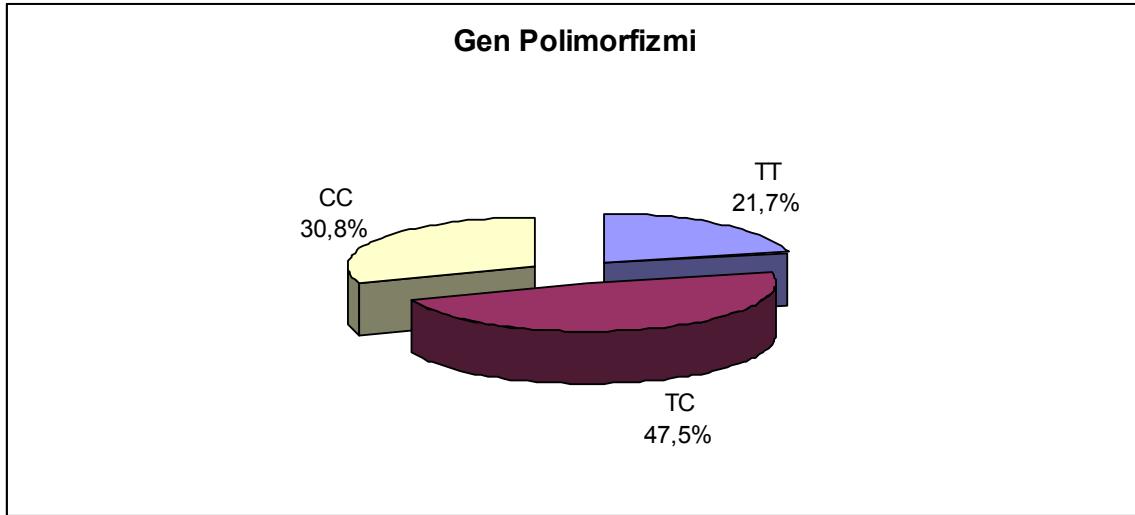


Şekil 9: Neovaskularizasyon dağılımı

Tablo 7: Gruplara Göre Gen Polimorfizm Değerlendirmesi

Gen Polimorfizmi	n	%
TT	26	%21,7
TC	57	%47,5
CC	37	%30,8

Gen polimorfizmi incelendiğinde; olguların % 21,7'sinde (n=26) TT, % 47,5'inde (n=57) TC, % 30,8'inde de CC olarak görülmektedir.



Şekil 10: Gen polimorfizm dağılımı

Tablo 8: Gruplara Göre Yaş, Cinsiyet, DM ve HT Değerlendirmesi

		IVB	IVR	Total	<i>p</i>
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
+Yaş		66,14±10,61	66,88±10,13	66,51±10,34	0,699
		n (%)	n(%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	31 (%50,8)	28 (%47,5)	59 (%49,2)	0,713
	Erkek	30 (%49,2)	31 (%52,5)	61 (%50,8)	
DM	Pozitif	14 (%23)	9 (%15,3)	23 (%19,2)	0,284
	Negatif	47 (%77)	50 (%84,7)	97 (%80,8)	
HT	Pozitif	31 (%50,8)	29 (%49,2)	60 (%50)	0,855
	Negatif	30 (%49,2)	30 (%50,8)	60 (%50)	

Ki-Kare test kullanıldı

+Student t test

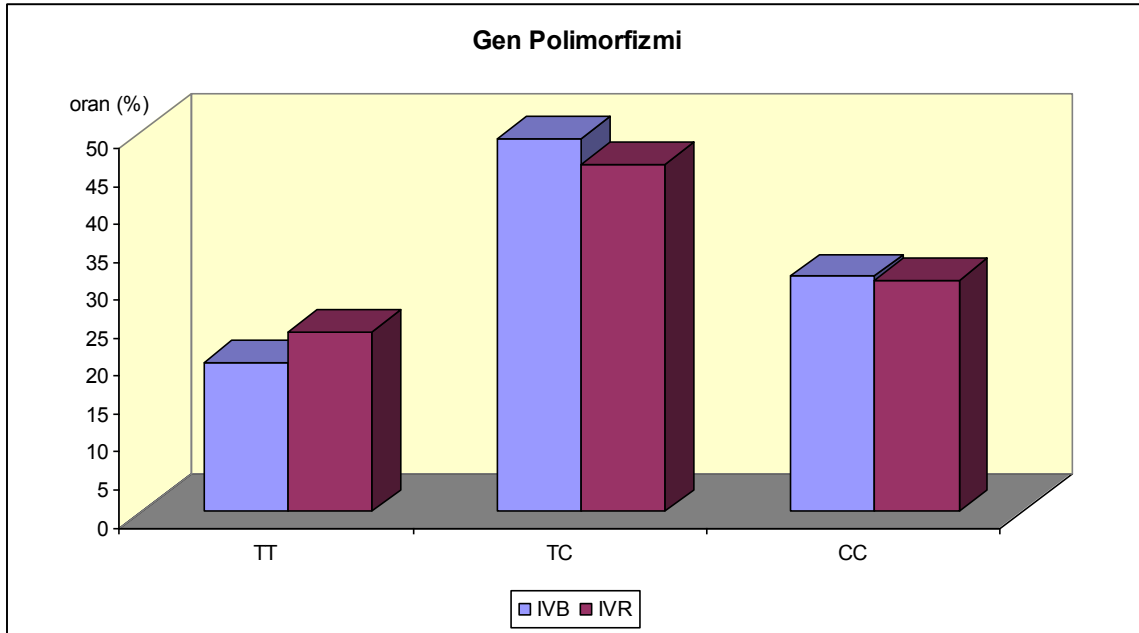
İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre yaş dağılımları, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 9: Gruplara Göre Gen Polimorfizm Değerlendirmesi

Gen Polimorfizmi	IVB	IVR	Total	<i>p</i>
	n (%)	n(%)	n (%)	
TT	12 (%19,7)	14 (%23,7)	26 (%21,7)	
TC	30 (%49,2)	27 (%45,8)	57 (%47,5)	0,858
CC	19 (%31,1)	18 (%30,5)	37 (%30,8)	

Ki-Kare test kullanıldı

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre gen polimorfizmi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İVB grubunda %19,7 oranında TT; % 49,2 oranında TC ve % 31,1 oranında ise CC geni bulunmakta; İVR grubunda % 23,7 oranında TT; % 45,8 oranında TC ve % 30,5 oranında CC geni görülmektedir.



Şekil 11: Gen polimorfizm dağılımı

Tablo 10: Gruplara Göre Neovaskülarizasyon Cinsi Değerlendirmesi

Neovaskülarizasyon Cinsi	IVB	IVR	Total	<i>p</i>
	n (%)	n(%)	n (%)	
Okkült	33 (%54,1)	32 (%54,2)	65 (%54,2)	
Predominant	24 (%39,3)	23 (%39)	47 (%39,2)	0,998
Minimal klasik	4 (%6,6)	4 (%6,8)	8 (%6,7)	

Ki-Kare test kullanıldı

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre neovaskülarizasyon cinsleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İVB grubunda %54,1 oranında okkült; %39,3 oranında predominant ve % 6,6 oranında minimal klasik KNV görülürken; İVR grubunda %54,2 oranında okkült; %39 oranında predominant ve %6,8 oranında minimal klasik neovaskülarizasyon görülmektedir.

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon öncesi görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon sonrası görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 11: İlaç Gruplarına Göre Logmar Görme Keskinliği Değerlendirmesi

Logmar Görme Keskinliği	IVB	IVR	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Enjeksiyon Öncesi	0,99±0,41	1,04±0,41	0,115
Enjeksiyon Sonrası	0,84±0,57	0,81±0,45	0,742
▪<i>p</i>	0,005**	0,001**	
++Enj. Ön. – Enj. Son. Fark	0,15±0,42 (0,1)	0,23±0,49 (0,2)	0,105

Student t test kullanıldı ▪ *Paired Samples test* ++*Mann Whitney U test*

**** $p<0,01$**

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon öncesi LogMAR görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon sonrası LogMAR görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İVB grubunda enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; ($p<0,01$); İVR grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre LogMAR görme keskinliği farkları (enjeksiyon öncesi – enjeksiyon sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TT Gen Polimorfizmi Olanlarda

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası LogMAR görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İVB grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$); İVR grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinlikleri ölçümlerinde görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

İVR grubundaki LogMAR görme keskinliği farkları (enjeksiyon öncesi – enjeksiyon sonrası) İVB grubuna göre daha fazla olmakla beraber intravitreal anti-VEGF gruplarına göre LogMAR görme keskinliği farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak İVR grubunda LogMAR görme keskinliği farklarının daha büyük bulunması dikkat çekicidir.

TC Geni Polimorfizmi Olanlarda

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası LogMAR görme keskinlikleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İVB grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$); İVR grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre LogMAR görme keskinliği farkları (enjeksiyon öncesi – enjeksiyon sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak İVR grubunda görme farklarının daha büyük bulunması dikkat çekicidir.

CC Geni Polimorfizmi Olanlarda

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası LogMAR görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İVB grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$); İVR grubunda; enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrasındaki LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde görülen yükselme de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre LogMAR görme keskinliği farkları (enjeksiyon öncesi – enjeksiyon sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 12: Polimorfizm genlerine göre İlaç Gruplarında LogMAR görme keskinliği Düzeyleri Değerlendirmesi

	LogMAR görme keskinliği		<i>p</i>
	IVB	IVR	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
TT Geni			
Enjeksiyon Öncesi	1,03±0,53	1,03±0,27	0,963
Enjeksiyon Sonrası	0,65±0,57	0,56±0,34	0,618
*p	0,009**	0,003**	
**Enj. Ön. – Enj. Son. Fark	0,38±0,42 (0,40)	0,46±0,47 (0,50)	0,297
TC Geni			
Enjeksiyon Öncesi	0,95±0,39	1,13±0,52	0,280
Enjeksiyon Sonrası	0,77±0,59	0,76±0,48	0,959
*p	0,009**	0,001**	
**Enj. Ön. – Enj. Son. Fark	0,18±0,45 (0,17)	0,36±0,50 (0,30)	0,065
CC Geni			
Enjeksiyon Öncesi	0,94±0,47	0,93±0,28	0,958
Enjeksiyon Sonrası	1,08±0,47	1,09±0,37	0,985
*p	0,006**	0,005**	
**Enj. Ön. – Enj. Son. Fark	-0,15±0,21 (-0,14)	-0,15±0,21 (-0,20)	0,753

Student t test kullanıldı

** Paired Samples test*

++Mann Whitney U test

**p<0,05*

***p<0,01*

Tablo 13: İntravitreale anti-VEGF Gruplarında Gen Polimorfizmine Göre LogMAR görme keskinliği Farkları Değerlendirmesi

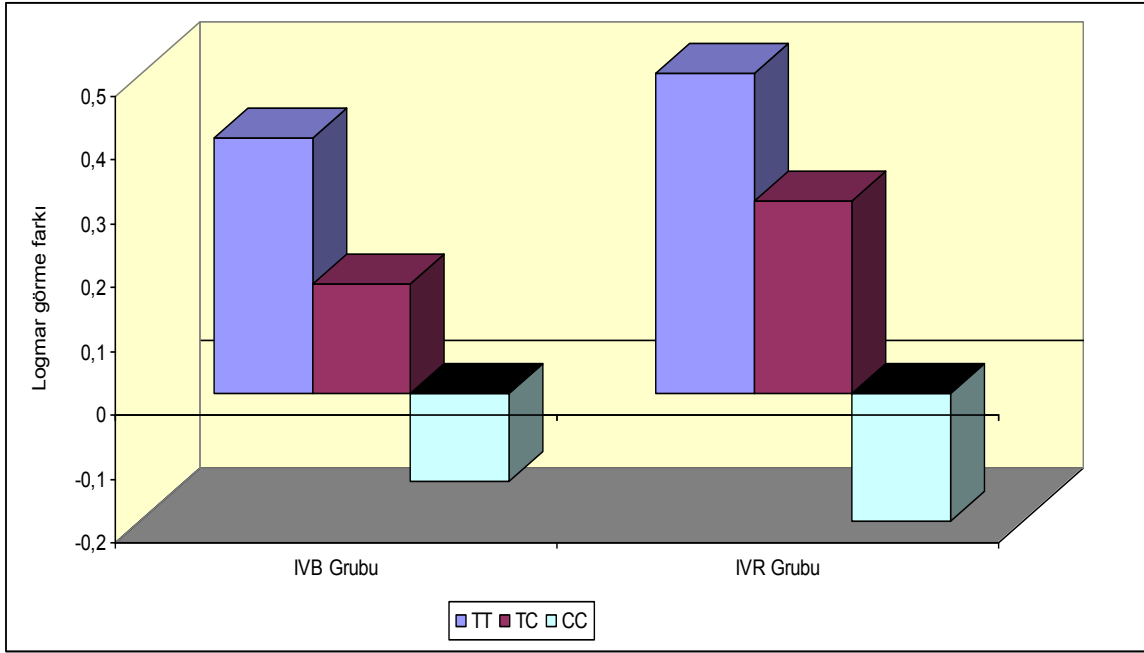
LogMAR	TT	TC	CC	
Görme Keskinliği Farkı	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	<i>p</i>
İVB Grubu	0,38±0,42 (0,40)	0,18±0,45 (0,17)	-0,15±0,21 (-0,14)	0,001**
İVR Grubu	0,46±0,47 (0,50)	0,36±0,50 (0,30)	-0,15±0,21 (-0,20)	0,001**
Total	0,43±0,44 (0,45)	0,27±0,49 (0,22)	-0,15±0,21 (-0,16)	

Kruskal Wallis test kullanıldı

****p<0,01**

İVB grubunda; gen polimorfizmine göre LogMAR görme keskinliği farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Farklılığın hangi gen grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p:0,001$; $p:0,006$). TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde düşüş gözlenirken, CC grubunda artış gözlenmektedir.

İVR grubunda; gen polimorfizmine göre LogMAR görme keskinliği farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Farklılığın hangi gen grubundan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p:0,001$; $p:0,001$). TT ve TC gruplarında preop ölçümlere göre postop ölçümlerde düşüş gözlenirken, CC grubunda artış gözlenmektedir.



Şekil 12: İlaç Gruplarında Gen Polimorfizmine Göre Logmar Görme Farkları Dağılımı

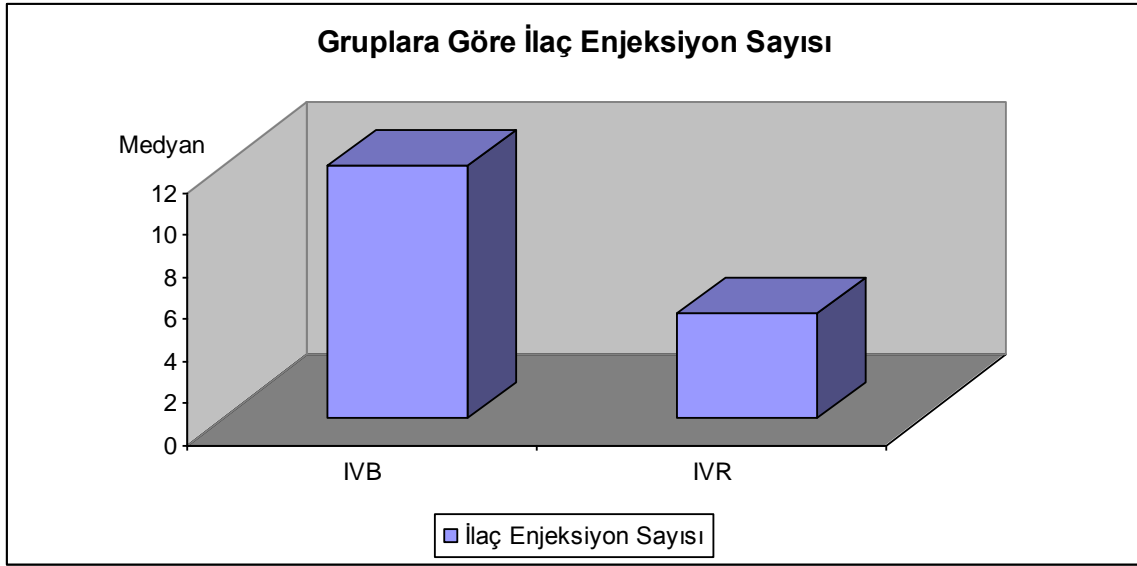
Tablo 14: İlaç Gruplarına Göre İlaç Enjeksiyon Sayısı, Takip Süresi ve Enjeksiyon Sayısı/Takip Süresi Değerlendirmesi

	IVB	IVR	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
İlaç Enjeksiyon Sayısı	6,95±7,46 (12)	5,28±2,13 (5)	0,002**
Takip Süresi	15,86±7,46 (12)	12,94±3,78 (12)	0,062
Enjeksiyon Sayısı/Takip Süresi	0,47±0,18 (0,44)	0,41±0,14 (0,42)	0,130

Mann Whitney U test kullanıldı

****p<0,01**

İVB grubunun ilaç enjeksiyon sayısı İVR grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,01).



Şekil 13: Gruplara göre ilaç enjeksiyon sayısı dağılımı

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İntravitreal anti-VEGF gruplarına göre Enjeksiyon sayısı / Takip süresi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5) TARTIŞMA:

YBMD'ye ikincil neovaskülarizasyon, gelişmiş ülkelerdeki 50 yaş üstü popülasyonda körlüğe kadar gidebilen ağır ve geri dönüşsüz görme kaybının en büyük nedenlerinden biridir.^{2,50,51} Friedman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre, 50-59 yaş aralığındaki beyazların % 0.3'ünde YBMD'nin herhangi bir formu görülürken, % 0.23'ünde yaş tip YBMD ve % 15'inde coğrafi atrofi tespit edilmiştir. 80 yaş ve üstü beyazların ise % 16'sında YBMD'nin herhangi bir formu, % 11'inde yaş tip YBMD ve % 9'unda coğrafi atrofi tespit edilmiştir.⁵¹

YBMD'nin 2 çeşidi tanımlanmıştır; yaş tip ve kuru tip. Kuru tip YBMD, en sık karşılaşılan tiptir ve fotoreseptör ve koryokapillaris hasarına eşlik eden ilerleyici RPE atrofi ile kendini gösterir. Bu hastalarda merkezi görmede yavaş, ilerleyici ve önlenemez bir görme azlığı bulunur. Kuru tip YBMD'de karakteristik olarak druzen, RPE değişiklikleri ve atrofi görülür. Druzen küçük, orta ve büyük olarak sınıflandırılır. Küçük veya sert druzen ilerleyici

YBMD ile ilişkili değildir. Orta druzen 63µm'dan büyüktür ve ilerleyip, görme kaybı yapma potansiyeline sahiptir. Büyük, yumuşak druzen 125 µm'dan büyüktür ve en fazla ilerleme riskine sahiptir. RPE değişiklikleri, hiperpigmentasyon ve atrofik değişiklikleri içerir. Atrofi subfoveal veya foveal olabilir. Kuru tipin en ileri formu coğrafi atrofidir.⁹¹

Buna karşılık yaş tip YBMD'de, koryopakillardan RPE ve makülanın içine doğru uzanan anormal damarlar bulunur ve bu damarlardan oluşan kanama ve sıvı kaçağı sebebiyle ani görme azlığı mevcuttur. Yaş tip YBMD'de karakteristik olarak, PED ve KNV görülür.

YBMD, patogeneziyle ilgili genetik yatkınlık, çevresel faktörler (diyet ve sigara kullanımı), iskemi, yaşlılık, oksidasyon ve immün sistem bozuklukları gibi birçok teori ortaya atılmıştır.¹⁴⁶

YBMD hastalarının beşte birinde pozitif aile hikayesi vardır.¹⁴⁷ 'Beaver Dam Eye Study' çalışmasında, Heiba ve arkadaşları büyük kardeşin YBMD hastası olmasının, küçük kardeşin YBMD olma riskini 2-10 kat arttırdığını tespit etmiştir.¹⁸ 'Rotterdam Study' çalışmasında atrofik veya neovasküler YBMD'si olan hastaların birinci derece akrabalarında YBMD olma riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada geç YBMD'si bulunan hastaların dörtte birinde genetik köken tespit edilmiştir.¹⁴⁸

Sigara içmek YBMD insidansını arttıran değiştirilebilir bir risk faktörüdür.¹⁴⁹ Çalışmaların büyük kısmında sigara içme ile YBMD gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Bazı çalışmalarda da sigara içme ile YBMD arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.^{154,155} Hipertansiyonun da YBMD için artmış bir risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^{149,156} Bir çalışmada da sistemik hipertansiyon ile YBMD arasında küçük bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.⁵² 'Age-Related Eye Disease Study' grubu da hipertansiyon ve sigara içiciliğinin YBMD gelişimi açısından değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁷

Açlık serum kolesterol düzeyleri yüksek (≥ 6.749 mm/l) olanlarda neovasküler hastalık, serum kolesterol düzeyi düşük (≤ 4.888 mm/l) olanlara göre artmış bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.¹⁵⁸ Diğer bazı araştırmacılar da kolesterol ve YBMD arasında ilişki bulunmadığını karşıt bir görüş olarak bildirmişlerdir.^{159,160} İspanya'dan bildirilen bir çalışmada da serum total kolesterol düzeyi yüksekliğinin YBMD'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.¹⁶¹

Oküler faktörlerden hipermetropi de YBMD gelişiminde bir risk faktörü olarak çeşitli yayınlarda belirtilmiştir.^{157,162} ‘The Blue Mountains Eye Study’nin 1998 yılında yapmış olduğu geniş serili çalışmasında da sferik eşdeğere göre değerlendirildiğinde erken YBMD ile hipermetropi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir.¹⁶³ Hematolojik faktörlerden fibrinojen ve plazma viskozitesi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında YBMD’li olgularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.^{164,165} ‘The Blue Mountains Eye Study’ grubunun yaptığı bir çalışmada plazma fibrinojen düzeyi 4.5 g/L’den yüksek olanlar ile 3.4 g/L’den düşük olanlar karşılaştırıldığında fibrinojen düzeyi yüksek olan grupta geç tip YBMD insidansının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶⁶ Yine bu konuda bir görüş olarak ‘The Eye Disease Case-Control Study Group’ artmış plazma fibrinojen düzeylerinin YBMD riskini arttırdığına yönelik belirgin olmayan bir ilişki bulunmuşlardır.¹⁵⁸ Yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltilmesinden sonra yüksek hematokrit volümü ve lökosit sayısının yaş tip YBMD ile ilişkisi belirtilmiştir.¹⁶⁷ Başka bir çalışmada, hematokrit, plazma viskozitesi ve trombosit sayısının YBMD ile ilişkisi gösterilememiştir.¹⁶⁸

YBMD ile ilişkili olabileceği düşünülen eritrosit içi antioksidan enzimlerden SOD ve GPx yapılan çalışmalarda kontrol grubuna oranla YBMD’li olgularda bu her iki enzimin de aktivitelerinin belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁹ Yine yapılan bir çalışmada kan glutatyon redüktaz ve GPx aktivitelerinin YBMD olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.¹⁷⁰ Bazı araştırmacılara göre de oksidatif hasarın YBMD patogenezinde rollerinin olduğunu belirtmekle birlikte yaptıkları çalışmada YBMD’nin şiddeti ile antioksidatif enzim aktiviteleri arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir.¹⁷¹ Yine Çin’de yapılan birkaç çalışmada SOD ve katalaz aktivitelerinin YBMD’li olgularda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.^{172,173} Başka bir çalışmada çeşitli düzeltmelerden sonra yüksek plazma GPx düzeyi geç YBMD prevalansının dokuz kat artışı ile ilişkili bulunmuştur aynı çalışmada eritrosit SOD düzeylerinin YBMD ile ilişkisi tespit edilememiştir.¹⁷⁴ Türkiye kaynaklı bir çalışmada lipid peroksidasyon ürünlerinden serum MDA düzeyleri yaş tip YBMD’li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.¹⁷⁵ Açlık yüksek serum trigliserit düzeyleri YBMD ile ilişkili bulunmuş.^{158,176} Karşıt görüş olarak iki farklı merkezden yayınlanan çalışmalarda YBMD olguları ve kontrol grubu arasında serum TG, total kolesterol, fosfolipidler, HDL-C, LDL-C düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir.^{160,177}

Koroid neovaskülarizasyonu, YBMD’nin yaklaşık %10-20’sinde görülmekle birlikte ağır, geri dönüşümsüz santral görme kaybının %80-90’ından sorumludur.^{178,179} YBMD’nin tedavisi görme ve yaşam kalitesinin korunması açısından çok önemlidir. Gelişmiş ülkelerde

50 yaş üstünde ağır görme kaybının en sık nedenidir.¹⁸⁰⁻¹⁸² Sıklığı 65-74 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur; bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Anjiyogenez sık körlük yapan diyabetik retinopati, prematüre retinopatisi ve YBMD gibi hastalıklarda kritik rol oynar.¹⁸³ Endotel hücreleri üzerinde güçlü mitojenik etkisi olan, ve vasküler geçirgenliği arttıran VEGF-A gerek in vivo gerekse in vitro olarak hipoksik ya da iskemik koşullardaki hücrelerden salınarak anjiyogenezisi stimüle edebilmektedir.¹⁸⁴ VEGF, YBMD'de¹⁸⁵ ve diyabetik retinopatideki¹⁸⁶ neovaskülarizasyonların oluşmasından sorumlu esas anjiyogenez uyarıcı maddedir. YBMD'nin patogenezinde önemli bir rol oynayan VEGF'in baskılanması neovasküler YBMD'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

VEGF-A'nın 165 izoformunu spesifik olarak inhibe eden pegaptanib sodyum (Macugen, EyeTech) 2004 Aralık ayında FDA onayı aldı.¹⁹⁰ Pegaptanip sodyum yapısında 28-baz ribonükleik asitin iki dal halinde 20kD polietilen glikol parçalarına bağlanmasından oluşan sadece 165 aminoasitli VEGF165'ye bağlanabilme özelliği olan bir aptamerdir.¹⁹¹ İntravitreal pegaptanip enjeksiyonu ile YBMD ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{190,192}

İVB, (Avastin, Genetech) anjiyogenezin en önemli mediyatörlerinden VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayan, insana uyarlanmış, rekombinant monoklonal antikordur.¹³⁶ Bevacizumab, Şubat 2004 tarihinde metastatik kolorektal kanserlerde intravenöz olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış olmasına rağmen İVB, YBMD tedavisinde off-label olarak kullanılmaktadır.¹³⁷ Bütün bir IgG molekülünün yaklaşık 150 kDa olması, vitreus içine verilen bu monoklonal antikorların retina ve retina altı boşluğa geçişini muhtemelen zorlaştırır. İntravitreal olarak uygulandığında ilacın iç limitan membranı geçerek subretinal boşluğa ulaşabilmesi için 50-70 kDa'dan küçük olması gerekmektedir.¹⁹³

Bu nedenle VEGF'ye karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu elde edilen monoklonal antikor parçasının intravitreal uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak insan VEGF'ye karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir. VEGF'in tüm izoformlarını bloke eden, rekombinant, insanlaştırılmış monoklonal VEGF antikorunun Fab fragmanı olan ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG), Haziran 2006'da FDA tarafından onaylandı.^{194,195}

İVR'nin Faz III çalışması çatısı altında, predominant klasik KNV olgularının FDT ile karşılaştırıldığı ANCHOR çalışması ve minimal klasik ve minimal okült KNV olgularının doğal seyir ile karşılaştırılmasına yönelik MARINA çalışmaları yapılmıştır.^{134,196} Her ay uygulanan 0.5 mg İVR sonrası ANCHOR çalışmasında hastaların % 94.4'ünde, MARINA çalışmasında % 94.6'sında görme keskinliği stabl kalmıştır.^{134,196} görme keskinliğindeki artışın en fazla ilk 3 ay olduğu tespit edilmiştir.

İlk 3 ay ayda bir uygulanan İVR enjeksiyonunu takiben 3 ayda bir uygulanan enjeksiyonların sham enjeksiyonuyla karşılaştırıldığı PİER çalışmasında her hastaya 24 ayda toplam 10 adet İVR veya 10 adet sham sham enjeksiyonu yapılmıştır. 12 ay sonunda, aylık dozları takiben görülen başlangıçtaki görme keskinliği artışını takiben her ay İVR ile tedavi edilen hastalar, ortalama görme keskinliği kaybı yaşayarak 12. ayda başlangıç görme keskinliği değerlerine dönmüşlerdir. Başlangıçtaki görme keskinliği ile kıyaslandığında 12. aydaki ortalama görme değişiklikleri 0.3 mg İVR, 0.5 mg İVR ve kontrol gruplarında sırası ile - 1.6, - 0.2 ve - 16.3 harftir.¹⁹⁷

Değişken doz uygulamasının kullanıldığı PrONTO çalışmasında 3 ay ayda bir 0.5 mg İVR enjeksiyonu tamamlanmıştır. Daha sonra 1 yıl boyunca hastalar düzenli olarak her ay takip edilerek santral retina kalınlığında 100 µm ve üzeri bir kalınlık artışı olması halinde ya da görmenin 5 harf ve daha fazla azalması halinde 0.5 mg İVR enjeksiyonu tekrarlanmıştır. İkinci yılda ise OKT'de yapılan ölçümlerde santral retina kalınlığında herhangi bir artış olması halinde enjeksiyon tekrar edilmiştir. İkinci yıl takipte görme keskinliğinin ortalama 11.1 harf arttığı ve ortalama santral retina kalınlığının 212 µm azaldığı gözlenmiştir. Hastaların % 43'ünde görme keskinliği artışı 15 harf ve üzeri seviyede gerçekleşmiştir. 12 ay süresince yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 9.9'dur. PrONTO çalışmasında elde edilen görsel sonuçlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarında elde edilen sonuçlarla kıyaslanabilecek seviyededir. Bu da bize takiplerde OKT bulgularının önemini açıklamak yanında kişiye özel tedavi protokolü belirlemenin önemini de göstermektedir.¹³⁵

İVR, yaşa bağlı makula dejenerasyonunda,¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ diyabetik retinopatiye bağlı makula ödeminde,^{198,199} anjioid streakse bağlı neovasküler membranda,^{200,201} santral retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödeminde,^{202,203} retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde,²⁰⁴ retinitis pigmentosaya bağlı oluşan makula ödeminde,¹⁷ patolojik miyopiye bağlı KNV'de,^{205,206} neovasküler glokomda²⁰⁷ ve RAP'da^{208,209} kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Yaş tip YBMD'nin tedavi seçeneklerinden biri FDT'dir. Fotodinamik tedavi YBMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovasküler membranların tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir.^{127,128,130} FDT subfoveal klasik ağırlıklı, 4 MPS disk alanından küçük minimal klasik membranlarda, büyüklüğü 4 MPS disk alanından küçük veya görme keskinliği 20/50 altındaki okült membranlı olgularda görme keskinliğinin korunmasında etkili bulunmuştur.^{127,128,130,131} FDT'nin aynı zamanda güvenli bir tedavi yöntemi olduğu ve sistemik ve oküler istenmeyen etkilerinin az olduğu gösterilmiştir.^{128,130,210}

Kompleman sistemi, immun sistemde patojenlere karşı korumanın en önemli basamaklarından biridir.²¹¹ Kompleman sistemi kırktan fazla protein ve hücre yüzey reseptörlerinden oluşur ve klasik, lektin ve alternatif (KFH'in görevli olduğu) yolağı içerir. (Tablo 16) Bu yolakların her biri farklı uyarılarla uyarılır ve bir defa uyarıldıktan sonra kaskat, mikroorganizmaları ortadan kaldıran membran atak kompleksini oluşturana kadar durmaz. Alternatif yolağın bozukluklarında çeşitli hastalıklar görülür.²¹²

Alternatif kompleman yolağında bozukluk görülen hastalıklar:

Membranoproliferatif glomerulonefrit tip 2	Atipik hemolitik üremik sendrom
Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu	Paroksizmal noktürnal hematüri
Romatoid artrit	Sistemik lupus eritamatozis
Miyokardit	Multipl sklerozis
Travmatik beyin yaralanması	Travmatik omurilik yaralanması
Barsak ve böbrek iskemi reperfüzyon hasarı	Antifosfolipid sendromu
Astım	Antikor aracılı deri hastalığı
Tekrarlayan hamilelik kaybı sendromu	

Tablo 16: Alternatif kompleman yolağında bozukluk görülen hastalıklar

'Science' dergisinin aynı sayısında, 3 farklı grup aynı zamanda ve birbirinden bağımsız olarak KFH genindeki polimorfizmin YBMD ile ilişkili olduğunu bildirdiler.⁴⁶⁻⁴⁸ Bunlara ek

olarak 1q kromozomunun polimorfizminin YBMD ile ilgili olduğunu bildiren bir çok çalışma yapıldı.^{49,213-215} Bu çalışmalar, özellikle KFH proteininin 402 nolu aminoasidindeki değişikliğine bağlı oluşan polimorfizmin YBMD ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Beyazların % 60'ında bu pozisyondaki aminoasit tirozinken, % 40'ında histidindir. Bu çalışmalar histidin allelinin YBMD ile ilişkili olduğunu, YBMD hasplarının % 60'ında histidin allelinin olduğunu ve kontrol grubunda bu oranın % 30 olduğunu ortaya koymuştur.

Beyazlarda KFH Tyr402His alleli YBMD için büyük bir risk faktörüken, farklı etnik kökene sahip insanlarda YBMD ile ilişkisi daha azdır. Japon toplumunda yapılan bir çalışmada Tyr402His allelinin YBMD ile ilişkisi bulunamamıştır.²¹⁶ Hispanik, Japon, Somalili ve Amerikalı siyahları araştıran bir çalışmada YBMD ile Tyr402His allelinin ilişkisinin beyazlarda olduğu kadar kuvvetli olmadığı gösterilmiştir.²¹⁷

Brantley ve arkadaşlarının 86 neovasküler tip YBMD'si bulunan hasta ile yaptığı çalışmada, İVB uygulanan hastalarda KFH Y402H polimorfizmine bakılmıştır. Ortalama 9.3 ay takip edilen hastalara ortalama 2.8 enjeksiyon yapılmıştır. Hastaların enjeksiyon sayısının takip süresine oranı 0.305 bulunmuştur. CC grubunda görme keskinliği tedavi öncesi ortalama 20/206 iken tedavi sonrası 20/341; TC grubunda görme keskinliği tedavi öncesi 20/206 tedavi sonrası 20/170 ve TT grubunda görme keskinliği tedavi öncesi 20/248 tedavi sonrası 20/166 bulunmuştur. CC grubundaki hastaların, TT ve TC grubuna göre İVB tedavisine daha az cevap verdiği saptanmıştır.²¹⁸ Bizim çalışmamızda ortalama enjeksiyon sayısı 6,1 ve ortalama takip süresi 14.4 bulunmuştur. Enjeksiyon sayısının takip süresine oranı ise bizim çalışmamızda 0.44 olarak tespit edildi.

İVR ile tedavi edilen 156 hastada yapılan bir başka araştırmada, hastalar en az 9 ay takip edilmiştir ve hastalara ortalama 3.5 enjeksiyon yapılmıştır. CC grubunda ortalama logMAR görme keskinliği tedavi öncesi 0.83 tedavi sonrası 0.71; TC grubunda ortalama logMAR görme keskinliği tedavi öncesi 0.89 tedavi sonrası 0.78 ve TT grubunda ortalama logMAR görme keskinliği tedavi öncesi 0.85 tedavi sonrası 0.75 bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda CC grubunun İVR tedavisine diğer gruplara göre daha az cevap verdiği saptanmıştır.²¹⁹ Bizim çalışmamızdaki ortalama enjeksiyon sayısı 6.1 bulunması takip süremizin (14.4 ay) daha fazla olmasına bağlamaktayız.

Ortalama enjeksiyon sayısı İVB grubunda 6.95 ± 7.46 ve İVR grubunda 5.28 ± 2.13 bulunmuştur. Enjeksiyon sayısının takip süresine oranı ise İVB grubunda 0.47 ± 0.18 ve İVR grubunda 0.41 ± 0.14 bulunmuştur.

İVB grubunda, TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p:0.001; p:0.006). TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde düşüş gözlenirken, CC grubunda artış gözlenmektedir. İVR grubunda da CC grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak tedaviye daha az cevap vermiştir. İVR ve İVB gruplarının karşılaştırmasında ise, İVR uygulanan TC ve TT grubundaki hastaların tedaviye cevapları, İVB uygulanan TC ve TT grubundaki hastaların tedaviye cevaplarına göre daha fazladır.

Sonuç olarak; intravitreal anti-VEGF tedavisi, görme keskinliği giderek azalan neovasküler YBMD'li hastalarda görme keskinliğini arttıran etkili bir tedavi yöntemidir. Etkinliği geniş serili, kontrollü klinik çalışmalar ve uygulamalarla gösterilmiş olan bu tedavi yöntemi ile bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu sonuçlar alınmıştır. KFH genindeki CC polimorfizmi intravitreal anti-VEGF tedaviye yetersiz cevaba sebep olmaktadır. TT ve TC polimorfizmleri bulunan hastalar ise intravitreal anti-VEGF tedaviye iyi cevap vermektedir. TT ve TC grubundaki hastalar daha az enjeksiyonla daha fazla görme artışı elde ederken CC grubundakilere daha fazla enjeksiyon uygulanmasına rağmen görme artışı sağlanamamıştır. İVR uygulanan TC ve TT polimorfizimli hastalar, İVB uygulanan TC ve TT polimorfizimli hastalara göre tedaviye daha fazla cevap vermektedir fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha geniş serilerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Bu bulgular ışığında, hastalara neovasküler YBMD tanısı konulduktan sonra KFH geninde polimorfizminin araştırılması ile, hastaların intravitreal anti-VEGF tedaviye verecekleri cevabın ve hastalara uygulanacak enjeksiyon sayısının öngörülebileceğini düşünmekteyiz. Ancak KFH polimorfizminin, neovasküler YBMD hastalarına uygulanan intravitreal anti-VEGF tedaviye olan cevaba etkisini tam olarak değerlendirmek için daha fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

6) SONUÇLAR:

- 1) Hastaların enjeksiyon sayısı / takip süresi oranları 0.11 ile 0.89 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.44 ± 0.17 idi.
- 2) Hastalar KFH gen polimorfizmi açısından incelendiğinde; olguların %21.7'sinde TT, %47.5'inde TC ve %30.8'inde de CC geni saptanmıştır.
- 3) Ortalama enjeksiyon sayısı İVB grubunda 6.95 ± 7.46 ve İVR grubunda 5.28 ± 2.13 bulundu.
- 4) İVB grubunda, TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti.
- 5) İVR grubunda, CC grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak tedaviye daha az cevap verdi.
- 6) Her iki tedavi grubunda TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi LogMAR görme keskinliği ölçümlerine göre enjeksiyon sonrası LogMAR görme keskinliği ölçümlerinde düşüş gözlenirken, CC grubunda artış gözlemlendi.
- 7) İVR ve İVB gruplarının karşılaştırmasında ise, İVR uygulanan TC ve TT grubundaki hastaların tedaviye cevapları, İVB uygulanan TC ve TT grubundaki hastaların tedaviye cevaplarına göre daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha geniş serilerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olabileceği düşünmekteyiz.
- 8) Bu bulgular ışığında, anti-VEGF tedavi planlanan hastalarda KFH gen polimorfizmine bakılarak hastaların tedaviye verecekleri cevabın ve ihtiyaçları olacak olan enjeksiyon sayısının tahmin edilebileceğini ve hastaların tedavilerinin buna göre yönlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

7) ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) bağlı koroid neovaskularizasyonu (KNV) bulunan hastalarda intravitreal antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti VEGF) tedavilerine yanıtı değerlendirmede kompleman faktör H (KFH) polimorfizminin yerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: YBMD'ye bağlı KNV'si bulunan ve intravitreal anti VEGF ile tedavi edilen 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 66.51 ± 10.34 idi. Hastaların 61'i intravitreal bevacizumab (İVB, % 50.8), 59'u intravitreal ranibizumab (İVR, % 49.2) ile tedavi edildi. Olguların 65'i (% 54.2) okkült; 47'si (% 39.2) predominant klasik ve 8'i (% 6.7) minimal klasik KNV'ye sahiptir. Olgular görme keskinliği, fundus fluorescein anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) yönünden değerlendirildi. Her hasta KFH tek nükleotid polimorfizmi (Y402H) yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 26'sı (% 21.7) TT, 57'si (% 47.5) TC ve 37'si (% 30.8) CC genotipine sahipti. İVB grubunda; TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (TT 0.38 ± 0.42 ; TC 0.18 ± 0.46 ve CC -0.15 ± 0.21 ; p:0.001; p:0.006). İVR grubunda; TT ve TC gruplarında enjeksiyon öncesi ölçümlere göre enjeksiyon sonrası ölçümlerde görülen değişim düzeyi CC grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (TT 0.46 ± 0.47 , TC 0.36 ± 0.50 ve CC -0.15 ± 0.21 ; p:0.001; p:0.001). Her iki ilaçla da TT ve TC gruplarında görme keskinliği artışı sağlanırken, CC grubunda görme keskinliği düşmüştür. İVR yapılan ve TT ve TC genotipine sahip hastalar tedaviye, İVB yapılan aynı genotipe sahip hastalara göre daha fazla yanıt vermişlerse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Enjeksiyon sayısının takip süresine oranı İVB grubunda 0.47 ± 0.18 ve İVR grubunda 0.41 ± 0.14 bulunmuştur.

Sonuç: KFH CC genotipine sahip hastaların İVR ve İVB tedavisine yanıtı KFH TC ve TT genotipine sahip olan hastalara göre daha az olduğu tespit edildi. Bu veriler, ileride intravitreal tedaviler öncesinde hastaların KFH polimorfizmine bakılarak YBMD tedavisine karar verilebileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Kompleman faktör H polimorfizmi, intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.

ABSTRACT:

Purpose: To investigate whether there is an association between complement factor H (CFH) polymorphisms with response to treatment with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents (anti VEGF) for choroidal neovascularization (CNV) due to exudative age-related macular degeneration (AMD).

Material and Method: A retrospective study of 120 patients with CNV due to AMD treated with intravitreal anti VEGF therapy was conducted. Mean age of patients was 66.51 ± 10.34 . Sixty one patients were treated with intravitreal bevacizumab (IVB, 50.8 %) and fifty nine patients were treated with intravitreal ranibizumab (IVR, 49.2 %). Sixty five patients (54.2 %) had occult CNV, 47 patients (39.2 %) had predominantly classic CNV and 8 patients (6.7 %) had minimal classic CNV. All patients underwent visual acuity measurement, fundus fluorescein angiography (FFA) and optic coherence tomography (OCT). Each patient was genotyped for the single nucleotide polymorphism (Y402H) in the CFH gene.

Results: For the CFH Y402H polymorphism, 26 patients (21.7 %) were TT, 57 (47.5 %) were TC, and 37 (30.8 %) were CC. Patients with the CFH CC genotype fared significantly worse with IVB than did those with the CFH TC and TT genotypes (TT 0.38 ± 0.42 ; TC 0.18 ± 0.46 ve CC -0.15 ± 0.21 ; $p:0.001$; $p:0.006$). Patients with the CFH CC genotype fared significantly worse with IVR than did those with the CFH TC and TT genotypes (TT 0.46 ± 0.47 , TC 0.36 ± 0.50 ve CC -0.15 ± 0.21 ; $p:0.001$; $p:0.001$). Visual acuity increased in CFH TT and CFH TC group and decreased in the CC group with both drugs. Response to IVB was worse for the CFH TC and TT genotype compared with the response to IVR for the TC and CC genotypes. This difference in response to treatment, however, did not reach statistical significance. Mean treatment per month was 0.47 ± 0.18 in IVB group and 0.41 ± 0.14 in IVR group.

Conclusions: Response to intravitreal anti VEGF therapy was significantly worse for the CFH Y402H CC genotype compared with the TC and CC genotypes. In the light of our findings, it is possible to think that, CFH polymorphism detection may be crucial for making intravitreal treatment decision in near future.

Key words: Complement factor H polymorphism, intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab, age-related macular degeneration.

8) KAYNAKLAR:

- 1) Hawkins BS, Bird A, Klein R, et al. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;5:26.
- 2) Friedman DS, OColmain BJ, Mun˘oz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- 3) Principles and Practice of Ophthalmology Clinical Practice. Volume 2 p.:826-852.
- 4) Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Review: Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Dec 23. Epub ahead of print.
- 5) Harding S. Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. *Eye.* 2001;15:407-12.
- 6) Brown SB, Mellish KJ. Verteporfin: a milestone in ophthalmology and photodynamic therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:351-61.
- 7) Messmer KJ, Abel SR. Verteporfin for age-related macular degeneration. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1593-8.
- 8) Killigsworth MC. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:313-23.
- 9) Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Ophthalmol Sci.* 1994;35:3178-88.
- 10) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med.* 2010;16:1107-11.
- 11) Őeng˘ul A, Artunay ˆ, Y˘zbaŐıođlu E, et al. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovask˘larizasyonunda intravitreal bevacizumab tedavi sonularımız. *Retina-Vitreus* 2010;18:18-22.
- 12) Jeganathan VS. Anti-Angiogenesis Drugs In Diabetic Retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010; Nov 12. [Epub ahead of print]
- 13) Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26:356-7.
- 14) Gharbia M, Allievi F, Conflitti S, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: the second year of a prospective study. *Clin Ter.* 2010;161:87-93.

- 15) Çekiç O, Çakır M, Yazıcı AT, et al. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2010;35:925-9.
- 16) Parveen S, Narayanan R, Sambhav K, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2010;30:1324-5.
- 17) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:545-50.
- 18) Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Current Eye Research* 2009;34:231-7.
- 19) DeAngelis MM, Lane AM, Shah CP, et al. Extremely discordant sib-pair study design to determine risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:575-80.
- 20) Hyman L, Schachat AP, He Q, et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-8,
- 21) Klein R, Clegg L, Cooper LS, et al: Prevalence of agerelated maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203-10.
- 22) Klein R, Klein BE, Marino EK, et al: Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology.* 2003;110:25-33.
- 23) Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al: Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-51.
- 24) Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994;112:932-7.
- 25) Meyers SM, Greene T, Gutman FA: A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120:757-66.
- 26) Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, et al. Age-related Bruchs membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 1993;77:400-3.
- 27) Silvestri G. Age-related macular degeneration: genetics and implications for detection and treatment. *Mol Med Today* 1997;3:84-91.

- 28) Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, et al. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-96.
- 29) Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-31.
- 30) McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann NY Acad Sci* 2004;1035:104-16.
- 31) de Co'rdoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol.* 2008;151:1-13.
- 32) Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M, et al. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2008;3:e2593.
- 33) Hecker LA, Edwards AO, Ryu E, et al. Genetic control of the alternative pathway of complement in humans and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2010;19:209-15.
- 34) Leveziel N, Puche N, Zerbib J, et al. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Med Sci (Paris)* 2010;26:509-15.
- 35) Donoso LA, Vrabec T, Kuivaniemi H. The role of complement Factor H in age-related macular degeneration: a review. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:227-46.
- 36) Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, et al. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr.* 2001;138:412-7.
- 37) Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:2318-26.
- 38) Hegasy GA, Manuelian T, Hogasen K, et al. The molecular basis for hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: point mutations in the factor H coding sequence block protein secretion. *Am J Pathol.* 2002;161:2027-34.
- 39) Hogasen K, Jansen JH, Mollnes TE, et al. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. *J Clin Invest* 1995;95:1054-61.
- 40) Zarepari S, Branham KE, Li M, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 2005;77,149-153.

- 41) Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47, 536–540.
- 42) Despriet DD, Klaver CC, Wittteman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2006;296, 301–309.
- 43) Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, et al. Complement Factor H and High-Temperature Requirement A-1 Genotypes and Treatment Response of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118:93-100.
- 44) Nettleship E. Central areolar choroidal atrophy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1884;4:165-6.
- 45) Haab O. Erkankungen der Macula Lutea. *Centralblatt Augenheilkd* 1885;9:384-91.
- 46) Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
- 47) Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
- 48) Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
- 49) Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:7227-7232.
- 50) Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900–1.
- 51) Klein R, Chou CF, Klein BE, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the US Population. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:75-80.52)
- 52) Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:216-9.
- 53) Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA.* 1994;272:1413-20.54)
- 54) Gass JD. Druzen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1973;90:206-17.
- 55) Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:199-206.

- 56) Hammond CJ, Webster AR, Sneider H, et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology*. 2002;109:730-6.
- 57) Seddon JM, Cote J, Page WF, et al. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:321-7
- 58) Francis PJ, Schultz DW, Hamon S, et al. Haplotypes in the complement factor H (CFH) gene: associations with druzen and advanced age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2007;2:e1197.
- 59) Boon CJ, Klevering BJ, Hoyng CB, et al. Basal laminar drusen caused by compound heterozygous variants in the CFH gene. *Am J Hum Genet*. 2008;82:516-23.
- 60) Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2784-90.
- 61) Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, et al. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;93:552-8.
- 62) Gao Y, Li Y, Xu L, et al. Complement factor H polymorphism in age-related maculopathy in the Chinese population: the Beijing Eye Study. *Retina*. 2010;30:443-6.
- 63) Tedeschi-Blok N, Buckley J, Varma R, et al. Population-based study of early age-related macular degeneration: role of the complement factor H Y402H polymorphism in bilateral but not unilateral disease. *Ophthalmology*. 2007;114:99-103.
- 64) Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, et al. A common CFH haplotype with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with susceptibility to age related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:1173-1177.
- 65) Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye*. 2009;23:626-631.
- 66) Feng X, Xiao J, Longville B, et al. Complement factor H Y402H and C-reactive protein polymorphism and photodynamic therapy response in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1908-1912.
- 67) Klein ML, Francis PJ, Rosner B, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for ARMD. *Ophthalmology*. 2008;115:1019-1025.
- 68) Wang JJ, Rochchina E, Smith W, et al. Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:633-641.

- 69) Pai AS, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Blue Mountains Eye Study. Complement factor H and the bilaterality of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1339-1344.
- 70) Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, et al. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization. *J Immunol.* 2005;174:491-7.
- 71) Baas DC, Ho L, Enis S, et al. The complement component 5 gene and age-related macular degeneration. 2010;117:500-11.
- 72) Gold B, Merriam JE, Zemant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes are associated with ARMD. *Nat Genet.* 2006;38:458-462.
- 73) Richardson AJ, Islam FM, Guvmer RH, et al. Analysis of rare variants in complement component 2 (C2) and factor B (BF) genes refine association for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:540-543.
- 74) Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2007;357:553-561.
- 75) Riviera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3227-3236.
- 76) Sakurada Y, Kubota T, Imasawa M, et al. Angiographic lesion size associated with LOC387715 A69S genotype in subfoveal PCV. *Retina.* 2009;29:1522-1526.
- 77) Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science.* 2006;314:992-993.
- 78) DeWan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science.* 2006;314:89-92.
- 79) Farwick A, Dasch B, Weber BH, et al. Variations in five genes and the severity of age-related macular degeneration: results from the Muenster aging and retina study. *Eye.* 2009;23:2238-2244.
- 80) Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. 2006;58:353-63.
- 81) Nowak JZ, Bienias W. Age-related macular degeneration (AMD): etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Postepy Hig Med Dosw.* 2007;61:83-94.
- 82) Funk RW, Rohen JW. Comparative morphological studies on blood vessels of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Eye Res* 1985;40:191-203.

- 83) McCumber RW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy: Fluorescein angiography, ICG angiography and measurements of pulsatile blood flow. *Arch Ophthalmol* 1993;11:704-5.
- 84) Friedman E, Ivry M, Ebert E. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96:104-8.
- 85) Beatty S, Koh HH, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmol* 2000;45:115-34.
- 86) Ferris FL 3rd. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol*. 1983;118:132-51.
- 87) Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, et al. Phenotype and genotype characteristics of age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology*. 2010;117:928-38.
- 88) Neelam K, Muldrew A, Hogg R, et al. Grading of age-related maculopathy: slit-lamp biomicroscopy versus an accredited grading center. *Retina*. 2009;29:192-8.
- 89) Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358:2606-17.
- 90) Klein ML, Ferris FL 3rd, Armstrong J, et al. Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:1026-31.
- 91) Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol*. 1999;44:1-29.
- 92) Ferris FL, Davis MD, Clemens TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570-4.
- 93) Pauleikhoff D. Drusen in Bruch's membrane. Their significance for the pathogenesis and therapy of age-associated macular degeneration. *Ophthalmology*. 1992;89:363-86.
- 94) Cukras C, Agron E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*. 2010;117:489-99.
- 95) Rudolf M, Clark ME, Chimento MF, et al. Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1200-9.
- 96) Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994 8:269-83.

- 97) Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *J Fr Ophthalmol.* 2005;28:984.
- 98) Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.
- 99) Ying GS, Folk JC, Klein ML, et al. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology.* 2008;115:1474-9.
- 100) Wen F, Wu DZ, Wu L, et al. The natural history of dry type of age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao.* 1193;9:31-3.
- 101) Gackle HC, Lang GE, Freissler KA, et al. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologie.* 1998;95:529-33.
- 102) Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1115-9.
- 103) Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol* 2002;133:649-56.
- 104) Sickenberg M. Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica.* 2001;215:247-53.
- 105) Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A. Neovascularization in ocular tissues: mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors. *Klin Oczna.* 2004;106:90-7.
- 106) Schmidt-Erfurth UM, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:437-51.
- 107) Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:400-12.
- 108) Lim JJ. Photodynamic therapy for choroidal neovascular disease: photosensitizers and clinical trials. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:473-8.
- 109) Wormald R, Evans J, Smeeth L, et al. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18: CD002030.
- 110) Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:595-600.

- 111) Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:639-48.
- 112) Vine AK. Choroidal melanoma with disc and retinal neovascularization. *Retina.* 1983;3:118-20.
- 113) Augustin AJ, Offermann I, Lutz J, et al. Comparison of the original Amsler grid with the modified Amsler grid: result for patients with age-related macular degeneration. *Retina.* 2005;25:443-5.
- 114) Goldstein M, Loewenstein A, Barak A, et al. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina.* 2005;25:296-303.
- 115) Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K, et al. Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:600-1.
- 116) Lauer AK, Wilson DJ, Klein ML. Clinicopathologic correlation of fluorescein and indocyanine green angiography in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2000;20:492-9.
- 117) Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases. *Klin Oczna.* 2010;112:138-46.
- 118) Zahlava J, Karel I, Dubska Z, et al. Optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Cesk Slov Ophthalmol.* 2002;58:98-104.
- 119) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. 2001;119:1417-36.
- 120) Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys.* 2001;385:28-40.
- 121) Wong IY, Koo SC, Chan CW. Prevention of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2011;31:73-82.
- 122) Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2003;110:971-8.
- 123) Maguire M. Baseline characteristics, the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, and their associations in the Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT). *Ophthalmology.* 2004;111:1307-16.

- 124)** Pulido JS. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:85-106.
- 125)** Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:500-9.
- 126)** Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1200-9.
- 127)** Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of choroidal neovascularisation in age related macular degeneration with verteporfin: one year results of two randomized clinical trials- TAP report 1. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329 1345.
- 128)** TAP Study Group. Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:198-207.
- 129)** Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:448-57.
- 130)** Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in Age Related Macular Degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation- Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-560.
- 131)** Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy and Verteporfin in Photodynamic Therapy Study groups.: Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report No. 1 *Am J Ophthalmol.* 2003;136:407-418.
- 132)** Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1606-11.
- 133)** Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19:361-72.

- 134) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- 135) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
- 136) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
- 137) Mulcahy MF, Benson AB.: III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:997-1005.
- 138) FDA Medwatch. Barron H.: Genentech. Important drug warning [letter]. Available at: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Avastin_dearhcp.pdf. Accessed October 10, 2005.
- 139) Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:508-12.
- 140) Augustin A. Anecortave acetate in the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1:237-46.
- 141) Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, et al. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:1573-80.
- 142) Kaiser PK, Symons RC, Shah SM, et al. RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:33-39.
- 143) Mousa SA, Mousa SS. Current status of vascular endothelial growth factor inhibition in age-related macular degeneration. *BioDrugs*. 2010;24:183-94.
- 144) Figurska M, Wierzbowska J, Robaszkiewicz J. Combined therapy in exudative age-related macular degeneration. *Klin Oczna*. 2010;112:223-9.
- 145) Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, et al. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology*. 2004;111:1993-2006.
- 146) Ambati, J. et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat. Med*. 2003;9:1390–1397.
- 147) De Jong PT, Klaver CC, Wolfs RC, et al. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124:862–863.

- 148) Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:519-26.
- 149) Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:171-5.
- 150) Klein R, Klein BEK, Linton KLP, et al. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190-200.
- 151) Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276:1141-6
- 152) Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276:1147-51.
- 153) Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103-10.
- 154) Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, et al. Risk factors of age related maculopathy a population 70 years of age or older. *Ophthalmol.* 1996; 103:871-877.
- 155) West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1989;107:875-879.
- 156) Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20:227-53.
- 157) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors with age-related macular degeneration, Report no:3. *Ophthalmology.* 2000;107:2224-2232.
- 158) The Eye Disease Case control study group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110:1701-1708.
- 159) Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch. Ophthalmol.* 1982;100:571-573.
- 160) Abalain JH, Carre JL, Leglise D, et al. Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels? *Clinica Chimica Acta.* 2002; 326: 97-104.
- 161) Belda Sanchis JJ, Quijada Gonzalez A, Munoz Ruiz G, et al. Are blood lipids a risk factor for age-related macular degeneration? *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2001;76:13-17.
- 162) Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration. A case control study. *Am J Epidemiol.*1983;118:213-227.
- 163) Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2167-2171.

- 164) Lip PL, Lip GY. Further pathophysiological insights into age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:510-2.
- 165) Lip PL, Blann AD, Hope-Ross MW, et al. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001;108:705-710.
- 166) Smith W, Mitchell P, Leeder SR, et al. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol.* 1998; 116: 583-587.
- 167) Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993;100:406-14.
- 168) Inhoffen W, Nussgens Z. Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228:316-20.
- 169) Prashar S, Pandav SS, Gupta A, et al. Antioxidant enzymes in RBCs as a biological index of age related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 1993;71:214-8.
- 170) Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, et al. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:791-4.
- 171) De La Paz MA, Zhang J, Fridovich I. Red blood cell antioxidant enzymes in agerelated macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1996;80:445-50.
- 172) Wu L, Wu DZ, Cao X, et al. Study of pathogenesis of age-related macular degeneration. *Yan Ke Xue Bao* 1996;12: 58-63.199.
- 173) Wu L, Cao XY, Chen Y, et al. Metabolic disturbance in age-related macular degeneration. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1994;17:38-40.
- 174) Delcourt C, Cristol JP, Leger CL, et al. Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Ophthalmology.* 1999;106:215-22.
- 175) Totan Y, Cekic O, Borazan M, et al. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1426-8.
- 176) Hiller R, Seigel D, Sperduto RD, et al. Serum zinc and serum lipid profiles in 778 adults *Ann Epidemiol* 1995;5:490-6.
- 177) Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:191-5.

- 178)** Hymann L. Epidemiology of age-related macular degeneration. In Hampton GR, Nelsen PT, eds. age-related macular degeneration: Principles and practice. Raven Pres: New york, 1992:P:1-35.
- 179)** Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1988;32:375-413.
- 180)** Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24:335-610.
- 181)** Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The 5 year incidence and progression of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997;104:7-21.
- 182)** Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause specific prevalence of visual impairment in an urban population - the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.* 1996;103:1721-1726.
- 183)** Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. *Surv Ophthalmol* 1994;38:519-40.
- 184)** Distler O, Neidhart M, Gay RE, et al. The molecular of angiogenesis. *Intern Rev Immunol* 2002;21:33-49.
- 185)** Kağnıcı KB, Özdek Ş. Yaş tip senil makula dejeneresansında yeni medikal tedavi yöntemleri. *Ret-Vit* 2005;13:327-331
- 186)** Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–1487.
- 187)** Oester A, Baffi J, Ambati BK. Pharmacotherapy targeting ocular neovascularization. *Focal Points* 2008;XXVI:1–10.
- 188)** Yalçınbayır Ö, Firozvi A, Akduman L. Makula dejeneransı tedavisinde yeni bir dönem başlıyor. *Ret-Vit* 2005:13:1-7.
- 189)** Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, et al. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskularizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Retina-Vitreus dergisi* 2010;18:143-148
- 190)** Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med* 2004;351:2805–16.
- 191)** Bell C, Cynam E, Landfair DJ, et al. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999; 35:533-542.

- 192) Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
- 193) Marmor MF, Megi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40:687-696.
- 194) Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. *Drugs* 2007;67:1199–206.
- 195) Kenneth TE, Kertes PJ. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1:451-66.
- 196) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- 197) Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239 –248.
- 198) Querques G, Bux AV, Martinelli D, et al. Short-term fluctuation of diabetic macular edema after intravitreal ranibizumab injection. *Retina*. 2009;29:1274-81.
- 199) Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, et al. Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:47-51.
- 200) Lazaros K, Leonidas Z. Intravitreal ranibizumab as primary treatment for neovascular membrane associated with angioid streaks. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88:e100-1.
- 201) Kang S, Roh YJ. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye*. 2009;23:1750-1.
- 202) Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
- 203) Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115:47-54.
- 204) Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008;16:791-9.
- 205) Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Mar;247(3):311-8.

- 206)** Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2008;28:1117-23.
- 207)** Dunavoelgyi R, Zehetmayer M, Simader C, et al. Rapid improvement of radiation-induced neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after a single intravitreal ranibizumab injection. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35:878-80.
- 208)** Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1165-71.
- 209)** Çai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1877-80.
- 210)** Bressler NM, Vam Study Writing Committee. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open-label multicenter photodynamic therapy study of 4,435 patients. *Retina*. 2004;24:512-520.
- 211)** Janeway CA, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York, Garland Science, 2005, ed 6.
- 212)** Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway--mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008;223:300—16.
- 213)** Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genetics*. 2005; 14:3227–3236.
- 214)** Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, et al. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLoS Med*. 2006;3:e5.
- 215)** Souied EH, Leveziel N, Richard F, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis*. 2005;11:1135–1140.
- 216)** Okamoto H, Umeda S, Obazawa M, et al. Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2006;12:156–158.
- 217)** Grassi M, Fingert J, Sheetz T, et al. Ethnic variation in AMD-associated complement factor H polymorphism Tyr402His. *Hum Mutat*. 2006;27:921–925.
- 218)** Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007;114:2168-73.

219) Lee AY, Raya AK, Kymes SM, et al. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:610-3.