



T.C

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONUN ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DR. MÜSLÜM TOPTAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. AHMET SATICI**

**ŞANLIURFA-2012**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan danışman hocam, sayın Prof. Dr. Ahmet SATICI ya teşekkür ederim.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince daima beni destekleyen, bilimsel ve cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Halit OĞUZ, Prof. Dr. Mustafa GÜZEY, Prof. Dr. Sevim Söker ÇAKMAK ve Yrd. Doç. Dr. Ali AKAL a teşekkür ederim.

İstatistiksel analizlerde bana yardımcı olan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Sait EĞRİLMEZ e değerli vaktini bana ayırdığı için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince sevgi, saygı ve uyum içinde çalışmaktan haz duyduğum Araştırma Görevlisi Doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda yer alan, üzerimde sonsuz emekleri bulunan ve her konuda en büyük desteği veren sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müslüm TOPTAN

Şanlıurfa, 2012

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜRLER</b> .....	I
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	II
<b>KISALTMA LİSTESİ</b> .....	III
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	V
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	VI
<b>ÖZET</b> .....	VII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
YBMD de Epidemiyoloji.....	2
YBMD de Risk Faktörleri.....	2
YBMD de Patogenez.....	5
YBMD nin Klinik Özellikleri.....	9
YBMD nin Klinik Tipleri.....	11
Kuru Tip YBMD Tedavisi.....	15
Yaş Tip YBMD Tedavisi.....	16
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	27
<b>BULGULAR</b> .....	29
<b>TARTIŞMA</b> .....	38
<b>SONUÇ</b> .....	44
<b>KAYNAKLAR</b> .....	46

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AREDS</b>	: Age Related Eye Disease Study
<b>BDES</b>	: Beaver Dam Eye Study
<b>BMES</b>	: Blue Mountains Eye Study
<b>EİDGK</b>	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>ETDRS</b>	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FFA</b>	: Fundus Floresein Anjiografi
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FDT</b>	: Fotodinamik Tedavi
<b>GİB</b>	: Göziçi Basıncı
<b>KNV</b>	: Koroidal Neovaskülarizasyon
<b>KNVM</b>	: Koroidal Neovasküler Membran
<b>LFK</b>	: Lazer Fotokoagulasyon
<b>LogMAR</b>	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>OCT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>PED</b>	: Pigment Epitel Dekolmanı
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>YBMD</b>	: Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı
<b>MARINA</b>	: Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration
<b>ANCHOR</b>	: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration
<b>PIER</b>	: A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration

**PRONTO** : Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b>	: Hastaların demografik özellikleri.....	29
<b>Tablo 2</b>	: Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK lerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 3</b>	: Tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.....	31
<b>Tablo 4</b>	: Görmesi stabil olan ve olmayan gözlerin dağılımı.....	31
<b>Tablo 5</b>	: Gizli tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK ler.....	32
<b>Tablo 6</b>	: Baskın klasik tip KNV li olgularda ortalama EİDGK ler.....	33
<b>Tablo 7</b>	: Minimal klasik tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK değerleri.....	33
<b>Tablo 8</b>	: Tedavi ile elde edilen standart ETDRS sırası görme keskinliği değişimi.....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : KNV tipine göre görme keskinliğinin zamana göre değişimi.....34
- Şekil 2** : KNV tiplerine göre ETDRS sıra değişimi.....36

## ÖZET

### **Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması**

Müslüm TOPTAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü ve detaylı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve fundus floresein anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Daha sonra fundus floresein anjiyografi çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Tedavi şeması olarak ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra en az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, fundus floresein anjiyografide orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda koroid neovaskülarizasyonu aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Hastalar her ay kontrole çağırılmıştır. Tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ranibizumab enjeksiyon sayısı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $72.0 \pm 7.13$  (56-84) idi. Olguların % 53 ü kadın, % 47 si erkek idi. Ortalama takip süresi  $16.81 \pm 7.34$  (12-30) ay idi. Hastaların fundus floresein anjiyografide bulgularına göre 60 gözün 32 (% 53) sinde gizli tip, 20 (% 33) sinde baskın klasik tip ve 8 (% 13) inde minimal klasik tip koroid neovaskülarizasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama logMAR değerleri  $0.67 \pm 0.29$  iken tedavi sonrası 12. ayda  $0.59 \pm 0.30$  olarak saptanmıştır. Gözlerin % 83 ünde görmenin aynı kaldığı veya arttığı saptanmıştır. 3 logMAR sırası ve üzeri kazanımı olan 10 (% 16.6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26.6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11.6) hasta, 3 sıradan fazla



kaybı olan 3 (% 5) hasta olduğu saptanmıştır. Ranibizumab uygulanan gözlerde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Lezyon tipine göre subgruplar arasında görme artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Takip süresi boyunca ortalama  $4.54 \pm 1.32$  intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GİB değerlerinin 40 mmHg nın üzerinde olduğu saptanmış olup bir hastada akut açđ kapanması glokomu, 2 gözde üveitik reaksiyon görölmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliği artmıştır. Sabit uygulama aralığından farklı olarak hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanması maliyet bakımından daha yararlı olacaktır. Gerektiğinde tekrarlanan ranibizumab enjeksiyonu her ay uygulananlara göre ilaca ve enjeksiyona bağlı yan etkileri azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnvitreal ranibizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, koroidal neovaskülarizasyon.

## ABSTRACT

**To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration.**

Müslüm TOPTAN

The Master Thesis of Ophthalmology Department

**Purpose:** To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration.

**Material and Method:** Sixty eyes of 60 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet type age-related macular degeneration that were followed up for at least 12 months were evaluated retrospectively between June 2009 and June 2011 in Harran University Medical School Ophthalmology Department. Before and after ranibizumab treatment, at all visits, measurement of best-corrected visual acuity and detailed ophthalmological examination were performed to all patients. Before treatment, color fundus photography and fundus fluorescein angiography of all patients were performed. Later, fundus fluorescein angiography was performed bimonthly. As a treatment protocol, in the first three months all patients were treated with intravitreal ranibizumab monthly. After the third month, chroidal neovascularization was assumed as active on the patients with at least one Snellen line decrease in visual acuity, intraretinal or preretinal hemorrhage, middle or increased leakage of fundus fluorescein angiography, and the treatment was repeated. Patients were called up to control every month. After treatment, best-corrected visual acuity, the number of ranibizumab injections were evaluated.

**Results:** Thirty-two patients were female (53 %) and 28 (47 %) were male. Mean age was  $72.0 \pm 7.13$  (56-84) years. The mean follow-up period was  $16.81 \pm 7.34$  (12-30) months. According to fundus fluorescein angiography findings of patients out of 60 eyes 32 (53 %) of them were determined as occult type, 20 (33 %) of them were determined as predominantly classic type and 8 (13 %) of them were determined as minimally classic type choroidal neovascularization. While the average rates of logMAR were  $0.67 \pm 0.29$  before the treatment, on the 12th month after the treatment they were  $0.59 \pm 0.30$ . On the 83 % of the eyes , the

visual acuity was determined as the same or increased. It was determined that there were 10 (16.6 %) patients with 3 logMAR line and over increase, 16 (26.6 %) patients with a less increase than 3 line, 7 (11.6 %) patients with a less decrease than 3 line, 3 (5 %) patients with a more loss than 3 line. The mean best-corrected visual acuity was significantly improved ( $p < 0.01$ ) in all eyes with treatment ranibizumab but there was no statistical difference between the subgroups ( $p > 0.05$ ). During follow-up period, about  $4.54 \pm 1.32$  intravitreal ranibizumab injection was performed. The first day after injection in both eyes intraocular pressure values were determined over 40 mmHg and acute angle-closure glaucoma in a patient and reaction was observed uveitis in both eyes. None of the patients with systemic side effects were seen.

**Conclusion:** Intravitreal ranibizumab injection was effective in increasing significantly in patients with wet type age-related macular degeneration. Unlike a fixed application interval, a treatment according to the findings of activation of the disease will be more useful in terms of costs. Considering the ones applied every month, ranibizumab injection repeated as needed will reduce the side effects of drug and injection.

**Key Words:** Intravitreal ranibizumab, age related macular degeneration, coroidal neovascularization.



## GİRİŞ

Yaşa bağı maküla dejeneresansı (YBMD) günümüzde gelişmiş ölkelerde yaşam süresinin uzamasıyla 65 yaş üzeri körlük nedenleri arasında ilk sıraya yükselmiştir (1,2). YBMD kuru ve yaş tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Kuru tip YBMD, drusen ve retina pigment epiteli (RPE) değışiklikleri ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD li olguların % 90 ını oluşturmasına karşın YBMD ye bağı körlüklerin % 15 inden sorumludur. Yaş tip YBMD de retina altında yeni damar oluşumları meydana gelmekte ve çoğu hastada görme seviyesi 1-2 yıl gibi kısa bir zaman içersinde % 10 un altına düşmektedir. Yaş tip YBMD, YBMD lilerin % 10 unu oluşturmasına karşın YBMD ye bağı yasal körlüklerin % 85 inden sorumludur (2,3,4,5).

Yaşlı nüfusunu etkileyen, yaşam kalitesini düşüren yaş tip YBMD de son yıllarda antianjiojenik tedavi, tedavi modaliteleri arasında ilk sırayı almıştır. Koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ların tedavisinde normal retinayı etkilemeyen anormal damarların hedef alındığı bu yöntem başarılı sonuçlar vermektedir (6,7).

KNV patogenezinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. VEGF, endotel hücre proliferasyonu tetikleyen, damar geçirgenliğini arttıran ve patolojik damar gelişimi sürecinde görev alan bir moleküldür (8). Tedavide VEGF inhibisyonu üzerinde durulmuştur. Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF e karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde Fab fragmanıdır. VEGF A nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini nötralize eden bir antikordur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve sonuç olarak kompleman aracılıklı immün yanıtların oluşmayacağı düşünülmektedir. VEGF e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, yaş tip YBMD tedavisi için Haziran 2006 da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (9,10).

Çalışmamızda yaş tip YBMD de intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

YBMD, 50 yaş ve üzerinde sık görülen RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir maküla hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde özellikle 65 yaş üstü popülasyonda santral görme kaybının en sık sebebidir (1,2). Tüm dünyada katarakt ve glokomdan sonra körlüğün üçüncü nedeni olup, yasal körlüklerin % 8.7 sini oluşturmaktadır (11). YBMD, kuru ve yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır.

### YBMD de Epidemiyoloji

YBMD nin görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Genellikle bilateral görülmesine rağmen gözler arasında tutulum zamanı ve şiddeti açısından farklılıklar görülmektedir. Gözlerden birinde KNV mevcut ise diğerinde 5 yıl içerisinde KNV gelişme riski % 50-60 civarındadır (12). Olguların % 90 i kuru tiptir. Kuru tip hastalığının ilerlemesi ile coğrafik atrofi, Kuzey Amerika daki yasal körlüklerin % 21 ini oluşturmaktadır (13). YBMD ye bağlı yasal körlüklerin % 85 ine yaş tip neden olmaktadır. Framingham çalışmasında YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında % 2, 65-74 yaş arasında % 11, 75 yaş üzerinde ise % 28 olarak bulunmuştur (13). Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstünde eksudatif maküla dejenerasyonunun 5 yıllık insidansı % 1.8, coğrafik atrofünün 5 yıllık insidansı ise % 1.7 bulunmuştur (14).

### YBMD de Risk Faktörleri

**a) Yaş:** YBMD de yaşlılık kesin bir risk faktörü olup yaş ilerledikçe görülme sıklığı anlamlı derecede artmaktadır (15,16).

**b) Cinsiyet:** Erkeklerle karşılaştırıldığında 75 yaş üzeri bayanlarda YBMD insidansının daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar vardır (17,18,19,20). Kadınlarda daha fazla görülmesinin nedenini menapoz sonrası östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile açıklamaya çalışmışlardır (21). Rotterdam, Beaver Dam ve Copenhagen çalışmalarında YBMD prevalansında kadın ve erkek arasında fark bulunmamıştır (22,23,24).

c) **İrk:** Erken ve ileri YBMD nin beyazlarda siyah ırka göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25,26).

### **Oküler Risk Faktörleri**

a) **Kırma Kusuru:** Erken dönem YBMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğuna dair bazı görüşler mevcuttur (27,28).

b) **İris Rengi:** Oküler melanin miktarının yüksek olması retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebilir. Çünkü melanin serbest radikalleri tutucu özellik göstererek antianjiojenik etki sağlar. Fakat değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Koyu saç ve iris rengi olanlarda RPE depigmentasyonunun daha az olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iris rengi ile YBMD arasında ilişki görülemeyen çalışmalar da vardır (29,30). BDES (Beaver Dam Eye Study) te kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken BMES (Blue Mountains Eye Study) te açıkgöz rengi olanlarda erken ve geç YBMD de anlamlı artış görülmüştür (29).

c) **Katarakt/Katarakt Cerrahisi:** Katarakt cerrahisinin, ileri YBMD ile birlikte görüldüğü ve cerrahiden sonra YBMD progresyonunun hızlandığı gösterilmiştir (31,32,33). Kataraktöz lensin ultraviole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

d) **Optik Diskte Çukur/Disk (c/d) Oranı :** Yüksek c/d oranına sahip gözlerde yaş tip YBMD gelişme riskinin düşük olduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur (34).

### **Diğer Faktörler**

a) **Sigara:** Sigara kullanımı ile YBMD gelişme riski arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur ve bu ilişki doza bağlıdır. Günde 25 adet ve üzeri sigara içenlerde, hiç içmeyenlere göre YBMD gelişimi için rölatif riskin 2.4 olduğu gösterilmiştir (35). Sigara kullanımının, trombosit kümelenmesini ve fibrinojen düzeyini arttırdığı, lipid peroksidasyonuna, oksidatif strese, plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (36).

b) **Antioksidanlar, Vitaminler, Mineraller:** Antioksidan enzimler (Glutathion peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa karoten,

beta karoten, lutein, zeoksantin) ayrıca çinko, bakır, magnezyum, selenyum gibi eser elementler oksidatif hasarı azaltarak koruyucu etkisinin olabileceği bildirilmiştir (37,38). Doymuş yağ asitleri ve kolesterolün diyetle fazla miktarlarda alınması YBMD sıklık ve progresyonunu arttırırken balık ve balık yağı alınmasının ise YBMD riskini azalttığı bildirilmiştir (39).

**c) Alkol Kullanımı:** YBMD ile alkol kullanımı ve tüketilen alkol tipiyle ilişkili çelişkili yayınlar mevcuttur (28,40).

**d) Obesite:** YBMD gelişiminde ve progresyonunda obesitenin etkili olabileceği bildirilmiştir (39,41).

**e) Güneş Işığı Maruziyeti:** Kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte geç dönem YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (42,43,44).

**f) Kardiyovasküler Faktörler:** Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat, ortak karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (45). Kardiyovasküler hastalık öyküsü YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek diastolik kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu belirtilmiştir (45). Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur (46).

**g) İlaçlar:** İlaçların YBMD ye etkisiyle ilişkili çelişkili raporlar vardır. Beta blokerler, östrojen, antiasitler, NSAİD, hidroklorotiazid, tiroid hormonları ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü iken aspirin, statin ve bazı antidepresanların YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (47,48).

**h) Genetik Faktörler:** YBMD nin etyolojik temelinde genetik ve ailesel faktörler rol oynamaktadır. YBMD riski aile öyküsü varlığında 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski 3.1 kat artmaktadır (49). Apolipoprotein E geninin YBMD gelişimine zemin hazırlayan bir gen olduğu yönünde bulgular vardır (50). Ayrıca YBMD ile ilişkili 1q32, 6p21 ve 10q26 gen mutasyonları gösterilmiştir.

**i) İnflamatuvar Faktörler:** Kompleman aktivasyonu, sitomegalovirus ve C. pneumonia kronik enfeksiyonları YBMD gelişiminde suçlanan faktörler arasındadır (51,52,53). C reaktif protein seviyelerinin YBMD hastalarında yüksek olduğu gösterilmiş ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bu protein seviyelerinin takibi önerilmiştir (54).



**j) Hormonal Faktörler:** Östrojenin YBMD için muhtemel koruyucu etkisi olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (55).

## **YBMD de Patogenez**

### **Bruch Membranı**

Bruch membranı 5 tabakadan oluşur. Bunlar sırası ile RPE nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin bazal membranıdır. Bu temel yapı yaş ilerledikçe birtakım birikintilerin toplanması ve eşlik eden birtakım yapısal değişiklikler ile normal görünümünü kaybetmektedir. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri iç kollajen tabakada başlamakta ve daha sonra da elastik tabakaya doğru ilerlemektedir. Patolojik incelemelerde yaşlanma ile birlikte Bruch membranında basofilide ve PAS boyanmasında artma saptanmış olup, bu durum membranda lipid birikmesine bağlanmaktadır. Bu lipid birikimi kendi mekanik etkisinin yanı sıra membranın geri kalan bölgelerinde de yapısal birtakım bozukluklara yol açar. Yine yaşlanma ile birlikte Bruch membranının fibröz tabakalarında yer alan kollajen lifleri ve elastik fibrillerde sayıca artış ve dizilimlerinde bozulmalar olur (56). YBMD nin tipik bulgularından olan ve Bruch membranının iç yüzünde, RPE bazal membranı üzerinde bazal lineer deposit olarak adlandırılan ince, düzgün ve yaygın bir birikinti tabakası gözlenmektedir. Birçok araştırmacı bazal liner depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir (56). Bruch membranında gözlenen bu yapısal bozukluklar ve zamanla oluşan birikintiler Bruch membranının immünolojik açıdan bir hedef doku haline gelmesine yol açmakta ve makrofajların göçü ile membrandaki hasar hızlanmakta ve bu bölgeye yeni damarların göç etmesini sağlamak yolu ile hastalığı eksudatif forma dönüştürebilmektedir.

Sonuçta oluşan bu değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelmektedir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyel olduğundan RPE hücre ölümünü fotoreseptör ve koryokapillaris atrofisi izler (57)

## **Koryokapillaris**

Koryokapillaris ve koroidde gözlenen değişikliklerin YBMD yi başlatan mı yoksa hastalığa sekonder değişiklikler mi olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı kişilerde arka kutupta yer alan koryokapillaris tabakası, lobüler bir yapıda organize olmuş sinusoidal kapiller damar yumaklarından oluşmaktadır. YBMD de ise bu sinusoidal yapının değişerek yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. Bu tübüler kapiller ağın, vücudun herhangi bir yerinde olması normal kabul edilebilir bir bulgu olmasına rağmen bu yapının maküla bölgesinde yer alması patolojik bir değişim olarak yorumlanmaktadır (58). Bu morfolojik değişikliklerin yanı sıra maküla bölgesindeki koryokapillaris yapısında yaşlanma ile birlikte birtakım fonksiyonel değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. YBMD nin seyri sırasında özellikle de coğrafik atrofi olarak tanımlanan tipinde, arka kutupta keskin sınırlı RPE atrofi alanlarında, olaya koryokapillaris atrofisinde eşlik ettiği ve koryokapillaris atrofisinin şiddetine göre lezyon altında ana koroidal damarların bile izlenebildiği gözlenmektedir. Bu arada bu bölgenin hemen üzerinde yer alan fotoreseptör tabakası metabolik olarak RPE ve koryokapillarisle bağımlıdır ve bu hücrelerde de belki de bu metabolik etkileşimin bir uzantısı olarak belirgin bir kayıp gözlenmektedir (59). YBMD de önemli ölçüde görme kaybına yol açan nedenlerden biri de bu bölgesel atrofi alanlarıdır. RPE nin koryokapillaris üzerindeki trofik etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir, fakat bu etkinin nasıl olduğu ve hangi mekanizmaların bunda rol oynadığı halen tam olarak saptanamamıştır. Klinik gözlemler, histopatolojik incelemeler ve hayvan deneyleri, RPE ve koryokapillarisin devamlı etkileşim içinde oldukları ve Bruch membranı ile fotoreseptör metabolizmasını yürüten bir kompleks yapı oluşturduklarını düşündürmektedir.

RPE nin hasarlanması ile birlikte hasarlı bölge tamir edilmek üzere anormal hücreler tarafından işgal edilmektedir. İşte bu anormal hücrelerin fonksiyonları belki de koryokapillaris atrofisinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal RPE hücreleri normal fonksiyonunu sürdürmek üzere koryokapillarisle, salgıladığı sitokinler aracılığıyla yakın ilişki içindedir (60). RPE nin oluşan dış etkilere cevabı metaplaziye uğramak şeklinde olmaktadır ve rejenerasyon sırasında çok çeşitli fenotipte hücreler izlenmektedir (61). Fotoreseptör-RPE-Bruch membran kompleksinin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için sağlam bir koryokapillaris ihtiyacı vardır. Çünkü koryokapillarisin esas fonksiyonlarından biri bu bölgeye besinleri ve bu bölgenin metabolik fonksiyonlarının devamı için gerekli maddeleri

taşımanın yanı sıra bu bölgede fotoreseptör hücreler tarafından oluşturulan ve RPE tarafından fagosite edilmiş olan metabolik artıkları uzaklaştırmaktır (62). YBMD de fotoreseptör yoğunluğunun azalması ve RPE stoplazma hacminin azalmasının da koroidal kan akımını azalttığı gösterilmiştir (63,64). Bütün bu bulgular koryokapillarisin, metabolik olarak çok aktif bir tabaka olan RPE tabakası ile hem fonksiyonel hem de anatomik ve fizyolojik açıdan sürekli etkileşim içinde olduğunu ve her iki tabakada olan değişikliklerin diğerini birebir olarak ilgilendirdiğini düşündürmektedir. YBMD patogenezi açıklayabilmek için ileri sürülen hemodinamik modelde, sklera, Bruch membranı ve damar yapılarının duvarlarının lipoid maddelerce infiltrasyonunun olayı tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Lipoid infiltrasyonu sonucu koroidal damarlardaki kan akımına karşı direnç izlenmektedir. Bu direnç sonucunda oftalmik ve serebral arterlerdeki dirence bağlı olarak koroidal perfüzyon basıncında azalma veya koryokapiller intravasküler basınçta artma izlenir. Koroidal perfüzyonda azalma RPE metabolizmasını etkileyerek RPE nin dejenerasyonuna ve atrofisine neden olmaktadır. Artmış koryokapillaris basıncı ise RPE den gelen atık maddelerin atılımını güçleştirmekte ve Bruch membranının lipoid infiltrasyonunu kolaylaştırmakta, drusen ve bazal laminar birikintilerin oluşumuna yol açmaktadır.

### **Fotoreseptör ve RPE**

Rod ve kon hücreleri, yaşlanmanın ve ışığın zararlı etkilerini karşılayabilmek için disk şeklinde üst üste dizilmiş ışığa duyarlı membranlarını sürekli yenilemektedir (65). Düzenli olarak disk üretilmekte ve eski diskler sürekli olarak fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarına itilmekte ve metabolizmanın devamı ve hücre uzunluklarının değişmemesi için fotoreseptörlerin dış kısımları da RPE tarafından düzenli olarak fagosite edilmektedir (66). Fotoreseptörlerden gelen disk ve membran parçaları RPE ile fagosite edilip, membran içinde lizozomal enzimlerle metabolize edildikten sonra metabolik atıklar koryokapillaris yolu ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Yaşlanma ile birlikte mitoz göstermeyen RPE hücrelerinin zamanla sayısında azalma olmakta ve bu azalma kalan hücreler üzerindeki metabolik yükü arttırmaktadır. Artan metabolik yükü karşılayamayan hücreler bu materyalleri stoplazmalarında biriktirmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında, RPE nin çeşitli partiküllere maruz kalması sonucu geri besleme kontrolü olmayan bu hücrelerin partikülleri hücre duvarı patlayana kadar fagosite ettikleri gözlenmiştir (67). Hücre başına düşen metabolik yükün

artması sağlam hücrelerin de ölümüne neden olmaktadır. RPE stoplazmasında biriken bu fagozomal partiküller, lipofuksin granülleri olarak adlandırılmaktadır. Lipofuksin miktarı da yaşla orantılı olarak artmaktadır (63,68). Bu birikmenin nedenlerinden biri de, fotoreseptörlerden gelen moleküllerin anormal moleküller olması ve bunların RPE tarafından tanınmaması olabilir. Radyasyon ve oksijen metabolizması ile başlayan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri fotoreseptör dış segmentlerinde hasara yol açmaktadır. YBMD etyolojisinde fototoksik etkiyi öngören hipotezlerde bu bulgulara dayanmaktadır (69).

### **KNV ve VEGF**

KNV gelişiminde rol alan angiogenetik faktörlerin en önemlisi VEGF dir. VEGF, prenatal ve postnatal anjiogenezde, ayrıca iskelet gelişiminde önemli rol oynayan bir glikoproteindir (8,70,71). VEGF nin retinadaki ana kaynağı RPE, Müller ve ganglion hücreleri ile perisitlerdir. VEGF, RPE nin koroide bakan tarafından salgılanır. Koryokapillarisin RPE ye komşu kenarında bulunan reseptörleri üzerinden etkilidir. VEGF ailesinin içinde VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E ve plasental büyüme faktörü yer almaktadır. Bunlardan en önemli izoform olan VEGF A nın ise 121, 165, 189, 206 aminoasitlik 4 formu bulunur (70). VEGF 165, 4 izoform içersinde en çok bulunan, hem hücre içi hem hücre dışı matrikse bağlanma özelliği olan ve en önemlisi anjiogeneziste ana rolü oynayan izoformdur (72,73). VEGF etkilerini hücre membranına bağlı 2 reseptör aracılığıyla yürütür. Bunlardan VEGF 2, VEGF in anjiogenik, mitojenik ve damar geçirgenliğini artırıcı etkilerinden sorumlu iken, VEGF 1 ise VEGF in diğer reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve düzenleyici rol üstlenir.

VEGF sekresyonunu tetikleyen faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte lokalize hipoksi, FGF, inflamatuvar sitokinler, kronik enflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. VEGF endojen hücreleri için potent bir mitojenik ajandır. Salınımına bağlı vazodilatasyon ve permeabilite artışı anjiogenezisi uyaran ilk basamaktır. VEGF koryokapillarisdeki endotel reseptörüne bağlanır ve endotel hücre proliferasyonu ve kemotaktik göçünü uyarak, lümen oluşmasını aktive eder. Komşu kapiller ile füzyon gerçekleşir ve yeni damarlarda dolaşım başlar. KNV, koryokapillaristen köken alıp, Bruch membranındaki çatlaklardan RPE altına ve oradan da subretinal mesafeye ilerleyen

fibrovasküler dokudan oluşmaktadır. Temel olarak üç tip KNV mevcuttur; Tip 1-RPE altı, tip 2-subretinal ve tip 3-mikst tiptir. VEGF vücutta pek çok patolojik neovaskülarizasyon sürecinde de görev alır. Çeşitli insan solid tümörlerinde ekspresyonu bildirilmiştir (74). Patolojik oküler neovaskülarizasyonda anahtar rol oynamaktadır (8,70,74,75). Maymun gözlerine intravitreal VEGF verildiğinde iris ve retinada neovaskülarizasyon gelişmektedir (76). Vitreus VEGF düzeyi proliferatif diabetik retinopati ve iskemik santral retinal ven oklüzyonunda yükselmektedir (77). İskemik retinal hastalıklarda retina pigment epitelinden VEGF salınımı artmaktadır (78,79). KNV örneklerindeki RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (80,81).

## **YBMD nin Klinik Özellikleri**

### **Drusen**

YBMD nin en sık ve en erken bulgusu olup RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajen tabakası arasında biriken, küçük sarı-beyaz renkte, kollajen ve RPE hücre artıklarını içeren ekstrasellüler eosinofilik materyallerdir (82,83). Drusen genellikle üzerindeki fotoreseptörleri etkilemediği için görsel semptomlara neden olmaz.

### **Drusen özellikleri**

**a) Drusen tipi:** Genel olarak sert ve yumuşak drusen olmak üzere 2 tipe ayrılır. Sert drusen, iyi sınırlı, sarı-beyaz birikimlerdir. Yumuşak drusen ise sınırları keskin olmayan, birleşmeye eğilimli, yoğunluğu merkezine göre kenarlarda daha az olan yaşa bağlı değişikliklerdir (84).

**b) Drusen boyutu:** Çapı 63 µm den az olanlar küçük drusenlerdir ve genellikle sert drusen olarak düşünülür. Çapı 125 µm den fazla olanlar büyük drusenlerdir ve genellikle yumuşak drusen olarak düşünülür. Çapı 63-125 µm arasında olanlar sert veya yumuşak olabilir (84).

**c) Drusen floresansı:** Sert drusenin floresan anjiyografide hiperfloresansı erken ve parlaktır, pencere defekti olarak görünürler. Yumuşak drusenler, FFA da erken dönemde hiperfloresans, geç dönemde ise solabilir veya boyanın devam etmesi olarak görülebilir. Hiperfloresan drusen, düşük yağ içerikli-hidrofilik yapıya sahip olup, daha sonraları ortaya

çıkan KNV ye yatkınlık sağladığı öne sürülmektedir. Hipofloresan drusen ise yüksek yağ içerikli-hidrofobik yapıya sahip olup, geniş ve birlikte halde bulunduğu zaman daha sonraları RPE dekolmanına predispozisyon sağlamaktadır (85).

### **Klinikopatolojik sınıflama**

**1- Sert drusen:** Tüm yaş gruplarında en sık görülen drusen tipidir. Bruch membranının iç yüzeyinde periodic acit-schiff (PAS) pozitif hyalin materyal ve RPE deki lipid birikimlerinden oluşur (86).

**2- Sert drusen kümeleri (yalancı yumuşak drusen ):** Küçük sert drusen birikimlerinin bir araya gelmesi ile oluşan, klinik olarak yumuşak drusen olarak görülen tiptir. FFA da sert drusen topluluğu olduğu görülür. Sert drusenin varlığı ve sayısı YBMD de progresyon açısından risk faktörü değildir (86).

**3- Yumuşak drusen:** Patogeneze göre 3 e ayrılırlar.

**a) Granüler yumuşak drusen:** Amorf yapıdaki bazal lineer birikimlerin lokalize dekolmanıdır. Genellikle atrofi alanlarında yerleşir ve regresyonun erken dönemlerinde görülür (86).

**b) Drusenoid PED:** Bruch membranında lipid yapıda birikimlerin hidrofobik bariyer oluşturarak seröz sıvı toplanmasına neden olmasıyla oluşur.

**c) Membranöz drusen:** Veziküler ve granüler yapıda lipidden zengin materyalin Bruch membranında toplanmasıyla oluşur. RPE nin yaygın disfonksiyonu sonucu meydana gelir. FFA da zayıf ve geç hiperfloresans verir. KNV oluşması için yüksek risklidir (86).

**4- Retiküler drusen:** En çok üst temporal ark boyunca görülen, sarı-beyaz, sınırları belli olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen değildirler. Koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. KNV gelişme potansiyeli oldukça yüksek lezyonlardır (86).

**5- Gerileyen drusen:** Drusenin gerilemesi ile oluşan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile birlikte olabilen ve ayrıca RPE incilmesi veya atrofisinde görülebildiği lezyonlardır. FFA da hiperfloresans verirler (12).

## **YBMD Kategorileri**

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) grubu tarafından YBMD progresyon açısından düşük, orta ve yüksek riskli kategorilere ayrılmıştır (49).

### **1- Erken YBMD**

**a) Düşük riskli kuru tip YBMD:** Küçük, sert drusen ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ) ile minimal ya da hiç pigment değişikliği olmaması ve normal santral görme keskinliği ile karakterizedir. Bu hastaların % 10 u 5 yılda riskli gruba, % 1.3 ü geç YBMD ye progresyon gösterir.

**b) Orta riskli kuru tip YBMD:** Bir ya da her iki gözde yaygın orta büyüklükte (63-125  $\mu\text{m}$ ) veya daha geniş ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ) drusen vardır. 5 yılda geç YBMD ye ilerleme ihtimali yaklaşık % 18 dir.

**c) Yüksek riskli kuru tip YBMD:** Gözlerden birinde neovasküler değişiklikler olsun ya da olmasın yumuşak drusen, konfluent drusen veya pigment epitel değişikliği ile karakterizedir. Bu gözlerde 5 yıl sonra % 10 oranında neovasküler değişiklikler olabileceği gösterilmiştir (49).

### **2- Geç YBMD:**

**a) Coğrafik atrofi**

**b) Yaş tip YBMD**

## **YBMD nin Klinik Tipleri**

### **Kuru Tip YBMD**

Drusenler, RPE atrofisi veya RPE dejenerasyonu, fokal hiperpigmentasyon ve RPE nin coğrafik atrofisi ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD nin % 90 ını oluşturmaya karşın, görme kaybının % 15 sinden sorumludur (87).

## **RPE Atrofisi veya Dejenerasyonu**

RPE atrofisi veya dejenerasyonu, nörosensoryal retinanın incilmesi ve yer yer RPE de hipopigmentasyon ile karakterizedir. FFA da retiküler veya punktat karakterde blokaj ile birlikte RPE dejenerasyonuna bağlı diffüz hiperfloresans görülebilir (88).

## **Fokal Hiperpigmentasyon**

Subretinal bölgede veya dış retina tabakasında fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde olabilir. FFA da fokal hiperpigmentasyonun olduğu bölgeler koroidal hiperfloresansı bloke ettiğinden hipofloresans olarak izlenmektedir (88).

## **RPE nin Coğrafik Atrofisi**

Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroidal damarların görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da RPE nin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de mevcuttur. Atrofi genellikle fovea çevresinde mikoretiküler hiperpigmentasyon bandında başlar ve atnalı şeklinde ilerler. YBMD nin % 12-21 inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir (89). Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içersinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir (90,91). Bilateral olması durumunda koroidal neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda % 11 olarak bulunmuştur (92).

## **Yaş Tip YBMD**

YBMD nin % 10 luk bir kısmını oluşturmasına rağmen, ileri görme kayıplarının % 80-90 ından sorumludur (37,93). Hastalar metamorfopsi, santral veya parasantral skotom, ani ve ilerleyici görme azalmasından şikayetçi olurlar. Yaş tip YBMD de KNV için en spesifik bulgu metamorfopsidir. Dikkat edilmediği takdirde gözden kaçabilecek olan bu semptom Amsler grid testi ile kolayca tespit edilebilir.



Yaş tip YBMD, koroidal neovaskülarizasyon, subretinal sıvı, maküla ödemi, retinal, subretinal ya da RPE altı kanama, retinal ya da subretinal lipid eksudaları, RPE dekolmanı, RPE yırtığı, subretinal ya da retinal diskiform skar oluşumu ile karakterizedir (94). Ayrıca, kuru tip YBMD bulguları olan drusen, RPE atrofisi ya da fokal RPE değişiklikleri de görülebilir.

## 1. PED

PED, RPE düzeyinde keskin sınırlı, kubbe şeklinde elevasyondur. RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz mayi ya da drusen birikimiyle oluşur. PED, altta yatan bir koroid neovaskülarizasyonun habercisi olabilir. PED, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir (95).

**a) Fibrovasküler PED:** Gizli tip KNV nin bir alt grubudur. Floresein anjiyografide yavaş ve lekeli bir dolum paterni gösterir. Tüm evrelerde fibröz dokuya ait floresan blokajı görülür.

**b) Seröz PED:** Hiperfloresans, FFA nın erken dönemlerinden itibaren giderek artar, keskin sınırlıdır.

**c) Hemorajik PED:** FFA nın tüm evrelerinde hemoraji floresansı bloke eder.

**d) Drusenoid PED:** FFA nın hiçbir evresinde değişme göstermeyen, sınırları girintili-çıkıntılı hafif bir floresans görülür.

## 2. RPE yırtığı

KNV si olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da lazer fotokoagülasyon uygulanmasından sonra gelişebilir. Seröz PED % 10 sıklıkla gözlenebilir. Yırtık, RPE nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluşuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir. FFA da, RPE nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür. Bu parlak alanın kenarında RPE nin kıvrılarak kendi üzerine katlandığı alan hipofloresandır (96).

### 3. KNV

Yaş tip YBMD nin en tipik ve önemli lezyonudur. KNV, FFA bulgularına göre klasik ve gizli olmak üzere iki gruba ayrılır (97).

**A) Klasik KNV:** FFA da neovasküler membranın koroidal fazda hiperfloresans göstermeye başladığı görülür. Klasik membranın sınırları belirgindir, yeni damar ağının endotel bağlantıları gevşek olduğundan FFA ilerledikçe sızıntı artar ve lezyon sınırları belirsizleşir.

Klasik KNV foveal avasküler zon (FAZ) merkezi ile olan ilişkisine bağlı olarak 3 e ayrılır (98).

**a) Subfoveal KNV:** FAZ merkezini tutanlar

**b) Jukstafoveal KNV:** FAZ merkezine 200 µ dan daha yakın olup merkezi tutmamış olanlar

**c) Ekstrafoveal KNV:** FAZ merkezine 200 µ dan uzak olanlar

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre ise saf klasik, baskın klasik ve minimal klasik lezyon olarak 3 e ayrılabilir.

**Saf Klasik KNV:** Klasik KNV alanının lezyonun tamamını kaplaması

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

**Minimal Klasik KNV:** Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının % 50 sinden daha azını kaplaması

**B) Gizli/okkült KNV:** FFA da kaynağı belli olmayan geç hiperfloresans ve/veya fibrovasküler PED olarak tanımlanmıştır.

**Kaynağı belirsiz geç hiperfloresans:** FFA nın başlarında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz benekli hiperfloresans ve boyanın sensoryal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterize lezyonlardır.

**Fibrovasküler PED:** RPE dekolmanı içinde tartışılmıştır.

#### **4. Diskiform skar**

YBMD nin doğal seyri diskiform skar ile sonlanır. Koroid neovaskülarizasyonuna eşlik eden fibröz doku, koroid neovaskülarizasyonu ile birlikte klinik olarak görünür hale geçtiğinde diskiform skar olarak tanımlanır (99). Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji veya lipid bulunabilir. Hemen her zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilir. Lezyondaki aktif koroid neovaskülarizasyonu komponenti veya eşlik eden RPE atrofisine bağlı olarak klinik ve anjiyografik görüntüler farklılık gösterir. Diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur (100,101).

#### **Kuru Tip YBMD Tedavisi**

Kuru tip YBMD nin etkin bir tedavisi yoktur. Son zamanlarda hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ve yaş tipe dönüşünü azaltmak için antioksidan vitaminler ve bazı mineraller gündeme gelmiştir (102).

YBMD nin patogeneğinde özellikle oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmekte ve bundan dolayı erken evredeki YBMD olgularının ileri evreye progresyonunu durdurmada antioksidanların etkili olabileceği öne sürülmüştür. Antioksidanların fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonu nedeniyle ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak fotoreseptör ve RPE hasarına yol açan oksidasyon ürünlerinin bu hücrelerde birikimini engelleyebileceği düşünülmüştür. AREDS, YBMD de yüksek doz antioksidan vitaminlerin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten) ve minerallerin (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) alımını önermektedir (103). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri YBMD ye progresyonu % 25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini % 19 azalttığını bildirmektedir (104).

## **Yaş Tip YBMD Tedavisi**

YBMD nin yıkıcı etkileri özellikle hastalığın bu formunda görüldüğü için tedaviye yönelik çalışmalarda bu form üzerinde yoğunlaşmıştır.

## **Lazer Fotokoagulasyon (LFK)**

Ekstrafoveal veya jukstafoveal sadece sınırları belirgin KNV de membranlar üzerine uygulanabilir. Subfoveal KNV de de etkinliğini gösteren çalışmalar olsa da, geri dönüşümsüz fotoreseptör ve RPE hasarına yol açarak ani ve merkezi görme kaybına neden olabildiği için tercih edilmemektedir (105,106). Lazer, termal enerjiyle KNV ablasyonuna dayanır. Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagulasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Lazer ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonuçlanır. Lazer sırasında retinada yaklaşık 40-60 °C ısı artışı olur ve nörosensoriyel retina hasarlanır ve yok olur. Lazer sırasında lezyonun sınırları 0,2-0,5 sn süreli, 200 µ luk 200-500 mw gücünde spot kullanılarak belirlenmeli, takiben 200-500 µ ardışık yanıklarla lezyon tamamen beyazlatılarak kapatılmalıdır. Tedavi sonrasında ilk FFA 3 hafta sonra çekilmelidir. Etkili bir tedavi yöntemi değildir. Günümüzde zorunlu kalmadıkça kullanılmamaktadır (107).

## **Radyoterapi**

Esasen onkolojide kullanılan bir tedavi yöntemi olmakla beraber neoplastik olmayan hastaların tedavisinde de kullanım alanı bulmaktadır. Çoğalmakta olan hücrelere zarar verdiği bilinen radyoterapinin uygun dozda RPE hasarı yapmadığı, bölünen hücreler üzerinde DNA yapısını bozan etkisinin devam ettiği saptanmıştır (108,109). Ancak radyasyon tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilemediği hatta bazı gruplarda daha kötü sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür (110).

## **Transpupiller Termoterapi (TTT)**

Tıpkı radyoterapi gibi öncelikle tümör tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir. TTT de biomikroskopa monte edilmiş 810 nm bir diod lazer ile RPE ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10 °C kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal absorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir. İlk kullanıldığı dönemde faydaları gösterilen, fiyat ve teknik olarak uygulanabilirliği yüksek olan bu tedavi yöntemi FDT nin popülerliğinin artması ile gündemden uzaklaşmıştır (111).

## **Submaküler Cerrahi**

Teorik olarak submaküler cerrahide, foveadaki retinal fotoreseptörler korunarak alttaki KNV uzaklaştırılması planlanmıştır. Submaküler membranektomi 1988 yılında De Juan ve Machemer tarafından uygulanmış ancak 180 derece retinotomi uygulayarak ulaşılan KNV de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir (112). 1993 yılında başlatılan Submaküler Surgery Trials (SST) çalışmasında termal lazer ile karşılaştırıldığında submaküler cerrahinin herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (113). Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur.

## **Maküler Translokasyon Cerrahisi**

Maküla translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktır. Pars plana vitrektomi ile arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır, retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360 derece periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkarılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal lazer ile tahrip edilebilir. Disloke edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilerek 360 derece periferik endolazer uygulanmakta ve silikon yağı tamponadı ile yerine tutunması

sağlanmaktadır (114). Sınırlı maküler translokasyonunda ise retina dekole edilerek sklera üst veya alt temporal kadranda katlama teknikleri ile kısaltılmaktadır.

### **Triamsinolon Asetonit**

Sentetik bir steroid olup antiinflamatuvar ve anjiostatik etkiye sahiptir. Sadece inflamasyonu azaltmakla kalmaz, RPE migrasyonunu ve proliferasyonunu da azaltır. Ayrıca vasküler endotel hücre ekstrasellüler matriksinin yapımını da etkiler (115). Yaş tip YBMD hastalarında özellikle FDT ile kombine kullanımında faydaları gösterilmiştir (116,117). YBMD ile ilişkili olan ve FDT tarafından indüklenen inflamatuvar reaksiyonu ve anjiogenezi inhibe etmektedir. İntravitreal triamcinolone (İVTA) sonrası komplikasyonlar göz içi basınç yüksekliği, katarakt, endoftalmi, regmatojen retina dekolmanıdır (117).

### **Anekortav Asetat**

Anekortav asetat anjiostatik etkili sentetik bir kortikosteroid olup posterior jukstaskleral subtenon enjeksiyon şeklinde uygulanır. Glukokortikoid aktiviteye sahip değildir. Anjiostatik mekanizması, damar büyümesi sırasında endotel hücre migrasyonu için gerekli olan ekstrasellüler proteazların inhibisyonuna dayanır. Bu mekanizma, anjiogenik uyarının başlamasından bağımsız olduğu için diğer antianjiogenik ilaçların mekanizmasından bağımsızdır (118). Anekortav asetatin etkisini ve güvenilirliğini araştırmak için baskın klasik KNV li olgulara üç ayrı dozda (30 mg, 15 mg ve 3 mg) uygulanmış ve kontrol grubu ile bir yıllık takip sonuçları karşılaştırılmıştır. 12. ayın sonunda gerek ortalama görme düzeyindeki değişiklik, gerekse görmenin stabilitesi ve şiddetli görme kaybının önlenmesi açısından 15 mg anekortav asetatin kontrol grubuna göre üstünlüğü gözlenmiştir (119,120). Faz III çalışmasında ise, klasik tip KNV li YBMD olgularında 15 mg anekortav asetat uygulaması ile FDT arasındaki fark araştırılmıştır. Bu çalışmanın bir yıllık takibinin sonucunda FDT uygulanan olgular ile anekortav asetat uygulanmış olgular arasında görme düzeyinin korunması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (120,121).

## **FDT**

FDT de kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT de sentetik fotosensitizan ajan olarak kullanılmaktadır. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonu ve 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı lazer ışını uygulanması şeklindedir. Verteporfin % 5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m<sup>2</sup> dozunda verteporfin enjekte edilmektedir. Verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımıyla dakikada 3 ml yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Lazer uygulaması, enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır. Enjeksiyonu takiben, verteporfin plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Lazer ışını, kısa ömürlü siglet oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanan bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien-siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vazoaaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon gelişmektedir. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, % 0.01 den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü % 20 oranında uzamaktadır.

Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir (122).

FDT tek başına uygulandığında yaş tip YBMD de görme kaybı hızını yavaşlatmakta veya durdurabilmektedir. Bu tedavinin sonrasında nadiren görme artışı olur. Oysa FDT ve antianjiyojenik enjeksiyonu ile yapılan kombinasyon tedavilerinde daha az uygulama sayısı ile görme kaybı hızının yavaşlatılabildiği veya durdurulabildiği, hatta FDT monoterapisi ile karşılaştırıldığında görme artışı oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında tedavi seçeceği olabileceği önerilmiştir (120).

## **Anti-VEGF tedavi**

Retinada RPE, ganglion, müller ve glial hücreler ile perisitlerden sentezlenen VEGF endotel hücrelerinde gen ekspresyonunu düzenleyerek onları apoptozise karşı koruyup yaşlanmalarını önleyen en önemli faktördür. IL-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VEGF ve bFGF

ekspresyonunu arttırır. VEGF salınımıyla ayrıca plazma proteinleri, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri salınmakta ve intertisyel basınç artarak neovaskülarizasyon için uygun bir ortam oluşmaktadır. Normal koroidal damarların gelişimi için gerekli olan VEGF yokluğunda mikroftalmi görme kaybı geliştiği bildirilmiştir (123,124,125).

VEGF A nın isoformu olan VEGF 165 in, kan-beyin bariyerinin bozulmasında ve patolojik intraoküler neovaskülarizasyonda temel bir rol oynadığının gösterilmesi, KNV li hastaların vitreuslarındaki yüksek kontrasyonlarda VEGF saptanması, VEGF 121 ve VEGF 165 isoformlarının cerrahi olarak çıkarılan KNV dokularında gösterilmesi araştırmaları VEGF inhibisyonuna yönelmiştir (126). VEGF inhibisyonu:

- 1- VEGF üreten hücrede yapımın engellenmesi (Küçük engelleyici RNA: siRNA, Cand5)
- 2- Hücre dışı VEGF blokajı (Pegaptanib sodyum, Ranibizumab, Bevacizumab, VEGF Trap)
- 3- Endotel hücresindeki VEGF reseptörü inhibisyonu (Tirozin kinaz inhibisyonu: Valatanib) şeklinde olabilir.

### **Pegaptanib Sodyum (Macugen®)**

Pegaptanib sodyum molekül ağırlığı 50 kD olup polietilen glikol (PEG) molekülüne bağlı bir ribonükleik asit aptameridir. Antikor değil ama antikor etkisi gösterir. İmmünojenik değildir. Yapısına katılan PEG vitreus içindeki yarılanma ömrünün uzamasını sağlar. YBMD tedavisinde kullanılan ilk VEGF A inhibitörü olup selektif olarak VEGF 165 e bağlanabilme özelliği göstererek patolojik anjiogenezi engeller (127). Subfoveal KNV li 1208 YBMD hastasını içeren iki eş zamanlı, randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli VISION çalışmasında, olgulara üç değişik dozda (0.3 mg, 1 mg veya 3 mg) ve 6 hafta arayla 48 hafta boyunca intravitreal pegaptanib sodyum uygulamaları yapılmış ve plasebo kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki seçilmiş baskın klasik lezyonlara enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce FDT uygulanmıştır. 54 haftalık takip sonunda pegaptanib tedavisi uygulanan tüm gruplarda 3 sıradan daha az kayıp kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve 0.3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüştür. 3 mg pegaptanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan daha az görme kaybının sırasıyla % 70 ve % 55 olduğu görülmüştür. 54. haftadan sonra 0.3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegaptanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegaptanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0.3 mg



pegaptanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az görüldüğü saptanmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg pegaptanib ile tedavi edilen gözlerin % 59 unda görme sabit iken, kontrol grubunda bu oran % 45 olarak bulunmuştur (128,129). Pegaptanib sodyumun güvenli bir ilaç olduğu, göz ağrısı, keratit gibi sık görülen yan etkilerin enjeksiyon prosedürüne bağlı olduğu ve endoftalmi, retina dekolmanı gibi ciddi yan etkilerinde çok nadir izlendiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak FDA yaş tip YBMD endikasyonunda kullanım için Aralık 2004 te onay almıştır. Son yıllarda yayınlanan birçok çalışmada YBMD tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (130,131,132,133).

### **Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®)**

Bevacizumab 150 kD molekül ağırlığında rekombinant monoklonal antikor teknolojisi ile üretilmiş monoklonal antikordur. Aynı özelliklere sahip ranibizumabın da öncü molekülüdür. Etki olarak ranibizumaba benzer şekilde VEGF A nın tüm izoformlarını inhibe eder, farkı ise afinitesinin daha düşük olması, molekülün daha büyük (glikolizedir ve Fc fragmanına sahiptir, Fab kısmında da 6 aminoasit değişikliği) ve yarılanma ömrünün de daha uzun olmasıdır (134,135). Metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmak üzere 2004 yılında FDA onayı almış ilk antianjiogenik ilaçtır. Tümör dokusunda oksijenizasyon ve besin yokluğuna yol açarak ve anormal damarlanma üzerinde geçici bir düzelme sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Benzer şekilde VEGF A yı inhibe etmesi nedeni ile neovasküler YBMD ve diğer neovaskülarizasyon ve ödemle giden oküler hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmüştür. Sistemik uygulamaları sırasında en sık hipertansiyon olmak üzere tromboembolik olaylar, hemoraji, proteinüri, yara iyileşmesinin gecikmesi ve gastrointestinal perforasyon gibi ciddi yan etkileri gözlenmiştir (134). Molekül ağırlığının 150 kD olması ve retinadan 50 kD dan büyük moleküllerin geçemeyeceği düşüncesiyle sistemik kullanımı düşünülerek 2004 yılında SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışması başlatılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre 24 hafta sonunda sistemik bevacizumabın hem EİDGK (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği), hem de FFA ve OCT (Optik Koherens Tomografi) bulgularında iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda sistemik kullanım sonucu tek görülen yan etki antihipertansif ile kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon

olarak bildirilmiştir (136). Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hem de sistemik yan etkiler konusundaki çekinceleri ortadan kaldıracaklığı konusunda araştırmacıları ümitlendirmiş ve yaş tip YBMD de bevacizumabın intravitreal kullanımı endikasyon dışı olarak 2005 li yıllarda başlamıştır. İlk kez 2005 yılında 1 mg dozun güvenli olabileceği düşünülerek, daha önceki tedavilere yanıtız ve progresyon gösteren neovasküler YBMD li bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmış ve sonrasında klinik düzelme bildirilmiştir (161).

Bevacizumab ve ranibizumab Genentech firması tarafından üretilmektedir. Ancak sadece ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş olup, bevacizumabın intravitreal uygulanması ile ilgili firma destekli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bevacizumab ile ilgili elde edilen verilerin büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Ranibizumabın KNV tedavisinde sağladığı başarılar bevacizumabın klinik kullanımı için cesaretlendirici olmuştur. Faz II/III çalışmalarda bildirilen yaş tip YBMD nin bevacizumab tedavisi ile gerçekleşen görme keskinliğindeki artış oranını ranibizumab tedavisi ile ilgili Faz I çalışma sonuçlarıyla karşılaştırmak mümkündür.

Çoğunluğu retrospektif olan birçok klinik çalışma intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yaş tip YBMD de etkili olduğunu göstermektedir. Spaide ve ark., Avery ve ark., Emerson ve ark. yaptıkları çalışmalarda bevacizumabın YBMD tedavisinde etkin olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir (138, 139, 140). Dhalla ve ark. ile Augustin ve ark. YBMD tedavisinde bevacizumabın FDT ve intravitreal steroid enjeksiyonu ile kombinasyonlarını çalışmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (141,142).

Mordenti ve ark. ranibizumabın tüm retina tabakalarından geçtiğini, bevacizumab molekülünün ise retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak yapılan klinik çalışmaların tümünde bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye ulaştığını düşündürmektedir.

Intravitreal bevacizumab sonrası intraoküler inflamasyonda artış, RPE rüptürü, retina damar kalibrasyonlarında azalma, maküler ve koroidal iskemide artış ile akut görme kaybı gibi oküler yan etkiler yanında nadir de olsa hipertansiyon, geçici iskemik atak, derin ven trombozu gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir (143).

Ülkemizde bevacizumabın intravitreal kullanımına, Sağlık Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç kullanımı adı altında Haziran 2007 tarihinden beri izin verilmektedir.

## **Ranibizumab (Lucentis ®)**

Ranibizumab, bevacizumabın antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılmasıyla elde edilmiş daha küçük molekül ağırlıklı bir antikör fragmanıdır. Bu sayede teorik olarak 50 kD dan daha büyük moleküllere geçirgen olmayan retinaya penetrasyonun artırılması amaçlanmıştır. Molekül ağırlığı 48 kD dur. Ranibizumab VEGF A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen rekombinant, humanize edilmiş bir antikördür. Yarılanma ömrü 2-4 gün olup VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre yaklaşık 5-10 kat daha yüksektir (144).

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için birçok randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. 2006 yılında yayınlanan MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında minimal klasik ve gizli tip KNV'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0.3 mg ve 0.5 mg'lık dozları ile sham enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla % 92, % 90 ve % 52.9 bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0.3 mg ve 0.5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrol grubunda sırası ile % 26, % 33 ve % 3.8 olarak saptanmıştır (145). MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, ranibizumab grubunda lezyon boyutunda azalma izlenirken kontrol grubunda lezyon boyutu artmaya devam etmiştir. Görme prognozu için en önemli belirleyicilerin ise başlangıç görme keskinliği, KNV büyüklüğü ve KNV tipi olduğu saptanmıştır. İki yılın sonunda hastaların % 1 inde endoftalmi, % 1.5 inde üveit, % 0.4 ünde retinal yırtık ve % 0.2 sinde enjeksiyona bağlı lens hasarı görülmüştür (145).

Diğer faz III çalışması olan ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında ise baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0.3 mg veya 0.5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları FDT monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda 3 sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile % 94, % 96 ve % 64 olarak saptanmıştır. 3 sıra ve üzeri görme artışı ise 0.3 mg ve 0.5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla % 35.7, % 40.3 ve % 5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT

monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (146). Ranibizumab ile tedavi edilen hastaların % 1.4 ünde endoftalmi, % 0.7 sinde regmatojen retina dekolmanı, % 0.7 sinde üveit görülmüştür. Sistemik yan etkiler açısından her iki ranibizumab dozu arasında farklılık görülmemiştir. Tromboembolik olay görülme sıklığı, 0.3 mg ranibizumab grubunda % 4.4 iken 0.5 mg ranibizumab grubunda % 5, FDT grubunda ise % 4.2 olarak saptanmıştır. Fatal olmayan serebrovasküler olaylar 0.3 mg, 0.5 mg ranibizumab ve FDT gruplarında sırasıyla % 2.2, % 0, % 1.4 olarak görülmüştür (146).

Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bire indirilmiştir. Birinci yıl sonunda 0.3 mg, 0.5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla % 83, % 90.2 ve % 49.2 olarak bildirilmiştir. Standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir (147).

Baskın klasik KNV li olguların dahil edildiği FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) çalışmasında, FDT monoterapisi ile FDT-ranibizumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve bir yıl sonunda monoterapiye oranla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (148). Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastaların verileri, ANCHOR çalışmasında ranibizumab monoterapisi alanlarla kıyaslandığında ise belirgin fark olmadığı görülmüştür (148).

PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) çalışması da PIER çalışması gibi intravitreal ranibizumab sıklığının azaltılmasına yönelik prospektif, tek merkezli ve kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. PRONTO çalışmasında gizli, baskın klasik ve minimal klasik lezyonu olan 40 göze ilk üç ay ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. Bu tedavi ile 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp % 95 olduğu saptanmıştır (149).

Ranibizumab ile yapılan prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalarda enjeksiyon ile ilgili olarak intraoküler inflamasyon ve % 1 den az endoftalmi gibi oküler yan etkiler

bildirilmesine karşın sistemik hipertansiyon, myokard enfarktüsü, serebrovasküler olay gibi ciddi tromboembolik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır (145,146).

Intravitreal ranibizumab, YBMD dışında diabetik retinopatiye bağlı maküla ödeminde (150,151), anjioid streakse bağlı neovasküler membranda (152,153), santral retinal ven oklüzyonuna bağlı maküla ödeminde (154,155), retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde (156), retinitis pigmentosaya bağlı oluşan maküla ödeminde (157), patolojik miyopiye bağlı koroid neovaskülarizasyonunda (158,159), neovasküler glokomda (160) ve retinal anjiomatöz proliferasyonda (161,162) kullanılmış olup olumlu sonuçlar alınmıştır.

### **Küçük Engelleyici RNA (siRNA)**

Küçük engelleyici RNA lar uzun DNA lardan ribonükleaz 3 yardımıyla oluşturulan 21 ve 22 nükleotidli çift sarmallı oluşumlardır. Bunlar aptamerden yalnızca yapılarında çift sarmal zincir bulundurmalarıyla değil, aynı zamanda VEGF sentezini VEGF için özel olan RNA yı bloke ederek yok etmesiyle de ayrılırlar. VEGF üretimini baskılamak için intravitreal olarak üç ayrı dozda verilen siRNA nın, hayvan çalışmalarında KNV yi engellemesi üzerine klinik çalışmalara geçilmiştir. İntrasellüler VEGF A üretimini önlemeye yönelik Cand5 (Bevasiranib) ile ilgili ilk çalışmalar Reich ve ark. ile Tolentino ve ark. tarafından yapılmıştır (163,164). 2006 da yayınlanan randomize, çift kör, çok merkezli CARE çalışmasında beklenen sonuçlar çıkmamasına rağmen, gerek bevasiranib gerekse de yeni bir molekül olan VEGFR üretimini önlemeye yönelik siRNA-027 ile çalışmalar sürdürülmektedir (163,164,165).

### **VEGF Trap**

VEGF Trap, VEGF reseptör 1 ve 2 nin antijen bağlayan kısımlarıyla Ig G nin Fc parçalarının birleştirilmesiyle oluşturulan bir füzyon proteindir. Bu füzyon proteinin reseptör kısmı bütün VEGF A izoformlarının yanında VEGF B, VEGF C, VEGF D ve plasental büyüme faktörü 1 ve 2 ye bağlanabilme özelliğine sahiptir. Böylece VEGF Trap, ranibizumabdan farklı olarak sadece VEGF A nın tüm izoformlarını bloke etmekle kalmayıp, proanjiyojenik özelliğe sahip diğer VEGF ailesi üzerinden de etkisini göstermektedir. Bu

füzyon molekülünün Fc parçası ise molekülün yarı ömrünü uzatmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda ciddi sistemik yan etkiler görülmesi nedeniyle sistemik kullanımdan çok lokal olarak intravitreal uygulanımına yönelik çalışmalara geçilmiştir (165,166).

### **Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri**

Tüm VEGF reseptör alt tiplerini, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini ve c-Kit reseptörlerini inhibe edebilen tirozin kinaz inhibitörleri, TP-kompetatif inhibisyon yapabilen küçük, organik moleküller olup, VEGF reseptörlerinin hücre içine uzanan kinaz parçalarına bağlanarak anjiogenez ve lenfanjiogenezi bloke eder. Daha küçük molekül ağırlıklı ajanların geliştirilmesiyle, hücre içi ve hücreler arası dağılımları arttırılmaya ve intravitreal yarı ömürleri uzatılmaya çalışılmaktadır. Özellikle Valatanib ve AG-013958 isimli ajanlar ile deneysel hayvan çalışmaları planlanarak etkilerinin belirlenmesinin ardından faz I klinik çalışmalarına geçilmiştir (167).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza 50 yaş ve üzeri yaş tip YBMD si olan ve görme keskinliğini etkileyebilecek başka bir göz hastalığı bulunmayan, aydınlatılmış onam formunu anlayıp-imzalayan hastalar alınmıştır. Tedavi öncesi hastalardan detaylı anemnez alınmıştır. Hastalar hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı açısından sorgulanmıştır. Oküler anamnezde katarakt cerrahisi, üveit ve glokom açısından irdelenmiştir. Hastaların ilk başvurusunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopi ve oftalmoskopiye içeren rutin oftalmolojik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra hastaların EİDGK ve FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verilmiştir. Ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi sonrası kontrollerde EİDGK ve lezyon tipi araştırılmıştır. Olguların tedavi öncesi ve sonrası muayenelerinde Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK istatistiksel değerlendirme için logMAR eşdeğerine çevrilmiştir. Hastaların tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve daha sonra ayda bir olmak üzere rutin göz muayeneleri gerçekleştirilerek tedaviye cevapları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve FFA (Canon 60 i, Japan) çekimleri yapılmıştır. Daha sonra FFA çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Olgular FFA bulgularına göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli KNV şeklinde gruplandırılmıştır. GİB ölçümleri Nonkontakt tonometre (Canon TX-F, Japan) ile gerçekleştirilmiştir.

Daha önce göz içi cerrahi girişim geçirmiş olan, FDT veya intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış olan, glokomu olan, kronik böbrek yetmezliği olan, kanama diyatezi bulunan, şiddetli kalp hastalığı, anstabil anjina, akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüs öyküsü olan olgular çalışma kapsamı dışında tutulmuşlardır.

Ranibizumab ameliyathanede her enjektörde 0.05 ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Proparokain hidroklorür (Alcaine % 0.5, Alcon) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra % 10 luk povidon-iyodin ile göz çevresi cilt temizliği yapılmıştır. Steril örtü örtülerek blefarosta

yerleştirilmiştir. Daha sonra % 5 lik povidon-iyodin ile kirpikler ve konjonktiva yıkanmıştır. Enjeksiyonlar psödo fakik gözlere limbustan 3 mm, fakik gözlere limbustan 4 mm uzaklıktan alt temporal kadrandan yapılmıştır. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklenmiştir.

Hastalardan enjeksiyon sonrası bir hafta moksifloksasini (Vigamox % 0.5, Alcon) günde 4 kez bir damla kullanmaları istenmiştir. Ayrıca ağrı ya da görme azalması durumunda hemen kontrole gelmeleri istenmiştir.

Hastalar tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişime göre; 1 Snellen sırası veya daha fazla artan, görme keskinliği değişmeyen, 1 Snellen sırası veya daha fazla azalan şeklinde derecelendirilmiştir. Görme seviyesinin arttığı ya da korunduğu gözlerde görme stabilizasyonun sağlandığı, görme seviyesinin azaldığı gözlerde ise stabilizasyonun gerçekleşmediği şeklinde değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası FFA sonuçları sızıntı minimal (tedavi öncesi sızıntının < % 50), orta derecede (tedavi öncesi sızıntının > % 50) ve artmış sızıntı (tedavi öncesi ile aynı ya da daha fazla) olarak sınıflandırılmıştır. En az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, FFA da orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Görme stabilize olduğunda ve/veya herhangi bir eksüdasyon bulgusu görülmediğinde tedavi tekrarlanmamıştır. İkinci yılda lezyon stabilize olduğunda kontrollerin arası 2 aya çıkarılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 16.0 paket programına kaydedilmiştir. Ortalama, ortanca, yüzde ve standart sapma değerlerinin tablo ve grafiklerle gösterimleri yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis varyans analizi, Non-parametrik Freidman testi kullanılmıştır. 0.05 ten küçük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmamıza yaş tip YBMD li 60 hastanın 60 gözü dahil edilmiştir. Olgularımızın ortalama yaşı  $72.0 \pm 7.13$  (56-84) ve ortalama takip süresi  $16.81 \pm 7.34$  (12-30) ay idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Olgu sayısı
Cinsiyet (E/K)	28 (% 47) E, 32 (% 53) K
Lens durumu	48 (% 80) fakik
	12 (% 20) psödo fakik
Lateralite	31 (% 52) sağ, 29 (% 48) sol
Göz rengi	22 (% 37) açık, 38 (% 63) koyu
Hipertansiyon	23 (% 38) hasta
Alkol	5 (% 8) hasta
Diabet	17 (% 28) hasta
Sigara kullanımı	18 (% 30) hasta
Lezyon lokalizasyonu	41 (% 68) subfoveal
	19 (% 32) juxtafoveal
Membran tipi	32 (% 53) gizli tip
	20 (% 33) baskın klasik tip
	8 (% 13) minimal klasik tip

Çalışma kapsamındaki 60 gözün 32 (% 53) sinde gizli tip, 20 (% 33) sinde baskın klasik tip ve 8 (% 13) inde minimal klasik tip KNV saptanmıştır.

Olguların tedavi öncesi EİDGK ortalama logMAR değerleri  $0.67\pm0.29$ , tedavi sonrası 1. ayda  $0.61\pm0.27$ , 3. ayda  $0.61\pm0.27$ , 6. ayda  $0.61\pm0.30$ , 9. ayda  $0.59\pm0.29$ , 12. ayda  $0.59\pm0.30$  ve son kontrol muayenesinde  $0.59\pm0.30$  olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tedavi öncesi ortalama EİDGK değerleri tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son muayenedeki ortalama EİDGK değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında görme keskinliğinin arttığı saptanmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Non-parametrik Freidman testi,  $p = 0.002$ ). Görme keskinliğindeki en büyük artışın  $0.06$  logMAR ünit ile ilk ayda olduğu saptanmıştır.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK lerinin karşılaştırılması.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	$0.67\pm0.29$ logMAR (=20/94)	$p < 0.01$
1. ay	$0.61\pm0.27$ logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
3. ay	$0.61\pm0.27$ logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
6. ay	$0.61\pm0.30$ logMAR (=20/81)	$p < 0.01$
9. ay	$0.59\pm0.29$ logMAR (=20/80)	$p < 0.01$
12. ay	$0.59\pm0.30$ logMAR (=20/78)	$p < 0.01$
Son kontrol	$0.59\pm0.30$ logMAR (=20/77)	$p < 0.01$

Çalışmamızda gizli tip KNV si bulunan 32 gözün 12 sinde (% 37) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış sağlandığı, 13 ünde (% 41) görme keskinliğinin korunduğu ve 7 sinde (% 22) ise görme keskinliğinin en az bir Snellen sırası azaldığı saptanmıştır. Baskın klasik tip KNV si bulunan 20 gözün 10 unda (% 50) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 7 sinde (% 35) görme keskinliği aynı kalmış, 3 ünde (% 15) ise görme keskinliği en az bir Snellen sırası azalmıştır. Minimal klasik tip KNV li 8 gözün 4 ünde (% 50) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 4 ünde (% 50) görme keskinliği düzeyi aynı kalmıştır (Tablo 3). Gizli tip KNV li olguların % 78 inde,

baskın klasik tip KNV li olguların % 85 inde, minimal klasik tip KNV li olguların ise % 100 ünde görme stabilizasyonu sağlandığı yani görme seviyesinin arttığı ya da korunduğu saptanmıştır.

Tablo 3: Tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

Sonuç Görme Keskinliği	Gizli tip KNV liler (n = 32)	Baskın klasik tip KNV liler (n = 20)	Minimal klasik tip KNV liler (n = 8)
Görme keskinliği $\geq 1$ Snellen sırası artan	12 göz (% 37)	10 göz (% 50)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği değişmeyen	13 göz (% 41)	7 göz (% 35)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği $\geq 1$ Snellen sırası azalan	7 göz (% 22)	3 göz (% 15)	0 (% 0)

Olguların ortalama EİDGK değişimi incelendiğinde 1. ayda 55 gözde (% 92), 3. ayda 53 gözde (% 88), 6. ayda 53 gözde (% 88), 9. ayda 53 gözde (% 88), 12. ayda 53 gözde (% 88), son kontrolde 50 gözde (% 83) görmenin stabil kaldığı saptanmıştır. 1. ayda 5 gözde (% 8), 3. ayda 9 gözde (% 12), 6. ayda 7 gözde (% 12), 9. ayda 7 gözde (% 12), 12. ayda 7 gözde (% 12), son kontrolde 10 gözde (% 17) görme seviyesinin azaldığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Görmesi stabil olan ve olmayan gözlerin dağılımı.

Zaman	Görmesi stabil olan göz sayısı	Görmesi stabil olmayan göz sayısı
1. ay	55 (% 92)	5 (% 8)
3. ay	53 (% 88)	9 (% 12)
6. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
9. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
12. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
Son kontrol	50 (% 83)	10 (% 17)

Olgularımızın 32 (% 53) sinde KNV nin gizli tip karakterinde olduğu ve en geniş alt grubu oluşturduğu saptanmıştır. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri  $0.53\pm0.25$  olup, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla  $0.48\pm0.22$ ,  $0.48\pm0.22$ ,  $0.49\pm0.26$ ,  $0.48\pm0.25$ ,  $0.49\pm0.27$  ve  $0.49\pm0.26$  olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesine göre artış gösterdiği saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 0.493$ ).

Tablo 5: Gizli tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	$0.53\pm0.25$ logMAR (=20/68)	$p > 0.05$
1. ay	$0.48\pm0.22$ logMAR (=20/61)	$p > 0.05$
3. ay	$0.48\pm0.22$ logMAR (=20/61)	$p > 0.05$
6. ay	$0.49\pm0.26$ logMAR (=20/62)	$p > 0.05$
9. ay	$0.48\pm0.25$ logMAR (=20/61)	$p > 0.05$
12. ay	$0.49\pm0.27$ logMAR (=20/62)	$p > 0.05$
Son kontrol	$0.49\pm0.26$ logMAR (=20/62)	$p > 0.05$

Olgularımız KNV karakterine göre incelendiğinde 20 (% 33) sinin baskın klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri  $0.87\pm0.23$  olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son muayenede sırasıyla  $0.80\pm0.26$ ,  $0.80\pm0.26$ ,  $0.79\pm0.28$ ,  $0.75\pm0.29$ ,  $0.73\pm0.31$  ve  $0.74\pm0.33$  olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Tedavi sonrası ortalama EİDGK nin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır ( $p = 0.045$ ). Bu gözlerdeki ortalama EİDGK deki artışın gizli tip KNV li gözlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre 0.13 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

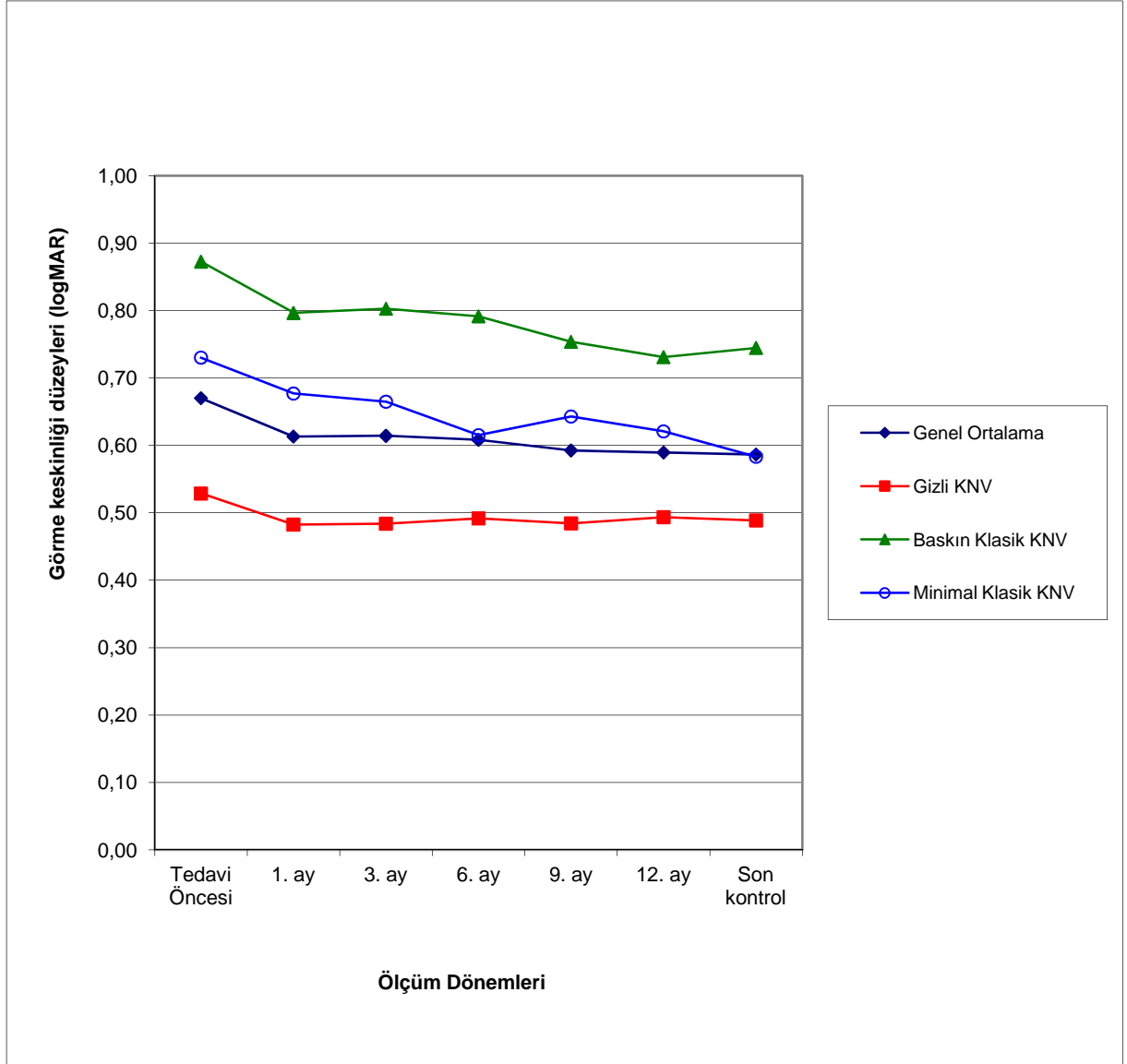
Tablo 6: Baskın klasik tip KNV li olgularda ortalama EİDGK ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.87±0.23 logMAR (=20/149)	p < 0.05
1. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/125)	p < 0.05
3. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/127)	p < 0.05
6. ay	0.79±0.28 logMAR (=20/124)	p < 0.05
9. ay	0.75±0.29 logMAR (=20/117)	p < 0.05
12. ay	0.73±0.31 logMAR (=20/108)	p < 0.05
Son kontrol	0.74±0.33 logMAR (=20/111)	p < 0.05

Çalışmamızda 8 (% 13) gözün minimal klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.73±0.24 olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla 0.68±0.24, 0.66±0.25, 0.62±0.28, 0.64±0.30, 0.62±0.26 ve 0.58±0.27 olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerleri tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p = 0.257). Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerine göre 0.15 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

Tablo 7: Minimal klasik tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK değerleri.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.73±0.24 logMAR (=20/107)	p > 0.05
1. ay	0.68±0.24 logMAR (=20/95)	p > 0.05
3. ay	0.66±0.25 logMAR (=20/92)	p > 0.05
6. ay	0.62±0.28 logMAR (=20/82)	p > 0.05
9. ay	0.64±0.30 logMAR (=20/88)	p > 0.05
12. ay	0.62±0.26 logMAR (=20/84)	p > 0.05
Son kontrol	0.58±0.27 logMAR (=20/77)	p > 0.05



Şekil 1: KNV tipine göre görme keskinliğinin zamana göre değişimi.

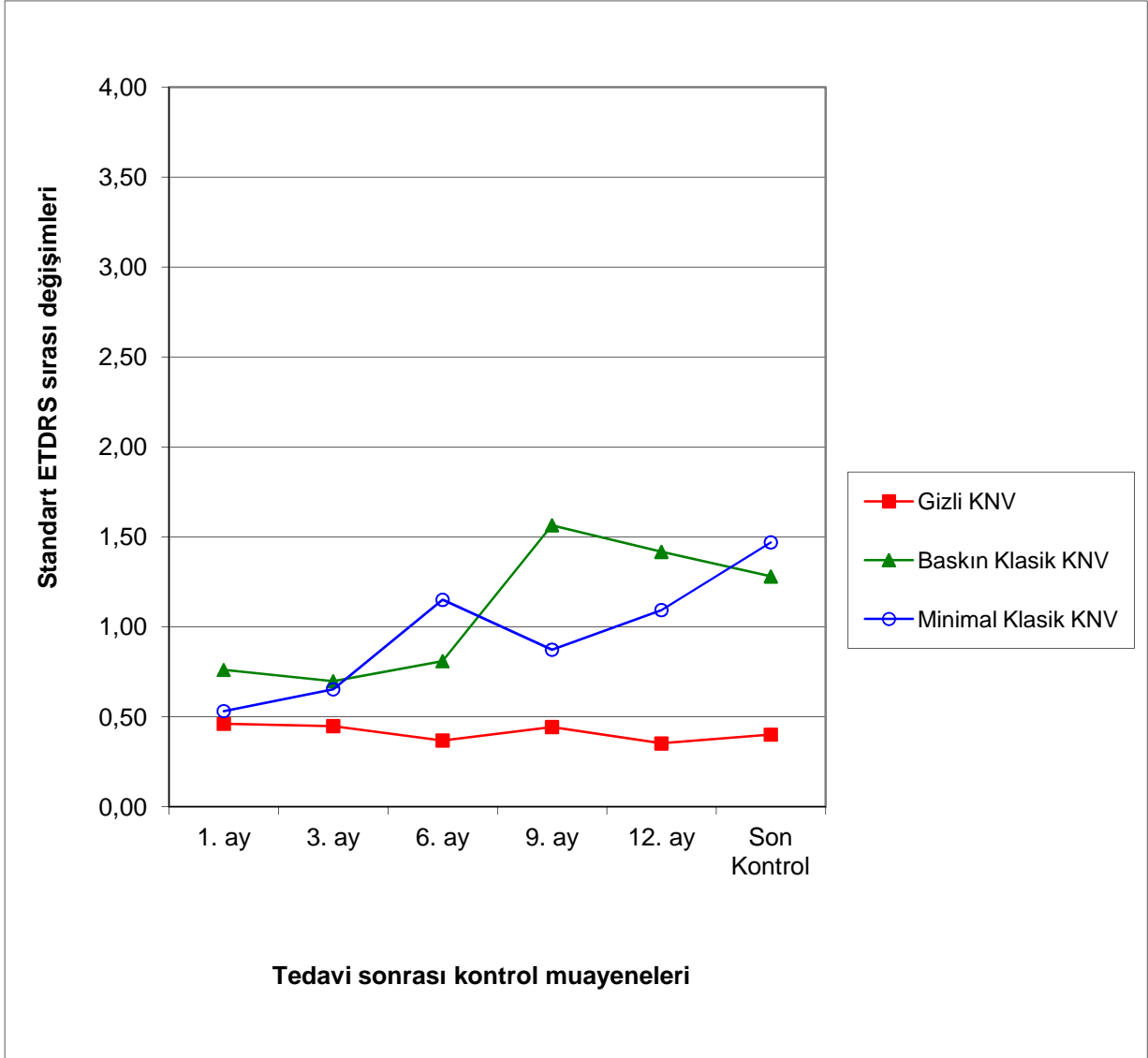
KNV tiplerine göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde hem başlangıçta, hem de her kontrolde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır (Kruskal-Wallis testi,  $p < 0.01$ ). Bu farklılık tedavi öncesinde de var olduğu için tedavinin görme keskinliği üzerine etkisini ancak tedavi ile görme keskinliğinde ortaya çıkan değişime bakarak verebiliriz (Tablo 8). Standart ETDRS sırasına göre görme keskinliği değişimine baktığımızda pozitif değerler sıra artışı, negatif değerler sıra kaybını göstermekte olup, ortalamaya yansıyacak düzeyde sıra kaybı görülmemiştir.

Tablo 8: Tedavi ile elde edilen standart ETDRS sırası görme keskinliği değişimi.

	Gizli tip KNV	Baskın klasik tip KNV	Minimal klasik tip KNV	p
1. ay	0.46 logMAR	0.76 logMAR	0.53 logMAR	p = 0.635
3. ay	0.45 logMAR	0.70 logMAR	0.65 logMAR	p = 0.482
6. ay	0.37 logMAR	0.81 logMAR	1.15 logMAR	p = 0.276
9. ay	0.44 logMAR	1.57 logMAR	0.87 logMAR	p = 0.426
12. ay	0.35 logMAR	1.42 logMAR	1.09 logMAR	p = 0.098
Son kontrol	0.40 logMAR	1.28 logMAR	1.47 logMAR	p = 0.305

Tüm KNV tiplerinde, tüm kontrol dönemlerinde sıra artışı gözlenmiş olup, KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 8, Kruskal-Wallis testi,  $p > 0.05$ ).

Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR arasında (ortalama 0.41 sıra), baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR arasında (ortalama 1.09 sıra), minimal klasik tip KNV grubunda 0.53 ile 1.47 logMAR arasında (ortalama 0.96 sıra) değiştiği saptanmıştır.



Şekil 2: KNV tiplerine göre ETDRS sıra değişimleri.

Görme keskinliği değişimi ETDRS sırasına göre değerlendirildiğinde 3 logMAR sırası ve üzerinde kazanımı olan 10 (% 16.6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26.6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11.6) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 3 (% 5) hasta tespit edilmiştir.

Gözlere uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 1. yılda  $4.25 \pm 1.12$ , tedavi sonunda  $4.54 \pm 1.32$  olup, 13 (% 21.6) göze 3, 22 (% 36.6) göze 4, 14 (% 23.3) göze 5, 7 (% 11.6) göze 6, 2 (% 3.3) göze 7, 2 (% 3.3) göze 8 ve üzeri enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. Gizli tip KNV lerde ortalama  $4.65 \pm 1.66$ , baskın klasik tip KNV lerde



ortalama  $4.42 \pm 1.12$ , minimal klasik tip KNV lerde ortalama  $4.45 \pm 1.54$  enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. KNV tiplerine göre uygulanan tedavi sayıları istatistiksel olarak incelendiğinde aralarında anlamlı fark saptanmamakla birlikte gizli tip KNV lerde nisbeten daha sık intravitreal enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesi 60 gözün tamamında FFA da sızıntı saptanırken, son muayenelerinde 58 (% 97) gözde sızıntıda azalma saptanırken ve 2 (% 3) gözde azalma saptanmamıştır.

Tedaviden önce ortalama GİB  $13.4 \pm 0.6$  mmHg iken, enjeksiyondan sonra 1. gün  $15.2 \pm 0.9$  mmHg, 1. haftada  $13.8 \pm 0.7$  mmHg, 1. ayda  $12.2 \pm 0.7$  mmHg, tedaviden sonra  $14.2 \pm 0.1$  mmHg olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GİB değerlerinin 40 mmHg'nin üzerinde olduğu saptanmış olup ancak topikal antiglokوماتoz tedavi ile 22 mmHg'nin altına düşürülmüştür. Ayrıca bir hastada akut açı kapanması glokomu görülmüştür.

Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Enjeksiyon sonrası 2 gözde üveitik reaksiyon görülmüş, 1 haftalık topikal steroid tedavisinden sonra kaybolduğu gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

YBMD gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin en sık nedenini oluşturur. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla bu hastalık daha da önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda anti-VEGF lerin YBMD tedavisinde kullanıma girmesiyle yaş tip YBMD de mevcut görme keskinliğini korumanın yanı sıra arttırılabileceği de gösterilmiştir.

BMES çalışmasında YBMD prevalansında anlamlı bir cinsiyet farklılığı bildirilmemişken, NHANES ve BDES çalışmalarında ise prevalansın kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (168,169,170). MARINA çalışmasında kadın erkek oranı eşit iken ANCHOR çalışmasında kadın prevalansın daha fazla olduğu görülmüştür (145,146). Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sigaranın YBMD gelişiminde risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES çalışmalarında saptanmıştır (171). Altan ve ark. nın çalışmalarında olguların % 40 ında 10 paket-yıl ve üzeri sigara kullanım öyküsü mevcutken (172), çalışmamızda bu oranın % 30 olduğu saptanmıştır.

Altan ve ark. çalışmalarında açık renkli irislielerde YBMD nin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (172). Klein ve ark. nın çalışmalarında ise iris rengi ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (20). Çalışmamızda da iris rengi ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

AREDS çalışmasında diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (173,174,175,176). Bizim çalışmamızda da diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Moeini ve ark. ile Miyazaki ve ark. çalışmalarında hipertansiyon ile yaş tip YBMD arasında anlamlı ilişki saptanamamışlardır (174,175). Çalışmamızda da yaş tip YBMD ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

MARINA çalışmasında minimal klasik ve gizli KNV si olan hastalara her ay 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olup 1. yılında 3 sıradan daha az görme kaybı % 94.6, 2. yılında ise % 90 olduğu görülmüştür (145). ANCHOR çalışmasında baskın klasik tip KNV si

olan hastalar çalışma kapsamına alınmış olup 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış grubun 1. yılda 3 sıradan daha az görme kaybı % 96 olarak saptanmıştır (146). PIER çalışmasında tüm lezyon tipleri çalışmaya dahil edilmiş ve enjeksiyon sayısının azaltıldığı bir tedavi programı uygulanmıştır. Çalışmada ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonun ardından 3 ayda bir enjeksiyona devam edilmiştir. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab grubunda % 90.2 olarak saptanmıştır. İlk 3 doz sonrası ulaşılan maksimum görme keskinliği korunamayıp başlangıç görme değerlerine dönüş görülmüştür (147). PIER çalışmasındaki EİDGK de istenilen artışın saptanamaması üzerine ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PRONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır. PRONTO çalışması da PIER çalışması gibi intravitreal ranibizumab sıklığının azaltılmasına yönelik bir çalışmadır. Gizli, baskın klasik ve minimal klasik lezyonu olan gözlere ilk üç ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp % 95 olduğu saptanmıştır (149). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıradan daha az görme kaybı % 94.8 saptanmıştır (177). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ilk üç ay ardışık enjeksiyonları takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişileştirilmiş doz uygulaması yapılmıştır. Bir yıl takip edilen hastaların 3 sıradan daha az görme kaybı oranı % 90.3 olduğu görülmüştür (178). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiştir. 3 sıradan daha az görme kaybı %90.5 görülmüştür (179). Wykrota ve ark. nın yaptığı çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile 3 sıradan daha az görme kaybı % 93.2 hastada saptanmıştır (180). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 sıradan daha az görme kaybı oranları yaklaşık % 95 bulunmuştur.

MARINA VE ANCHOR çalışmalarında en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucu olduğunu göstermiştir. Sorensen ve ark. yaptıkları çalışmalarında, ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte hastaların görme düzeylerinin altıncı ve onikinci aylarda stabil seyrettiğini belirtmişlerdir (181). Bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde artış en fazla ilk 3 ayda görülmüş olup altıncı ile onikinci aylarda görme düzeylerinin stabil seyrettiği saptanmıştır.

MARINA çalışmasında 1. yılda 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı 0.5 mg ranibizumab grubunda % 33.8 tespit edilmiştir (145). ANCHOR çalışmasında 3 sıra ve üzeri görme artışı % 40.3 olarak saptanmıştır (146). PRONTO çalışmasında 2. yılda 3 sıra ve üzeri

görme artışı % 43 olarak bulunmuştur (149). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıra ve üzeri görme artışı % 26 olduğu saptanmıştır (177). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada hastalar 12 ay takip edilmiş olup 3 sıra ve üzeri görme artışı % 31 hastada görülmüştür (179). Rothenbuehler ve ark. 12 ay sonunda % 30 hastada görme keskinliğinin 3 sıradan daha fazla arttığını göstermişlerdir (182). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı oranları % 16.6 olarak tespit edilmiştir. Görme keskinliği düşmeyen gruplara baktığımızda görme düzeylerimiz diğer çalışmalarla benzer bulunsada 3 logMAR sırası ve üzeri kazanca baktığımızda diğer çalışmalardan biraz daha düşük bir sonuç elde ettik. Bizim çalışmamızın MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarından farklı tarafı tüm lezyon tiplerinin çalışmaya dahil edilmesidir.

MARINA çalışmasında görme prognozu için en önemli faktörlerin yaş, başlangıç görme keskinliği, lezyon tipi ve lezyon boyutu olduğu saptanmıştır. İlk görme keskinliği yüksek, lezyon çapı küçük ve yaşı küçük olan hastalarda ranibizumabın olumlu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (145). Çalışmamızda ilk muayenede EİDGK değeri yüksek, klasik tip KNV si olan gözlerde prognozun daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Aslankara ve ark. nın yaptığı çalışmada görmesi aynı veya en az bir Snellen sırası artan hasta oranı % 78.2 olarak belirtilmiştir (183). MARINA, ANCHOR ve PRONTO çalışmalarında ise bu oran sırasıyla % 71.3, % 77.7, % 82.5 olarak tespit edilmiştir (145,146,149). Koçak ve ark. nın çalışmasında tedavi sonunda % 86.6 oranında görme seviyesinin aynı kaldığı ya da arttığı saptanmıştır (184). Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde stabilizasyon olarak ifade edilen görme keskinliğinin korunması veya en az bir Snellen sırası kadar artması 12 ay takip edilen gözlerin % 88.3 ünde, son kontrolde ise % 83.3 ünde sağlanmıştır.

Aslankara ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi sonunda 0.11 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı görme artışı belirtmişlerdir (183). Bizim çalışmamızda da EİDGK de tedavi öncesine göre 0.08 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

KNV tiplerine göre değerlendirildiğinde ANCHOR çalışmasındaki baskın klasik tip lezyonlar MARINA çalışmasındaki gizli ve minimal klasik tip lezyonlara göre daha agresif seyretmesine rağmen daha fazla harf kazancı elde edilmiştir. Bunun sebebini baskın klasik tip lezyonların daha hızlı görme kaybına yol açması, bu yüzden daha erken tedaviye başlanması ve erken tedaviyle KNV nin geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı olmadan bir miktar

geriletilebileceğine bağlamışlardır. Oysa ki gizli tip KNV nin yavaş seyirli olması ve geç başvuruya yol açmasından dolayı fotoreseptör hasarının gelişebilmesi görme prognozunu da olumsuz etkilemektedir. Ayrıca baskın klasik tip lezyonların tedavi öncesi görme keskinliği daha düşük olduğu için oransal olarak görme keskinliğinde daha fazla artma meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (146). Bizim çalışmamızda da her iki grupta görme keskinliğinde artış meydana gelmiş olup baskın klasik tip KNV de artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca gizli tip KNV li olguların tedavi öncesi ve son kontrol logMAR EİDGK değerlerinin baskın klasik tip lezyonu olan olgulara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. KNV tipleri tedavi öncesi ve sonrası EİDGK açısından karşılaştırıldığında tüm gruplarda tüm kontrol dönemlerinde görme artışı gözlenmiştir. Ancak KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR (ortalama 0.41 sıra) arasında, baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR (ortalama 1.09 sıra) arasında, minimal klasik tip KNV grubunda artış 0.53 ile 1.47 logMAR (ortalama 0.96 sıra) arasında değişmiştir. Aslankara ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken klasik tip KNV de anlamsız bulunmuştur (183). Bizim çalışmamızda ise gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunurken klasik tip KNV de anlamlı bulunmuştur.

PRONTO çalışmasının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı 5.5 olarak belirtilmiştir (149). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada hastalara uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 12. ayda 5.1 ve 24. ayda 6.4 olarak bulunmuştur (177). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 3 ardışık ranibizumab enjeksiyonundan sonra kişileştirilmiş doz uygulaması ile bir yıl sonunda hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3.79 tespit edilmiştir (178). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiş olup, takip süresince uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 5.2 olarak bulunmuştur. Ortalama 3 enjeksiyonda ve ortalama 3.5 ayda kuru bir maküla elde edilmiştir (179). Aslankara ve ark. nın çalışmasında ortalama 10 ay takip süresi içerisinde 3.6 enjeksiyon yapıldığı belirtilmiştir (183). Tek enjeksiyon sonrası enjeksiyon tekrarına EİDGK, OCT, FFA sonuçlarına göre karar verilen değişken doz uygulamasının sonuçlarını bildiren Rothenbuehler ve ark. nın çalışmasında, hastalara uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ilk 12 ay 5.6 iken 12-24 aylar arasında 4.3 olarak bulunmuştur (182). Bizim çalışmamızda ise 1 yılda olgulara

uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 4.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamız aynı tedavi protokolünün uygulandığı PRONTO çalışmasıyla kıyaslandığında daha az enjeksiyonla aynı düzeyde görme artışı elde edilmiştir.

Günümüzde anti-VEGF lerin uygulama şeması açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Uygulamada OCT, FFA ve EİDGK e göre tekrar tedavi gereksinimi belirlenmesini savunanların yanı sıra her ay tekrarlanan tedavi şemasını savunanlarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda en az bir Snellen sırası görme azalması olan, makülada hemoraji veya eksüdasyonu olan, FFA da sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır.

Ranibizumabın intravitreal enjeksiyonundan sonra üveit, vitreus içine kanama, retina dekolmanı, retina yırtığı, endoftalmi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. MARINA çalışmasında ciddi oküler advers olay olarak kabul edilen endoftalmi % 1, üveit % 1.5 oranında görülmektedir. MARINA çalışmasında ayrıca ranibizumab uygulanan hastaların yaklaşık % 2 sinde GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde kaydedilmiştir. ANCHOR çalışmasında endoftalmi % 1.4, üveit % 0.7, GİB değerinin 40 mmHg üzerindeki hasta oranı % 2.9 olarak görülmektedir (145, 146). ANCHOR çalışmasında endoftalmi, üveit ve göz içi basınç artışı gibi advers oküler yan etkiler MARINA çalışmasında elde edilen rakamlara çok yakındır. Sorensen ve ark. nin yaptıkları çalışmada ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile takip periyodu içerisinde bir gözde katarakt, bir gözde retina dekolmanı, bir gözde koroid dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir (181). Bizim çalışmamızda iki hastada ön üveit, bir hastada akut açı kapanması glokomu ve enjeksiyon sonrası 1. günde iki hastada GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda endoftalmi görülmemesini enjeksiyonların ameliyathane şartlarında yapılmasına, 30 gauge enjektör kullanılmasına, göz kapakları, kirpikler ve konjonktivanın % 5 lik povidon iyotla temizlenmesine ve enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi uygulanmasına bağlamaktayız.

SAILOR çalışma grubu serebrovasküler olayların 0.5 mg Lucentis uyguladıkları grupta 0.3 mg Lucentis uyguladıkları gruba göre anlamlı olarak daha sık olduğunu bildirmişlerdir (185). Bu bulgu, anti-VEGF tedavi sonrası görülen komplikasyonların doz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle kontrolsüz hipertansiyonu olan, geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü olanlarda intravitreal ranibizumab uygularken daha dikkatli olunmalıdır. Biz çalışmamızda bu tür olgularda ranibizumab tedavisi uygulamadık.

Hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve myokard enfarktüsü gibi önemli sistemik yan etkiler açısından incelendiğinde hiçbir olgumuzda bu gibi yan etkiler görülmemiştir.

Sonuç olarak yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumab tedavisinin tüm lezyon tiplerinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. İntravitreal ranibizumab uygulaması ile görme düzeyi stabilizasyonu sağlanmakta hatta artma izlenmektedir. İntravitreal ranibizumab tedavisinde sabit uygulama aralığından çok hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanmasının yeterli olacağı kanaatindeyiz. Böylece sık aralıklarla tekrarlanan enjeksiyonun gerek potansiyel yan etkileri, gerek iş yükü, gerekse maddi giderleri de en aza indirilebilecektir. Ranibizumab tedavisinin hangi olgularda, hangi aralıklarla ve kaç doz uygulama ile optimal klinik yanıt alınabileceğini gösteren ileri çalışmalara gerek vardır.

## SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yaş tip YMBD tanısı alan 60 hastanın 60 gözünün muayene bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara ilk 3 ay intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. 3. aydan sonra tekrar tedavi kararı EİDGK ve FFA sonuçlarına göre verilmiştir.
2. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm kontrollerde ortalama EİDGK değerlerinde artış olduğu saptanmıştır.
3. Olguların tedavi öncesinde ortalama  $0.67 \pm 0.29$  logMAR olan EİDGK değerleri tedavi sonrası 1. yılda ve son kontrolde  $0.59 \pm 0.30$  logMAR olarak bulunmuştur. Görme keskinliğindeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.
4. KNV tiplerine göre değerlendirildiğinde gizli tip KNV li hastaların tedavi öncesi ortalama  $0.53 \pm 0.25$  logMAR olan EİDGK değerleri tedavi sonrası son kontrolde  $0.49 \pm 0.26$  logMAR olarak saptanmıştır. Baskın klasik tip KNV li hastaların tedavi öncesi ortalama  $0.87 \pm 0.23$  logMAR olan EİDGK değerleri tedavi sonrası son kontrol muayenelerinde  $0.74 \pm 0.33$  logMAR olarak saptanmıştır. Minimal klasik tip KNV li hastaların tedavi öncesi ortalama  $0.73 \pm 0.24$  logMAR olan EİDGK değerleri son kontrol muayenelerinde  $0.58 \pm 0.27$  logMAR olarak bulunmuştur. Gizli ve minimal klasik tip KNV li grupta EİDGK deki artışlar istatistiksel olarak anlamlı değilken baskın klasik tip KNV li grupta EİDGK deki artış istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.
5. Tedavi sonrası gizli tip KNV li gözlerin % 78 inin, baskın klasik tip KNV li gözlerin % 85 inin, minimal klasik tip KNV li gözlerin % 100 ünün görmesinin stabil olduğu saptanmıştır.



6. Görmesi stabil olan hasta oranı 12. ayda % 88, son kontrolde % 83 olarak saptanmıştır.
7. 3 sıra ve üzeri artış olan hasta oranı 12. ayda ve son kontrol muayenesinde % 16.6 olarak saptanmıştır.
8. 3 sıradan daha az kayıp oranı 12. ay ve son kontrol muayenesinde % 95 olarak saptanmıştır.
9. İntravitreal ranibizumab tedavisi gerek görme keskinliğinin korunması gerekse görme keskinliğinin artışı açısından etkin bulunmuştur.
10. Takip süresi boyunca  $4.54 \pm 1.32$  intravitreal enjeksiyon uygulanmış olup iki hastada ön üveit, bir hastada açığı kapanması glokomu, enjeksiyon sonrası 1. günde iki hastada GİB değerlerinin 40 mmHg dan yüksek saptanması dışında herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır.
11. Sonuç olarak intravitreal ranibizumab tedavisinin tüm lezyon tiplerinde görme keskinliğinin korunmasını sağlayan güvenli bir tedavi olduğu saptanmıştır. Sabit uygulama aralığından farklı olarak hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanması maliyet bakımından daha yararlı olacaktır. Gerektiğinde tekrarlanan ranibizumab enjeksiyonu her ay uygulanan enjeksiyona göre ilaca ve enjeksiyona bağlı yan etkileri azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1992; 99: 933-43.
- 2- Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Ret and Eye Res.* 2007; 26: 437-51.
- 3- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39: 367-374.
- 4- Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 1640-42.
- 5- Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *EJE.* 2003; 18: 845-54.
- 6- Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 2007; 47: 117-137
- 7- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2005; 112: 1048-53.
- 8- Ferrara N, Mass RD, et al. Targeting VEGF A to treat cancer and age related macular degeneration. *Annu Rev Med.* 2007; 58: 491-504.
- 9- Rosenfield PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2005; 112: 1048-53.
- 10- Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 338-46.
- 11- Brmcek EY. Yaa bağlı makula dejeneresansında risk faktrleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Gncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 2008.

- 12- Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration: The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1190; 108: 442-7.
- 13- Leibowitz HM, Krueger DE, 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, 1973-75. *Surv Ophthalmol.* 1980; 24: 335-610.
- 14- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104: 7-21.
- 15- Hyman L. Epidemiology of AMD. Age-related macular degeneration: Principles and Practise. Hampton R, Nelson P. Eds. New York. Raven Pres Ltd. 1992 pp: 1-35.
- 16- Ambati J, Ambati B, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48: 257-293.
- 17- Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol.* 1989; 67: 609-16.
- 18- Hyman L. Epidemiology of AMD. Age-Related Macular Degeneration: Principles and Practise. Hampton R, Nelsen P. Eds. New York. Raven Pres Ltd. 1992; 43: 1-35.
- 19- Ambati J, Ambati B, Yoo S, Lanchulev S, Adamis A. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48: 257-293.
- 20- Klein R, Peto T, Tod A, Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 486-495.
- 21- Cruickshanks KJ, Homman RF, Klein R, Nondohl DM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 242-50.
- 22- University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthal.* 2000; 15: 609-616.

- 23- Delcourt C, Lacroux A, Carriere I, Pola Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: The "Pathologies Oculaires Liees a l' Age" (POLA) Prospective Study. 1998; 18: 141-157.
- 24- Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. Progress in retinal and Eye Research. 2001; 20: 227-253.
- 25- Bressler SB, Munoz B, Solomon SD, West SK. Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. Arch Ophthalmol. 2008; 126: 241-5.
- 26- Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000; 98: 109-15.
- 27- A case control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Risk factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmol. 2000; 107: 2224-2232.
- 28- Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascularization for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1992; 110: 1701-1708.
- 29- Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmol. 1998; 105: 1359-1361.
- 30- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol. 1998; 116: 506-513.
- 31- Klein R, Klein B, Wang Q, et al. Is age-related maculopathy associated with cataracts. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 191-196.
- 32- Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. France-DMLA study group. Br J Ophthalmol. 1998; 82: 996-1002.
- 33- Lundquist B, Monestam E. Longitudinal changes in subjective and objective visual function 5 years after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2006; 32: 1944-1950.
- 34- Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, et al. Does cataract surgery increase the risk of exudative age-related macular degeneration. Results from a large retrospective case-control study. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2007; 224: 288-291.
- 35- Hughes A, Orr N, et al. Neovascular age-related macular degeneration risk based on CFH, and smoking. Plos medicine. 2007; 4: e355; 1933-2000.

- 36- Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 598-614.
- 37- Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *Europ J Epidemiol*. 2003; 18: 845-854.
- 38- Algvare PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol*. 2002; 80: 136-143.
- 39- Seddon JM, Cote J, Davis N, et al. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003; 21: 785-792.
- 40- Age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2006; 141: 79-87.
- 41- Anderson RE, Kretzer FL, Rapp LM. Free radicals and ocular diseases. *Adv Exp Med Biol*. 1994; 366: 73-86.
- 42- Ryan SJ. *Retina*. St Louis, Missouri, USA, Mosby, 2001
- 43- Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 514-518.
- 44- Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK, et al. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 246-250.
- 45- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 404-409.
- 46- Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmol Epidemiol*. 1999; 6: 125-143.
- 47- Winson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137: 615-24.
- 48- Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, et al. Cholesterol lowering drugs and risk of age-related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Br Med J*. 2003; 326: 255-256.
- 49- The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color

- fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132: 668-81.
- 50- Claver CC, Kliffen M, Van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 200-206.
- 51- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2001; 73: 887-896.
- 52- Kalayoglu MV, Bula D, Arroya J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW. Identification of *Chlamydia pneumoniae* within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243: 1080-1090.
- 53- Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, Dubovy SR, Süner IJ, Sedmak DD, Dix RD, Cousins SW. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *AJO.* 2004; 138: 323-328.
- 54- 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: 411-431.
- 55- Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992; 99: 1527-1534.
- 56- Guymer R, Bird A. Age Changes in Bruch's Membrane and Related Structure. *Retina Volume 2.* Ryan S. J. Los Angeles. Mosby, 2001: 1051-1063.
- 57- Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging*, 2002; 19: 101-133.
- 58- Gözaçan M. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda prognoza etkili faktörler. K.T.Ü. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2009; 8-15.
- 59- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987; 31: 291-306.
- 60- Campochiaro P. Cytokine production by retinal pigmented epithelial cells. *Int Rev Cytol.* 1993; 146: 75-82.
- 61- Korte GE, Perlman JI, Pollack A. Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium *Int Rev V Cytol.* 1994; 152: 223-63.
- 62- Marshall J. The aging retina: physiology or pathology. *Eye*, 1987; 1: 282-95.

- 63-Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25: 195-200.
- 64-Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CI. Age-related macular changes in humans over 90 year old. *Am J Ophthalmol.* 1990; 90: 265-278.
- 65-Young RW. Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1976; 15: 42-75.
- 66-Foulds W. Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1980; 100: 72-77.
- 67-Boulton M, Marshall J. Effects of increasing numbers of phagocytic inclusion on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol.* 1986; 70: 808-815.
- 68-Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978; 17: 601-607.
- 69-Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987; 31: 291-306.
- 70-Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 581-611.
- 71-Ferrara N, Carver Moore K, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 380: 349-42.
- 72-Klaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142: 660-68.
- 73-Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: Clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 1542-7.
- 74-Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to Choroidal Angiogenesis: A Need for Balanced Expressions. *Clinical Biochemistry.* 2006; 39: 267-76.
- 75-Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005; 40: 352-68.
- 76-Tolentino MJ, Miller JW. et al. VEGF is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in nonhuman primate. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114: 964-70.

- 77- Kliffen M, Sharma HS, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81: 154-62.
- 78- Aiello LP, Northrup JM, et al. Hypoxic regulation of VEGF in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1538-44.
- 79- Park JE, Keller GA, et al. The VEGF isoforms : Differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cel*. 1993; 4: 1317-26.
- 80- Lopez PF, Sippy BD, et al. Transdifferentiated RPE cells are immunoreactive for VEGF in surgically excised AMD-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37: 855-68.
- 81- Grossnikolaus HE, Ling JX, et al. Macrophage and RPE expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2002; 8: 119-26.
- 82- Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 1990; 1: 247-57.
- 83- Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol*. 1985; 92: 615-627.
- 84- Klein R, Davis M, Magli Y, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol*. 1991; 98: 1128-1134.
- 85- Gren WR, McDonnell PJ, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmol*. 1985; 92: 615-627.
- 86- Sarks S, Sarks J. Age-Related Maculopathy: Nonneovascular Age Related Macular Degeneration and the Evolution of Geographic Atrophy. *Retina Volume 2*. Ryan S. J. Los Angeles. Mosby. 2001: 1064-1099.
- 87- Mitra R, Singerman L. Recent advances in the management of age related macular degeneration. *Optom Vis Sci*. 2002; 79: 218-224.
- 88- Bressler NM, Bressler SB. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Waterman. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107: 847-852.
- 89- Sunness JS, Applegate CA, Haswlowood D, et al. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1458-1466.



- 90- Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*, 1997; 104: 1677-1691.
- 91- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye*, 1988; 2: 552-577.
- 92- Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1986; 621-625.
- 93- Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ. Symmetry of disciform scars in bilateral age related macular degeneration. *BJO*. 1991; 75: 133-6.
- 94- Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1242-57.
- 95- Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114: 400-412.
- 96- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39: 367-374.
- 97- Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 1242-57.
- 98- Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: Clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236: 365-74.
- 99- Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: Ophthalmic findings. SST report no. 11. *Ophthalmol*. 2004; 111: 1967-1980.
- 100- Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Histopathological and ultrastructural features of surgically-excised subfoveal choroidal neovascularization and associated tissue. SST report no. 6. *Arch Ophthalmol*. 2005; 122: 1856-1867.

- 101- Starita C, Hussain A, Patmore A, et al. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 1997; 38: 762-767.
- 102- Age-related Eye Disease Study. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 1417-36.
- 103- Flood V, Smith W, Wang JJ. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy. *Ophthalmol.* 2002; 109: 2272-2278.
- 104- Shao A. The role of lutein in human health. *JAMA.* 2001; 4: 9-11.
- 105- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 694-701.
- 106- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for Juxtafoveal choroidal neovascularization. Three year results from randomized clinical trials. Five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 500-9.
- 107- American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2008.
- 108- Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: Results of follow up in a nonrandomised study. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80: 1046-1050.
- 109- Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: Results of a non randomized study. *Radiation Medicine,* 1999; 17: 169-73.
- 110- The radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration Study Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 1999; 106: 2239-2247.
- 111- Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster. TTT4CNV Study Group. Results from the TTT4CNV Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology in Visual Science.* 2005; 46: Abstract: 2311.
- 112 - De Juan JR E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *AJO.* 1991; 111: 1-7.

- 113- Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marshal MJ, Sternberg P JR, Thomas MA. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *AJO*. 2000; 130: 387-407.
- 114- Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular translocation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *AJO*. 1999; 128: 135-146.
- 115- Ishibashi T, Miki K, Sorgente T, Patterson R, Ryan SJ. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in subhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 708-711.
- 116- Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson FA. Randomized clinic trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: One year results. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 667-73.
- 117- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2003; 110: 1517-25.
- 118- Russel S. et al. Anecortave Acetate for the Treatment of Exudative Age Related Macular Degeneration: A Review of Clinical Outcomes. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52: 879-90.
- 119- D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave Acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: Twelve month clinical outcomes. *Ophthalmology*, 2003; 110: 2372-2383.
- 120- Sönmez K, Atmaca LS. Yaşa Bağlı Makula dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *T. Klin. Oftalmoloji*, 2006; 2: 38-47.
- 121- Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ. Anecortave acetate (15 miligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2006; 113: 3-13.

- 122- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Verteporfin. TAP report L Arch Ophthalmol. 1999; 117: 1329-1345.
- 123- Ferrara N, Gerber HP, Le Counter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003; 9: 669-676.
- 124- Schlingemann RO, Victor WM Van Hinsbergh. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. BJO. 1997; 81: 501-512.
- 125- Witmera AN, Vrensenb GFJM, Van Noordenc CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Ret Eye Res. 2003; 22: 1-29.
- 126- Rakic JM, Lambert V, Devy L, Lutun A, Carmeliet P. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 3186-93.
- 127- Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for degeneration: Phase II study results. Ophthalmology, 2003; 110: 979-86.
- 128- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Two years safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology, 2006; 113: 992-1001.
- 129- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 efficacy result of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2006; 113: 1508-1521.
- 130- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: An exploratory analysis. Retina, 2005; 25: 815-827.
- 131- Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. Ret and Eye Res, 2007; 26: 437-451.
- 132- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med. 2004; 351: 2805-2816.
- 133- Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. Retina, 2005; 25: 111-118.

- 134- Lu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J.* 2007; 13: 460-70.
- 135- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113: 363-372.
- 136- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1035-1047.
- 137- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Las Imag.* 2005; 36: 331-335.
- 138- Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2006; 26: 383-390.
- 139- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113: 363-372.
- 140- Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439-444.
- 141- Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 2006; 26: 988-993.
- 142- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (Verteporfin PDT, Bevacizumab, Dexamethasone). *Retina*, 2007; 27: 133-140.
- 143- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide. *BJO.* 2006; 90: 1344-9.
- 144- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1048-53.

- 145- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heiser, JS, et al. for MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1419-31.
- 146- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. ANCHOR Study Group. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1432-44.
- 147- Regillo DC, Brown DM, Abraham P. Randomized, double-masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *AJO.* 2008; 145: 239-248.
- 148- Heiner J, Boyer D, Ciulla T. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1532-1542.
- 149- Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica,* 2008; 222: 321-323.
- 150- Querques G, Bux AV, Martinelli D, et al. Short-term fluctuation of diabetic macular edema after intravitreal ranibizumab injection. *Retina,* 2009; 29: 1274-1281.
- 151- Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, et al. Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5: 47-51.
- 152- Lazaros K, Leonidas Z. Intravitreal ranibizumab as primary treatment for neovascular membrane associated with angioid streaks. *Acta Ophthalmol.* 2009; 11.
- 153- Kang S, Roh YJ. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye* 2009; 23: 1750-1751.
- 154- 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. *AJO.* 2009; 147: 298-306.
- 155- 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.
- 156- 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: 791-799.

- 157- Artunay O, Yuzbasioglu E, Raiser R, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25: 545-550.
- 158- Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247: 311-318.
- 159- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2008; 28: 1117-1123.
- 160- 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: 878-880.
- 161- Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferasyon (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247: 1165-1171.
- 162- Lai 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: 1877-1880.
- 163- Jiang J, Xia XB, Xu HZ. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF- 1 alpha and VEGF. *J Cell Physiol.* 2009; 218: 66-74.
- 164- Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis.* 2003; 9: 210-216.
- 165- Barakat MR, Kaiser PK. VEGF inhibitors for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009; 18: 637-646.
- 166- Nguyen QD, Shah SM, Haiz G. Aphase I trial of an IV administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006; 113: 1522-1538.
- 167- Keiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development. Therapeutic implications in ocular diseases. *AJO.* 2006; 142: 660-668.

- 168- Hogan MI, Alvaro A, Weddell JE. Histology of the Human Eye An Atlas and Textbook. Philadelphia: WB Saunders Company, 1971; 508-519.
- 169- Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gagnon RE. Fifteen year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2007; 114: 253-262.
- 170- Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, Vol 2, Philadelphia, Mosby Co, 2006; 58: 1017-1027.
- 171- Smith W, Assink J, Klein K, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001; 108: 697-704.
- 172- Altan T, Kapran Z, Yalçın O, ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda subfoveal koroidal neovaskülarizasyonun Verteporfin ile fotodinamik tedavisinin orta ve uzun dönem sonuçları. *Ret Vit*. 2006; 14: 169-174.
- 173- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 19 *Ophthalmol*. 2005; 112: 533-539.
- 174- Moeini HA, Masoudpour H, Ghanbari H. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 964-966.
- 175- Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, et al. Risk factors for age-related maculopathy in a Japanese population: The Hisayama study *BJO*. 2003; 87: 469-472.
- 176- Bell S, Klein R, Azen A, et al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study *AJO*. 2008; 145: 308-316.
- 177- Querques G, Azrya S, Martinelli D, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24 months outcomes from a single-center institutional setting. *Br J Ophthalmol* online published doi: 10.1136/bjo.2009.170670.
- 178- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Result of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148: 409-413.
- 179- Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1740-1747.



- 180- Wykrota H, Gierek-Lapifiska A, Trzciakowski K, Gajdzik-Gajdecka U. Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration-own experience. *Klin Oczna.* 2007; 109: 402-409.
- 181- Sorensen TL, Kamp H. Intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ugeskr Laeger.* 2010; 172: 1685-9.
- 182- Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *AJO.* 2009; 147: 831-837.
- 183- Aslankara H, Öner H, Yaman A, Ergin M, Saatci O. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu Ret-Vit. 2010; 18: 134-138.
- 184- Kocak N, Kaya M, Selver Ö, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskularizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Turk J Ophthalmol.* 2011; 41: 10-5.
- 185- Hughes MS, Sang DN. New combination approaches explored for AMD management. *Retina Today,* 2007; 6: 14-18.