T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ KLİNİĞİ

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA YOĞUN VE ESNETİLMİŞ İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilan Yıldız

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ KLİNİĞİ

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA YOĞUN VE ESNETİLMİŞ İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilan Yıldız

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu

Op. Dr. Akın Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca vermiş olduğu destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na, yardımcı tez danışmanım olarak tezimin istatistiksel değerlendirmesinde emeği olan ve her türlü sorunumda yardımcı olan Op. Dr. Akın Çakır'a, başasistanlarımız Op. Dr. Burak Erden ve Op. Dr. Serap Yurttaşer Ocak'a ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan tüm uzmanlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu çok değerli dört yıl içerisinde her biriyle çalıştığım için çok mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine, personel ve sekreterlerine ayrı ayrı teşekkür ederim. Bu noktaya gelmemde en büyük emeği ve fedakarlığı gösteren sevgili anneme ve kardeşime, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve her zaman yanımda olan dostlarıma çok teşekkür ederim.

Dilan Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... *i*

İÇİNDEKİLER ..... *ii*

KISALTMALAR ..... *iv*

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ ..... *vii*

ÖZET ..... *viii*

ABSTRACT ..... *x*

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. MAKULA ANATOMİSİ 3

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU 4

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 4

2.2.2. Risk Faktörleri 5

2.2.2.1 Sabit RiskFaktörleri……..……..…….5

2.2.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri……..……..……7

2.2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez…….……9

2.2.3.1 Yaşlanma……..……9

2.2.3.2 Oksidatif stres……..……..11

2.2.3.3 İskemi……..……11

2.2.3.4 İnflamasyon……..……..11

2.2.3.5 Anjiogenez……..……11

2.2.4 YBMD sınıflandırmas……..……..13

2.2.4.1 Kuru tip YBMD……..……..14

2.2.4.2 Yaş tip YBMD……...…….15

2.2.5 YBMD TANI VE TAKİBİNDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ....18

2.2.5.1. Optik Koherens Tomografi (OKT) Ve Optik Koherens Tomografi Anjiografi(OKT-A)……...……18

2.2.5.2 FundusFloresceinAnjiografi (FFA) …….19

2.2.5.3 İndosiyaninYeşiliAnjiografisi (İSYA) ……..…20

2.2.5.4 FundusOtofloresansı (FOF)…….....20

2.2.6 KNV'DE TEDAVİ……...…….21

2.2.6.1 Anti- VEGF tedavi……...……21

2.2.6.2 Anti-VEGF Tedavi Rejimleri…….....25

3. GEREÇ VE YÖNTEM……27

4. BULGULAR……....30

4.1. Tanımlayıcı Özellikler……...…….30

4.2. Görme keskinliği değişimleri……...……...……32

4.3. OKT değişimleri……...…….....34

4.4. Göz içi basınç değişimleri……...…37

4.5. Toplam Enjeksiyon Sayıları……...37

5. TARTIŞMA……..39

6. SONUÇLAR……45

7. KAYNAKLAR……...47

KISALTMALAR

ALFK: Argon lazer fotokoagülasyon

ANCHOR: The Anti-VEGF antibody for thetreatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-related macular degeneration

AREDS : Age-Related Eye Disease Study Research

BMES: Blue Mountains Eye Study

CA: Coğrafik atrofi

CATT: Comparison of Age-related macular degenerationTreatments Trial

CFH : Kompleman faktör H

EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ELM: external limitan membran

ETDRS: Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu

EZ: Elipsoid zon

FAZ : Foveal avasküler alan

FDA :Food and drug administration

FDT: fotodinamik tedavi

FFA : Fundus floresein anjiografi

FLUID: Comparison of treatment regimens using ranibizumab: Intensive (resolution of intra and subretinal fluid) vs relaxed (resolution of primarily intraretinal fluid) treatment

FOF : Fundus otofloresans görüntüleme

HRD: Hyper-reflective dots

İRS: İntraretinal sıvı

İSYA : İndosiyanin yeşili anjiografi

KNV : Koroidal neovaskülarizasyon

LDL :Düşük yoğunluklu lipoprotein

MARINA: Minimally classic/ occult trial of Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration

MMP: Matriks metalloproteinaz

OKT : Optik koherens tomografi

OKT-A : Optik koherens tomografi anjiografi

ORT: Outer retinal tubulation

PDT :Fotodinamik tedavi

PED : Pigment epitel dekolmanı

PIGF :Plasental büyüme faktörü

PRN : Pro-re-nata

RNA: ribonükleik asit

RPE : Retina pigment epiteli

SMK: Santral makula kalınlığı

SRS: Subretinal sıvı

UV : Ultraviyole

VEGF :Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VIEW: VEGF- trap eye: Investigation of Efficacy and safety in Wet AMD

YBMD :Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: AREDS 1 ve 2 içerikleri
Tablo 2: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre dağılımı

Şekil 1: Makula anatomisi
Şekil 2: Gruplara göre görme keskinliğinde harf kazanımlarının dağılımı
Şekil 3: Gruplara göre görme keskinliği değişimi
Şekil 4: Santral makula kalınlığının gruplara göre değişimi
Şekil 5: Aylara göre OKT'de intraretinal sıvı görülen hasta sayılarının gruplara dağılımı
Şekil 6: Aylara göre OKT'de subretinal sıvı görülen hasta sayılarının gruplara dağılımı
Şekil 7: Göz içi basınç değişiminin gruplara göre dağılımı
Şekil 8: Toplam enjeksiyon sayılarının gruplara göre dağılımı

ÖZET

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda yoğun ve esnetilmiş intravitrealaflibercept tedavisi alan hastaların bir yıllık anatomik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina biriminde, 1 Ocak 2016- 1 Aralık 2018 tarihleri arasında neovasküler YBMD tanısı ile intravitreal aflibercept tedavisi almış 50 hastanın 50 gözü retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından, yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları, tedavi öncesi ve 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 12. ay en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) [ETDRS (Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli kullanılarak değerlendirilmiş ve LogMAR birimine çevrilmiş], OCT ölçümlerine göre santral makuler kalınlık (SMK)'ları, İRS (intraretinal sıvı) varlığı, SRS (subretinal sıvı) varlığı, HRD (hyper-reflective dots) varlığı, ORT (outer retinal tubulation) varlığı ve sayısı, göz içi basınç(GİB) değerleri kaydedilmiştir. Hastalar yoğun (SRS tolere edilmeyen) ve esnetilmiş (<200 mikron SRS tolere edilen) tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tüm sonuçlar istatiksiksel olarak değerlendirilmiş ve iki grup arasında parametreler karşılaştırılmıştır.

Bulgular : Başlangıçtan 12. aya kadar görme keskinliğindeki değişim yoğun tedavi grubunda ETDRS eşeline göre 13,72±33,97 harf, esnetilmiş tedavi grubunda ise 8,68±27,22 harf saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. (p=0,566) 12 ay sonunda görme keskinliğinde ETDRS eşeline göre, 10 harf ve daha fazla kazananların oranı yoğun tedavi alan grupta %48, esnetilmiş tedavi grubunda ise %40 bulunmuştur. Başlangıç değerine göre görme keskinliğinde 10 harf ve daha fazla kaybedenlerin oranı ise yoğun tedavi alan grupta %20, esnetilmiş tedavi alan grupta %24tür. Tüm hastalarda 12 ayın sonunda SMK değerleri ortalama 437,02±154,98'den, 310,54±108,31'e gerilemiş olup bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

(p=0) Yoğun tedavi alan grupta ortalama SMK değeri 442,40±161,32'den 318,0±63,10'a gerilemişken, esnetilmiş tedavi alan grupta 431,64±151,52'den 303,08±140,91'e düşmüştür. Ancak ortalama SMK değişimleri her iki grup arasında benzerdir. (p= 0,724) Ortalama toplam enjeksiyon sayıları, 12 ay sonunda, yoğun tedavi alan grupta 6,4±1,65 iken, esnetilmiş tedavi alan grupta ise 4,8±1,45 olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,01)

Sonuç: Subretinal sıvının tolere edildiği intravitreal aflibercept yapılan yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastaları, daha az enjeksiyon sayısı ile subretinal sıvının tolere edilmediği hastalarla aynı anatomik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: aflibercept, subretinal sıvı, koroid neovaskularizasyonu, yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ABSTRACT

Purpose: To compare the one-year anatomical and functional results of intensive and relaxed intravitreal aflibercept therapy in neovascular age-relatedmaculardegeneration.

Materials and methods: Fifty eyes of 50 patients with neovascular AMD who underwent intravitreal aflibercept therapy between January 1, 2016 and December 1, 2018 in the Retinal Unit of the Ophthalmology Clinic of Okmeydanı Training and Research Hospital, were retrospectively analyzed. From the patients' files; age, gender, systemic diseases, pre-treatment and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12th months best-corrected visual acuity (BCVA) [ETDRS (Early Stage Treatment Group of Diabetic Retinopathy], OCT measurements, presence of IRF (intraretinal fluid), presence of SRF (subretinal fluid), presence of HRD (hyper-reflective dots), presence and number of ORT (outer retinal tubulation). , intraocular pressure (IOP) values were recorded. The patients were divided into twogroups as intensive (SRF intolerant) and relaxed(<200microns SRF tolerated) treatment group. All results were evaluated statistically and the parameters were compared between the two groups.

Results: The change in visual acuity from base line to 12 months was 13,72 ± 33,97 letters in the intensive treatment group and 8,68 ± 27,22 in the relaxed treatment group, and the difference was not statistically significant. (p = 0.566) At the end of 12 months, according to the ETDRS score in the visual acuity, the ratio of the winners with 10 letters and more was found to be 48% in the intensive treatment group and 40% in the relaxed treatment group. The rate of loss of 10 letters and more in visual acuity is 20% in the intensive treatment group and 24% in the relaxed treatment group. At the end of 12 months, in all patients, the mean CST values decreased from 437,02 ± 154,98 to 310,54 ± 108,31, which was statistically significant. (p = 0) In the intensive treatment group, mean CST value decreased from 442,40 ± 161,32 to 318,0 ± 63,10, whereas in the relaxed treatment group it dropped from 431,64 ± 151,52 to 303,08 ± 140,91.

However, mean CST changes were similar between the two groups. At the end of 12 months, the mean total injection numbers were found to be 6.4 ± 1.65 in the intensive treatment group, and 4.8 ± 1.45 in the relaxed treatment group which is significantly lower. (P = 0.01)

Conclusion: Age-related macular degeneration patients who underwent with intravitreal aflibercept, who tolerated some SRF, achieved the same anatomical and functional outcomes with fewer injections as the patients who aimed to resolve all SRF.

Keywords: aflibercept, subretinal fluid, choroidal neovascularization, age-related macular degeneration

1.GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, tüm dünyadaki körlüğün % 8,7'sini oluşturur ve özellikle gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü bireylerde körlüğün en yaygın nedenidir. İnsan ömrünün uzamasıyla prevelansı da artan YBMD'nin en önemli risk faktörleri yaş ve sigaradır. Diğer risk faktörleri ise, ışık maruziyeti, beyaz ırk, genetik faktörler, beslenme özellikleri, sistemik hipertansiyon ve bazı ilaçlar olarak sayılabilir.

YBMD patogenezinde yaşlanma, oksidatif stres, iskemi ve anjiogenez rol oynar. Yaşlanma süreci ile gelişen RPE hücrelerinin kaybı, fotoreseptör apopitozisi ve koryokapillaris atrofisi ile Bruch membranında kalınlık artışı ve depozit birikimi görülür. Oluşan oksidatif stres ve inflamasyon ile hipoksi ve koroidal iskemi uyarılmakta, bu durum anjiogenez yani neovaskülarizasyon ile sonuçlanmaktadır. VEGF anjiogenezi uyaran en önemli faktördür. En önemli tipi olan VEGF-A'nın anjiogenezisi uyarıcı, nöroprotektif, vasküler geçirgenliği artırıcı, proinflamatuar ve endotel hücrelerini koruyucu birçok etkisi bulunmaktadır. İnsan gözünde baskın olan izoform VEGF165, VEGF-A alt tipi olup patolojik neovaskularizasyondan sorumlu olduğu öne sürülmektedir.

YBMD, erken ve geç evre veya kuru (non-neovasküler, atrofik) ve yaş (nevasküler, eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılır. Kuru tip, %90'ını oluşturur ve druzen ve RPE atrofisi ana klinik bulgusudur. Yaş tip ise olguların %10'unda görülürken, ileri görme kaybının %80-90'ından sorumlu koroid neovaskülarizasyonundan ileri gelmektedir. Hastalığın geç döneminde coğrafik atrofi veya diskiform skar oluşmaktadır.

YBMD tedavisinde geçmişten günümüze birçok seçenek denenmiştir. Argon lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, transpupiller termoterapi ve radyasyon tedavisi, submaküler cerrahi ve maküla translokasyonu, ve pnömotik yer değiştirme gibi cerrahi tedaviler, intravitreal Anti-VEGF ajanların tedavide altın standart kabul edilmesiyle büyük oranda terk edilmişlerdir.

Bu alanda ilk olarak kullanıma giren pegaptanib sodyum VEGF165'i inhibe etmektedir, etkinliği kanıtlanmış olsa da vizyon kaybına yol açtığı için yerini yeni

ajanlara bırakmıştır. Bevacizumab tüm VEGF-A izemorleriniinhibe eden monoklonal antikordur ve YBMD'ye bağlı KNV'de etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen oküler onayı olmadığı için kullanımı sınırlanmıştır. Ranibizumab ise farklı olarak bir Fab fragmanıdır ve oküler kullanım onayı alarak etkinliği ve güvenirliliği çok sayıda kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanmıştır. Son olarak Aflibercept insan VEGFR parçalarından üretilen hümanize bir rekombinant protein olup VEGF-A dışında VEGF-B ve PIGF inhibisyonu da yapmaktadır. Diğer ajanlara oranla VEGF reseptörlerine daha yüksek affinite ile bağlanır ve yarı ömrü daha uzundur.

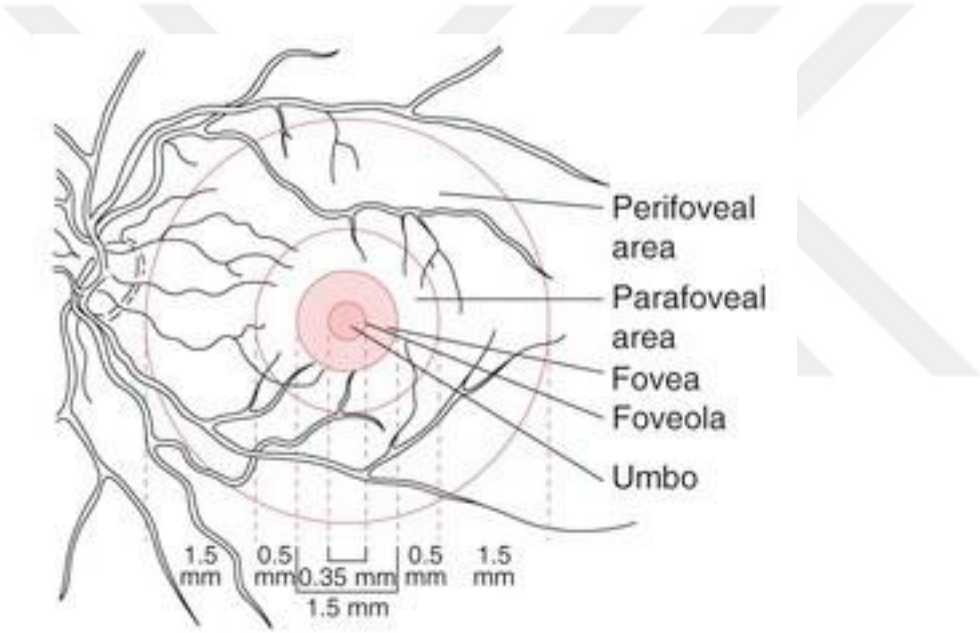
Günümüzde anti- VEGF tedavide üç farklı rejim uygulanmaktadır; Aylık enjeksiyon rejiminde hastalara her ay intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. Hasta sayısının çok olduğu kliniklerde aylık uygulamalar takipte yaşanan sıkıntılar nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Gerektiğinde tedavi- Pro re nata (PRN) rejiminde hastaya aylık üç intravitreal enjeksiyon yapılır, ardından hastalar bir aydan daha uzun süreli takibe alınır. Görme keskinliğinde azalma , OKT'de sıvı artışı, yeni oluşmuş KNV, yeni oluşmuş makuler hemoraji veya makulada persistan sıvı görülürse tekrar intravitreal enjeksiyon uygulanır. Tedavi et-uzat "Treat-and-Extend" rejiminde ise hastalara OKT'de saptanabilen intraretinal ya da subretinal sıvı kalmayıncaya kadar aylık olarak intravitreal enjeksiyon uygulanır. Makula tamamen kuruduktan sonra hastaların takip aralıkları her seferinde iki hafta daha uzatılır. Hasta takiplerinde yeni bir makuler hemoraji ya da sıvı tespit edilirse intravitreal enjeksiyon yapılır ve takip aralığı iki hafta kısaltılır.

2018 sonunda yayınlanan FLUID çalışması 24 aylık sonuçlarına göre, intravitreal ranibizumab uygulanan naif yaş tip YBMD hastalarında yoğun (intensive) ve esnetilmiş (relaxed) tedavi olarak 2 gruba ayrılmış kollarda, 200 mikron altı subfoveal subretinal sıvının tolere edilerek de benzer EİDGK sonuçlarına ulaşıldığı görülmüştür. Henüz intravitreal aflibercept ile yapılmış benzer bir çalışma olmadığından; biz de bu çalışmada neovasküler YBMD saptanan naif hastalardan oluşan kendi olgu serimizde 3 aylık ardışık uygulanan yükleme dozu sonrası, yoğun ve esnetilmiş tedavi uygulanan iki grubun 1 yıllık sonuçlarının etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MAKULA ANATOMİSİ

Makula, retina arka kutbunda, ksantofil pigmenti içeren, iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasının bulunduğu, superior ve inferior temporal vaskuler arkuatlar arasında kalan oval şekilli santral bölümdür. Yaklaşık çapı 5,5 mmdir ve merkezi, optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alır.(1) Makulayı oluşturan bölümler umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadır. (Şekil 1) (2)



Şekil 1 :Makula anatomisi

Fovea: Yaklaşık 1,5 mm (optik disk çapı) çapında, ortalama 0,25 mm kalınlığında, ince bir taban ve kalın bir kenardan oluşan makula merkezinde retina iç retina yüzeyine doğru çöküntülü bölgedir. Merkezinde sadece koni hücreleri bulunur, kenarı ise oval bir refle verir. İç pleksiform tabaka, gangliyon hücre tabakası ve retina sinir lifi tabakası bulundurmaz.

Foveola: 0,35 mm çapında ve 0,15 mm kalınlığında yalnızca koni hücrelerini barındıran fovea çukurluğudur, ganglion hücresi bulundurmaz. Çevresinde avasküler

foveola kapillerlerin oluşturduğu halka, iç nükleer tabaka düzeyinde 0,2-0,6 mm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluşturur.

Umbo: Foveolanın tam merkezinde, 0,3 mm kalınlığındaki çukurluktur. Koni hücre yoğunluğundan dolayı makülada en keskin görmeden sorumlu alandır.(3)

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0,5 mm'lik alandır. Bu bölgede kalınlaşmış iç nükleer tabaka, gangliyon hücre tabakası ve retina sinir lifi tabakası bulunur. Koni ve basil hücreleri eşit sayıdadır.

Perifovea: Parafoveayı çevreleyen makulanın dış sınırında 1,5 mm'lik alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası bulundurur. Basil hücreleri konilerden sayıca fazladır.(4)

2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

YBMD, fotoreseptör-retina pigment epitel kompleksinin nörodejenerasyonu sonucu ortaya çıkan ve ilerleyici görme kaybına yol açan akkiz bir makula hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü popülasyonda yasal körlüğün en sık sebebidir. 65 yaş üzerinde %10, 75 yaş üzerinde ise %25 oranında görülür.(5) Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri form YBMD prevalansı %1.47 (1.75 milyon kişi) olarak tahmin edilmekte olup, bu rakamların 2020 yılına kadar %50 oranında artması öngörülmektedir. (6) Yaşlanan nüfusla birlikte, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da hastalığınprevalansında benzer bir artış trendi görülmektedir.(7-9)

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1 Sabit Risk Faktörleri

Yaş: Yaş YBMD için tartışmasız risk faktörüdür. Prevalans, insidans ve progresyon yaş ile artmaktadır. Watermen çalışma grubuna göre, YBMD, 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 kat fazla görülmektedir.(10). Ayrıca, yaşla birlikte sağlam gözde de

YBMD gelişme riskinin arttığıbildirilmiştir. Binoküler tutulumu olan olgularda, yaşlanmayla birlikte hastalığın ilerleme hızının tek taraflı olgulara göre daha fazla olduğugözlenmiştir.(11)

Cinsiyet: Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda cinsiyetin YBMD epidemiyolojisini etkiledği konusunda konsensus sağlanamamıştır. Örneğin; "Blue Mountains Eye Study" (BMES) gruplarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmezken Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstü kadınlarda erken YBMD insidansı iki kat fazla bulunmuştur.(12) Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşükolduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. (13)

Irk: YBMD' nin tüm türleri, beyaz ırkta daha yaygın olarak görülmektedir. Siyah ırkta tirozinden türeyen koroidal melanin pigmentinin ışığı beyazlara göre daha fazla absorbe ederek RPE, fotoreseptör ve bruch membranını koruması ve antioksidan etki göstermesi, bu ırkta YBMD prevelansının daha az olmasını sağladığı düşünülmektedir. (14) Amerika'da yapılan çalışmalarda İspanyol kökenlilerde ve siyah ırkta YBMD diğer etnik gruplara kıyasla daha az saptanmıştır. Beyaz ırkta ise, bölgeler arasında farklılıklar görülmesi etnisitenin YBMD için belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. (15,16)

Genetik: YBMD' de genetik veya ailesel geçiş çok sayıda geni ve çevresel faktörleri kapsayan karmaşık bir ilişki olup büyük aileler ve ikizlerdeki çalışmalarla desteklenmiştir. Monozigot ikizlerde gözlenenYBMD'ye bağlı retinal değişikliklerin varlığı ve lokalizasyonunun yüksek oranda uyumlu olduğu, ancak bu uyumun dizigot ikizlerde olmadığı gözlenmiştir. (17) Asyalılarda kromozom 8p21 lokasyonundaki polimorfizm ile yaş tip YBMD arasında korelasyon görülmüştür. ARMS2/HtrA1 geni ile YBMD arasında güçlü bir bağlantı saptanmış olup, Hepatik Lipaz Geni (LIPC) ve toll-likereseptör 3 (TLR3) genindeki rs3775291 varyasyonu ile de YBMD arasında bağlantı bildirilmiştir. Kompleman Faktör H (CFH) Y402H'da C3b'yi bağlayarak alternatif kompleman ara yolunda defekte yol açmaktadır. CFH Y402H homozigot olanlarda YBMD riski 7,4 kat artmaktadır. (18) Bu genlerin tanımlanması YBMD'nin

genetik bir hastalık olduğunun ve inflamasyonun da YBMD'de rol oynadığının önemli bir göstergesidir. Ancak görülüyor ki, YBMD tek bir genle bağlantılı bir hastalık değildir.(19) Daha birçok araştırılmakta olan genetik faktörler mevcuttur.

Oküler risk faktörleri: AREDS çalışmasına göre hipermetropi ile erken YBMD arasında ilişki gösterilmisken, ileri YBMD arasında ilişki bulunamamıştır. (21) RES ve Pekin çalısma gruplarında da hipermetropi ile YBMD sıklığının arttığıbildirilmiştir. (20-22)

Oküler melanin serbest radikalleri tutucu özellik göstererek antianjiojenik etki ile retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebilir. BDES'te kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken BMES'te açık göz rengi olanlarda erken ve geç YBMD'de anlamlı artış görülmüştür. (23) Fakat iris rengi ile YBMD arasında ilişki görülemeyen çalısmalar da vardır. (23,24)

Psödofakik ve fakik gözler kıyaslandığında YBMD progresyonunda farklı sonuçlar veren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan son çalışmalarda modern katarakt cerrahisi yapılan gözlerde YBMD' nin progrese olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. Pollack A ve ark. yapmış olduğu bir klinik çalışmada ekstrakapsüler katarakt cerrahisi geçirmiş gözlerde YBMD' nin progrese olduğunu saptarken, Baatz H ve ark. yapmış olduğu bir klinik çalışmada erken evre YBMD' li gözlerde fakoemülsifikasyon cerrahisi yapmanın, yaş tip YBMD' ye progresyon için bir risk faktörü olmadığını tespit etmişlerdir.(24-29)

2.2.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Sosyoekonomik durum: Beaver Dam çalısmasına göre korelasyon bulunamazken, NHANES çalısmasına göre eğitim seviyesi arttıkça YBMD sıklığı azalır. (30) Eğitim düzeyi yüksek kişilerin diyet ve fiziksel aktivite tercihinin YBMD prevelansını etkilediği düşünülmektedir. (20)

Sigara : Sigara kullanımı ile YBMD arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Khan JC ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada sigara kullanımının (paket miktarı x kullanım

süresi) süresi ile coğrafik atrofi ve neovasküler YBMD sıklığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.(31-33) Sigara içimi bırakıldıktan sonra risk giderek azalır. Sigaranın YBMD gelişimini hızlandırıcı etkisi, oksidatif, vazokonstriktör, agragan etkileriyle koroidal kan akımını azaltması ve RPE detoksifikasyonunu bozmasıyla meydana gelmektedir.(34-37)

Antioksidanlar ve beslenme: Antioksidanlar (antioksidan enzimler, C ve E vitamini, karotenoidler, selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi elementler) fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir ederler.(38.39) AREDS 1 ve 2 raporlarında açıklanan antioksidanların placebo grupları ile kıyaslanınca YBMD progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. (Tablo 1)

Alkol kullanımı ile YBMD arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı düşünülmektedir. (80)

Obezite ve fiziksel aktivite: Obezite, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruchmembranının yapısının bozulmasına yol açarak, oksidatif stresi ve inflamasyonu artırarak YBMD riskini arttırdığını belirten çalışmalarmevcuttur.(40) Fiziksel aktivite ise YBMD riskini azaltmaktadır.(41)

Tablo1: AREDS-1 Ve 2 İçerikleri

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

İlaçlar :Antiasitler, nonsteroidantiinflamatuar ilaçlar, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun, 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının antioksidan ve antienflamatuar etkinlikle YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. (42)

Işık maruziyeti: Güneş ışığına maruziyetin YBMD riskini arttırdığını belirten birçok çalışma mevcuttur. Geç dönem YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını gösterilmesi bunu desteklemektedir.(43,44)

Sistemik hastalıklar: Sistemik hipertansiyonun, maküla altındaki kısa arter ve arteriolleri etkileyerek YBMD gelişimini arttırdığı belirtilmektedir. (46) Yüksek diastolik kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu belirtilmiştir. (47) Diyabet ve YBMD arasında anlamlı iliski gösteren geniş çaplı çalısma yoktur. (46) Dislipideminin YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler arasında olduğu kabul edilmektedir. (45)

2.2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

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

2.2.3.1 Yaşlanma: Yaşla beraber RPE hücreleri sayı olarak azalırlar, kendi doğal hekzagonal morfolojilerini ve hücre içinde bulunan melanozomlarını kaybederler. (48.49). Melanin kaybının fotooksidatif hasarı arttırarak açığa çıkardığı sindirilemeyen lipofuksin, RPE lizozomlarında zamanla birikmeye başlar ve RPE hücresinin normal fonksiyonlarını engelleyerek fagositoz yeteneğinin bozulmasına yol açar. Ayrıca, fotoresöptör hücrelerinin de apopitozisine neden olur. (50) Hücre içinde biriken bu artıklar, ilk dekadda RPE hücresinin sitoplazmasının %1'ini işgal ederken; 80 yaşında yaklaşık %19'unu işgaletmektedir. (49). Böylece yaşlanma süreci ile birlikte fonksiyonel sitoplazma alanı azalır ve RPE hücre fonksiyonlarında kayıplar meydana gelir. Koriokapillaris fizyolojisinde ve dış-kan retina bariyerinin devamlılığı için oldukça önem taşıyan RPE hücrelerinin kaybını; fotoreseptör kaybı ve koryokapillaris atrofisi süreçleri izler. (51) RPE hücresi ile koriokapillaris arasında

bulunan Bruch membranındaki yaşlanma ile ilk dejenerasyon belirtisi bazal lineer depozit adı verilen veziküler, granüler ve filamantöz yapıdaki materyalin, iç ve dış kollajen tabakada birikmesidir. Bu depozitlerin, fotoreseptör hücrelerin dış segmentinden dökülen hücresel materyallerinin RPE hücresi tarafından fagositozu ile oluştuğu düşünülmektedir. (52) Daha sonra bu depozitler elastik tabakaya doğru ilerler. Yaşlanma ve bazal laminar depozit birikimi ile birlikte Bruch membranındaki kalınlık artışı, Bruch membranının fibröz tabakalarındaki kollajen ve elastik liflerde sayıca artış, dizilimlerinde bozulmalar, lipid içeriğinde artış, inaktif MMP2 ve 9 birikimi, su permeabilitesi ve oksijen diffüzyonunun azalmasıyla; besin desteği sağlama ve artık madde uzaklaştırılmada bozulmaya sebep olur. (53,54) Yaş ile birlikte koroid dokusunun kalınlığı azalmaktadır. Ayrıca YBMD'de koroidin sinusoidal yapısının yerini tübüler karakterde bir ağ yapısına bıraktığı gözlenmektedir. RPE hücresi atrofisinden dolayı salınımı ve bruch membranı değişikliklerinden dolayı transportu azalan büyüme faktörleri nedeniyle, koriokapillariste önce endotel hücre fenestrasyonu kaybı olmakta ve sonrasında koriokapiller atrofisi gelişmektedir. (55).

2.2.3.2 Oksidatif stres: RPE yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğundan fazla oksijen tüketip, fazla enerji üretir. Artmış oksidatif reaksiyonlar sonucunda toksik olan oksijen radikalleri meydana gelmektedir. Antioksidan mekanizmalar ile bu radikallerler temizlenir. (56) Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına ve antioksidanların azalmasına neden olarak, hücre içi lipofuksin artışı ile RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir. (57,58). Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın ışığa maruz kalması, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı gibi faktörler lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur. Lipid peroksidasyonu metabolik aktivitenin en fazla olduğu, santral maküla bölgesinde en yüksek miktarda gerçekleşmektedir. (59,60) Bu oksidatif hasar sonucu, hücre membranında blebler oluşur ve oluşan bu artık ürünler RPE altında bazal laminar depozit benzeri depozitler halinde birikirler. (61)

2.2.3.3 İskemi: İlerleyen yaşla birlikte, RPE'ye kan akışını sağlayan koroidal kan damarlarının çapında ve sayısındaki azalmanın da eklenmesiyle koroidal iskemi artmaktadır. YBMD risk faktörü olan sigara da bu iskemiye katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, doku beslenmesini koroidden sağlayan retinanın yaklaşık dış 1/3 kısmında bulunan RPE ve fotoreseptör hücrelerinde iskemi ve atrofi görülmektedir. (62-65)

2.2.3.4 İnflamasyon: Histopatolojik çalışmalarda, YBMDli gözlerde inflamatuar hücreler, druzenlerde aktive kompleman komponentleri gösterilmiştir. C3 ve C5 bioaktif fragmanlarının druzen lezyonlarında bulunduğu ve RPE'de VEGF ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir. İnflamasyon sonucu gelişen hipoksi ve iskemiye bağlı anjiogenezis uyarılmakta ve koroidal neovaskülarizasyon gelişmektedir. (66)

2.2.3.5 Anjiogenez: Anjiogenezis mevcut kan damarından yeni damar tomurcuklanması olarak tanımlanmaktadır ve hipoksik veya tümörogenik dokulardan salınan anjiojenik faktörler olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve anjiyopoietin-2 (ANG-2) gibi sitokinlerin etkisi ve endotelin aktivasyonu ile başlayan ardışık, çok adımlı bir süreçtir. (67) VEGF, anjiogenezisi uyaran en önemli faktördür. İlk olarak 1983 yılında vasküler permeabiliteyi arttıran bir faktör olarak tanımlanan VEGF, PDGF ailesinin bir üyesidir. (68) Vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptandığından başta vasküler geçirgenlik faktörü olarak adlandırılmıştır. 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir. Bu keşiflerden sonra ismi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olarak değiştirilmiştir. (69) Her birinin VEGF reseptörlerine affinitesi farklı olan 5 tip VEGF proteini saptanmıştır (VEGF A, VEGF B, VEGF , VEGF D, VEGF E (viral VEGF F'nin homologudur) PLGF de VEGF ailesinin bir üyesi olup reseptörlerine bağlanmaktadır. (68)

Çok sayıda yapılan çalısmalarla VEGF A'nın birçok fonksiyonu araştırılmış ve gösterilmiştir. Bunlar;

- Vaskülogenez, anjiogenez ve lenfanjiogenezi düzenler. Ayrıca matriks metalloproteinazlarının da düzeyini arttırmakta ve bu yolla anjiyojegenezi indirekt olarak da uyarmaktadır. (70)

• Endotel hücrelerindeporlaroluşturarak ve hücreler arası bağları zayıflatarak vasküler geçirgenliği arttırmaktadır. (71)

• Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir. Endotel hücrelerinde apopitozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar. (72)

• VEGF nöron ve Schwann hücrelerinin sağ kalımını arttırmakta ve nöroprotektif etki göstermektedir. (73,74) Retina iskemi reperfüzyon modelinde VEGF 120 ve 165 uygulamasının retina hücrelerinde doz bağımlı koruyucu etkinliği olduğu bildirilmiştir. Tüm VEGF formlarının blokajı ile bu koruyucu etki inhibe olmakta ancak sadece VEGF 165 blokajı ile etki devam etmektedir. Bu yüzden tüm izoformları bloke eden ajanların VEGF 165 dışındaki diğer izoformların koruyucu etkisini bloke etme riski sebebiyle kullanımına dikkat edilmelidir. (75)

• Pro-inflamatuar etkilidir. (76)

• VEGF nitrik oksit sentetaz enziminin salgılanmasını uyarmaktadır. (70)

PLGF vasküler gerçirgenlik artışını endotel kemotaksis ve proliferasyonunu arttırmakta ve birçok durumda VEGF A ile sinerjistik etki göstermektedir. (77)

İnsan gözünde baskın olan izoform VEGF 165 (VEGF-A varyantı) olup bu izoform heparin bağlayan homodimerik 45 kilo dalton ağırlığında bir glikoproteindir. Bir kısmı hücre yüzeyine bir kısmı hücre dışı matrikse bağlı olarak ve bir kısmı da hücre dışında serbest olarak bulunur. VEGF 121 ise hücre dışına salınmakta ve heparine bağlanmamaktadır ve normal retinal vaskülarizasyon için gerekli olduğu düşünülmektedir. VEGF 165'in ise patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu öne sürülmektedir. (78)

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde tespit edilmiştir ancak monositler, makrofajlar, perisitler, hematopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücrelerinde de bulunur. VEGF hücre dışına salgılanır ardından reseptörüne bağlanır. (79) VEGF reseptör (VEGFR)1in pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır. VEGFR2, VEGF A'nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlikartışı etkilerinden esas sorumlu olan reseptördür. (80-81) Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül sisteminin oluşumunu düzenler. (82) VEGFR3, esas olarak lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur. (83)

Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogeneze başlıca zemin hazırlayan olaylardır. (84) VEGF A geninin ekspresyonunda ana düzenleyici faktör hipoksinin indüklediği faktör – 1 (HIF)'dir. (85) Epidermal büyüme faktörü (EGF) ,transforme edici büyüme faktörü (TGF) , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) , FGF , PDGF , hipofiz hormonları, nitrik oksit ve proenflamatuar sitokinler (TNF-alfa, IL 6, IL 8, IL alfa, IL beta ve onkostatin M) de VEGF ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir. (33) Retinada VEGF'in ana kaynağı, RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. RPE'nin koryokapillarise komşu kısmında VEGF salgısı, fotoreseptörlere komşu kısmından 2-7 kat daha fazladır ve bu fark hipoksik durumlarda daha da belirginleşir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan gözlerden cerrahi olarak çıkarılan KNV membranlarında artmış VEGF-A düzeyleri saptanmıştır. (86). Benzer durum YBMD olan gözlerden alınan vitre örneklerinde de saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda vitredeki VEGF düzeylerinin neovaskülarizasyonla doğru orantılı olduğu izlenmiştir. (68,87) VEGF'in KNVM gelişimi için gerekli ve yeterli olduğu tespit edilmiş ve VEGF blokajının tedavide önemi anlaşılmıştır. (88)

2.2.4 YBMD sınıflandırması

Beaver Dam çalışmasına göre YBMD erken ve geç olarak ikiye ayrılır; Erken YBMD'de fovea merkezli 6000µm'lik alan içinde, yumuşak drusen ve RPE değişikliği, sınırları belirsiz yumuşak drusen veya retiküler drusen bulunmasıdır. Geç

YBMD ise coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde olabilir. Diğer bir sınıflama ise non-neovasküler (kuru, atrofik tip) ve neovasküler (yaş, eksudatif tip) YBMDdir. Kuru tipin ana klinik bulgusu RPE' de metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak gelişen druzen ve RPE atrofisidir. YBMD'nin %90'ını oluşturur ancak ileri görme kayıplarının sadece %10-20'sinden sorumludur. Yaş tip ise, koroidden kaynaklanan yeni damarların Bruch membranını geçerek, subretinal aralıkta fibrovasküler kompleks oluşturmasıyla karakterizedir. YBMD' nin %10'unu oluşturmasınakarşın, legal körlüklerin %80-90' ındansorumludur. (89,90)

2.2.4.1 Kuru tip YBMD: Kuru tip YBMD'de erken dönem bulguları drusen, RPE'de hipo- hiperpigmentasyon, beneklenme şeklindeki renk değişiklikleri iken geç dönemde coğrafik atrofi görülür. Görme kaybının yıllar içinde yavaş gelişir ancak yaş tipe dönüşürse olgularda ani görme azalması gelişebilmektedir. (91)

RPE değişiklikleri: YBMD' de RPE hücrelerinde azalma, atrofi, hacim kaybı, fokalhiper-hipopigmentasyon gelişebilir. Başlangıçta normal görünen fundusta, zamanla mikroretiküler bir görünüm ortaya çıkar. Fokal hiperpigementasyon varlığı KNVM gelişimi için risk faktörüdür.

Druzen: RPE'nin bazal laminası ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasındaki hücre dışı döküntülerin fokal birikintileri olarak tanımlanır. Yaşlanan gözde ve YBMD'de görülür. Drusen görünümlerine göre; sert drusen, yumuşak drusen, yaygın (konfluent) drusen olarak tanımlanırken, büyüklüklerine göre; küçük (63 μm'dan küçük) , orta boy (63- 125μm arası), büyük (125 μm'dan büyük) olarak kategorize edilirler.

1) Sert druzen: Çapı 63 mikrondan küçük, fundoskopik muayenede; sınırları belirgin, sarı-gri renkte görülür. İleri YBMD oluşturma riski düşüktür.

2) Yumuşak druzen: Sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli, çapları 63 mikrondan büyük depozitlerdir. Bruch membranının iç katmanında yaygın kalınlaşmayla beraberdir. KNV gelişme riski sert druzenden yüksektir.

3) Konfluent drusen: İki veya daha fazla yumuşak drusenin birbirine yaklaşması veya birleşmesiyle oluşan görünümdür. KNV gelişme riski en yüksek druzen, cofluent ve büyük yumuşak druzenlerindir.

Coğrafik atrofi: Kuru tip YBMD'nin son evresidir. Keskin sınırlı yuvarlak veya oval RPE defekti bölgelerinde koroid damarları görülmektedir. Büyüklüğü ile ilgili farklı görüşler olmasına karşın en az 175µm büyüklüğünde bir alanı tutmalıdır. Atrofi genellikle, fovea çevresinden başlar ve at nalı şeklinde ilerler. Coğrafikatrofi, 5- 10 yıl içerisinde legal körlüğe yol açmakta ve bilateral olmaya meyil göstermektedir. (92)

AREDS'in kuru tip YBMD evrelemesi şu şekildedir;
Kategori 1: Birkaç adet küçük drusen veya normal görünümlü makula
Kategori 2: Çok sayıda küçük drusen, az sayıda orta büyüklükte drusen, RPE değişikliği
Kategori 3: Çok sayıda orta büyüklükte drusen, en az bir adet büyük boy drusen, foveayı tutmayan coğrafik atrofi.
Kategori 4: Foveayı tutan coğrafik atrofi.

2.2.4.2 Yaş tip YBMD: Neovasküler YBMD; koroidal neovaskülarizasyon (KNV), pigment epiteldekolmanı (PED), pigment epitel yırtığı, fibrovasküler diskiform skar, vitreus hemorajisi gibi bulguları içerir. (93) Hastalar sıklıkla görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotom ile başvururlar. Semptomlar intraretinal sıvı, subretinal sıvı, hemoraji ve fotoreseptör tabakasının fibrozisi varlığında artar.

Pigment epitel dekolmanı: Pigment epitelinin Bruch membranına ait iç kollajen tabakadan ayrılmasıdır. Bruch membranının kalınlaşması sonucu RPE'den koroide olan sıvı akışına direnç gelişmesi sonucu oluşur. Dört farklı türde izlenmektedir;

Seröz PED: Keskin sınırlı, kubbe biçiminde RPE elevasyonlarıdır. Kubbede pigmente bandın olması kronik olduğunu gösterir. Koryoretinal katlantı veya hemoraji olması KNV'u düşündürür. Yaklaşık 1/3ünde 2 yıl içinde KNV gelişir.(94)

Druzenoid PED: Konfluen, geniş yumuşak drusenden gelişir. Genellikle sığdırlar ve sınırları düzgün değildir. Tanıyı takip eden 10 yılda %25 KNV, %75 CA gelişir. Drusenoid PED'ları en az diskiform skara ilerleyen gruptur. (94)

Hemorajik PED: Genellikle altta yatan sebep KNV'dir. KNV'nin pigment epiteli altına veya nörosensoriyel boşluğa kanamasıyla oluşur. Kan, bazen vitreusa sızarak vitreus hemorajisine veya hemorajik retina dekolmanına sebep olabilir. Eleve, koyu kırmızı ve kubbe şeklinde lezyonun dış hatlarıda keskindir. Eğer KNV veya drusen eşlik etmiyorsa polipoidal koroidal vaskülopati akla gelmelidir. (95)

Fibrovasküler PED: Okült KNV'nin bir alt kümesidir. İrregüler bir RPE elevasyonu vardır. Hemorajik ve vaskülarize PED birbirlerine yakın tablolardır. Aralarındaki temel fark kanamanın yoğunluğudur.

PED'in, dört farklı seyri görülebilir; persistan PED, düzleşen PED, RPE yırtığı ve KNVM. Persistan PED'de KNV ortadan kalkarsa stabilleşebilir. Spontan düzleşen PED nadir görülür, genelde coğrafik atrofiye ilerler. RPE yırtıkları PED'lerin görsel olarak ağır bir komplikasyonudur. Spontan, ALFK ya da fotodinamik (FDT) tedavi sonrası, anti VEGF enjeksiyonu sonucu gelişebilir. (94) Yırtılma dekole pigment epiteli ile dekole olmayan pigment epitelinin birleştiği kenardan olur. Subfoveal alan etkilendiğinde görme keskinliğinde anlamlı düşüş görülür. Muayenede RPE'nin ayrıldığı alan soluk, büzüştüğü alan koyu renk görülür. PED'nın en sık komplikasyonu KNVM oluşumudur. Yaş ve PED büyüklüğü KNVM gelişimini doğru orantılı etkileyen faktörlerdir.

Koroid neovaskularizasyonu: Bruch membranından penetre olarak subretinal aralığa geçen neovasküler dallar olan KNV zamanla koroidal damarlardan köken alan organize bir sisteme dönüşür. Ancak bu neovasküler yapılar olgun endotel hücrelerindeki bariyer işlevinden yoksun olduğundan nörosensoriyel, subsensoriyel ve RPE tabakalarına sıvı sızdırırlar.(96) Gass1997 yılında histopatolojik ve anjiografik görünümlerine göre koroid neovaskülarizasyonlarını sınıflandırmıştır, buna göre;

Tip 1; neovaskülarizasyonlar RPE altında büyümektedir, sızıntı azdır, bu lezyonlar daha az aktif olarak tanımlanırlar.
Tip 2; RPE üzerinde ve nörosensöryel retina altında büyüyen neovaskülarizasyonlar. Bu lezyonlar yoğun sızıntıyla daha aktif özellik gösterirler.
Tip 3; bu lezyon daha sonraki yıllarda tanımlanmıştır, retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak da adlandırılır. Bu lezyonda yeni damarlar nörosensöryel retina içerisinde oluşmaktadır, koryoretinal anostomoz, kompansatuar telenjiektatik cevap ve besleyici- toplayıcı damarlar ile karakterizedir.

Fundus florescein anjiogafi (FFA)'ya göre ise gizli ve klasik KNV olarak sınıflandırılır:

Klasik KNV: Yeni tanı konulan lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. Lezyon FFA'nin erken fazından itibaren sınırları belirgin dantelsi bir damar ağı şeklinde görülür. İlerleyen fazlarda hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı oluşur. Bu tip KNV, FAZ merkezine uzaklığına göre ekstrafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı ≥200 μm), jukstafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μm) ve subfoveal (FAZ merkezinin altında) olarak sınıflandırılabilir. Lezyonun %50'den fazlasını klasik komponent oluşturuyorsa baskın klasik, %50'den azını oluşturuyorsa minimal klasik tip KNV olarak adlandırılır.

Gizli KNV: RPE ve koryokapillaris arasında neovasküler kompleks gelişimi ile karakterizedir. Yaş tip YBMD'nin en sık görülen alt tipidir. İki şekilde bulgu verir: fibrovasküler PED; erken dönemde çok sayıda granüler tarzda hiperfloresans giderek belirginleşir ve geç dönemde sızıntı görülür. Kaynağı belrsiz geç sızıntı ise FFA'nın geç fazında sınırları belirsiz, lekeli hiperfloresans şeklinde görülür ve sızıntının kaynağı olabilecek net bir alan tanımlanamaz. (97)

Diskiform skar: Histolojik olarak KNV'ye sıklıkla fibröz doku eşlik eder. (98) Zamanla RPE düzlemi fibrovasküler veya fibroglial doku tarafından tahrip olmaktadır. KNV'nin yeri artık kolaylıkla tanımlanamaz. Fibröz doku klinik olarak görünür hale geldiğinde KNV ve fibröz doku kompleksi diskiform skar olarak

adlandırılabilir. Klinik olarak diskiform skar genellikle beyaz-sarı renkte görünür ve RPE hiperplazisinin derecesine bağlı olarak hiperpigmente alanlar görülebilir. Diskiform fibrovasküler skar, sınırındaki neovasküler dokular sebebiyle büyüme gösterebilir ve daha önce etkilenmemiş alanları etkileyebilir. Subretinal hemoraji ve lipid değişken derecelerde skar dokusunun üzerinde veya etrafında olabilir. Az olmamakla birlikte retinayla fibrovasküler doku arasında anastomozlar görülebilir. Kural olarak fovea etkilenmişse ciddi görme kaybına sebebiyet verir. Ancak korunmuş fotoreseptör hücrelerinvarlığı bazen morfolojik görünümden daha iyi görme keskinliğine sebep olabilir. (99)

2.2.5 YBMD TANI VE TAKİBİNDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

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

OKT, dokuların enine kesitlerini gösteren, yüksek çözünürlüklü, nicel ölçümler yapılabilen, non-kontakt ve non-invaziv bir metoddur. Lazer diod ışık kaynağı tarafından oluşturulan kızılötesine yakın dalga boyunda ışık (~830 nm) kullanılır. B mod ultrasonografi benzeri çalışma prensibine sahiptir ancak ses dalgaları yerine ışık kullanır. Vitreus, hümor aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtıcılığı olan dokular beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör tabaka gibi orta yansıtıcılıkta olan dokular ise gri renkte görülmektedir. OKT teknolojisi aksiyel çözünürlüğü 10-15 mikron olan time domain olarak başlamıştır, günümüzde artık aksiyelçözünürlüğü 5-7 mikron olan spectral domain teknolojisine sahip cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde koroidal yapıların incelenmesi için Enhanced Depth Imaging(EDI-OKT) tekniği kullanılmaktadır. En güncel OKT teknolojisi Swept Source OKT 1050 nm dalga boyuna sahiptir, saniyede 100 000 tarama hızı ile kısa sürede bir çok dokuyu taramaktadır. Rezolüsyon 2,6 mikrona kadar indirilmiştir. Dalga boyunun artırılması daha derin dokulara penetrasyonuna imkan sunar, koroidal yapıların daha iyi değerlendirilmesinisağlar ve korio- skleral sınırlar klasık OKT tekniklerine göre daha

net belirlenebilir. (100). OKT ile retinanın kalınlığı, koroidinkalınlığı, retinanın tabaka tabaka incelenmesi, koroid tabakalarının incelenmesinde kullanılmaktadır. YBMD' de patogenezin daha belirgin olarak başladığı dış retina katlarındaki lezyonların yerleşimi, eşlik eden subretinal sıvı varlığı, sıvı miktarı, hemoraji varlığı, RPE yırtığı, druzen tipi, PED tipi ve prognostikönemi olan fotoreseptör tabaka, EZ, ELM tabakalarının bütünlüğü değerlendirilebilmektedir. Bu özelliklerin hepsini gösterebilen bu tetkik günümüzde YBMD' li bireylerin tanı ve takibinde en sık kullanılan görüntülemeyöntemidir. (101)

Yeni bir görüntüleme teknolojisi olan OKT anjiografinin kullanıma girmesiyle; morfolojik (sıvı birikimi) verinin yanısıra, fonksiyonel (kan akımı) verinin tek bir OKT kesitinden elde edilebilmesi sağlanmıştır. OKTA teknolojisi, ardışık yapısal OKT görüntülerini analiz ederek kesitsel düzlemde eritrosit hareketini ve kan akımını tespit etmektedir. (102,103) Bu sayede iç ve dış retinal vasküler pleksus ve aynı zamanda da koryokapillaris tabakasının vasküler morfolojisinin ayrı ayrı görüntülenebilmesi sağlanmaktadır. Özellikle non-invazif ve tekrarlanabilir olması, ve klasik anjiografideki gibi boyanma veya sızıntı olmadığından vasküler yapının daha ayrıntılı görüntülenebilmesi, FFA' ya üstün yanlarıdır. Pigment epitel dekolmanı altındaki alanlarda olan vasküler yapıları, özellikle de okkült KNV' lerdeki vasküler yapıların sınırlarını, besleyici damarlarını OKT teknolojisindeki yüksek çözünürlük imkanı ile göstermektedir. Ancak hareket ve damar gölgelenmesi sonucu ortaya çıkan artefaktlar, segmentasyon hataları ve çok düşük ya da çok yüksek akımlı damarların görüntülenememesi, şu an için OKTA'nın dezavantajlarıdır. (102,104,105)

2.2.5.2 Fundus Florescein Anjiografi (FFA)

Floresein anjiografi, geleneksel olarak neovasküler YBMD' nin tanısal değerlendirmesi ve koroid neovaskülarizasyonunun tespitinde altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Günümüzde FFA için temel endikasyonlar, başlangıçta tanıyı doğrulamak amacıyla OKT'ye ek olarak çekilmesi, takiben OKT'ye dayalı izlem ile birlikte klinik durumda OKT ile açıklanamayan bir değişiklik olması durumunda tekrar çekilmesi yönünde değişmiştir. Floreseinanjiografi görüntüsü elde edebilmek

için göze 465-490 nm dalga boyunda ışık gönderilir ve retina, koroid dolaşımındaki veya damar dışına sızmış sodyum floresein uyarılır. FFA, YBMD' li bireylerde; kan-retina bariyerinin bütünlüğü, vasküler yapıların tipini, yerleşimini, sızıntı paterni gibi vasküler yapılara ait önemli bilgiler vermektedir.

2.2.5.3 İndosiyanin Yeşili Anjiografisi (İSYA)

Periferik damarlardan intravenöz olarak uygulanan ve vücut sıvılarına dağılan indosiyanin yeşili spektrumun infrarede (kızılötesi) yakın kısmında ışığı absorbe eder. Bu optik özellikleri sayesinde maküla pigmenti, melanin, kan ve pigmentten penetre olabilmektedir. Hem yüksek molekül ağırlığına sahip olması hem de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroid damarlarındaki fenestrasyonlardan çıkan boya miktarı azdır. İSYA, bu sebeple fundusun derin katmanları ve koroidin incelenmesinde ve gizli KNV'lerin saptanmasında FFA'ya üstündür. İSYA'da KNVM için tanımlayıcı kabul edilen bulgular hot spot(sıcak nokta) ve plaktır. Hot spot çapı bir disk alanından küçük ve sızıntı yapan aktif lezyona işaret eder, plak ise bir disk alanından büyüktür. Geç fazda hafif hipofloresans görülür ve sızdırmayan inaktif KNV'leri gösterirler.

2.2.5.4 Fundus Otofloresansı (FOF)

Fundus otofloresans (FOF) ; tek katlı retina pigment epitelindeki (RPE) lipofuscin ve duyu retina altı alanda oluşandiğer floroforların oluşturduğu otofloresansın, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) veya modifiye fundus kameraları ile noninvaziv olarak görüntülenmesidir. YBMD' nin tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan FOF ile YBMD lezyonları ile karışabilecek distrofik lezyonların ayırıcı tanısı yapılabilmekte, olguların ardışık görüntülemeleri kayıtlanarak progresyon analizleri yapılabilmektedir. Özellikle kuru tip YBMD' nin son evresi olan coğrafik atrofinin tanı ve takibinde kullanılmaktadır. (106, 107) Yaş tip YBMD'de de ise lezyon sınırında hiperotofloresans görülmesi progresyon göstergesidir.

2.2.6 KNV'DE TEDAVİ

Neovasküler tip YBMD'de antianjiojenik ilaçların kullanıma girmesiyle; görsel prognoz neredeyse körlük düzeyinden, tedavi ile birkaç sıra görme kazanımına değişim göstermiştir. Bu nedenle geçmişte görme stabilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmış olan argon lazer fotokoagülasyon ve vertoporfin ile fotodinamik tedavi, günümüzde çok nadiren ekstrafoveal lezyonlarda kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında transpupiller termoterapi ve radyasyon tedavisi, submaküler cerrahi ve makülat ranslokasyonu, ve pnömotik yer değiştirme gibi cerrahi tedaviler de, günümüzde intravitreal anti-VEGF ajanların tedavide altın standart olarak kabul görmesiyle büyük oranda terkedilmişlerdir. (108-110)

2.2.6.1 Anti- VEGF tedavisi

Pegabtenip sodyum: Pegaptanib sodyum, neovasküler YBMD'nin tedavisi için 2004'te Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk VEGF-A inhibitörüdür. Pegaptenib, VEGF165 ve daha büyük VEGF izoformlarına bağlanabilen bir aptamerdir. Bir antikorun aksine, pegaptanib bir protein değildir; daha ziyade bir polietilen glikol parçasına kovalent bağlı 28 nükleotidi kapsayan bir RNA oligonükleotididir. Pegabtenib sodyumun FDA tarafından onaylanan çalışmasında 0,3 mglık düzenli pegaptanib tedavisi uygulnan hastaların 1 yıllık sonuçlarında plaseboya göre istatistiksel olarak ciddi görme kaybı riskinin az olduğu gösterilmiştir. (111) Pegaptanib sodyum tüm anjiografik alt tipler için kullanım onayı almıştır ancak tedavi altındaki hastalarda vizyon düşüşü nedeniyle ve yeni antianjiogenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile kullanımı azalmıştır.

Bevacizumab: VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif olan tüm izoformlarını inhibe eden, insanlaştırılmış fare monoklonal antikordur. FDA tarafından göz hastalıkları için kullanımı ruhsatlandırılmamış , aslında metastatik kolon kanserlerinde kullanım onayı almış bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 50 kD ve yarı ömrü 17-21 gün olup 2 adet antijen bağlayıcı bölgesi bulunmaktadır. (112) Önceleri molekül büyüklüğü nedeniyle

retinaya penetre olamayacağı düşünülerek sistemik kullanılmış ancak yan etki olarak hipertansiyon, proteinüri, serebral ve myokardiyal infarktüs gibi tromboembolik olayların görülmesi üzerine kullanımı sınırlanmıştır. (113) Birçok çalışmada intravitreal bevacizumab uygulaması sonrası vitreus ve retinadaki VEGF inhibisyonunun KNV'nin gerilemesinde etkili olduğu gösterilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar lokal ve sınırlı olmakla beraber elde edilen sonuçlar Bevacizumabın YBMD'na sekonder KNVM'da etkili olduğunu göstermektedir. Yan etkiler açısından incelendiğinde diğer anti-VEGF ajanlardan farklı bulunmamıştır. Ekonomik ve ulaşılabilir olması özellikle az gelişmiş ülkelerde YBMD'dan oluşabilecek körlüklerin önlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak en büyük dezavantajı ilacın sadece kolon kanserleri için FDA onayının olması ve göz hastalıklarında kullanım ruhsatının bulunmamasıdır.

Ranibizumab: Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını nötralize eden bir antikor parçasıdır. İnsan VEGF' ine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile elde edilmiştir. Molekül ağırlığı 48 kDa'dır. Molekülün antikor parçası olması sistemik eliminasyonu hızlandırır. Fc kısmı olmadığı için kompleman aracılı veya hücre aracılıklıtoksiteye neden olma potansiyelinin de olmadığı kabul edilmektedir. Ranibizumab, yaş tip YBMD tedavisi FDA tarafından 2006 yılında onay almıştır. Ülkemizde de 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Ranibizumabın etkinliği, güvenilirliği ve diğer ajanlar kıyaslaması ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. MARINA çalışması 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olarak dizayn edilmiştir. 2 yılın sonunda olguların görme kazanımları ve yan etki profilleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme, kontrol grubuna göre 20-21 harf daha iyi olmakta ve yan etki açısından önemli bir sorun ortaya çıkmamaktadır. (115). ANCHOR çalışması sonucunda ise FDT grubunda ortalama 9,8 harf kaybı yaşanırken; 0,3 mg ranibizumab grubunda 8,1 harf, 0,5 ranibizumab grubunda 10.7 harf kazanımları olmuştur. Yan etki ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamıştır. (116) PIER çalışması enjeksiyon sıklığını azaltmanın

etkinliğiaraştırılmıştır. Olgulara ilk üç ay aylık ranibizumab sonrasında 3 ayda bir uygulama şeklinde bir protokol yapılmıştır. MARINA çalışması ile karşılaştırıldığında; aylık enjeksiyon uygulama, 3 ayda bir enjeksiyon uygulamadan daha üstün bulunmuştur. (117) CATT çalışması ranibizumab ile maliyeti açısından daha uygun olan, endikasyon dışı kullanılan, bevasizumabın etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Kullanılan ajanların görme kazançları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken; aylık tedavi uygulanan grup ile PRN uygulanan grup arasında 2.4 harf fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yan etki profili açısından bevasizumab grubunda gastrointestinal yan etkiler açısından istatistiksel olarak daha fazla yan etki kayıt edilmiştir. (118)

2018 Kasım ayında 24 aylık sonuçlarının yayınlandığı FLUID çalışması, naif yaş tip YBMD hastalarının dahil edildiği çok merkezli, randomize bir Faz IV çalışmasıdır. Çalışmada 349 hasta yoğun (intensive) ve esnetilmiş (relaxed) olmak üzere iki kola ayrılmıştır. Yoğun tedavi alan gruba tedavi et ve uzat rejimiyle tüm intraretinal ve subretinal sıvı kaybolana kadar aylık 0.5 mg intravitreal ranibizumab uygulanırken, diğer gruba sadece intraretinal sıvı varlığında enjeksiyon yapılmıştır, 200 mikronun altındaki fovea merkezindeki subretinal sıvı tolere edilmiştir. 279 hastanın tamamladığı çalışmada, 2 yıllık görme keskinliği sonuçları her iki grupta benzer çıkmıştır. Esnetilmiş grubun daha az enjeksiyonla tamamladığı çalışmada 12. ay santral makula kalınlığında (SMK) incelmeler benzer bulunurken, 24. Ay sonunda yoğun tedavi alan grubun SMK'sındaki düşüş diğer gruba oranla anlamlı derecede fazla çıkmıştır. (119)

Aflibercept: Aflibercept 115 KDalık çözünür bir füzyon proteinidir. VEGF 1 ve 2 reseptörlerinin ligand bağlayan parçası olan IgG'nin Fc parçasına bağlanır. Tamamı insan ait aminoasit dizileri içerir. Ranibimuzabdan çok daha yüksek afinite ile VEGF reseptörlerine bağlanır. Bu yüksek affinite özelliği ile düşük dozda uzun süreli etki gösterebilmektedir. Ayrıca aflibercept retinanın tüm katmanlarına penetre olur. Aflibercept; ranibimuzab ve bevacizumabın aksine yalnızca VEGF-A'yı değil VEGF-

B ve plasental büyüme faktörünü (PIGF1 ve 2) de inhibe eder. VEGF-A, VEGFR1'e VEGFR2'den daha yüksek afinite gösterirken anjiyogenezi primer olarak tirozin kinaz aktivitesi daha yüksek olan VEGFR2 üzerinden uyarmaktadır. Bunun yanı sıra PIGF'ün VEGF-A'nın VEGFR1'e bağlanmasını engelleyici, dolayısıyla VEGF-A'nın VEGFR2'ye bağlanmasını kolaylaştırıcı etkisi de vardır. Aflibercept PIGF'e bağlandığında, VEGF-A'nın VEGFR1 bağlanmasını kolaylaştırır. Böylelikle VEGF-A'nın patolojik etkisi azalmış olur. Yani Aflibercept direkt olarak VEGF- A'ya bağlanarak onu inhibe etmesinin yanında indirekt olarak da PIGF'e bağlanıp VEGF-A'nın etkisini azaltır. (120)

Aflibercept'in faz III çalışmalarıolan VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) prospektif, randomize, çift kör çalışmalardır. 4 ana grup hastadan oluşmaktadır. Birinci gruba 4 hafta arayla 2 mg Aflibercept, ikinci gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Aflibercept, üçüncü gruba 8 hafta arayla 2 mg Aflibercept ve dördüncü gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Ranibizumabuygulanmıştır. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında 52. haftanın sonunda her üç aflibersept yönteminin de görme keskinliğinde artma ve santral foveal kalınlığındaki azalma bakımından en az Ranibizumab tedavisi kadar etkili olduğu görülmüştür. 52. ve 96. haftalar arasında tedavide PRN rejimine geçilmiş, yeni enjeksiyonlar için kriter ortaya konmuştur. Post hoc analizlerle 52. ve 96. haftalar arasındaki enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ise Aflibercept ile tedavi edilen gruplarda Ranibizumabla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı şekilde daha az enjeksiyon sayısı olduğugörülmüştür. (121)

İlacın tüm doz gruplarında iyi tolere edildiğini, oküler ve sistemik yan etki profilinin Ranibizumaba benzer olduğunu bildirmiştir. (121) Enjeksiyon sonrası en sık yan etkiler, konjonktival hemoraji, ağrı, vitre dekolmanı olarak sıralanabilirken enjeksiyonla ilişkili en ciddi durum endoftalmi olarak rapor edilmiştir. Afliberceptin intravitreal uygulaması sonrası ilacın vitre içindeki yarı ömrü 4,7 gündür, bu Bevacizumab ve Ranibizumab yarı ömründen daha uzundur. (122) Afliberceptin ilk üç gün içerisinde sistemik dolaşıma geçişi yaklaşık 0.02 µgr/ml olup bu düzey iki

hafta sonunda saptanamayacak kadar azalmaktadır. Yapılan çalışmalar bu geçişin aktif sistemik VEGF inhbisyonuna neden olabilecek düzeyin neredeyse yüzde biri olduğunu ortaya koymuştur ve intravitreal Aflibercept enjeksiyonu sonrası kan basıncı değişikliği gibi yan etkiler beklenmemektedir. (123)

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları, Afliberceptin yaş tip YBMD tedavisinde ardışık 3 aylık enjeksiyonu ile tedaviye başlamasını tavsiye etmektedir. Bu standart bir başlangıç protokolü olarak kabul edilebilir ve tedavi ile ilişkili olabilecek masif kanama veya RPE yırtığı kaynaklı kötüye gidiş bu süreçteki en önemli sorunlardandır. Buna ilaveten yaklaşık %20'lik hasta grubunda 3 enjeksiyon sonrası aylık Aflibercept enjeksiyonuna devam edilmesi gerekmektedir. Kuru retina elde edildikten sonra ilk bir yıl süresince enjeksiyon ve vizit aralığı 2 ay olarak uygulanabilmektedir. Buna ilaveten analizler 4 haftalık aralıklarla uygulanan rejimin 8 haftalık aralıklarla uygulanandan daha üstün olmadığını göstermiştir. (124) Ayrıca VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları ortaya koymuştur ki, başlangıçta intraretinal sıvı olan gözlerde başlangıç ve sonuç görme keskinliği daha düşükken, subretinal sıvı ve PED sonuç görmeyi etkilememektedir. (125) Bu çalışmaların sonucunda 2011'den bu yana FDA onayı bulunmaktadır ve 0.05 ml içinde 2 mg intravitreal dozlarda piyasaya verilmiştir.

Yaş tip YBMD tedavisinde Aflibercept ile tedavi et ve uzat modelinin uygulandığı ATLAS çalışmasında 2. yıl veriler incelendiğinde %75 hastada tedavi aralığı 8 hafta ve üzeri iken %38 hastada ise 12 hafta ve üzeridir. Birinci yıl sonundaki harf kazanımı ikinci yıl sonunda bir miktar düşse de buna anatomik bozulma eşlik etmemiş ve nüks olarak yorumlanmamıştır.

Aflibercept; farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, tedaviye dirençli vakalarda etkili oluşu, diğer anti-VEGF'lere göre vitrede kalış süresinin uzun oluşu gibi sebeplerle son dönemlerde sık tercih edilen bir ajandır.

2.2.6.2 Anti-VEGF Tedavi Rejimleri:

Anti-VEGF ajanların hangi sıklıkta uygulanması gerektiği her klinisyene göre değişmektedir. İntravitreal enjeksiyon uygulanan hasta grubunun yaşlı olması, enjeksiyon sonrası endoftalmi riskinin bulunması gibi sebepler; klinisyenleri tedavi ve takip sıklığını azaltmaya yönlendirmiştir. Günümüzde anti- VEGF tedavide üç farklı rejim uygulanmaktadır;

1. Aylık enjeksiyon: Bu rejimde hastalara her ay intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. Hasta sayısının çok olduğu kliniklerde aylık uygulamalar takipte yaşanan sıkıntılar nedeniyle pek tercih edilmemektedir.

2. Gerektiğinde tedavi- Pro re nata (PRN): Bu tedavi rejiminde hastaya aylık üç intravitreal enjeksiyon yapılır, ardından hastalar bir aydan daha uzun süreli takibe alınır. Görme keskinliğinde azalma, OKT'de sıvı artışı, yeni oluşmuş KNV, yeni oluşmuş makulerhemoraji veya makuladapersistan sıvı görülürse tekrar intravitreal enjeksiyon uygulanır. Hastalar daha seyrek muayene edildikleri için bu rejimin görme keskinliği üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. (126)

3. Tedavi et-uzat "Treat-and-Extend": Bu rejimde ise hastalara OKT'de saptanabilen intraretinal ya da subretinal sıvı kalmayıncaya kadar aylık olarak intravitreal enjeksiyon uygulanır. Makula tamamen kuruduktan sonra hastaların takip aralıkları her seferinde iki hafta daha uzatılır. Takip aralıkları en fazla 0 ya da 2 haftaya kadar uzatılmalıdır. Hasta takiplerinde yeni bir makuler hemoraji ya da sıvı tespit edilirse intravitreal enjeksiyon yapılır ve takip aralığı iki hafta kısaltılır. (126)

Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan, tüm rejimlerde tekrar intravitreal enjeksiyon kararı vermemizi gerektiren durumlar:

- Görme kaybı (ETDRS eşeline göre >5 harf kaybı)
- OKT'de intraretinal / subretinal sıvı
- FFA'da aktivasyon

- Yeni oluşmuş retinal/ subretinal hemorajidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.06.2018 tarih ve 48670771 sayılı karar ile onay alındıktan sonra 1 Ocak 2016- 1 Aralık 2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı EAH Göz Hastalıkları Kliniği Retina biriminde klinik muayene, FFA (Visucam 524; Carl ZeissMeditec, Jena, Germany) ve OKT (Spectralis OKT, HeidelbergEngineering, Heidelberg , Germany) ile neovasküler YBMD tanısı ile intravitreal aflibercept tedavisi almış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 50 hastanın 50 gözü dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 50 yaş ve üzerinde olmak,
- Daha önce farklı bir ajanla intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış olmak,
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı koroid neovaskularizasyonu gelişmiş olup intravitreal aflibercept tedavisi uygulanarak en az 1 yıl boyunca düzenli takip edilmiş olmak.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Görme kaybına neden olacak diğer göz patolojileri (diğer retina hastalıkları, kornea patolojileri, ambliyopi vb.) olanlar,
- Başka bir sebeple koroidal neovaskularizasyon gelişmiş hastalar (dejeneratif miyopi, Anjioid streaks, polipoidal koroidal vaskulopati, retinal anjiomatöz proliferasyon vb.),
- Kontrolsüz hipertansiyon, tromboembolik hastalık hikayesi olanlar,
- Tedavi sonrası en az 1 yıl boyunca düzenli takiplerine gelmemiş hastalar.

Yukardaki koşullara uygun olup çalışmaya dahil edilen hastaların, yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları, tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) [ETDRS (Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli kullanılarak değerlendirilmiş ve LogMAR birimine çevrilmiş], OCT ölçümlerine göre santral makuler kalınlık (SMK)'ları, İRS (intraretinal sıvı) varlığı, SRS (subretinal sıvı) varlığı, HRD (hyper-reflective dots) varlığı, ORT (outer retinal tubulation) varlığı ve sayısı, göz içi basınç (GİB) değerleri kaydedilmiştir. Hastaların hepsine ayda bir olmak üzere 3 doz yükleme intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. 3. enjeksiyondan sonraki aylık kontrollerde; yoğun tedavi alan gruba İRS veya SRS varlığı ve/ veya artışı, görme kaybı veya yeni gelişen retinal hemoraji varlığında tekrar intravitreal enjeksiyon uygulanırken, esnetilmiş gruba İRS varlığı ve/veya artışı, görme kaybı veya retinal hemoraji gelişiminde intravitreal enjeksiyon kararı verilmiş, 200 mikron altındaki SRS varlığı tolere edilmiştir. Hastaların ayda bir yapılan kontrollerinde EİDGK, GİB, SMK, SRS, İRS varlığı kaydedilmiş, ön ve arka segment muayenesi yapılmış ve 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 12. ay sonuçları değerlendirilmiş ve iki grup arasında bu parametreler karşılaştırılmıştır.

Takipler sırasında hastaların EİDGK'leri çalışmaya dahil olmayan, deneyimli ve sabit bir hemşire tarafından ETDRS eşeline göre saptanmıştır. GİB ölçümleri ise applanasyon tonometresi ile değerlendirilmiştir. OCT çekimleri aynı cihazla takip modunda ve aynı deneyimli teknisyenler ile yapılmıştır. Oftalmolojik muayene ve OKT ölçümleri çalışmaya dahil olmayan 2 ayrı oftalmoloji uzman doktoru tarafından yapılmıştır.

İntravitreal enjeksiyonlar enjeksiyon odasında steril şekilde uygulanmıştır. Topikal anestezi için %0,5'lik propakain (Alcaine, Alcon) uygulanmıştır ardından göz ve çevresi % 10'luk povidon iyodin ile merkezden perifere doğru silinmiştir ve aynı işlem bir kere daha tekrar edilmiştir. Steril göz örtüsü örtüldükten sonra blefarosta yardımı ile kapaklar ekarte edilmiş, göz içerisine ve kirpiklere %5'lik povidon iyodin damlatılmış ve en az 2 dakika bekletilmiştir. Povidoniyodin steril göz içi sıvıyla gözden uzaklaştırıldıktan sonra 27 gauge iğne ile 2 mg aflibercept fakik gözlerde

limbusa 4 mm, psödofakik gözlerde ise 3,5 mm uzaklıktan (pars planadan) alt veya üst temporal bölgeye konjonktiva kaydırılarak uygulanmıştır. Vitreusin kanserasyonunu önlemek amacıyla enjeksiyon bölgesine pamuk aplikatör ile basılmıştır. Enjeksiyon sonrası hastalara 1 hafta süreyle günde 4 kere topikal moksifloksasin kullandırılmıştır. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün kontrole çağrılarak GİB artışı, üveit, endoftalmi vb. yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

İstatiksel analizler için IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan değişkenler için ise medyan değer ve persentil (yüzde) şeklinde verilmiştir. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyum esas alınarak parametrik ve/veya non-parametrik testler kullanılmıştır. İki grup arasında ≥ 10 harf ve/veya ≥ 15 harf kazanım oranları ile diğer kategorik değişkenlerin kıyaslanması Fisher's exact testi ile yapılmıştır. Zamanla EİDGK, SMK ve GİB değerlerinde olan değişimin anlamlılığı ve buna tedavi rejiminin etkisi ise tekrarlı ölçümler varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak yapılmıştır. Sferisite varsayımı sağlanmadığı koşulda Greenhouse-Geisser düzeltmesi tercih edilmiştir. Tüm analizlerde $P < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Bu retrospektif kohort çalışmasına 1 Ocak 2016- 1 Aralık 2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı EAH Göz Hastalıkları Kliniği Retina biriminde takip edilmiş, toplam 50 hastanın (25 E/ 25 K) 50 gözü dahil edilmiştir. 25 hasta (14E/11K) yoğun PRN rejimi grubuna, 25 hasta (11 E/ 14 K) esnetilmiş PRN grubuna dahil edilmiştir. Olguların yaşları 50 ila 87 arasında olup, ortalama 70,32 ± 10,77 yıldır ve her iki grup arasında benzerdir. (p=0,796)

Başlangıç klinik ve tanımlayıcı özellikler Tablo 2'de gösterilmiş olup yoğun ve esnetilmiş tedavi alan gruplarda başlangıç EİDGK (logMar ve ETDRS) , SMK ve GİB değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (p> 0,05) Başlangıç EİDGK, ETDRS eşeline göre; yoğun tedavi grubunda ortalama 1,06± 0,71(35,80± 31,64 harf) esnetilmiş tedavi grubunda ise ortalama 1,27± 0,90 (31,64± 29,47 harf) saptanmıştır. Başlangıç SMK değerleri yoğun tedavi grubunda ortalama 442,4± 161,32 mikron; esnetilmiş tedavi grubunda ise ortalama 431,6 ± 151,52 mikron saptanmıştır. Sigara öyküsü, diyabet ve/veya hipertansiyon hikayesi, başlangıç OKT'de intraretinal ve subretinal sıvı ile hiperreflektif noktaların görülme oranları her iki grupta benzerdir. (p> 0,05) Başlangıç OKT'de intraretinal sıvı görülme oranı yoğun ve esnetilmiş tedavi alan gruplarda sırasıyla %56 ve %68, subretinal sıvı görülme oranı ise %88 ve %84 bulunmuştur.

Tablo 2: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre dağılımı

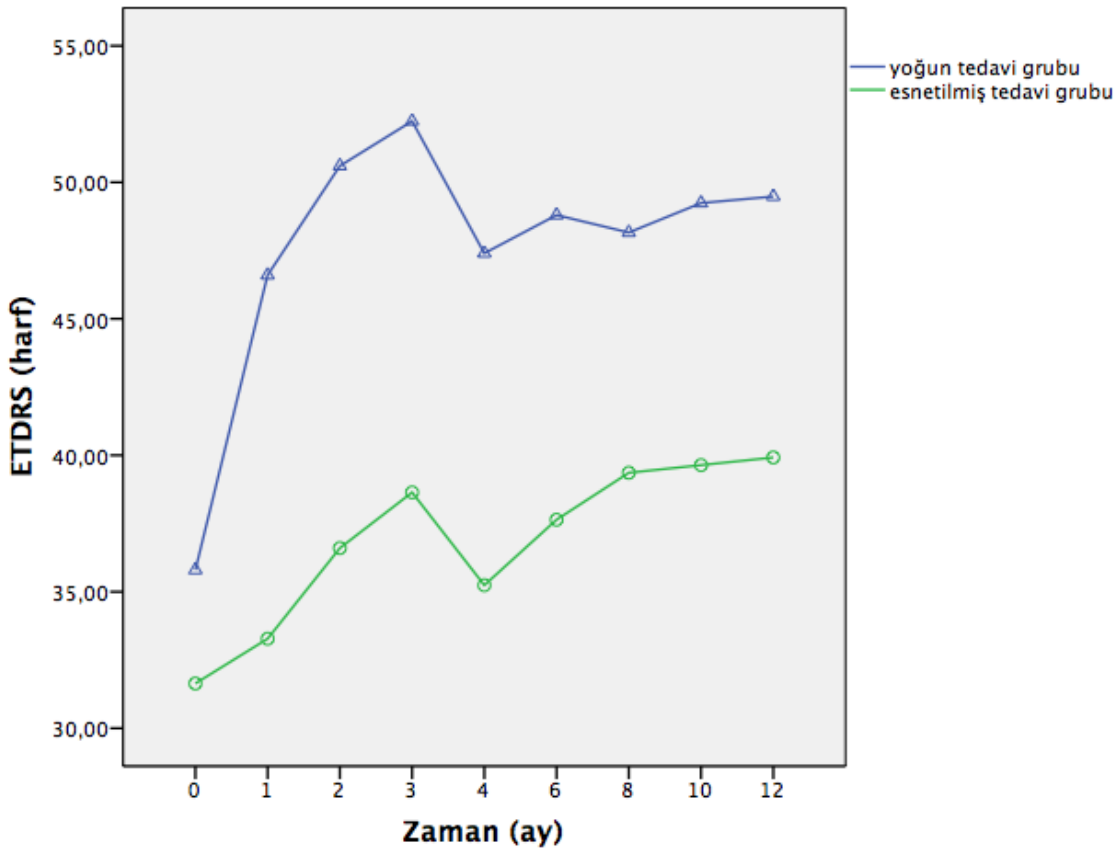
	Yoğun tedavi grubu (n=25)	**Esnetilmiş tedavi grubu (n=25)**	**P değeri**
Yaş, yıl (SS)	69,92(10,22)	70,72 (11,49)	0,796
Cinsiyet, sayı (%)			0,396
-Kadın	11 (%44)	14 (% 56)	
- Erkek	14 (% 56)	11 (%44)	
Sigara öyküsü, sayı (%)	12 (% 48)	14 (% 56)	0,571
Sistemik hastalık, sayı (%)			0,293
-Diyabet	1 (% 4)	2 (% 8)	
-Hipertansiyon	14(%56)	10 (% 40)	
- Her ikisi	1 (%4)	5 (%20)	
Başlangıç EİDGK ,logMAR, ortanca (SS)	1,06 (0,71)	1,27 (0,90)	0,374
Başlangıç ETDRS, harf, ortanca (SS)	35,80 (30,35)	31,64 (29,47)	0,625
Başlangıç SMK, mikron, ortanca (SS)	442,4 (161,32)	431,6 (151,52)	0,809
Başlangıç GİB, mmHg, ortanca (SS)	15,16 (2,42)	14,40 (3,66)	0,391
Başlangıç OKT			
-İntraretinal sıvıvarlığı, sayı (%)	14(%56)	17 (%68)	0,382
-Subretinal sıvı varlığı, sayı (%)	22 (%88)	21(%84)	0,684
-Hiperreflektif noktaların varlığı, sayı (%)	14 (%56)	18 (%72)	0,239

Başlangıç OKT'de hiperreflektif noktaların ve dış retinal tubulasyonun varlığı ile 12 ay sonunda ETDRS eşeline göre harf kazanımları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. (p=0,163 ve p=0,096) Diyabet ve hipertansiyon tanısının da harf kazanımına etkisi bulunamamıştır. (p=0,211) Bunun yanında sigara kullanımı öyküsü ile harf kazanımları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. (p=0,032)

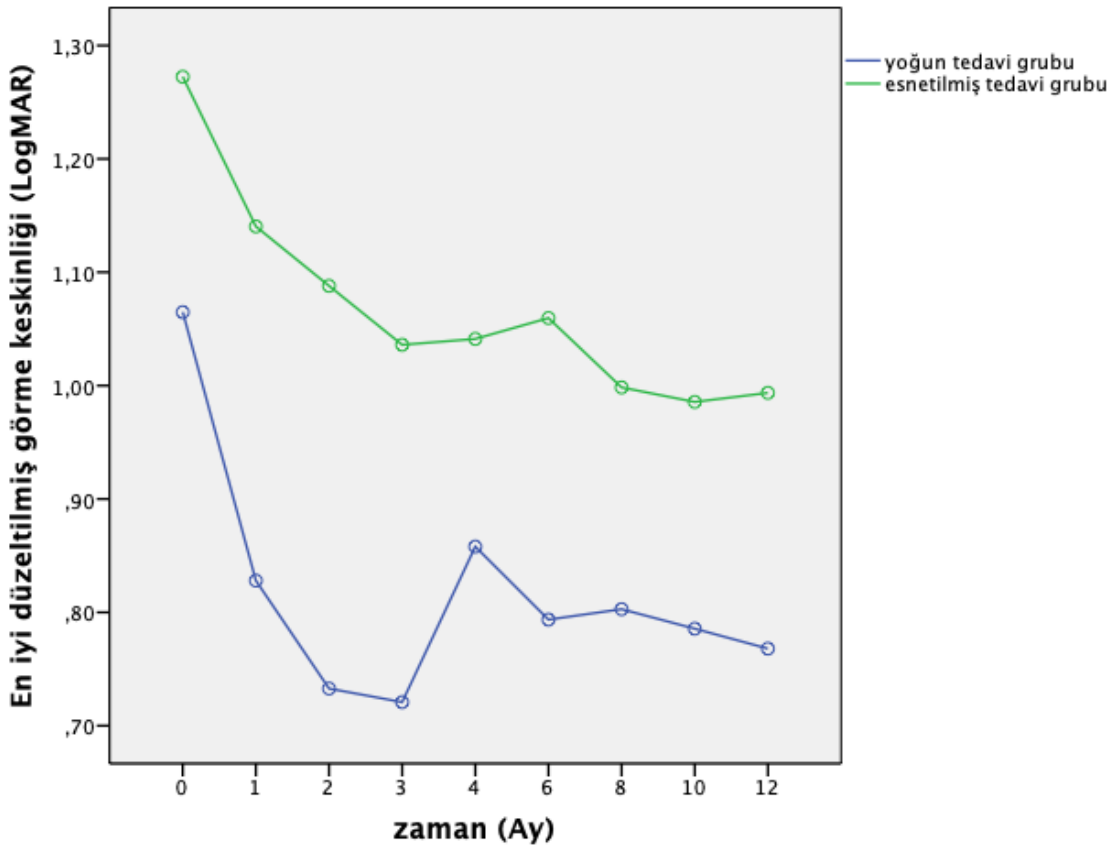
4.2. Görme keskinliği değişimleri

Başlangıçtan 12. aya kadar görme keskinliğindeki değişim yoğun tedavi grubunda 13,72±33,97 harf, esnetilmiş tedavi grubunda ise 8,68±27,22 harf saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. (p=0,566) 12 ay sonunda görme keskinliğinde ETDRS eşeline göre, 10 harf ve daha fazla kazananların oranı yoğun tedavi alan grupta %48, esnetilmiş tedavi grubunda ise %40 bulunmuştur. Başlangıç değerine göre görme keskinliğinde 10 harf ve daha fazla kaybedenlerin oranı ise yoğun tedavi alan grupta %20, esnetilmiş tedavi alan grupta %24'tür. Buna rağmen 12 ayın sonundaki hiçbir görme keskinliği değişiminde yoğun tedavi grubu, esnetilmiş tedavi grubuna istatistiksel açıdan üstün bulunmamıştır. (p=0,755)

Tüm hastalarda başlangıçtan itibaren 1,2,3,4,6,8,10 ve 12. aylarda yapılan ölçümlere göre, Şekil 2 ve 3'te gösterilen ortalama görme keskinliği (logMAR ve ETDRS) değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,09 ve 0,014); iki grup arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktur. (p=0,712 ve p=0,595)



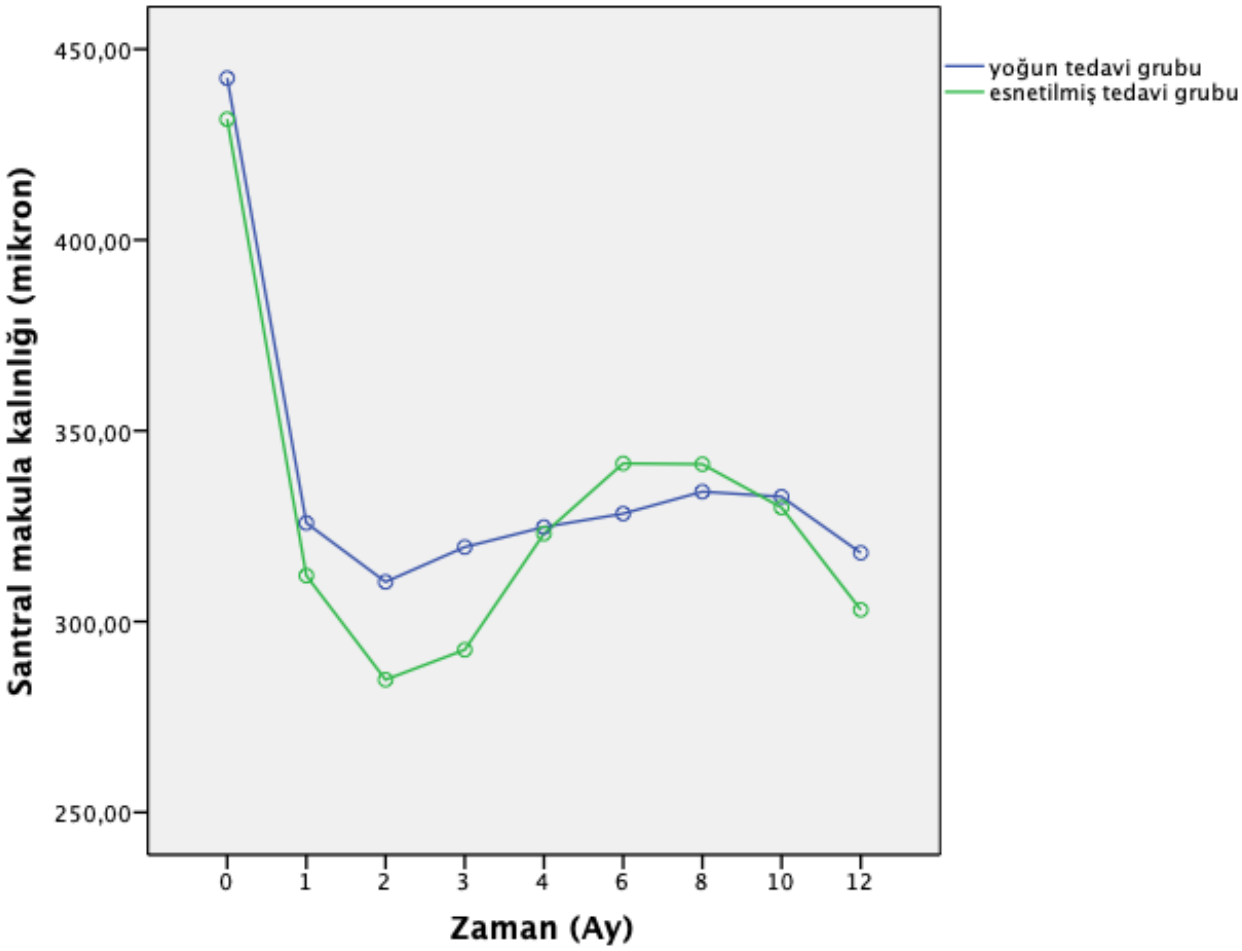
Şekil2: Gruplara göre görme keskinliğinde harf kazanımlarının dağılımı



Şekil 3: Gruplara göre görme keskinliği değişimi

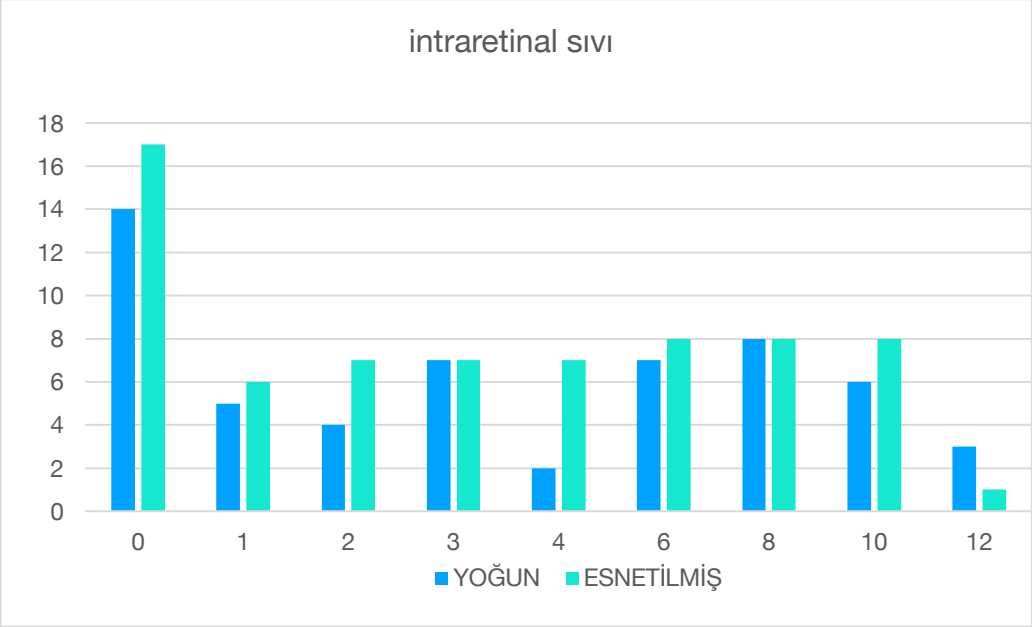
4.3. OKT değişimleri

Tüm hastalarda 12 ayın sonunda SMK değerleri ortalama 437,02±154,98'den, 310,54±108,31'e gerilemiş olup bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p=0) Yoğun tedavi alan grupta ortalama SMK değeri 442,40±161,32'den 318,0±63,10'a gerilemişken, esnetilmiş tedavi alan grupta 431,64±151,52'den 303,08±140,91'e düşmüştür. Ancak Şekil 4'te görüldüğü gibi ortalama SMK değişimleri her iki grup arasında benzerdir. (p= 0,724)



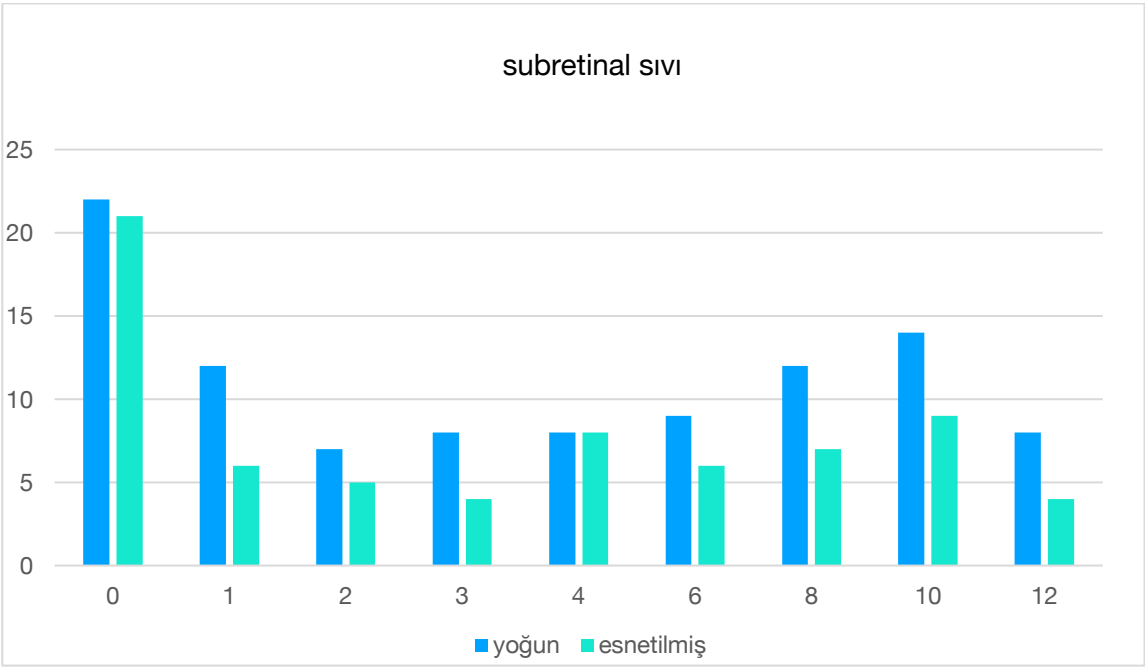
Şekil 4: Santral makula kalınlığının gruplara göre değişimi

Tüm hastalarda 12.ayda OKT'deintraretinal sıvı görülme oranı anlamlı derecede %62'den %8'e gerilemiştir. (p=0) Ancak her iki grup arasında intraretinal sıvı görülme oranlarının değişimi benzer bulunmuştur. (p=0,712) (Şekil 5)



Şekil 5: Aylara göre OKT'deintraretinal sıvı görülen hasta sayılarının gruplara dağılımı

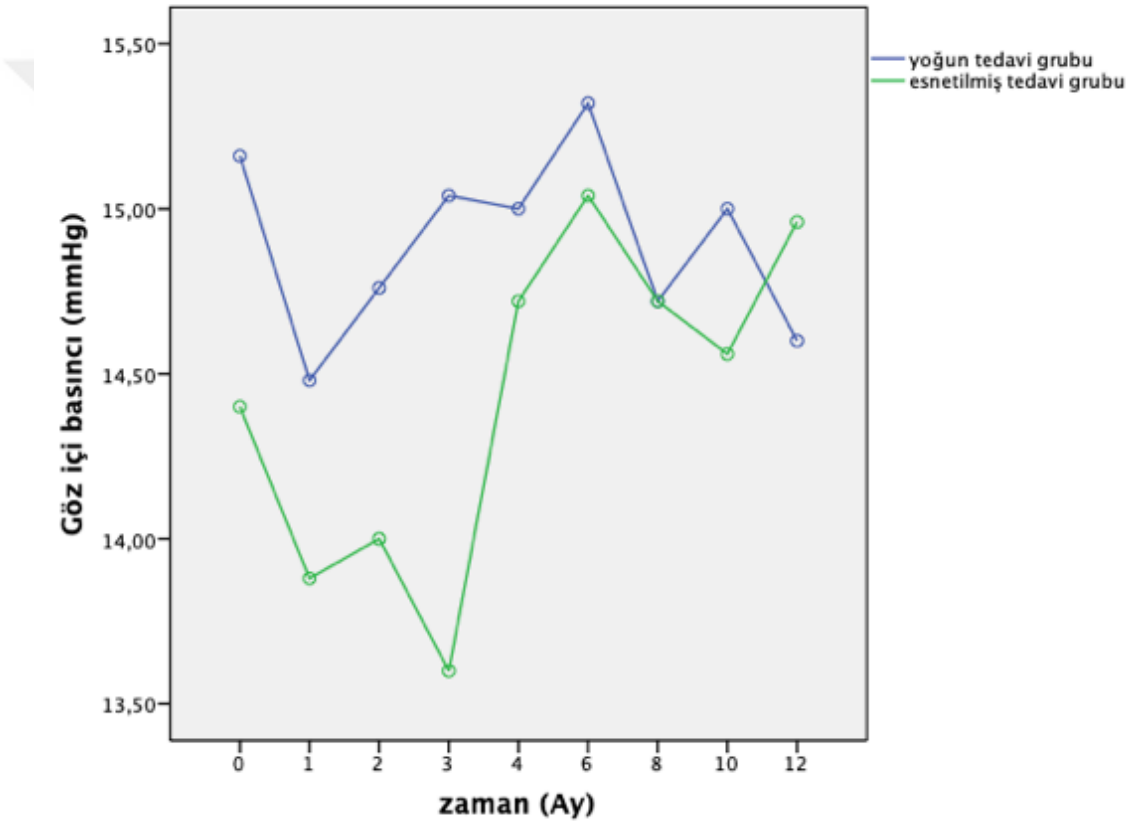
Tüm hastalarda 12.ayda OKT'desubretinal sıvı görülme oranı anlamlı derecede %86'dan %24'e gerilemiştir. (p=0) Ancak her iki grup arasında subretinal sıvı görülme oranlarının değişimi benzer bulunmuştur. (p=0,751) (Şekil 6)



Şekil 6: Aylara göre OKT'desubretinal sıvı görülen hasta sayılarının gruplara dağılımı

4.4. Göz içi basınç değişimleri

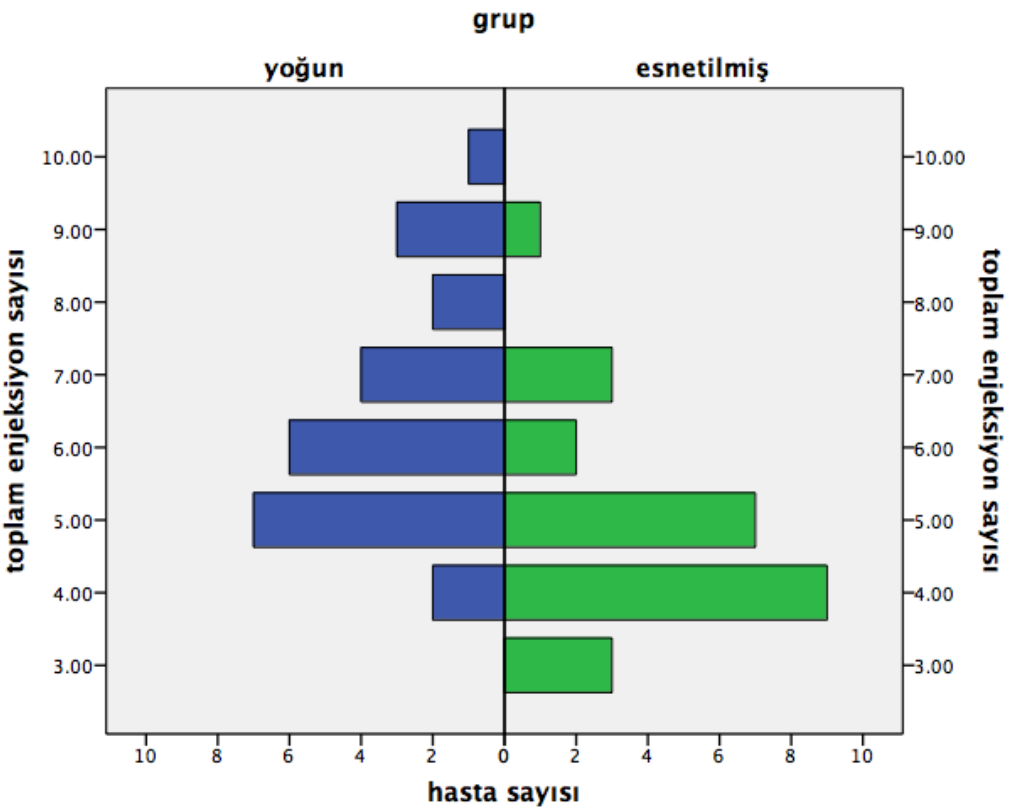
Çalışmamızda 12 ay boyunca göz içi basınç değerlerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. (p=0,96) Yine her iki grup arasında GİB değişimleri benzer bulunmuştur. (p=0,296) (Şekil 7)



Şekil 7: Göz içi basınç değişiminin gruplara göre dağılımı

4.5. Toplam Enjeksiyon Sayıları

Ortalama toplam enjeksiyon sayıları, 12 ay sonunda, yoğun tedavi alan grupta 6,4±1,65 iken, esnetilmiş tedavi alan grupta ise 4,8±1,45 olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,01) (Şekil 8)



Şekil 8: Toplam enjeksiyon sayılarının gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Yaş tip YBMD, gelişmiş ülkelerde, 65 yaş ve üzeri bireylerde geri dönüşümsüz görme kaybının önde gelen sebeplerinden biridir. Yaşlanan nüfusla prevalansı giderek artan YBMD, 65 yaş üzerinde %10, 75 yaş üzerinde ise %25 oranında görülür. (5) Watermen çalışma grubuna göre, YBMD, 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 kat fazla görülmektedir. (10) BDES çalışmasında ileri YBMD oranı %7.1 olduğu bu oranın sadece % 0.6' sı 55-64 yaş grubu bireylerden oluştuğugösterilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların yaşları 50 ila 87 arasında olup, ortalama 70,32 ± 10,77 yıldı.

YBMD ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; "Blue Mountains Eye Study" (BMES) gruplarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmezken, Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstü kadınlarda erken YBMD insidansı iki kat fazla bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda ise kadın-erkek oranı eşitti (%50).

Diyabet ve hipertansiyon vb. mikrovasküler hastalıkların koriokapillaris düzeyinde değişikliklere yol açarak YBMD patogeneziden rol olabileceği düşünülmektedir. Sistemik hipertansiyonun, maküla altındaki kısa arter ve arteriolleri etkileyerek YBMD gelişimini arttırdığı belirtilmektedir (46) Yüksek diastolik kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişkiolduğu belirtilmiştir. (47)) Diyabet ile YBMD arasında ilişkili olduğuna dair çok az çalışma mevcuttur. (46) Bizim çalışmamızda olguların %60'ı hipertansiyon, %18'i ise diyabet tanısı almış idi ve 12 ay sonunda ETDRS eşeline göre harf kazanımı ile korele değildi.(p=0,211)

Sigara kullanımı ile YBMD arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Sigaranın YBMD gelişimini hızlandırıcı etkisi, oksidatif, vazokonstriktör, agragan etkileriyle koroidal kan akımını azaltması ve RPE detoksifikasyonunu bozmasıyla meydana gelmektedir. (34-37) Bizim çalışmamızda olguların %52'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu ve literatürle uyumlu olarak, 12 ay sonunda ETDRS eşeline göre harf kazanımı ile negatif korele saptandı. (p=0,032)

Yoğun ve esnetilmiş tedavi olarak ayırdığımız iki grupta hasta sayısı, yaş , cinsiyet, sistemik hastalıklar, sigara öyküsü gibi tüm tanımlayıcı özellikler benzer şekilde dengelenmiştir.

Anti-VEGF tedaviler çok merkezli, randominize çalışmalarda neovasküler YBMD üzerinde etkisini ve güvenliğini kanıtlayarak altın standart tedavi haline gelmiştir. Bu alanda 2004'te FDA tarafından ilk olarak onay alan ilaç olan pegaptanib sodyumun tedavi altındaki hastalarda vizyon düşüşü nedeniyle ve yeni antianjiogenik ilaçların piyasaya sürülmesi ile kullanımı azalmıştır. Daha sonra kullanılan bevacizumab ise sadece kolon kanserleri için FDA onayının olması ve göz hastalıklarında kullanım ruhsatının bulunmaması sebebiyle tercih edilmemektedir. Ranibizumab ve aflibercept şu anda neovaskülerYBMD'de aktif olarak kullanılan Anti- VEGF ajanlardır.

Ranibizumabın etkinliği, güvenilirliği ve diğer ajanlar kıyaslaması ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. MARINA çalışması 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham grubu olarak dizayn edilmiştir. 2 yılın sonunda olguların görme kazanımları ve yan etki profilleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme, kontrol grubuna göre 20-21 harf daha iyi olmakta ve yan etki açısından önemli bir sorun ortaya çıkmamaktadır. (115) ANCHOR çalışması sonucunda ise FDT grubunda ortalama 9,8 harf kaybı yaşanırken; 0,3 mg ranibizumab grubunda 8,1 harf, 0,5 ranibizumab grubunda 10.7 harf kazanımları olmuştur. Yan etki ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamıştır. (116) PIER çalışması enjeksiyon sıklığını azaltmanın etkinliği araştırılmıştır. Olgulara ilk üç ay aylık ranibizumab sonrasında 3 ayda bir uygulama şeklinde bir protokol yapılmıştır. MARINA çalışması ile karşılaştırıldığında; aylık enjeksiyon uygulama, 3 ayda bir enjeksiyon uygulamadan daha üstün bulunmuştur. (117) CATT çalışması ranibizumab ile maliyeti açısından daha uygun olan, endikasyon dışı kullanılan, bevasizumabın etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Kullanılan ajanların görme kazançları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken; aylık tedavi uygulanan grup ile PRN uygulanan grup arasında 2.4 harf fark, istatistiksel olarak

anlamlı saptanmıştır. Yan etki profili açısından bevasizumab grubunda gastrointestinal yan etkiler açısından istatistiksel olarak daha fazla yan etki kayıt edilmiştir. (118)

Gerektiğinde tedavi (PRN) rejimiyle ilgili çalışmalardan bazıları ise; PrONTO ve SUSTAIN çalışmalarıdır.

PrONTO çalışmasında her ay peş peşe yapılan 3 ranibizumab enjeksiyonundan sonra hastalar bir aydan biraz daha uzun süreli takiplere alınmıştır. Tekrar enjeksiyona başlama kriterleri; görme keskinliğinde 5 harf kayıp, OKT'de 100 μm'dan fazla sıvı artışı, yeni oluşmuş KNV, yeni oluşmuş makuler hemorajidir. Çalışmanın 2. ay sonuçlarına göre aylık enjeksiyon ile PRN rejim arasında görme keskinliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (128) Çalışmanın 24. ay sonuçlarına göre tüm tedavi süresince yalnızca oratalama 9,9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11,1 harf kazanımı olmuştur. Bu çalışma daha az enjeksiyon yaparak aylık enjeksiyon ile aynı görme keskinliğinin yakalanabileceğini göstermiştir.

SUSTAIN çalışmasında; yine üç peş peşe aylık ranibizumab enjeksiyonundan sonra hastalar aylık olarak takibe alınmıştır. Tedaviye başlama kriterleri; ilk üç aydaki en iyi görme keskinliğine göre 5 harften fazla kayıp, ilk üç aydaki en düşük makulakalınlığına göre 100 μm'dan fazla artış olmasıdır. Çalışmanın 2. ay sonuçlarına göre görme keskinliğinde ortalama 3,6 harf artışı olmuştur ancak görme keskinliği tedavinin 3. ayından itibaren azalmaya başlamıştır. (127) Bir yıl içerisinde ortalama 5,7 enjeksiyon yapılmıştır ancak başarı aylık enjeksiyon tedavisine göre düşük bulunmuştur.

Aflibercept'in faz III çalışmalarıolan VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) prospektif, randomize, çift kör çalışmalardır. 4 ana grup hastadan oluşmaktadır. Birinci gruba 4 hafta arayla 2 mg Aflibercept, ikinci gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Aflibercept, üçüncü gruba 8 hafta arayla 2 mg Aflibercept ve dördüncü gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Ranibizumab uygulanmıştır. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında 52. haftanın sonunda her üç aflibersept yönteminin de görme keskinliğinde artma ve santral foveal kalınlığındaki azalma bakımından en az Ranibizumab tedavisi kadar etkili olduğu görülmüştür. 52.

ve 96. haftalar arasında tedavide PRN rejimine geçilmiş, yeni enjeksiyonlar için kriter ortaya konmuştur. Post hoc analizlerle 52. ve 96. haftalar arasındaki enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ise Aflibercept ile tedavi edilen gruplarda Ranibizumabla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı şekilde daha az enjeksiyon sayısı olduğu görülmüştür. (121) Ayrıca VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları ortaya koymuştur ki, başlangıçta intraretinal sıvı olan gözlerde başlangıç ve sonuç görme keskinliği daha düşükken subretinal sıvı ve PED sonuç görmeyi etkilememektedir. (125)

2018 Kasım ayında 24 aylık sonuçlarının yayınlandığı FLUID çalışması, naif yaş tip YBMD hastalarının dahil edildiği çok merkezli, randomize bir Faz IV çalışmasıdır. Çalışmada 349 hasta yoğun (intensive) ve esnetilmiş (relaxed) olmak üzere iki kola ayrılmıştır. Yoğun tedavi alan gruba, tedavi et ve uzat rejimiyle tüm intraretinal ve subretinal sıvı kaybolana kadar aylık 0.5 mg intravitrealranibizumab uygulanırken, diğer gruba sadece intraretinal sıvı varlığında enjeksiyon yapılmıştır, 200 mikronun altındaki fovea merkezindeki subretinal sıvı tolere edilmiştir. 279 hastanın tamamladığı çalışmada, 2 yıllık görme keskinliği sonuçları her iki grupta benzer çıkmıştır. Yoğun tedavi alan grupta (n=134) başlangıç ortalama görme keskinliği 62,3±15,2 harf iken, esnetilmiş tedavi alan grupta (n=145) 64,2±12,6'dır. 2 yıl sonunda ortalama harf kazanımları yoğun tedavi alan grupta 3,0±16,3 iken, esnetilmiş grupta 2,6±16,3 bulunmuştur. 24 ay sonunda 20/40 ve daha iyi EİDGK oranları % 53,5 ve %56,6; 20/200 ve daha kötü EİDGK oranları %8,7 ve %8,1 bulunmuştur. (119)

Bizim çalışmamızda da neovasküler YBMD tanısı ile, PRN rejiminde intravitreal aflibercept tedavisi almış 50 hastanın 50 gözü incelendi. FLUID çalışmasıyla benzer olarak yoğun ve esnetilmiş tedavi grubu şeklinde hastalar iki eşit gruba ayırıldı ve 12 aylık sonuçları karşılaştırıldı. Başlangıç EİDGK, FLUID çalışmasına göre düşük şekilde, yoğun tedavi grubunda ortalama 35,80± 31,64 harf, esnetilmiş tedavi grubunda ise ortalama 31,64± 29,47 harf saptanmıştır. 1 yıl sonunda ortalama harf kazanımları ise FLUID çalışmasına oranla yüksek şekilde, yoğun tedavi alan grupta 13,72±33,97 iken, esnetilmiş grupta 8,68±27,22 bulunmuştur. FLUID çalışmasına 23

harf ve daha fazla başlangıç görme keskinliği olanların dahil edilmesi bunun sebebi olarak görülmüştür. 12 ay sonunda görme keskinliğinde ETDRS eşeline göre, 10 harf ve daha fazla kazananların oranı yoğun tedavi alan grupta %48, esnetilmiş tedavi grubunda ise %40 bulunmuştur. Başlangıç değerine göre görme keskinliğinde 10 harf ve daha fazla kaybedenlerin oranı ise yoğun tedavi alan grupta %20, esnetilmiş tedavi alan grupta %24tür. FLUID çalışmasıyla benzer olarak görme keskinliği sonuçları yoğun tedavi alan grupta esnetilmiş tedavi alan gruba üstün bulunmamıştır. Bu durum neovasküler YBMD tedavisinde, subretinal sıvının tolere edilerek de aynı görme keskinliğine ulaşılabileceğini düşündürmüştür.

FLUID çalışmasında ortalama SMK değişimleri 12 ay sonunda her iki grup arasında benzer iken, 24 ay sonundaki karşılaştırmalarda ise yoğun tedavi alan grubun ortalama SMK değerindeki düşme, esnetilmiş grubunkine oranla anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 12 ayın sonunda ortalama SMK başlangıca göre anlamlı derecede azalmışken, her iki grup arasında SMK değişimi açısından anlamlı fark yoktur.

FLUID çalışmasında 2., 12., ve 24. aylarda SRS oranları toplamda anlamlı derecede azalmışken her iki grup arasında fark yoktur. İRS görülme oranları ise yine toplamda anlamlı düşüş gösterirken, 24. ayda her iki grup arasında fark yoktur. Ancak 2. ve 12. aylarda esnetilmiş grupta İRS görülme oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda İRS ve SRS görülme oranları anlamlı derecede azalmışken her iki grup arasında 12 ay sonunda fark saptanmadı.

WIEW 1 ve 2 çalışmaları güvenlik açısından değerlendirildiğinde tüm aflibercept ve ranibizumab grupları benzer şekilde güvenli saptanmıştır. Konjonktival hemoraji, göz ağrısı, vizyonda kötüleşme, intraoküler basınç artışı, oküler inflamasyon gibi oküler yan etkiler %1'in altında görülmüştür. Ciddi oküler ve sistemik yan etkiler ise çok düşük oranda saptanmış ve tüm tedavi gruplarında benzer sayıda görülmüştür. (124) Çalışmamızda da benzer şekilde ciddi oküler ve sistemik yan etkiler görülmemiş, ortalama GİB'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Randomize kontrollü çalışmalardan HARBOR çalışmasında yıllık ortalama enjeksiyon sayısı 7,7 iken CATT çalışmasında 6,9, VIEW çalışmasında 7,6, FLUID çalışmasında ise yoğun tedavi grubunda 9,5 esnetilmiş tedavi grubunda 8,9'dur. Gerçek yaşam verilerinin incelendiği KIM ve arkadaşlarının metaanalizinde ise Almanya'da yıllık ortalama enjeksiyon sayısı 3,6, Fransa'da 2,8, İngiltere'de ise 4,5 saptanmıştır. (129) Bizim çalışmamızda ise yıllık ortalama enjeksiyon sayısı yoğun tedavi alan grupta 6,4, esnetilmiş tedavi alan grupta 4,8 olup gerçek yaşam çalışmalarıyla benzerdir. Esnetilmiş tedavi alan grup 12 ay sonunda, anlamlı derecede az sayıda intravitreal enjeksiyon ile benzer görme keskinliği ve santral makula kalınlığı değerlerine ulaşmıştır.

FLUID çalışması göstermiştir ki neovasküler YBMD'de OKT'de subretinal sıvı varlığı non-eksudatif sürecin sonucu olabilir. Aktif KNV'nin yol açtığı subretinal sıvı her zaman tedavi gereksinimi göstergesi olmayabilir. Ayrıca diğer çalışmalarda belirtildiği üzere subretinal sıvı atrofi gelişimini azaltmada faydalı olabilir. Bizim çalışmamız da bu teorileri destekler sonuçlar vermiştir.

Daha önceden neovasküler YBMD'de intravitreal aflibercept tedavisinde subretinal sıvının tolere edilmesiyle ilgili literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda ilk olmasına rağmen, retrospektif olması, uzun dönem sonuçlar içermemesi ve hasta sayısının düşük olması sebebiyle yetersiz kalmıştır. Bu konuda daha kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Tüm hastalarda başlangıçtan 12. aya EİDGK anlamlı derecede artmıştır.
- Tüm hastalarda başlangıçtan 12. aya SMK değerleri, İRS ve SRS görülme oranları anlamlı derecede azalmıştır.
- Tüm hastalarda 12 ay boyunca GİB'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır.
- Her iki grup arasında başlangıç tanımlayıcı özellikler arasında anlamlı fark yoktur.
- Tanımlayıcı özellikler ile 12 ay sonunda EİDGK harf değişimi arasında yapılan korelasyon analizinde sigara ile negatif korelasyon saptanırken diğer özelliklerin anlamlı etkisi saptanmamıştır.
- Her iki grup arasında 12 ay boyunca EİDGK, SMK, IRS, SRS ve GİB değerleri değişiminde anlamlı fark yoktur.
- Esnetilmiş tedavi grubunun yıllık ortalama enjeksiyon sayısı, yoğun tedavi grubununkinden anlamlı derecede düşüktür.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, uzayan yaşam süresiyle prevelansı artan en önemli görme kaybı sebeplerinden biridir. Neovasküler tip YBMD, olguların az bir kısmında görülürken, büyük oranda ileri görme kaybına yol açan ilerleyici tipi olduğundan düzenli takip ve tedavi gerektirmektedir.

Anti- VEGF ajanlar neovaskülerYBMD'de etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış güncel bir tedavi biçimidir. Yapılan randeomize kontrollü çalışmalarda en etkin sonuçlar aylık enjeksiyonlarla sağlanmış olsa da, bu veriler gerçek yaşam çalışmalarıyla örtüşmemektedir. Artan hasta sayısı ve uzayan takip süresi nedeniyle enjeksiyon sayılarının azaltılması ve vizit aralarının uzatılması hedeflenmektedir. Bizim çalışmamızdaki enjeksiyon sayılarımız da gerçek yaşam verileriyle benzerdir.

Literatürdeki çalışmalarda, YBMD'de subretinal sıvının eksudatif bir belirteç olmayabileceği, atrofi oluşmasını geciktirdiği ve sonuç görme keskinliğini etkilemediği sonuçlarına ulaşılmıştır. Bundan yola çıkarak yapılan FLUID çalışmasında 24 ay sonunda, belli düzeyde subretinal sıvının tolere edildiği olgularda daha az enjeksiyon ile intravitreal ranibizumab ile aynı anatomik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşılmıştır. Bizim de intravitreal aflibercept ile yaptığımız benzer çalışmada subretinal sıvının tamamının rezolüsyounu gerektiren grup diğer gruba üstün bulunmamıştır. Ancak bu konuda, daha fazla hasta ile çok merkezli, kontrollü ve randemoize çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1.Ahmadieh H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. IntOphthalmol. 2005;26:191-193.

2.Fine BS, Y. M. Ocular Histology, A text and Atlas. (1972).

3.Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. Graefes Arch ClinExpOphthalmol. 2006; Dec 1;15-19.

4. Krebs, W. & Krebs, I. P. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am. J. Anat. 184, 225–236 (1989).

5. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001;108:697-704.

6. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol2004;122:564-72.

7. Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol2001;85:1153-7.

8. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. Br J Ophthalmol2012;96:752-6.

9. Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. Ophthalmology 2011;118:825-30.

10. Börümcek EY. Yasa BağlıMakulaDejeneresansında RiskFaktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “ Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 2008

11. Bressler, N. M. et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960) 121, 1621–4 (2003).

12. Klein, R., et al., Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology, 2007. 114(2): p. 253-62.
13.Snow, K.K., et al., Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. Am J Ophthalmol, 2002. 134(6): p. 842-8.
14.You, Q. S. et al. Five-Year Incidence of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 119, 2519–2525 (2012).
15. Ambati, J., et al., Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. SurvOphthalmol, 2003. 48(3): p. 257-93.
16.Friedman, D.S., et al., Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology, 1999. 106(6): p. 1049-55.
17. Seddon, J. M., Cote, J., Page, W. F., Aggen, S. H. & Neale, M. C. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960) 123, 321–7 (2005).
18. Klein, R. J. et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308, 385–9 (2005).
19.Yang, Z. et al. A Variant of the HTRA1 Gene Increases Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration. Science (80-.). 314, (2006)
20. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathyin the adult population in the China. The beijingeye study. Br J Ophtalmol 2006; 90:1087-1090.
21. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:2167- 2171.
22. Ikram MK, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy. The Roterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:3778- 3782.
23.Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The blue mountains eye study. Ophthalmology 1998; 105:1359- 1361.
24.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.

25. Rappoport, D., et al., [phacoemulsification in eyeswithneovascularage-relatedmaculardegeneration (amd)]. Harefuah, 2017. 156(2): p. 79-83.
26.Pollack, A., et al., Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. Ophthalmology, 1996. 103(10): p. 1546-54.
27. Baatz, H., et al., Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. 49(3): p. 1079-83.
28.Klein, R., et al., The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. Arch Ophthalmol, 2002. 120(11): p. 1551-8.
29. Ehmann, D.S. and A.C. Ho, Cataract surgery and age-related macular degeneration. CurrOpinOphthalmol, 2017. 28(1): p. 58-62.
30. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degenerations in older Americans. Arch Ophtalmol 1982; 100:571-573.
31. Hyman, L. and R. Neborsky, Risk factors for age-related macular degeneration: an update. CurrOpinOphthalmol, 2002. 13(3): p. 171-5.
32.Park, G.B. and D. Kim, Cigarette smoke-induced EGFR activation promotes epithelial mesenchymal migration of human retinal pigment epithelial cells through regulation of the FAK-mediated Syk/Src pathway. Mol Med Rep, 2017.
33. Khan, J.C., et al., Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol, 2006. 90(1): p. 75-80.
34. Giebe, S., et al., Cigarette smoke extract counteracts atheroprotective effects of high laminar flow on endothelial function. Redox Biol, 2017. 12: p. 776-786.
35.Klein, R., et al., The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. Am J Epidemiol, 1993. 137(2): p. 190-200.
36. Kunchithapautham, K., C. Atkinson, and B. Rohrer, Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. J BiolChem, 2014. 289(21): p. 14534-46.

37. Suner, I.J., et al., Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(1): p. 311-7.
38. Kang, J.H. and S.Y. Choung, Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro. Arch Pharm Res, 2016. 39(12): p. 1703-1715. 39.Stahl, W., Macular carotenoids: lutein and zeaxanthin. Dev Ophthalmol, 2005. 38: p. 70-88.
40. Seddon, J.M., et al., Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol, 2001. 119(8): p. 1191-9.
41. Cruickshanks, K.J., et al., Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol, 2017. 135(12): p. 1417-1423.
42.Wilson, H.L., et al., Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol, 2004. 137(4): p. 615-24.
43.Ryan SJ. Retina. St. Louis, Missouri, USA, 2001.
44.Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthamol 2001; 119:246-250.
45.Jonas, J.B., C.M.G. Cheung, and S. Panda-Jonas, Updates on the Epidemiology of Age- Related Macular Degeneration. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017.
46.Risk factors for neovaskular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch. Ophtalmol 1992; 110:701-708.
47.Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. Am J Epidemiol 1995; 142:404-409.
48.Dorey, C.K., et al., Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989. 30(8): p. 1691-9.
49. Feeney-Burns, L., E.S. Hilderbrand, and S. Eldridge, Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. 25(2): p. 195-200.
50.Kozlowski, M.R., RPE cell senescence: a key contributor to age-related macular

degeneration. Med Hypotheses, 2012. 78(4): p. 505-10.
51.la Cour, M., J.F. Kiilgaard, and M.H. Nissen, Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. Drugs Aging, 2002. 19(2): p. 101-33.
52. Guymer, R., P. Luthert, and A. Bird, Changes in Bruch's membrane and related structures with age. Prog Retin Eye Res, 1999. 18(1): p. 59-90.
53.Ding, X., M. Patel, and C.C. Chan, Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res, 2009. 28(1): p. 1-18.
54. Bhutto, I. and G. Lutty, Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med, 2012. 33(4): p.
55. İNAN, Ü.Ü., Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri. Türkiyeklinikleri, 2015. Türkiyeklinikleri̇oftalmoloji özelsayisi cilt 8 sayı 1-2015 editör: prof.dr.süleyman kaynak(türkiyeklinikleri̇oftalmoloji özelsayisi cilt 8 sayi 1-2015).
56. Fu, Y., et al., The role of apoptosis inducing factor in the apoptosis of retinal pigment epithelium cells induced by oxidative stress. Cell MolBiol (Noisy-le-grand), 2016. 62(7): p. 36-41.
57. Handa, J.T., How does the macula protect itself from oxidative stress? Mol Aspects Med, 2012. 33(4): p. 418-35.
58. Friedrichson, T., et al., Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. Curr Eye Res, 1995. 14(8): p. 693-701.
59.De La Paz, M. and R.E. Anderson, Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. 33(13): p. 3497-9.
60.Beatty, S., et al., The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. SurvOphthalmol, 2000. 45(2): p. 115-34.
61.Schutt, F., et al., Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. InvestOphthalmol Vis Sci, 2000. 41(8): p. 2303-8.
62. Feigl, B., Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. Prog Retin Eye Res, 2009. 28(1): p. 63-86.
63. Feigl, B., Age-related maculopathy in the light of ischaemia. ClinExpOptom,

2007. 90(4): p. 263-71.
64. Feigl, B., et al., Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptoralhypothesis. Eye (Lond), 2007. 21(6): p. 689-96.
65. Lutty, G., et al., Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. Mol Vis, 1999. 5: p. 35.
66. Kauppinen, A., et al., Inflammation and its role in age-related macular degeneration. Cell Mol Life Sci, 2016. 73(9): p. 1765-86.
67. Bae, H., et al., Building Vascular Networks. Science translational medicine, 2012. 4(160): p. 160ps23-160ps23.
68. Aiello, L.P., et al., Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Archives of ophthalmology, 1995. 113(12): p. 1538-1544.
69.Tischer, E., et al., Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. Biochemical and biophysical research communications, 1989. 165(3): p. 1198-1206.
70.Ciulla, T.A. and P.J. Rosenfeld, Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. Current opinion in ophthalmology, 2009. 20(3): p. 158-165.
71. Miyamoto, K., et al., Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). The American journal of pathology, 2000. 156(5): p. 1733-1739.
72. Pepper, M., et al., Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. Biochemical and biophysical research communications, 1991. 181(2): p. 902-906.
73. Jin, K.L., X.O. Mao, and D.A. Greenberg, Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(18): p. 10242-10247.
74. Oosthuyse, B., et al., Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. Nature genetics, 2001. 28(2): p. 131-138.
75.Sondell, M., G. Lundborg, and M. Kanje, Vascular endothelial growth factor has

neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. The Journal of neuroscience, 199.
76. Ng, Y.-S., D. Krilleke, and D.T. Shima, VEGF function in vascular pathogenesis. Experimental cell research, 2006. 312(5): p. 527-537.
77. Ziemssen, F., et al., Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. International ophthalmology, 2008.
78. Hutchings, H., N. Ortega, and J. Plouët, Extracellular matrix-bound vascular endothelial growth factor promotes endothelial cell adhesion, migration, and survival through integrin ligation. The FASEB Journal, 2003. 17(11): p. 1520- 1522.
79. Byrne, A.M., D.J. Bouchier-Hayes, and J.H. Harmey, Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). Journal of cellular and molecular medicine, 2005. 9(4): p. 777-794.
80. Ishida, S., et al., VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. The Journal of experimental medicine, 2003. 198(3): p. 483-489.
81. Philipp, W., L. Speicher, and C. Humpel, Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. Investigative ophthalmology & visual science, 2000. 41(9): p. 2514-2522.
82. Rahimi, N., Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. Experimental eye research, 2006. 83(5): p. 1005-1016.
83. Kaiser, P.K., Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. American journal of ophthalmology, 2006. 142(4): p. 660-668. e1.
84. Tong, J.-P. and Y.-F. Yao, Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. Clinical biochemistry, 2006. 39(3): p. 267-276.
85. Arjamaa, O. and M. Nikinmaa, Oxygen-dependent diseases in the retina: role of

hypoxia-inducible factors. Experimental eye research, 2006. 83(3): p. 473- 483.
86. Kvanta, A., et al., Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Investigative ophthalmology & visual science, 1996. 37(9): p. 1929-1934.
87. Wells, J.A., et al., Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. British Journal of Ophthalmology, 1996. 80(4): p. 363-366.
88. Blaauwgeers, H.G., et al., Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris: evidence for a trophic paracrinerelation.
89. Davis, M.D., et al., The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol, 2005. 123(11): p. 1484-98.
90. Ferris, F.L., 3rd, et al., Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2013. 120(4): p. 844-51.
91. van Leeuwen, R., et al., Epidemiology of age-relatedmaculopathy: a review. Eur J Epidemiol, 2003. 18(9): p. 845-54.
92. Sunness, J.S., et al., Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. Ophthalmology, 1997. 104(10): p. 1677-91.
93. NM, Bressler SB , Fine SL. 1988. Age-related macular degeneration. Survey of ophthalmology 32;375-413.
94. Ken Nischal, A. P. Kanski Klinik Oftalmoloji Sistematik Yaklaşım. (Güneş kitabevi, 2012).
95. Zayit-Soudry S, MorozI , Loewenstein A. 2007. Retinal pigment epithelial detachment. Survey ofophthalmology 52;227-43
96. Green WR ,Enger C. 1993. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. Ophthalmology 100;1519-35.
97. Barbazetto, I. et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for

evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960) 121, 1253–68 (2003).
98. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J , Green WR. 1992. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Archives of Ophthalmology 110;827-32.
99. BresslerNM , Bressler SB. 2012. Neovascular (Exudative or" Wet") age-related macular degeneration. Retina Fifth Edition: Elsevier Inc.; p.
100 Swept source OCT. Available from: http://www.sweptsourceoct.eu/
101.S, A., Tanı Yöntemleri: Optik Kohorens Tomografi, Mikroperimetri, Elektrofizyoloji. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK 2015. 8(1): p. 38-43.
102. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2014;121:1435-44.
103. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical CoherenceTomographyAngıography Versus Traditional Multimodal Imagıng In Assessing The Activity Of Exudative Age-Related Macular Degeneratıon: A New Diagnostic Challenge. Retina 2015;35:2219-28.
104. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. Dev Ophthalmol2016;56:1-5.
105.Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA Ophthalmol2015;133:45-50.
106. F, Ş., FundusOtoflöresans. Güncel Retina, 2017. 1(1): p. 46-56.
107. Şermet F, D.S., Tanı ve Takipte Teknoloji: FundusFlöresein Anjiyografi ve FundusOtoflöresans. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. 8(1): p. 24-37
108. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Mandava N, Quiroz-Mercado H. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments. Retina 2013;33:1487-502.

109. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol1986;104:694-701.
110. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials- -TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol1999;117:1329-45.
111.Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. 2008. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. British Journal of Ophthalmology 92;1606-11.
112. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006; 26:495-511.
113. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. 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.
114. Kaynak S, K.E., Aydın R, Tedavide Anti-VEGF Uygulamaları: Ranibizumab. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı Editör: Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, 2015. 8(1): p. 69- 83.
115.Boyer, D.S., et al., Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology, 2007. 114(2): p. 246-52.
116. Brown, D.M., et al., Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology, 2009. 116(1): p. 57-65.e5.
117. Abraham, P., H. Yue, and L. Wilson, Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. Am J Ophthalmol, 2010. 150(3): p. 315-324.e1.
118.Sharma, S., et al., Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular DegenerationTreatments Trials.

Ophthalmology, 2016. 123(4): p. 865-75.
119 Guymer, R. H., et al, Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. Ophthalmology, 2018
120. Ellis, L. M. & Hicklin, D. J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumouractivity. Nat. Rev. Cancer 8, 579–591 (2008).
121. Heier, J. S. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 119, 2537–2548 (2012).
122. Bakri, S. J., Snyder, M. R., Reid, J. M., Pulido, J. S. & Singh, R. J. Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). Ophthalmology 114, 855–859 (2007).
123. Thai, H.-T. et al. A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound Aflibercept in healthy subjects. Br. J. Clin. Pharmacol. 72, 402–414 (2011).
124. Elshout, M., van der Reis, M. I., Webers, C. A. B. & Schouten, J. S. A. G. The cost-utility of Aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration comparedto bevacizumab and Ranibizumab and the influence of model parameters. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 252, 1911–1920 (2014).
125. Waldstein, S. M. et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. Ophthalmology 123, 1521–1529 (2016)
126. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD (2010). A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age- related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology 117:2134-2140
127. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P et al (2010) Ranibizumab (Lucentis) in neovascularage-relatedmaculardegeneration: evidencefromclinicaltrials. Br J Ophthalmol 94:2-13.
128.Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al (2009) A variable-dosingregimenwithintravitrealranibizumabforneovascularage-relatedmaculardegeneration: year 2 of thePrONTOStudy. Am J Ophthalmol 148:43-58.

129. Leah N. KIM, HemalM,Daniel B, Vuong N, et al. Metaanalysıs of real-worldoutcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 36:1418–1431, 2016

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Dilan Yıldız

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul, Fatih, 04.06.1991

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: dilanicar@gmail.com 0538450015

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim bilgileri: 1996-1998: Şehit Kubilay İlköğretim Okulu
1998-2004: Resneli Niyazi Bey İlköğretim Okulu
2004-2008: Kabataş Erkek Lisesi
2008-2014: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Mesleki bilgiler: 2014-2015: Kağıthane Devlet Hastanesi
2015- SBÜ Okmeydanı EAH Göz Kliniği