T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAUM
GÖZ HASTALIKLARI SERVİSİ

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASANSINA İKİNCİL KOROİD NEOVASKÜLER MEMBRANLARIN AFLİBERSEPT İLE TEDAVİSİNDE KOROİD VE GANGLİON HÜCRE KOMPLEKS KALINLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. CİHAN BÜYÜKAVŞAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASANSINA İKİNCİL KOROİD NEOVASKÜLER MEMBRANLARIN AFLİBERSEPT İLE TEDAVİSİNDE KOROİD VE GANGLİON HÜCRE KOMPLEKS KALINLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. CİHAN BÜYÜKAVŞAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MURAT SÖNMEZ

İSTANBUL 2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Cihan BÜYÜKAVŞAR tarafından hazırlanan **"YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASANSINA İKİNCİL KOROİD NEOVASKÜLER MEMBRANLARIN AFLİBERSEPT İLE TEDAVİSİNDE KOROİD VE GANGLİON HÜCRE KOMPLEKS KALINLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİ"** adlı tez çalışmasının savunma sınavı 27.12.2017 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sultan Abdulhamid Han SAUM Göz Hastalıkları Servisi' nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	İmza
Danışman Murat SÖNMEZ	.....
Üye	.....
Üye	.....
Üye	.....

ONAY:

Dr. Cihan BÜYÜKAVŞAR' ın 27/12/2017 tarihinde savunduğu bu tez Akademik Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

.....

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Cihan BÜYÜKAVŞAR

TEŞEKKÜR

"Yaşa bağlı maküla dejenerasansına ikincil koroid neovasküler membranların aflibersept ile tedavisinde koroid ve ganglion hücre kompleks kalınlığının prognostik önemi'' konulu uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göz Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Ocak 2016 tarihinde verilmiş ve etik kurul onayını takiben çalışmaya başlanmıştır.

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocam, Eski GATA HEH Cerrahi Bölümler Başkanı ve Göz Hastalıkları Servis Şefi Em. Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Melih Hamdi ÜNAL' a şükran ve saygılarımı sunuyorum. Tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip üstün bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam, Göz Hastalıkları Servis Şefi Doç. Dr. Murat SÖNMEZ ve Yrd. Doç. Dr. Taner KAR' a, bilgi ve becerimin artması ve yetişmemde büyük katkıları ve emeği olan değerli hocalarım, Doç. Dr. Ali AYATA ve Yrd. Doç. Dr. Yıldıray YILDIRIM' a teşekkürlerimi arz ederim. Uzmanlık eğitimim esnasındaki katkılarından dolayı kliniğimizde görev yapmış olan Uzm. Dr. Mehmet SABAHYILDIZI' na, Uzm. Dr. Yakup AKSOY' a, Uzm. Dr. Kenan OLCAY' a, Uzm. Dr. Eyüp DÜZGÜN' e, Uzm. Dr. Abdullah KAYA' ya, Uzm. Dr. Sercan Koray SAĞDIÇ ve Uzm. Dr. Tuncay TOPAL' a, uzmanlık eğitimim esnasında birlikte görev yaptığımız değerli mesai arkadaşlarım Dr.Yavuz ÇAKIR' a, Dr. Şükrü SEVİNÇLİ' ye, Dr. Fatih TOPSAKAL' a, Dr. Şenol AYDIN' a, Dr. Abdullah BOYALI ve Dr. Nurettin SATICI'ya, tez çalışmam süresince tetkiklerin çekilmesi ve hasta takibinde bana çok yardımcı olan Hemşire Tasfir GÜLTEKİN ve teknisyen arkadaşımız Fikret ESENDEMİR ile diğer tüm yardımcı sağlık personelimize katkı ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, bu günlere gelmemde büyük emeği olan anne ve babama, uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecimde sabırla bana destek olan sevgili eşim Ahsen BÜYÜKAVŞAR ve moral kaynağım canım oğlum Enis BÜYÜKAVŞAR' a minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Aralık 2017 Dr. Cihan BÜYÜKAVŞAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KAPAK..... i
ONAY SAYFASI..... ii
BEYAN..... iii
TEŞEKKÜR..... iv
İÇİNDEKİLER..... v
KISALTMALAR..... viii
ŞEKİLLER DİZİNİ..... xiii
TABLOLAR DİZİNİ..... xiv

1.ÖZET..... 15
2.İNGİLİZCE ÖZET..... 17
3. GİRİŞ..... 19
4. GENEL BİLGİLER..... 22
4.1. Retina Anatomi ve Histolojisi..... 22
4.1.1. Maküla Anatomi ve Histolojisi..... 22
4.1.2. Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları..... 24
4.1.3 Retinanın Vasküler Dolaşımı..... 30
4.1.4. Kan-Retina Bariyeri..... 30
4.2. Koroid Anatomi ve Histolojisi..... 31
4.3. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu..... 32
4.3.1. Sınıflandırma..... 32
4.3.2. Epidemiyoloji..... 34
4.3.3. Risk Faktörleri..... 34
4.3.4. Patofizyoloji..... 35
4.3.5. Druzen..... 36
4.4. Profilaktik Antioksidan Desteği..... 40
4.5. Koruyucu ve Tedavi edici Önlemler..... 41
4.6. Koroidal Neovaskülarizasyon..... 42
4.7. Tanı Yöntemleri..... 42

4.7.1. Optik Koherens Tomografi....42
4.7.2. Fundus Floresein Anjiyografi....46
4.7.3. İndosiyanin Yeşil Anjiyografi....48
4.8. Retina Pigment Epitel Dekolmanı....49
4.9. Retina Pigment Epitel Yırtığı....51
4.10. YBMD' nin Özel Formları....51
4.10.1. Polipoidal Koroidal Vaskülopati....51
4.10.2. Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon....52
4.11. Jeografik Atrofi....53
4.12. Tedavi....54
4.12.1. Lazer Tedavisi....54
4.12.2. Fotodinamik Tedavi....55
4.12.3. Anti - VEBF Tedavisi....55
4.12.3.1 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü....56
4.12.3.2. VEBF Reseptörleri....57
4.12.3.3. Anti - VEBF Ajanlar....57
4.12.3.3.1 Pegaptanib Sodyum....58
4.12.3.3.2. Bevasizumab....58
4.12.3.3.3. Ranibizumab....59
4.12.3.3.4. Aflibersept....60
4.12.3.4. Tedavi Rejimleri....61

5. GEREÇ VE YÖNTEM....62
5.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Hasta Gruplarının Oluşturulması....62
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri....64
5.3. Genel Oftalmolojik Muayene....65
5.4. YBMD ve KNV Değerlendirmesi....66
5.5. Retina Tabakalarının SD - OKT ile Analizi....66
5.6. Koroid Kalınlığının EDI - OKT ile Analizi....68
5.7. İstatistiksel Analiz....70

6. BULGULAR..... 72
6.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri..... 72
6.2. Hastaların Genel Değerlendirme Sonuçları..... 74
6.3. Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Grupların Değerlendirme Sonuçları..... 81

7. TARTIŞMA..... 87
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 99
9. KAYNAKLAR..... 102
10. EKLER..... 120
Ek1 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu..... 120
11. ÖZGEÇMİŞ..... 123

KISALTMALAR

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

YBM: Yaşa Bağlı Makülopati

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

WYBMDS: Wisconsin Yaşa Bağlı Makülopati Derecelendirme Sistemi

BDEÇ: Beaver Dam Eye Çalışması

MFÇ: Maküler Fotokoagülasyon Çalışması

KNV: Koroidal Neovaskülarizasyon

AREDS: Age Related Eye Disease Study

RPE: Retina Pigment Epiteli

BM: Bruch Membranı

JA: Jeografik Atrofi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

FDT: Fotodinamik Tedavi

VEBF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

OKT: Optik Koherens Tomografi

EDI: Enhanced Depth Imaging

KK: Koroid Kalınlığı

GHKK: Ganglion Hücre Kompleks Kalınlığı

FAZ: Foveal Avasküler Zon

İS / DS: İç segment / Dış segment

DLM: Dış Limitan Membran

DNT: Dış Nükleer Tabaka

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

İNT: İç Nükleer Tabaka

İPT: İç Pleksiform Tabaka

GHT: Ganglion Hücre Tabakası

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

İLM: İç Limitan Membran

ALEs : Advanced Lipid Peroxidation End Products

TD: Time Domain

SD: Spektral Domain

PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

RAP: Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon

SSKR: Santral Seröz Korioretinopati

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

FOF: Fundus Otofloresans

CATT: Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trials

HARBOR: Phase III Double - Masked Multicenter Randomized Active Treatment - Controlled Study of The Efficacy and Safety of 0.5 Mg And 2.0 Mg Ranibizumab Administered Monthly or On an As - Needed Basis (PRN) In Patients with Subfoveal Neovascular Age - Related Macular Degeneration

IVAN: Inhibition of VEGF in Age - Related Choroidal Neovascularization

TAP: Treatment of Age - Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy

VEBFR: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

FDA: Food and Drug Administration

VISION: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

PACORES: Pan - American Collaborative Retina Study Group

VIBERA: Prevention of Vision Loss in Patients With Age - Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab

LUCAS: Lucentis Compared to Avastin Study

MANTA: Multicenter Anti - VEGF Trial in Austria

GEFAL: Groupe d'Evaluation Français Avastin versus Lucentis

BRAMD: Bevacizumab and Ranibizumab in Age - Related Macular Degeneration

PRN: Pro Re Nata

MARINA: Minimally Classic / Occult Trial of the Anti - VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age - Related Macular Degeneration

ANCHOR: Anti - VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age - Related Macular Degeneration

PIER: A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double - Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization

PrONTO: Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular Age - Related Macular Degeneration Treated with Intraocular Ranibizumab

SAILOR: Safety Assessment of Intravitreous Lucentis for Age - Related Macular Degeneration

SUSTAIN: Study of Ranibizumab İn Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization

EVEREST: Efficacy and Safety of Verteporfin Added to Ranibizumab in the Treatment of Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy

PBF: Plasental Büyüme Faktörü

VİEW: VEGF Trap - Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age - Related Macular Degeneration

İVE: İntravitreal Enjeksiyon

VMT: Vitreomaküler Traksiyon

ERM: Epiretinal Membran

MH: Maküler Hol

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

SRS: Subretinal Sıvı

İRK: İntraretinal Kist

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

GİB: Göz İçi Basıncı

SRK: Santral Retina Kalınlığı

FClı: Fonksiyonel Cevaplı

FCsız: Fonksiyonel Cevapsız

AClı: Anatomik Cevaplı

ACsız: Anatomik Cevapsız

ODSLTK: Optik Disk Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

İPTK: İç Pleksiform Tabaka Kalınlığı

GHTK: Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı

RSLTK: Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

Ark. : Arkadaşları

AURA: A retrospective non - interventional study to assess the effectiveness of existing Anti-vascUlar endothelial growth factor [anti-VEGF] treatment Regimens in patients with wet Age-related macular degeneration

CLEAR - IT: Clinical Experience Acquired With Raptiva Study

EXCITE: Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age - related Macular Degeneration

NO: Nitrik Oksit

RGH: Retinal Ganglion Hücreleri

DRCR.net, Protocol T: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

4.1. Maküla Anatomisi..... 24
4.2. Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi..... 25
4.3. Druzen histolojisi..... 37
4.4. Druzen..... 39
4.5. SD - OKT ile alınmış ve segmentasyon uygulanmış retinal kesit görüntüsü..... 44
4.6. YBMD' li bir hastadan EDI modu ile elde edilmiş SD - OKT kesiti..... 45
4.7. FFA' da KNV çeşitleri..... 48
4.8. PED çeşitleri..... 51
4.9. Jeografik atrofi..... 54
5.1. Anatomik cevaplı hastanın OKT görüntüsü..... 63
5.2. Anatomik cevapsız hastanın OKT görüntüsü..... 64
5.3. ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı retinal bölgenin sağ göz için şematize edilmiş görünümü..... 67
5.4. SD - OKT tetkiki ile elde edilmiş santral maküla kalınlığı haritası ve kalınlık ölçüm değerleri..... 68
5.5. SD - OKT tetkiki ile elde edilmiş ganglion hücre tabakası haritası ve kalınlık ölçüm değerleri..... 68
5.6. EDI - OKT modunda alınan kesitte koroid sınırlarının görünümü..... 69
5.7. EDI - OKT modunda koroid kalınlık ölçümleri.....70

6.1. EDGK değişimi..... 76
6.2. SRK' nın aylara göre değişimi..... 77
6.3. KK' nın başlangıç, 3.ay ve 10.aydaki değişimi..... 77
6.4. GHKK' nın başlangıç, 3.ay ve 10.aydaki değişimi..... 78
6.5. ODSLTK' nın başlangıç, 3.ay ve 10.aydaki değişimi..... 78
6.6. FClı ve FCsız gruplarda aylara göre EDGK değişimi..... 84
6.7. AClı ve ACsız gruplarda aylara göre SRK değişimi..... 85

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa**

4.1. Yapılan dört büyük çalışmadan oluşturulmuş olan YBMD' nin tanımlanma kriterleri..... 33
6.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri..... 73
6.2. Koroid kalınlığının demografik ve klinik verilerle korelasyonu..... 74
6.3. Genel değerlendirmede başlangıç - 3.ay ve 3.ay - 10.ay ikili karşılaştırma sonuçları..... 75
6.4. SRK ve EDGK korelasyon sonuçları..... 79
6.5. GHKK ve EDGK korelasyon sonuçları..... 79
6.6. GHKK ve SRK korelasyon sonuçları..... 80
6.7. GHKK' yı oluşturan tabakaların SRK ve EDGK ile korelasyon sonuçları..... 80
6.8. Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması..... 82
6.9. Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay EDGK karşılaştırılması..... 83
6.10. Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay SRK karşılaştırılması..... 83
6.11. Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay GHKK karşılaştırılması..... 84
6.12. Grupların Başlangıç, 3.ay ve 10.ay KK' nın karşılaştırılması..... 85
6.13. Grupların Başlangıç, 3.ay ve 10.ay ODSLTK' larının karşılaştırılması..... 86

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasansına İkincil Koroid Neovasküler Membranların Aflibersept ile Tedavisinde Koroid ve Ganglion Hücre Kompleks Kalınlığının Prognostik Önemi

Öğrencinin Adı: Cihan BÜYÜKAVŞAR **Danışmanı**: Doç.Dr. Murat SÖNMEZ

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmayla koroid kalınlığı (KK) ve ganglion hücre kompleks kalınlığı (GHKK) nın, yaşa bağlı maküla dejenerasansı (YBMD) na ikincil gelişen koroid neovasküler membranlarda uygulanan intravitreal aflibersept tedavisinin sonuçları üzerindeki prognostik anlamının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, kontrollü, gözlemsel çalışma kapsamında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, Retina Bölümüne Ocak 2016 - Nisan 2017 tarihleri arasında müracaat etmiş ve yaş tip YBMD tanısı almış olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar ilk 3 ay her ay 2 mg intravitreal aflibersept yükleme dozu uygulanması sonrası aylık vizitlerle düzenli olarak takip edilmiş ve gerektiğinde tedavi (Pro re nata, PRN) rejimi uygulanmıştır. Hastalar 3.ayda intravitreal aflibersept tedavisine verdikleri cevaba göre fonksiyonel ve anatomik olarak 2 gruba ayrılmıştır. Üçüncü ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) 5 harf veya daha fazla artan hastalar "fonksiyonel cevaplı", EDGK 5 harften az artan ya da değişmeyen hastalar "fonksiyonel cevapsız" hastalar olarak, yine 3.ayda santral retina kalınlığı (SRK) 50 μm veya daha fazla azalan hastalar "anatomik cevaplı", SRK 50 μm' den daha az azalan ya da değişmeyen hastalar "anatomik cevapsız" hastalar olarak isimlendirilmiştir. Spectral Domain – Optik Koherens Tomografi ile her bir gözden 4 ayrı retinal katmanın (SRK ve GHKK' yı oluşturan tabakalar) 5 ayrı noktada kalınlık ölçümü yapılmak üzere 20 adet retinal kalınlık ölçüm parametresi ile her bir gözde subfoveal alandan ve foveanın 750 μm nazali, 750 μm temporali, 750 μm üstü ve 750 μm altı olmak üzere toplam 5 ayrı noktadan KK ölçümü elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında KNV mevcut yaş tip YBMD tanılı 38 hastanın 43 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Onuncu aya kadar 33 hastanın 36 gözü çalışmayı tamamlayabilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 75,6 ± 7,6 (54 - 91) olarak saptanmıştır. Hastalar toplamda 10,5 ± 3,6 (3 - 16) ay takip edilmiş ve 10. ayı tamamlayan 33 hastanın 36 gözünde ortalama enjeksiyon sayısının 5,4 ± 1,6 (3 - 9) olduğu görülmüştür. Hastalar genel olarak başlangıç, 3.ay (akut dönem) ve 10.ay (uzun dönem) sonuçları ile değerlendirildiğinde başlangıç (r= -0,390, p= 0,010), 3. ay (r= -0,414, p= 0,006) ve 10.ay (r= -0,377, p= 0,023) KK ile yaşın orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu olduğu görülmüştür. EDGK' daki klinik artışla birlikte SRK, KK, GHKK ve optik disk retina sinir lifi tabaka kalınlığı (ODSLTK) değerlerinde başlangıca göre 3. ve 10.aylarda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasına rağmen bu aylar birbiriyle karşılaştırıldığında hem klinik hem istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. KK değerlerinin EDGK, SRK ve GHKK gibi değişkenlerle istatistiksel anlamlı korelasyonunun olmadığı görülmüştür. Üçüncü ayda GHKK 10.ay görmeyi öngörme açısından en güçlü ve negatif korele prognostik faktör (p= 0,008) iken en güçlü pozitif korele prognostik faktörün bu aydaki ODSLTK olduğu (p= 0,022) izlenmiştir. Fonksiyonel cevapta en önemli prognostik faktörün başlangıç GHKK olduğu (p= 0,011), anatomik cevapta ise en önemli prognostik faktörün başlangıç SRK olduğu (p= 0,004) sonucuna varılmıştır.

Sonuçlar: Aflibersept tedavisiyle görme ve retina hedefleri gerçekleştirilirken aynı zamanda KK, GHKK ve ODSLTK gibi diğer katmanlarda da azalma izlenmiştir. KK ile yaş arasında negatif korelasyon izlenmiş ve tedavi yanıtına göre oluşturulan gruplar arasında KK açısından sadece klinik fark izlenmiştir. Uzun dönem görme sonuçlarını öngören en güçlü prognostik faktörün 3.aydaki GHKK olduğu görülmüştür. Fonksiyonel cevapta en önemli prognostik faktör başlangıç GHKK iken anatomik cevapta en önemli prognostik faktör başlangıç SRK olarak izlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu, Aflibersept, Koroidal Neovaskülarizasyon, Ganglion Hücre Kompleks Kalınlığı, Koroid Kalınlığı.

Prognostic Significance of Choroid and Ganglion Cell Complex Thickness in Treatment with Aflibercept of Choroidal Neovascular Membranes Secondary to Age - Related Macular Degeneration

Student's Name: Cihan BUYUKAVSAR **Supervisor:** Assoc.Prof. Murat SONMEZ

Department: Department of Ophthalmology

2. ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the prognostic significance of choroidal thickness (CT) and ganglion cell complex thickness (GCCT) on the outcome of intravitreal aflibercept treatment in choroidal neovascular membranes secondary to age - related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: Within the scope of this prospective, controlled, observational study, patients who applied to GATA Haydarpasa Training Hospital and Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Ophthalmology Service, Retina Department between January 2016 - April 2017 and diagnosed as wet – type AMD evaluated. The patients included in the study was monitored regularly at monthly visits after 2 mg of intravitreal aflibercept loading dose every month for the first 3 months and as - needed (Pro re nata, PRN) regimen applied. Patients were divided into 2 groups according to the response to the intravitreal aflibercept treatment at 3 months as functional and anatomically. Patients with an increase in best corrected visual acuity (BCVA) at 3 months 5 or more letters are classified as "functional responder" while those with an increase in BCVA less than 5 letters or remain unchanged are "functional non - responder. Patients with a decrease in central retina thickness (CRT) at 3 months 50 μm or more are classified as "anatomic responder" while those with a decrease in CRT less than 50 μm or remain unchanged are "anatomic non - responder". Twenty retinal thickness measurement parameters of four different retinal layers (CRT and layers forming GCCT) from five different points and a total of five different points; subfoveal, 750 μm nasally, 750 μm temporally, 750 μm above and 750 μm below the fovea CT measurements are obtained with Spectral Domain – Optical Coherence Tomography.

Results: Within the scope of the study, 43 eyes of 38 patients with choroidal neovascularization (CNV) existing wet - type AMD were evaluated. By the tenth month, 36 eyes of 33 patients were able to complete the study. The mean age of the patients included in the study was 75,6 ± 7,6 (54 - 91) years. Patients were followed up for a total of 10,5 ± 3,6 (3 - 16) months and the mean number of injections in 36 eyes of 33 patients who completed 10 months was 5,4 ± 1,6 (3 - 9). As the patients were generally evaluated with baseline, 3 months (acute term) and 10 months (long term) results, there was a moderate and statistically significant negative correlation between baseline (r= -0,390, p= 0,010), 3 months (r= -0,414, p= 0,006) and 10 months (r= -0,377, p= 0,023) CT and age. Although a clinical increase in BCVA and clinical and statistically significant reductions in CRT, CT, GCCT and optic disc retina nerve fiber layer thickness (ODNFLT) values at 3 and 10 months compared to baseline, there was no clinically or statistically significant difference between these months. There was no statistically significant correlation between CT values and variables such as BCVA, CRT and GCCT. The third month GCCT was the strongest and negatively correlative prognostic factor (p= 0,008) related to the prediction of 10 months BCVA as the strongest positively correlative prognostic factor was 3 months ODNFLT (p= 0,022). The most important prognostic factor in the functional response was the baseline GCCT (p= 0,011) and the most important prognostic factor in the anatomic response was the baseline CRT (p= 0,004).

Conclusion: While visual and retinal targets were achieved with aflibercept treatment, other layers such as CT, GCCT and ODNFLT also decreased. There was a negative correlation between CT and age, and there was only clinical difference between groups according to treatment response in terms of CT. The strongest prognostic factor that predicts long - term visual outcome was found to be the 3th month GCCT. The most important prognostic factor in the functional response was baseline GCCT, whereas the most important prognostic factor in the anatomic response was the baseline CRT.

Keywords: Age - Related Macular Degeneration, Aflibercept, Choroidal Neovascularization, Ganglion Cell Complex Thickness, Choroidal Thickness.

3. GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ya da diğer bir adıyla yaşa bağlı makülopati (YBM) makülayı etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Dejenerasyon ise bir dokunun daha az aktif olan başka bir forma değişimidir (2). Bugün YBMD olarak tanımlanan hastalığı, Hutchinson ve Tay' ın ilk olarak 1875 yılında ileri yaşlı hastalardaki simetrik fundus değişiklikleri olarak İngiliz literatürüne tanımlayan ilk oftalmologlar oldukları düşünülmektedir. İlk defa 1885 yılında Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makülada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olan "senil maküler dejenerasyon" olarak tanımlanmıştır (1, 3). Doksanlı yılların başına kadar oftalmoskopik fundus muayenesi, sterioskopik fundus fotoğrafları ya da fundus floresein anjiyografi (FFA) kullanılarak çeşitli sınıflama ve derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir. İlk kapsamlı ve düzenli sınıflama çalışması Wisconsin YBM Derecelendirme Sistemi (WYBMDS) olarak literatüre geçmiş ve Framingham Eye Çalışması, Framingham Offspring Eye Çalışması ve Beaver Dam Eye Çalışması (BDEÇ) gibi geniş çaplı çalışmalarda kullanılmıştır (4, 5). Maküler Fotokoagülasyon Çalışma (MFÇ) Grubu ilk olarak 1991 yılında FFA bulgularına göre yaş tip YBMD' de koroidal neovaskülarizasyon (KNV) tiplerini sınıflandırmıştır (6). Uluslararası YBM Epidemiyolojik Çalışma Grubu 1995 yılında 50 yaş ve üzeri hastaların 30 ya da 35 derecelik sterioskopik fundus fotoğraflarını morfolojik olarak değerlendirerek uluslararası bir sınıflama ve derecelendirme sistemi oluşturmuştur (7). Sonrasında WYBMDS' nin genişletilmiş şekli AREDS çalışması ile oluşturulmuştur (5). Bununla birlikte 2003 yılında Leeuwen ve arkadaşları tarafından druzen niteliği ve boyutunu kapsayan ve klinik açıdan daha pratik olarak tanımladıkları evreleme sistemi geliştirilmiştir (3). AREDS araştırma grubunun 2005 tarihli raporuyla da prognostik açıdan yardımcı olmak üzere basitleştirilmiş bir ciddiyet skalası oluşturulmuştur (8). Belirtilerinin başka bir hastalığa sekonder olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Erken dönemde druzen ve retina pigment epitel değişiklikleri (RPE) gibi spesifik bulgular mevcut iken görme seviyeleri RPE, Bruch Membranı (BM) ve koryokapilarisin kombine atrofisi olarak adlandırılan jeografik

atrofi (JA) ve koroidden RPE ve retina katlarına uzanan patolojik vasküler oluşum olan KNV gelişiminin olduğu daha geç dönemlerde etkilenmektedir (9). YBMD gelişmiş ülkelerde kalıcı körlüklerin en başta gelen sebebidir. Dünya çapında düşünüldüğünde 65 yaş üzerindeki 8 milyon insanın 2020 yılına kadar YBMD' ye sahip olacağı öngörülmektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 10 milyonun üzerinde etkilenmiş insan bulunmaktadır. Bu sayının 2050 yılına kadar 17,8 milyonu yani yaklaşık iki katını bulacağı beklenmektedir (10). ABD'de 1,75 milyon insan geç dönem YBMD özelliklerini taşımaktadır. Bu sayının da 2020' ye kadar yaklaşık 3 milyonu bulacağı öngörülmektedir (11). Seksenbeş yaş ve üzeri etkilenmiş popülasyon oranında 2000' li yılların başlarından 2020 yılına kadar % 107 artış beklenmektedir (12). Bununla birlikte 2020 yılına kadar ABD işgücünün % 25' ini 55 yaş ve üzeri insan grubunun oluşturacağı ve 65 - 74 yaş grubu aralığındaki erkek ve kadın işgücü oranının yine bu yıla kadar sırasıyla % 35 ve % 28' lere ulaşacağı düşünüldüğünde hastalığın erken tanı ve tedavisindeki gelişmelerin önemi her geçen gün artmaktadır (13). YBMD 50 yaş üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en sık nedenidir (10, 14-19). Kırkbeş ile altmışdört yaş grubu aralığında ise diyabetik retinopatiden sonra ikinci sırada gelmektedir (20). Görülme sıklığı yaşla birlikte anlamlı oranda artış göstermektedir. YBMD prevalansı 66 - 74 yaşlarında % 10 iken, 75 - 85 yaşlarında % 30' lara yükselmektedir (21, 22). Yaşlanma sadece risk faktörü olmayıp hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan esas faktördür (20). 50 yaş altında YBMD nadir olarak görülürken 75 yaş ve üzerinde çok daha sık olarak rastlanmaktadır (9, 20, 23). Yirmibirinci yüzyılın başlarında YBMD tüm körlüklerin (3 milyon) % 8,7'sinin sebebini oluşturmaktaydı (24). YBMD etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamasa da çoklu genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı kompleks bir hastalık olduğu düşünülmektedir (9, 20). Genetik biliminin ilerlemesi ve hastalık yapıcı genlerin daha da anlaşılmasıyla birlikte YBMD ve daha birçok hastalığın erken tanısında genetik testler kullanılmaktadır. YBMD'den etkilenen insan sayısındaki artışa bağlı olarak risk altındaki popülasyonların belirlenmesi ve erken tedavi yöntemlerinin uygulanması açısından da genetik faktörlerin gösterilmesi ve genetik görüntüleme gerekmektedir (11). YBMD'nin daha sık ve yavaş görme kaybına yol açan kuru tip ve KNV ile seyrederek hızlı ve ağır görme kaybı ile sonuçlanan neovasküler tip olmak üzere iki farklı formu mevcuttur (25).

Koroidal neovaskülarizasyon ise, maküla altındaki koroidal kan damarlarının anormal olarak çoğalmasıdır. Gelişen bu anormal kan damarları koroid ve RPE arasında uzanan BM' yi aşarak RPE'nin altına ulaşır. Bu damarlardan meydana gelen sızıntı sonucunda hemoraji, RPE ya da nörosensöryel retina dekolmanı ile birlikte skar formasyonu da gelişerek kalıcı görme kaybına sebep olabilmektedir (15). YBMD, miyopik dejenerasyon, travma, herediter hastalıklar, inflamatuar hastalıklar veya idiopatik nedenlerle KNV meydana gelebilmektedir (26).

Kuru tip YBMD' de oral profilaktik antioksidan desteği ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi koruyucu nitelikte önlemler ile sınırlı kalınırken, neovasküler tip YBMD' de günümüze kadar birçok tedavi yöntemi kullanılmıştır. Doksanlı yılların sonlarında fotodinamik tedavi (FDT) öne çıkmış ise de sonrasında 2000' li yılların başlarında anti - vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) tedavileri neovasküler tip YBMD tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda anti - VEBF tedavileri FDT tedavisine göre çok daha fazla öne çıkmış ve önem kazanmıştır. Günümüze kadar gelen süreçte sırasıyla pegabtanib, bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept gibi moleküller kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda öncelikle etkinlik çalışmaları öne çıkmış sonrasında kullanılan molekül sayısında artışla birlikte karşılaştırma çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Tedavi seçeneklerindeki gelişmelerle birlikte tanıda kullanılan yöntemlerde de ciddi gelişmeler olmuş, YBMD tanı ve tedavisiyle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle Optik Koherens Tomografi (OKT)' nin gelişimiyle birlikte yüksek çözünürlük ve geniş açıda retina görüntüleri elde edilerek histolojik görüntülere yakın nitelikte retina tabakaları ve patolojileri aydınlatılmıştır. Bununla birlikte Enhanced Depth Imaging (EDI) özellikli OKT' nin geliştirilmesiyle de koroid kalınlığı ölçülerek, YBMD gelişiminde önemli olduğu düşünülen koroid tabakası ile diğer retina tabakalarının ilişkisi, anti-VEBF tedavisinin koroid ve diğer retina tabakaları üzerindeki etkisi ve koroid ile diğer retina tabakalarının YBMD prognozunu belirlemedeki rolünü aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Literatür taramalarında günümüzde tedavi cevabının takibinde en önemli parametre olan SRK yanında son zamanlarda önemi giderek artan ve birçok çalışmaya konu olan koroid kalınlığı (KK) ile özellikle görme fonksiyonu ya da görme alanı değerlendirilmesinde önemli rol oynayan ve birçok in vitro ve in vivo

insan ve hayvan çalışmasıyla araştırılan ganglion hücre kompleks kalınlığı (GHKK) ve bu kompleksi oluşturan retina sinir lifi tabakası (RSLT - optik disk ve maküla), ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (İPT) gibi iç retinayı oluşturan katmanlar dikkati çekmektedir. Bununla birlikte KK ve GHKK gibi tabakaların yaş tip YBMD' deki prognostik rolü ve anti - VEBF tedavilerinin bu tabakalara etkisi halen tartışılmakta ve yeni klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmayla KK ve GHKK' nın, yaşa bağlı maküla dejenerasansına ikincil gelişen koroid neovasküler membranlarda uygulanan intravitreal aflibersept tedavisinin sonuçları üzerindeki prognostik anlamını araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina gözün en iç yüzeyini kaplayan ve embriyolojik olarak önbeyinin bir çıkıntısı olan optik vezikülden gelişmiş nöral bir yapıdır. Sensöryel retina ora serrataya kadar devam eder ve pars planada non - pigmente siliyer epitelyum ile devam eder. Ora serrata temporalde yaklaşık 2,1 mm nazalde ise 0,7 - 0,8 mm genişliğindedir. Nazalde temporale göre daha anterior yerleşimlidir. Retina transparan bir doku olup en kalın olduğu bölge optik disk etrafıdır ve yaklaşık olarak bu bölgede 560 μm kalınlığa ulaşmaktadır. Ekvatorda 180 μm, ora serratada 100 μm, foveal bölgede ise yaklaşık 250 μm kalınlığındadır (27). Retina periferden arka kutba yani santrale doğru yaklaştıkça anatomik ve histolojik olarak değişiklikler gösterir.

4.1.1 Maküla Anatomi ve Histolojisi

Maküla, maküla lutea (sarı nokta / benek) veya santral retina (area santralis) olarak da adlandırılabilir. Görme fizyolojisinin en önemli noktasıdır. Anatomik olarak, ksantofil ve iki ya da daha çok sıra GHT içeren, yaklaşık 5,5 mm çapında, merkezi optik disk merkezinin yaklaşık olarak 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağısında konumlanmış, retinanın arka kutbundaki bölümüdür (28). Maküla bölgesi içerdiği GHT açısından periferal retinadan farklılaşır. Makülada birçok kattan oluşan GHT bulunurken periferal retinada GHT sadece bir kattan oluşmaktadır (29). Mikroskobik anatomiye göre maküla birkaç bölgeye ayrılabilir. Bu bölgeler periferden santrale

doğru; perifovea, parafovea, fovea, foveal avasküler zon, foveola ve umbo olarak sıralanmaktadır.

Perifovea, parafoveayı çevreleyen yaklaşık 1,5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede birkaç kat GHT ve altı kat bipolar hücre tabakası bulunmaktadır (30).

Parafovea, foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki alandır. Burada 4 - 6 katlı GHT ve 7 - 11 katlı bipolar hücre tabakası bulunmaktadır (30).

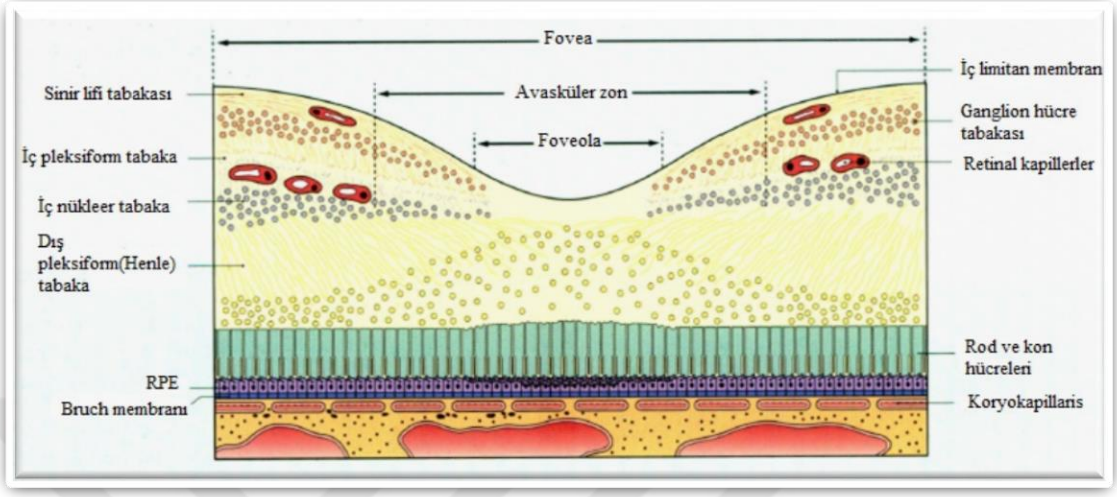
Fovea, makülanın merkezinde retinanın iç yüzeyinde çukurluk meydana gelmiş bölgedir (Şekil 4.1). Fundus muayenesinde foveanın sınırları iç limitan membranın (İLM) neden olduğu halka benzeri yansıma şeklinde görülür ve yaklaşık 1,5 mm çapında (optik disk boyutu), ortalama 250 μm kalınlığındadır. Yaklaşık 22°' lik bir eğim yapan bu çukurluğu lateral yerleşimli bipolar hücreler, iç nükleer tabakada yer alan horizontal hücreler, Amakrin hücreler ve Müller glia nükleusları oluşturmaktadır. Ayrıca bazal membran kalınlığının fovea marjininde en yüksek kalınlık değerine ulaşması da foveal çukurluğun oluşması ile ilişkilendirilmektedir. Foveada bulunan sirküler kapiller sistem iç nükleer tabaka (İNT) da yerleşmiştir (29, 31).

Foveal avasküler zon (FAZ), makülanın kapillerlerden yoksun ve etrafı retinal kapiller ağ ile çevrili merkezidir (Şekil 4.1). Fovea içinde foveolayı da kapsayacak şekilde yerleşmiştir. Bu bölgenin net sınırları özellikle floresein anjiyografi ile tespit edilebilir. Yaşa ve hastalığa göre boyutları değişse de yaklaşık 600 μm çapındadır (9).

Foveola, foveanın merkezine verilen isimdir (Şekil 4.1). Santral koni buketini çevreleyen, 350 μm çapında ve 150 μm kalınlığındaki alandır. Bu avasküler bölgede, uzamış ve dış limitan membran (DLM) ile bağlantı kurmuş yoğun koni paketleri bulunmaktadır (29). Konilerin yanı sıra foveolada bulunan diğer retinal tabakalar İLM, dış pleksiform tabaka (DPT), DLM ve RPE' dir.

Umbo, foveolanın merkezindeki küçük çukurluğa verilen isimdir. Umbo makülanın tam merkezini temsil etmektedir. Koni hücrelerinin en yoğun olarak bulunduğu bölgedir. Bu bölgedeki 150 - 200 μm çapındaki alanda bulunan koni hücrelerine santral koni paketi adı verilmektedir. Koni hücrelerinin iç segmentleri DLM ile bağlantı halindedir, aksonları ise radial ve periferal uzanım göstererek DPT' yi (Henle tabakası) oluştururlar. Koni hücrelerinin iç ve dış segmentleri Müller glia

hücrelerinin uzantıları tarafından çevrelenmiştir ve hemen DLM' nin altında yer almaktadır (32, 33).



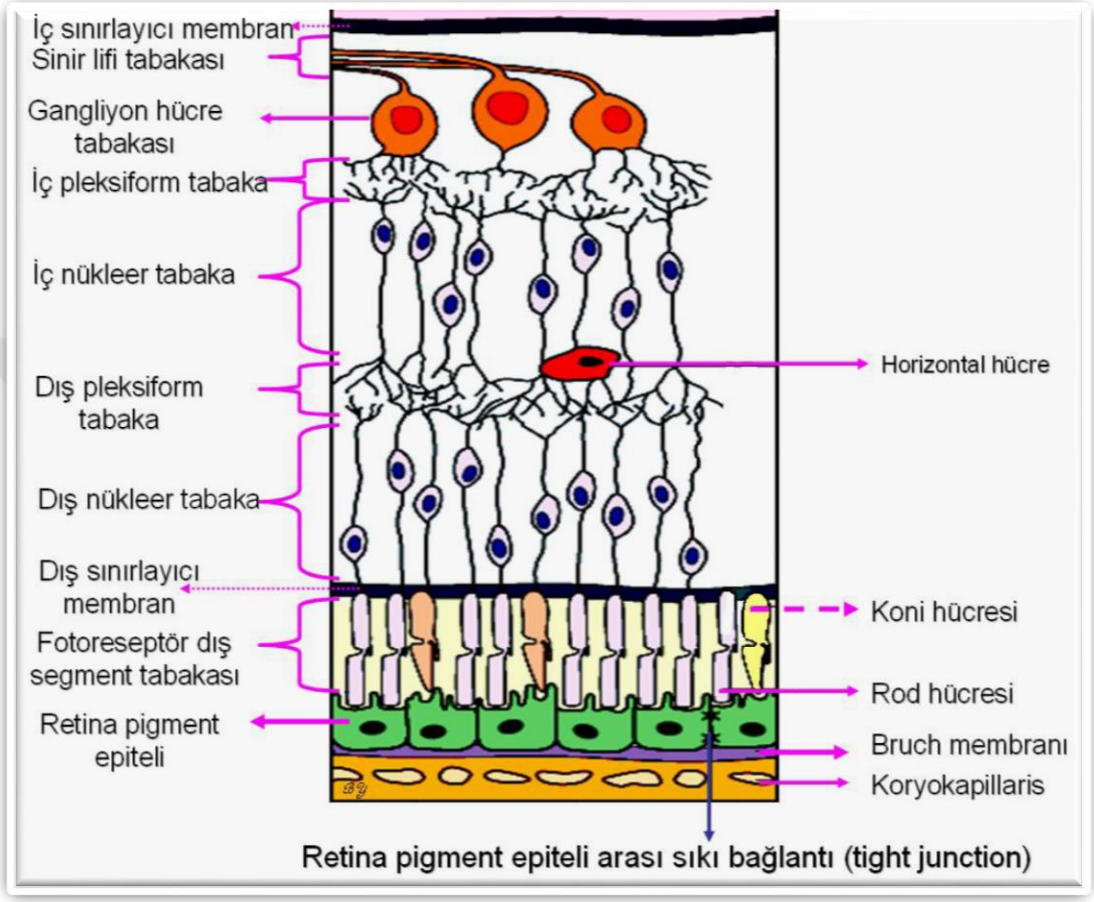
Şekil 4.1 Maküla Anatomisi. (Kanski, J. J. ve B. Bowling, Clinical ophthalmology: a systematic approach, Elsevier Health Sciences, 2011)

4.1.2 Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları

Retina dört ana hücre grubundan meydana gelmektedir. Bunlar; nöronlar, glial hücreler (astrosit, Müller, mikroglia), epitelyal hücreler (retina pigment epiteli) ve vasküler hücrelerdir. Retinada beş temel tipte nöronal hücre bulunmaktadır; fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler, horizontal hücreler, Amakrin hücreler ve ganglion hücreleri. Bu hücreler nöron gövdelerinden oluşan üç belirgin tabakada organize olmuşlardır. Bunlar dış nükleer tabaka (DNT), İNT ve GHT' dir. Bu tabakalar arasındaki sinapslardan DPT ve İPT meydana gelmektedir (34, 35). Sensöryel retinayı akson ve dendritler arasındaki sinapslar aracılığıyla birbirine bağlanmış, birbirine komşu dokuz belirgin tabakaya ayırarak inceleyebiliriz (27). Bu tabakaların dıştan içe doğru sıralaması şu şekildedir (Şekil 4.2):

- Fotoreseptör hücre (iç segment / dış segment) tabakası
- Dış limitan membran
- Dış nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- İç pleksiform tabaka

- Ganglion hücre tabakası
- Retina sinir lifi tabakası
- İç limitan membran



Şekil 4.2 Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi. (Dr. Hikmet ÖZÇETİN, Klinik Göz Hastalıkları , Nobel Tıp Kitapevleri, 2003)

4.1.2.1 Fotoreseptör Hücre İç Segment / Dış Segment (İS / DS) Tabakası

Fotoreseptör hücreler basil (rod) ve koni (kon) olmak üzere iki tiptir. Dış segment fotosensitivite , iç segment ise metabolik faaliyetler ile ilgili bölümdür. Basiller yüksek hassasiyete sahip, 100 - 120 μm boyutunda, alacakaranlıkta görmemizi sağlayan fotoreseptör hücrelerdir. Sayıları 110 - 125 milyon civarındadır. Dış segmentlerinde yaklaşık 600 - 1000 adet yatay yerleşimli disk vardır. Bu disklerin üzerinde rodopsin adı verilen ışığa duyarlı pigmentler yer alır. Koni

hücreleri yaklaşık 65 - 75 µm boyutunda, uzun ince hücrelerdir. Retinada sayıları 6,3 - 6,6 milyon civarındadır. Dış kısımları koni şeklindedir. Koni hücrelerinin en yoğun bulunduğu bölge foveadır. Keskin ve renkli görmemizi sağlayan hücrelerdir (36).

4.1.2.2 Dış Limitan Membran

Dış limitan membran ışık mikroskobu ile görülebilen, potansiyel metabolik bariyer fonksiyonu olan ve aslında gerçek bir membran olmayan yapıdır. Fotoreseptör hücrelerin iç segmentlerinin ve Müller hücrelerinin aralarındaki sürekli lateral bağlantıların lineer dizilimi ile meydana gelmektedir. Foveadaki konilerin dış segmentlerinin uzamış yapısı nedeniyle DLM retina iç yüzeyine doğru bir elevasyon gösterir. Bu fenomen fovea eksterna olarak adlandırılır (29).

4.1.2.3 Dış Nükleer Tabaka

Basil ve konilerin hücre gövdelerinin ve nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olan bu tabaka parafoveal alanda yaklaşık on katlı bir tabaka haline gelir.

4.1.2.4 Dış Pleksiform Tabaka

Rölatif olarak ince bir sinaptik bölge olan DPT' de fotoreseptör aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri arasındaki bağlantılar yer almaktadır. Makülada radial ve periferal yayılım gösteren fotoreseptör aksonlarının uzun ve oblik seyirli olması sonucu daha kalın bir DPT meydana gelir ve Henle tabakası olarak adlandırılır (29).

4.1.2.5 İç Nükleer Tabaka

Bu tabakada bipolar, horizontal, Amakrin ve Müller glia hücrelerinin nükleusları bulunmaktadır. Horizontal hücreler bu tabakanın dış segmentinde, basil ve konilerin terminal şişkinliklerine yakın olarak yer alır. Multipolar olan bu hücreler vizüel uyarının birleştirilmesi ve hücreler arasında lateral bağlantılar kurulmasında görev alır. Bipolar hücreler bu tabakanın orta segmentinde yer alır ve fotoreseptörlerden aldığı vizüel uyarıları vertikal olarak İPT' ye aktarmakla görevlidirler. Amakrin hücreler ise iç segmentte yer alır ve bipolar hücrelerden aldıkları uyarıları ganglion hücrelerine iletmekle görevlidirler (36, 37).

4.1.2.6 İç Pleksiform Tabaka

Rölatif olarak kalın bir sinaptik bölge olan İPT' de bipolar hücreler ile ganglion hücreleri ve Amakrin hücreler arasındaki bağlantılar ve Amakrin hücrelerin lateral uzantıları bulunmaktadır. Birçok hücre ile bağlantısı olduğu gösterilen Amakrin hücrelerin otuzdan fazla farklı tipi bulunmaktadır ve bunların her birinin farklı bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bipolar hücrelerin aksonları bu tabakada ya ganglion hücreleri ile ya da Amakrin hücreler ile bağlantı kurmaktadırlar (36, 37).

4.1.2.7 Ganglion Hücre Tabakası

Bu tabakada ganglion hücrelerinin gövdeleri bulunmaktadır. Dendritleri ile İPT' den aldığı uyarıları aksonları aracılığıyla iletir ve optik sinir halinde gözü terk eder. Dış ve iç nükleer tabakalara göre rölatif olarak ince olan bu tabaka retinanın büyük bölümünde tek kat halinde seyreder. Optik diske yaklaştıkça kalınlığı artar (36, 37). Makülada diğer retinal alanların aksine birkaç katlı olarak bulunmaktadır (29). İnsan retinasında yaklaşık 1 milyon ganglion hücresi bulunmaktadır (37). Multipolar olan ganglion hücrelerinin dendritleri bipolar ve Amakrin hücrelerin aksonları ile bağlantılar yapmaktadır. Ganglion hücreleri boyut, iletim hızı ve fonksiyonlarına göre W, X ve Y olmak üzere üç alt tipe ayrılmaktadır. Fotoreseptörler tarafından üretilen uyarının beyindeki görme merkezine iletilmesini sağlayan bu hücreler ışık uyarısı olmasa dahi spontan olarak belirli hızda aktivite göstermektedir (36).

4.1.2.8 Retina Sinir Lifi Tabakası

Ganglion hücre aksonlarının İLM' nin altında bir araya gelmesi ile RSLT oluşur. Bu lifler optik diskin içine ilerleyerek optik siniri oluşturur ve gözü terk eder. RSLT' nin en kalın olduğu yer optik disk etrafıdır ve perifere gidildikçe inceldiği görülür. Retina sinir liflerinde lamina kribrosaya kadar miyelin bulunmamaktadır.

4.1.2.9 İç Limitan Membran

Retina ile vitreus arasında yerleşmiş, vitreus fibrilleri ve Müller hücrelerinin hücre membranları ile bağlantı içinde olan gerçek bir membrandır. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde üç tabakadan oluştuğu görülür. En içte bulunan lamina fibroretikülarisi vitreus fibrilleri, orta tabaka lamina densayı kollajen, en

dışta bulanan tabaka lamina lusidayı ise Müller hücrelerinin bazal uzantıları oluşturur (38). Maküla, İLM' nin en kalın olduğu bölgedir. Ayrıca maküla, İLM' ye uzanan vitreus fibrillerinin en kısa olduğu bölgedir (39).

4.1.2.10 Glial Hücreler

Glial hücreler retina için esansiyel olan yapılardır. Santral sinir sisteminde olduğu gibi glial hücreler nöronlara bariyer, destekleyici, beslenme ve yalıtım fonksiyonlarını sağlarlar. Ayrıca elektrogenezis ve uyarı iletimine dahil oldukları gibi sinir dokusunun rejenerasyonunda da aktif rol oynarlar (40). Retinadaki glial hücreler makroglialar ve mikroglialar olarak iki kategoriye ayrılabilir (41). Makroglial hücreler nöral krestten köken almakta olup Müller hücreleri (radiyal gliositler) ve astrositler bu kategoridedir. Mikroglial hücreler ise vasküler endotel hücreleri ve perisitler gibi mezodermden köken almaktadır.

Müller hücreleri retinanın baskın makroglial hücreleridir. Retinanın yapısal devamlılığını sağlayan hücrelerdir. Retinadaki en büyük hücrelerdir ve retinada DLM' den İLM' ye kadar yer alan tek hücre tipidir. Sitoplazmik uzantıları ile tüm retinal nöron gövdelerini ve uzantılarını sararak tüm intersellüler boşlukları doldururlar. Sadece nöronlar arasındaki sinaptik bölgelerde, büyük damar yapılarının adventisyalarındaki boşluklarında, ganglion hücrelerinin akson ve dendritleri arasındaki küçük potansiyel boşluklarda bulunmazlar (42). Müller hücrelerinin aralarında bulunan zonula adherens tipi sürekli bağlantılar DLM' yi oluşturur (29). Yine Müller hücrelerinin bazal uzantıları tarafından da İLM' nin lamina lusida tabakası meydana gelmektedir (38).

Astrositler retinada vasküler yapılar ve nöronlar arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Morfolojik ve sitoplazmik özelliklerine göre fibröz astrosit, protoplazmik astrosit ve lemmosit olmak üzere üç alt tipe ayrılırlar. Astrositler satellit şekilli hücreler olup RSLT, GHT, İPT ve İNT' de hücre gövdeleri ve / veya uzantıları ile yerleşme eğilimindedirler. Sinir lifi tabakasından İNT' ye kadar olan alanda görülebilen zayıf uzantıları, özellikle RSLT' de horizontal, İLM' ye paralel ve Müller hücrelerine dikey seyrederek, nöronlar ve vasküler yapılar arasında bal peteği benzeri bir iskelet yapı oluşturur. Bu hücrelerin retinanın sadece vasküler yapı içeren bölümleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir öyle ki DPT, DNT, ora serrata yakınlarında ve FAZ' da astrosit bulunmamaktadır (43-46).

Mikroglialar RSLT' den DPT' ye kadar tüm retinal katmanlarda bulunmaktadırlar. Premaküler bölgede bulunan Henle tabakasında yer alan tek glial hücre tipi mikroglialardır. Retinadaki dağılımları iki kapiller pleksusu takip eder. İlk dağılım alanı horizontal hücrelerin yakınında, diğeri ise Amakrin hücrelerin yakınındadır. Astrositlerle birlikte perivasküler glial hücrelerin asıl komponentlerini oluştururlar. Makroglialarla beraber vasküler endotelyal hücrelerin geçirgenliğini etkilediklerine dair kanıtlar bulunmuştur. İnsan retinasındaki mikroglialar heterojen bir hücre grubu olup, bazıları dendritik antijen sunan hücrelere benzemekte, bazıları ise makrofajlara benzemektedir (47-49).

4.1.2.11 Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli, retina ve BM arasında yerleşmiş, nöroektodermal kökenli, hekzagonal şekilli ve küboidal hücrelerden oluşan tek katlı tabakadır. Optik diskten ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteliyle devam eder. Her RPE hücresinin bir apikal kısmı vardır. Bu apikal kısım fotoreseptör hücreler ile komşu olmak suretiyle burada bulunan villöz çıkıntılar fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmaktadır. Apikal kısımda ayrıca sitoplazmik filamenler, mikrotübüller ve ışığın absorbsiyonundan sorumlu olduğu düşünülen melanin pigmenti bulunmaktadır. RPE hücresinin orta kısmında ise nükleus, protein sentezi için sitoplazmik organeller, düz endoplazmik retikulum, fagozomlar ve lipofuskin granülleri bulunmaktadır. Lipofuskin granüllerinin sayısı yaşla birlikte artmakla birlikte tam olarak sindirilememiş fotoreseptör dış segment lipid artıkları olduğu düşünülmektedir. RPE hücreleri yaklaşık 16 μm çapındadır ve makülada periferal retinaya göre daha uzun ve yoğun olarak bulunmaktadırlar. Yan yüzeyleri arasındaki zonula okludens tipi sıkı bağlantılar dış kan - retina bariyerini oluşturmaktadır. RPE' nin, ışık absorbsiyonu, apikal membranında bulunan Na - K pompası ile subretinal boşluktan sıvı transportu, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, retina ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasına iştirak etme, iyileşme ve skar dokusu oluşturma gibi önemli görevleri de bulunmaktadır (50, 51).

4.1.3 Retinanın Vasküler Dolaşımı

Retinal kan damarları retinanın 2 / 3 iç tabakasını besler. Retinanın 1 / 3 dış tabakası ise koryokapillaristen difüzyon aracılığıyla beslenmektedir. Santral retinal arter, internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterin bir dalıdır ve optik sinirden çıkmadan hemen önce superior ve inferior papiller artere, daha sonra da nazal ve temporal dallara ayrılmaktadır. Yine oftalmik arterin bir dalı olan posterior siliyer arterden çıkan silioretinal arter de optik diskin temporal riminden makülaya doğru kanlanma sağlamaktadır. Arter ve venler retina boyunca sinir lifi tabakasında seyrederler. Kapiller ağlar ise retinanın kalınlığına göre arka kutupta üç tabaka, periferde ise tek tabaka halinde bulunur. Retinal arterler üç kapiller ağı beslemektedir. Bunlar; radiyal peripapiller kapiller ağ (RSLT), iç kapiller ağ (GHT) ve dış kapiller ağ (İNT) dır. Radiyal peripapiller kapiller ağ ve iç kapiller ağ yüzeyel, dış kapiller ağ ise derin kapiller ağı oluşturmaktadır. Büyük retinal arter ve venlerin etrafında, FAZ' da ve ora serrata yakınlarında kapiller bulunmaz. Retinal venler genellikle arteriyel dolaşımı takip eder. Retinal venüller iç retina tabakalarında yer alır. İki damar çapraz yaptığında arter genellikle venin önünde yer alır ve iki damar aynı adventisyel kılıfı paylaşır. Arter ven çaprazlaşmaları temporal kadranda daha sık görülmektedir. Retinal venler santral retinal ven aracılığıyla drene olmaktadır (46, 52).

4.1.4 Kan - Retina Bariyeri

İç kan - retina bariyeri vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Metabolitlerin ve artıkların vasküler lümen ve nöral retina arasındaki değişimini kontrol eder. Sıkı bağlantılar protein ve lipid gibi birçok maddenin geçişini sınırlar. Retinal kapiller endotelindeki bu bariyer fonksiyonuna rağmen glial hücreler retina kapillerleri ve nöral retina arasında metabolik aracılık görevi görmektedir. Böylece vasküler dolaşımdan retinaya difüzyon yoluyla geçemeyen makromoleküller ve iyonlar, selektif aktif transport yoluyla retinaya geçebilmektedir (52).

Dış kan - retina bariyeri, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından meydana gelmektedir. Nöral retinayı koryokapillaristen ayırarak besinlerin kandan dış retinal katmanlara transportunda önemli rol oynamaktadır. Bu bariyerin oluşmasında RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kadar polarize membran

proteinlerinin dağılımı da önemlidir. RPE fotoreseptörler için glukoz ve vizüel pigment sentezinde gerekli olan retinol sağlanmasında aktif rol oynamaktadır. Dış retinaya transport edilecek besinler için RPE' nin bazal ve lateral hücre membranlarında reseptörler bulunmaktadır (52).

4.2. Koroid Anatomisi ve Histolojisi

Koroid üveanın posterior bölümü olup optik diskten pars planaya kadar uzanmaktadır. Mezoderm ve kraniyal nöral krest hücreleri olmak üzere iki embriyolojik dokudan köken almaktadır. Genel olarak melanosit, sinir, bağ doku ve müsinöz ekstrasellüler sıvı ile çevrelenmiş vasküler yapılardan meydana gelmiştir. Koroidin dış retina katmanlarına oksijen ve besin desteği sağlama, ışık absorbsiyonu ve termoregülasyon gibi görevleri bulunmaktadır. Ayrıca kan akımının vazomotor kontrolü ve üveoskleral yol aracılığıyla göz içi basıncı (GİB) düzenlenmesinde rol oynar. İnsanlarda koroid kalınlığı yaklaşık 200 μm kalınlığındadır. İçten dışa doğru beş tabakadan meydana gelmektedir. Bunlar BM, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroidadır (53).

Bruch membranı, hem retinal hem de koroidal elementlerin bir birleşimi olan ve koroidin iç tabakasını oluşturan yapıdır. Retina ve koroid arasındaki bu ince ve avasküler membran optik diskten ora serrataya kadar uzanmaktadır. İçten dışa doğru beş tabakadan oluşmuştur; RPE' nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik doku tabakası, dış kollajen tabaka, koryokapiller bazal membranı. BM optik disk yakınında kalınken perifere doğru incelmektedir. BM' nin RPE bazal membranı tabakası ile iç ve dış kollajen tabakaları devamlı membran yapısındadır. Koryokapiller bazal membranı ve elastik doku tabakası ise kesikli membran yapısındadır. Bu tabakalar sağlıklı bir insan gözünde birbirinden ayrıştırılamayacak kadar sıkı olarak bir arada bulunmaktadırlar (54-57).

Koryokapillaris oldukça fazla anastomozlu kapiller ağlar içeren BM' ye bitişik vasküler tabakadır. Bu tabakadaki kapiller endotellerin fibröz bazal membranları BM' nin en dış tabakasını oluşturur. Koryokapillaris foveada yaklaşık 10 μm kalınlığındadır. Buradaki kapillerler pencereli yapıdadır ve proteinlere karşı oldukça geçirgendir. Ekstravasküler stromadaki yüksek onkotik basınç retinadan koroide doğru olan sıvı hareketini güçlendirmektedir (53).

Sattler tabakası koryokapillarisi besleyen orta ve küçük boyutlu arter ve arteriolleri içeren iç vasküler tabakadır. Daha dışta bulanan Haller tabakasında ise yine kapiller ağı besleyen daha büyük boyutlu arter ve arterioller yer almaktadır. Ekstravasküler stroma kollajen, elastik fiber, fibroblast, non - vasküler düz kas hücresi ve vasküler yapılara bitişik melanositler içermektedir (53).

Suprakoroida, sklera ve koroid arasında yer alan, kollajen fiber, melanosit ve fibroblast içeren geçiş bölgesidir (58, 59).

Koroidal kan akımı oftalmik arterin dalları olan posterior ve anterior siliyer arterler tarafından sağlanmaktadır. Segmental yapıya sahip olan koroidin kan akımı posterior siliyer arter dallarının seviyesinde başlar ve bu segmental yapının bir sonucu olarak büyük ve orta boyutlu koroidal arterler end - arter gibi görev yapmaktadır (52).

4.3. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ilk olarak 50 yaş üzerindeki olgularda makülada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır. Günümüzde YBMD maküler nörodejeneratif hastalık olarak tarif edilmektedir. Makulada fotoreseptör, RPE, BM ve koriokapillarisin etkilendiği komplike bir dejeneresans olarak ortaya çıkmaktadır (1).

4.3.1. Sınıflandırma

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu AREDS çalışmasına göre klinik olarak 4 grupta incelenmiştir (60):

Grup 1 : Druzen yok veya bilateral yaygın olmayan küçük druzen (< 63 µm çap),

Grup 2 (Erken evre): En az bir gözde yaygın küçük druzen, yaygın olmayan orta druzen (≥ 63 µm, < 125 µm çap), pigment değişiklikleri,

Grup 3 (Orta evre): En az bir gözde büyük druzen (≥ 125 µm çap), yaygın orta druzen, merkezi olmayan JA,

Grup 4 (İleri evre): En az bir gözde foveayı tutan JA ya da KNV veya druzenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal druzen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin 20 / 32’ den az olması.

Bunun yanında BDEÇ, Blue Mountains Eye Çalışması , Rotterdam Çalışması , Los Angeles Latino Eye Çalışması gibi çeşitli çalışmalarda benzer sınıflandırma

kriterleri kullanılmıştır. Ferris ve ark. ise 2013 yılında geç dönem YBMD riskini öngörmede kullanılmak üzere temel bir klinik sınıflama oluşturmuştur. Bu çalışmaya göre görünür bir druzen ya da pigment değişikliği olmayanlar "*YBMD açısından risksiz*", küçük druzen (< 63 µm çap) olanlar "*normal yaşlanma*" ve *"YBMD riski artışı yok*", pigment değişiklikleri olmayıp orta druzen (≥ 63 µm, < 125 µm çap) olanlar "*erken evre YBMD*", büyük druzen (≥ 125 µm çap) ve / veya en az orta druzenle ilişkili pigment değişikliği olanlar "*orta evre YBMD*" ve KNV ya da JA olanlar "*ileri evre YBMD*" olarak sınıflandırılmıştır (61). 2014' te Klein ve ark. tarafından yapılan bir incelemede çalışmalar arasında metoda bağlı heterojenliği azaltmak için YBMD' nin fenotip tarifinde senkronizasyon / harmonizasyon çalışması ile tabloda (Tablo 4.1) belirtilen kriterler belirlenmiştir :

Lezyon	**Tanım**
Büyük druzen çapı	*125 µm çap*
Geniş druzen alanı	*650 µm çap*
Pigment artışı	*YBMD 'ye bağlı herhangi bir pigment artışı*
RPE depigmentasyonu	*YBMD 'ye bağlı herhangi bir RPE depigmentasyonu*
Jeografik atrofi	*≥350 mm çapında atrofi alanı ve belirtilen özelliklerden en az ikisinin bulunması: keskin sınır, RPE kaybı, koroidal damarlarda belirginleşme ve sirküler şekillenme*
Eksüdatif YBMD	*Belirtilen özelliklerden herhangi birinin bulunması: pigment epitel dekolmanı ve / veya retina dekolmanı, subretinal hemoraji, subretinal skar, subretinal neovaskülarizasyon, eksüdatif lezyon için uygulanmış tedavi*

Tablo 4.1 Yapılan dört büyük çalışmadan oluşturulmuş olan YBMD'nin tanımlanma kriterleri.

Neovasküler / eksudatif / yaş tip, tüm YBMD hastalarının % 10 - 15' inde görülür; ancak YBMD' ye bağlı ağır görme kayıplarının % 88' inden sorumludur. Neovasküler olmayan / atrofik / kuru tip ise olguların % 85 - 90' ında saptanır. Yavaş ilerleyen kuru tipte ağır görme kaybı olguların % 10 - 12' sinde ortaya çıkar (1).

4.3.2. Epidemiyoloji

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, dünya genelindeki yaş ortalamasının yükselmesine bağlı olarak insidansı ve prevalansı yüksek bir hastalıktır. Bu yüzden de son iki dekatta bu konuyla ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Wong ve ark. tarafından yapılan metaanalize göre tüm dünya genelinde 2020 yılında 196 milyon YBMD hastası olacağı ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (62).

Amerika Birleşik Devletleri' nde Kafkas ırkı içindeki ciddi görme kayıplarının (iyi gören göz 6 / 60' dan daha kötü) % 54' ünden, Hispanik ırk içinde % 14' ünden, siyah ırk içinde % 4' ünden YBMD sorumlu tutulmaktadır. Birleşik Krallık' ta ise 75 yaş ve üzerindeki popülasyonun % 4' ündeki ciddi görme kayıplarından (binoküler görme 6 / 18 ya da daha kötü) sorumlu tutulmakta iken bu popülasyon grubunu oluşturan 90 yaş ve üzerindekilerin % 14' ünde, 75 yaş ve üzerindekilerin ise % 1,6' sında binoküler görmenin 6 / 60' dan daha az olduğu görülmektedir.

Prevalansı yaşla birlikte daha da artarken 50 yaş altındaki hastalarda nadiren semptom oluşturmaktadır. Bir gözünde ileri evre YBMD mevcut olan ya da ileri evre YBMD bulguları olmasa bile orta derecede görme kaybı olan hastalarda % 50 oranında 5 yıl içerisinde diğer gözde YBMD gelişmektedir (9).

4.3.3. Risk Faktörleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu etyolojisindeki genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülen multifaktöryel bir hastalıktır.

1. **Yaş :** Yaş majör risk faktörüdür.
2. **Irk :** Erken evre YBMD ırklar arasında benzer prevalansta görülürken ileri evre YBMD Kafkas ırkında daha yaygın olarak izlenmektedir.
3. **Genetik :** Aile hikayesi önemlidir. Hücreleri kompleman aracılı hasardan koruyan kromozom 1q32 üzerindeki kompleman faktör H (CFH) ve kromozom

1p üzerindeki ABCR geni (Stargardt / fundus flavimakülatusta da önemli) ve kromozom 1q24 - 25 üzerindeki hemisetin geni gibi YBMD açısından koruyucu ya da risk oluşturan birçok gen defekti tanımlanmıştır (9). Tanımlanan diğer genler arasında ABCA4, COL8A1, CF1, VEGFA, FRK / COL10A1, CFB, C2, ARMS2 / HTRA1, LIPC, CETP, APOE, C3, TIMP3, TNFRSF10A gibi çok çeşitli genler de yer almaktadır (63).

4. **Sigara :** Sigara içmek kabaca YBMD riskini iki kat arttırmaktadır.
5. **Komorbidite :** Hipertansiyon ve kardiyovasküler risk faktörleri YBMD ile ilişkili bulunmuştur.
6. **Diyet :** Obezite ve fazla oranda yağ tüketimi YBMD' yi tetiklerken antioksidan alımı bazı gruplarda koruyucu etki göstermiştir.
7. **Diğer:** Katarakt cerrahisi geçirmiş olmak, mavi iris rengi, fazla oranda güneş ışığına maruz kalmak, kadın cinsiyet; yukarıda belirtilen faktörler kadar kesin olmasa da ilişkili bulunmuştur (9).

4.3.4. Patofizyoloji

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu patogenezi henüz tam olarak anlaşılamayan çok boyutlu ve kompleks bir hastalıktır. RPE' nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır.

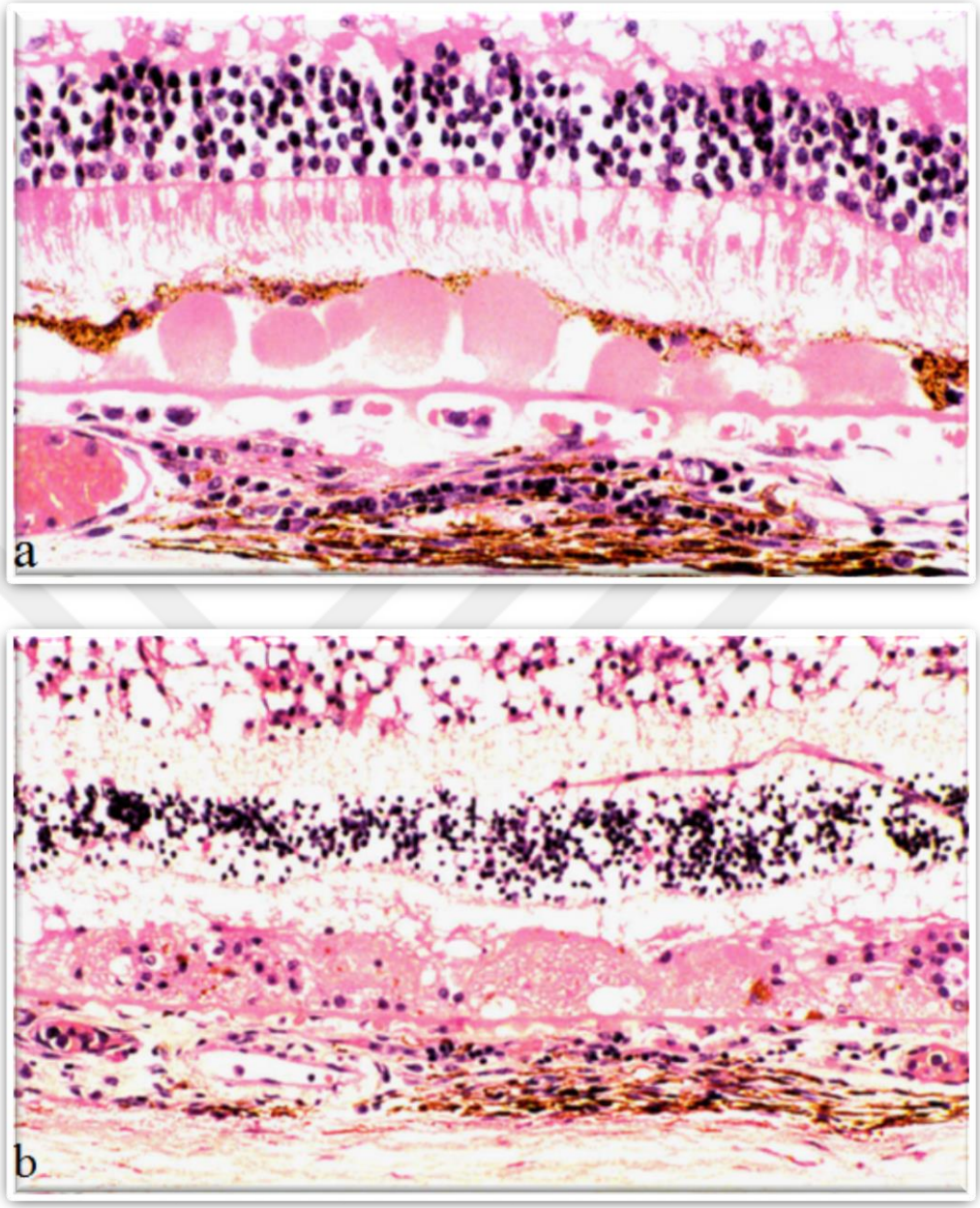
Kuru tip YBMD' de retinada immün hücrelerine dahil olan mikroglia hücreleri, Müller hücreleri, RPE hücreleri, makrofajlar ve koroiddeki immün hücrelerine dahil olan perikapiller makrofajlar ve dev hücreler aktive olurlar. Kuru tip YBMD' nin anlamlı belirtisi olan druzen apolipoprotein E, kaogülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, komplement faktörleri gibi çok sayıda pro - inflamatuar faktörler içermektedir ve lokal inflamasyon YBMD' nin erken patogenezini oluşturmaktadır. Sürekli ışığa ve oksitatif strese maruz kalma durumu protein, lipid ve DNA' da lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Anlamlı lipid peroksidasyon ürünü olduğu bilinen ve YBMD' de biriken malondialdehid yeni oksidasyon spesifik epitoplar geliştirerek endojen molekülleri modifiye edebilmektedir. YBMD ayrıca "*Advanced lipid peroxidation end products*" (ALEs) olarak adlandırılan ürünlerin yığılması ile bağlantı göstermektedir. ALEs protein stabilitesine müdahale ederek fotoreseptör ve RPE de apopitozise neden olmaktadır.

Koroid dolaşımı da patogenezde önemlidir. Koroidal yapı çeşitli spesifik fonksiyonel ve yapısal özellikler göstermektedir. Koroidal mikrovasküler yapıda kapiller çap, kan akımı ve oksijen basıncı retina ve beyin vasküler yapısına göre daha yüksek bulunmuştur. Koroidal vasküler yapıda yüksek kan akımı olmasına rağmen damar duvarları intermedier filamanlardan yoksun özel duvar hücreleri ile donatılmıştır. İncelendiğinde maküler koriokapillariste perisit içeriği yalnızca % 11 iken retinal kapillerlerde bu oran % 94 olarak verilmektedir. Bu özellikli damarsal yapı koroiddeki mikro damarları stres ortamında yapısal değişimlere daha yatkın kılmaktadır. Hücresel stres ve / veya RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun pro - anjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülmektedir. Neovasküler YBMD' de koroidal damarlarda gelişen anjiogenez ve ödem, üstünde bulunan BM, RPE ve fotoreseptörlerde hasar meydana getirerek görme kaybı oluşmasına neden olmaktadır (1).

4.3.5. Druzen

4.3.5.1. Histopatoloji

Druzen RPE ile BM arasında lokalize olan ekstrasellüler depozittir. RPE' de meydana gelen metabolik ve immün - aracılı işlemlerin sonucunda ortaya çıkan çok çeşitli yapıdaki maddelerin bileşiminden oluşmaktadır. Druzenin YBMD patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Kırk yaşından önce yaşa bağlı druzen oluşumu nadir olarak görülürken özellikle 6. dekattan sonra yaygın izlenmektedir. Druzen fovea içinde sınırlı halde , fovea çevresinde sirküler olarak, maküla periferinde bant şeklinde, perifer ya da midperifer retinada çok çeşitli lokalizasyonlarda görülebilmektedir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar benzer olsa da klinik ve histopatolojik açıdan "sert" ve "yumuşak" druzen olarak ayrılmaktadır (Şekil 4.3). Geniş yumuşak ve / veya yaygın druzen ile fokal RPE hiperpigmentasyonu kötü sonuç görme riskinde artışla birliktedir.

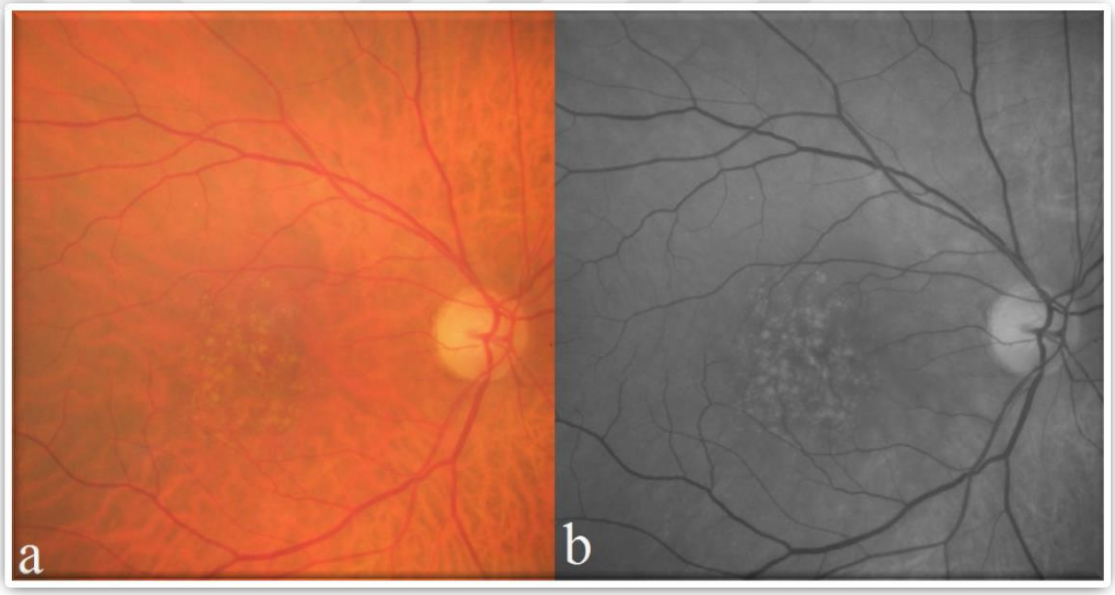


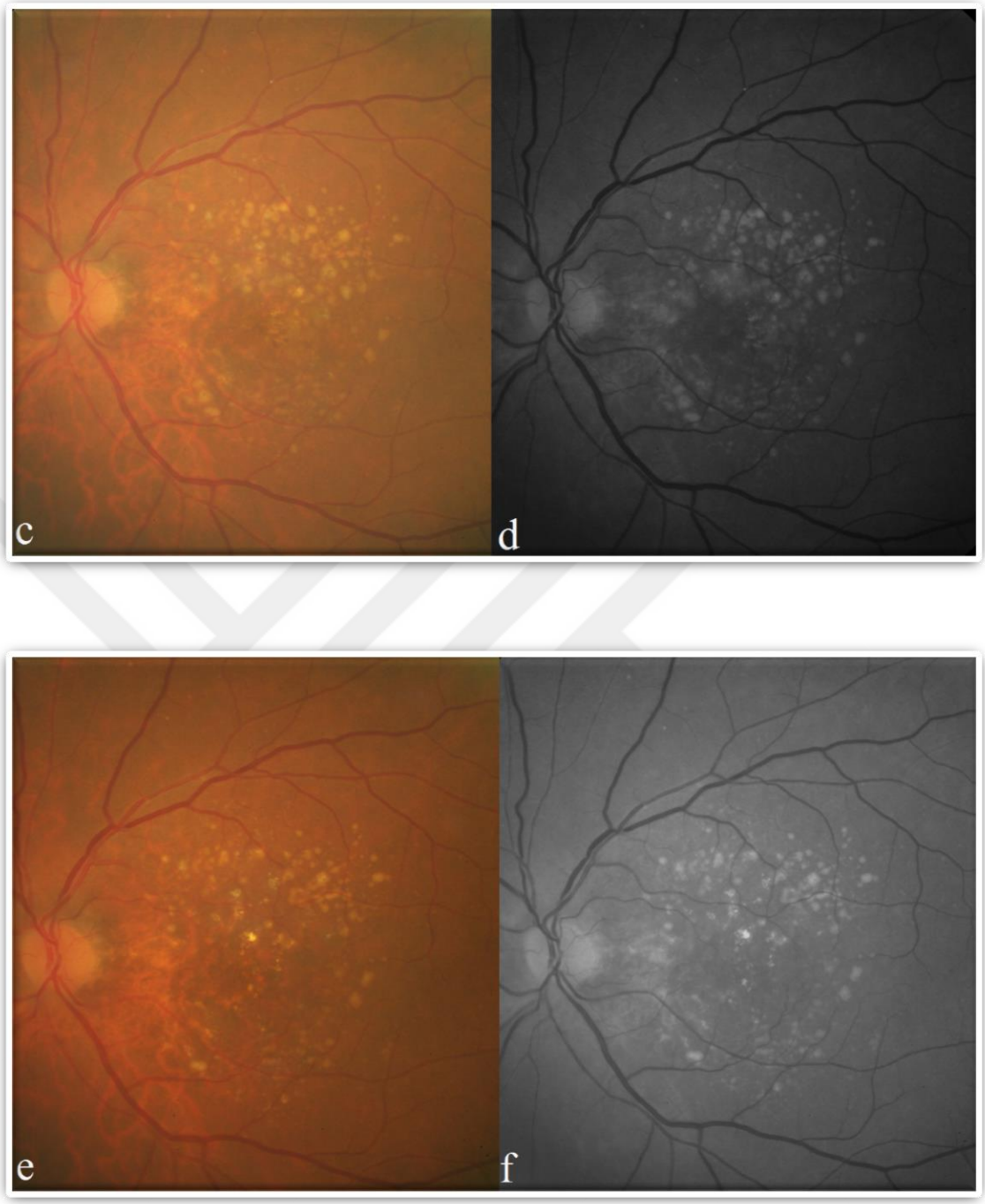
Şekil 4.3 Druzen histolojisi. (a) Sert druzen; RPE ve Bruch membranı iç kollajenöz tabakası arasında lokalize sınırları belirgin, homojen, eozinofilik nodüler depozitler. (b) Yumuşak druzen; sınırları seçilemeyen, homojen olmayan, eozinofilik depozitler. (Kanski, J. J. ve B. Bowling, Clinical ophthalmology: a systematic approach, Elsevier Health Sciences, 2011)

4.3.5.2. Klinik Özellikler

Sert druzen, sınırları belirgin ve bir retinal ven çapının yarısından daha az (< 63 µm) büyüklükte görülmektedir (Şekil 4.4a,b). Görme kaybı oluşturma riski çok az olduğundan genellikle YBMD tanımları içerisinde yer almamaktadır.

Yumuşak druzen, sınırları daha az belirgin ve genellikle sert druzene göre daha büyük olarak görülmektedir (Şekil 4.4c,d). Beş yumuşak druzenden daha fazlasının görülmesinin YBMD' nin tanımlanmasında yeterli olduğu düşünülmektedir. Yumuşak druzen sayı ve boyutça arttıkça birleşerek lokal olarak RPE' de elevasyon ve "druzenoid RPE dekolmanı" na sebep olabilmektedir. Distrofik kalsifikasyon ise her iki druzen tipi ile birlikte görülebilmektedir (Şekil 4.4d,e) (9).





Şekil 4.4 Druzen. (a) Sert druzen, fundus foto görüntüsü. (b) Sert druzen, red free görüntüsü. (c) Yumuşak druzen, fundus foto görüntüsü. (d) Yumuşak druzen, red free görüntüsü. (e) Kalsifiye druzen, fundus foto görüntüsü. (f) Kalsifiye druzen, red free görüntüsü. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

4.4. Profilaktik Antioksidan Desteği

Kesin bir tedavisi olmayan kuru tip YBMD' de bugüne kadar önerilenler genellikle hastalığın seyrinin değiştirilmesine yönelik yöntemlerdir. Bu konuda en önemli çalışmalar çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü ve çift kör tasarlanmış olan AREDS çalışmalarıdır. AREDS - 1 ve AREDS - 2 çalışmalarında düzenli olarak alınan yüksek doz antioksidan vitamin ve minerallerin YBMD progresyon riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. AREDS çalışmalarına göre 55 yaş üzerindeki her birey aşağıda belirtilen yüksek risk kriterleri açısından değerlendirilmeli ve bunlardan bir veya daha fazlasına sahip olan hastalara profilaktik antioksidan desteği başlanmalıdır :

- Yaygın orta büyüklükte druzen,
- En az bir büyük druzen,
- Bir veya her iki gözde JA,
- Bir gözde ileri evre YBMD (AREDS' e göre en fazla fayda gören).

Özellikle bir veya daha fazla büyük druzen ya da bir gözde fovea dışında JA olan orta evre (AREDS sınıflaması) YBMD hastalarında 5 yıl içerisinde ileri evre YBMD' ye ilerleme riskindeki azalmanın en fazla (4 kat) ve % 25 oranında olduğu izlenmiştir. YBMD olmayan ya da erken evre YBMD hastalarında ise ileri evre YBMD' ye ilerleme riskindeki azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür. AREDS - 2 çalışmasıyla, AREDS - 1 de formülize edilen ve daha önce sigara içme öyküsü olanlarda akciğer kanseri riskini arttırdığı gösterilen beta karoten ile YBMD progresyonunu anlamlı olarak azalttığı gösterilemeyen dokozahegzaenoik asit ve ekozapentaenoik asit yeni formüle eklenmemiş ve iki çalışmanın sonucunda şu formül ortaya çıkmıştır (64, 65):

- 500 mg C vitamini
- 400 IU E vitamini
- 80 / 25 mg çinko (AREDS - 2' de dozu azaltmayla etki - yan etki farkı bulunmamış)
- 2 mg bakır - küprik oksit (çinko kaynaklı bakır eksikliği anemisini önler)
- 10 mg lütein
- 2 mg zeaksantin

4.5. Koruyucu ve Tedavi edici Önlemler

Sigara, YBMD ile ilgili değiştirilebilen en önemli risk faktörü olduğundan hastaların sigarayı bırakmalarının önemi konusunda bilgilendirilmesi, dengeli beslenme ve egzersizle düşük vücut kitle indeksi, düşük serum trigliserit düzeyi, hipertansiyonun kontrol altına alınmasının sağlanması önerilmektedir.

Hastaların neovasküler tipe dönüşümü daha erken fark etmelerini sağlayabilecek evde izleme araçlarından faydalanmaları veya her gün Amsler Grid testi yapmaları istenmektedir (1).

Neovasküler tipe dönüşümün en erken dönemde saptanabilmesi amacıyla evde takip araçları (home monitoring device) geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışma sonucunda koroidal neovaskülarizasyon gelişimi açısından riskli olan olgularda evde izlem aracı kullanılarak koroidal neovaskülarizasyonun erken saptanıp erken anti-VEBF tedavi ile daha iyi görme olasılığının artırılabileceği sonucuna varılmıştır (63).

Olguların genetik testi yapılarak daha önce YBMD' ye yatkınlığı artırdığı saptanan genetik polimorfizmleri taşıyıp taşımadığı araştırılıp, klinik özelliklerle birlikte genetik polimorfizmlerin birlikte değerlendirilmesiyle ileri dönem YBMD' ye ilerleme riski tahmin edilebilmekte ve kişiye özel izleme programları oluşturulabilmektedir.

Yine genetik testlerden faydalanılarak genetik defekte göre profilaktik antioksidan vitamin desteğinin modifiye edilebileceği ve genotipe göre tedavi ile tedaviye olan yanıtın artırılabileceği ve yakın gelecekte tedavinin şeklinin belirlenmesinde genotip analizinin rol alacağı düşünülmektedir (1).

Görme engelli hastalar için görme özürlülüğü sertifikası, sosyal ve finansal desteğe erişimi kolaylaştırabilmektedir.

Seçilmiş vakalarda minyatür göziçi teleskop implantasyonu, lazer fotokoagülasyon yöntemi ile druzen yoketme, retina translokasyon cerrahileri kullanılabilmektedir (9).

Görme siklusunun değiştirilmesi, brimonidin implantı, anti - faktör D antikoru ile intravitreal tedavi, kompleman inhibisyonu gibi farmakolojik yöntemlerle JA' nın engellenmesi ve kök hücre tedavisi ise araştırma düzeyinde olan koruyucu ve tedavi edici yöntemlerdir (1).

4.6. Koroidal Neovaskülarizasyon

Koryokapillaristen kaynaklanan koroidal yeni damarlanma BM' yi geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilmektedir. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar, fibrovasküler bir kompleks oluşturmakta ve bu da koriokapillaris, BM ve pigment epitelinin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, küçük görme, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açmaktadır. Oftalmoskopik olarak gri - yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji, lipid veya sıvı neovaskülarizasyona işaret etmektedir (66).

4.7. Tanı Yöntemleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda klinik bulgular hastalığın tanı ve evresini belirlemede yeterli olsa da görüntüleme yöntemlerinin özellikle takipte önemi vardır. Renkli fundus fotoğrafı, fundus otofloresans (FOF), OKT, FFA, indosiyanin yeşil anjiyografi (İSYA) ve infrared (IR) kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kuru tip YBMD' de İSYA' nın yeri yoktur (1).

4.7.1. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, oküler yapıların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerinin alınmasına olanak sağlayan girişimsel olmayan bir tetkiktir. Ultrasona benzer bir teknolojiye sahiptir fakat ondan farklı olarak ses dalgalarını değil, yansıtılan ve geri saçılan ışık dalgalarını görüntü elde etmek için kullanmaktadır. Düşük koherens interferometre tarafından fundusa yaklaşık 830 nm dalga boyunda kızıl ötesi ışık dalgası gönderilerek doku taraması yapılır. OKT cihazının içinde bulunan ikinci bir ışık dalgası da referans olarak kullanılır. Fundusa gönderilen ve dokulardan farklı oranlarda yansıyan ışık dalgası ile referans ışık dalgası arasındaki farklılık ölçülerek bir sinyal oluşturulur. OKT, yaklaşık 2 - 3 μm çözünürlüğe kadar kesitleri görüntüleyerek doku patolojilerini ayrıntılı şekilde inceleyebilme imkanı sağlamaktadır. Tekrarlanabilir, güvenilir olması ve girişimsel olmayan bir tetkik olması diğer avantajlarıdır. Ayrıca katarakt, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitelerinin varlığında dahi görüntü elde edebilmektedir (67).

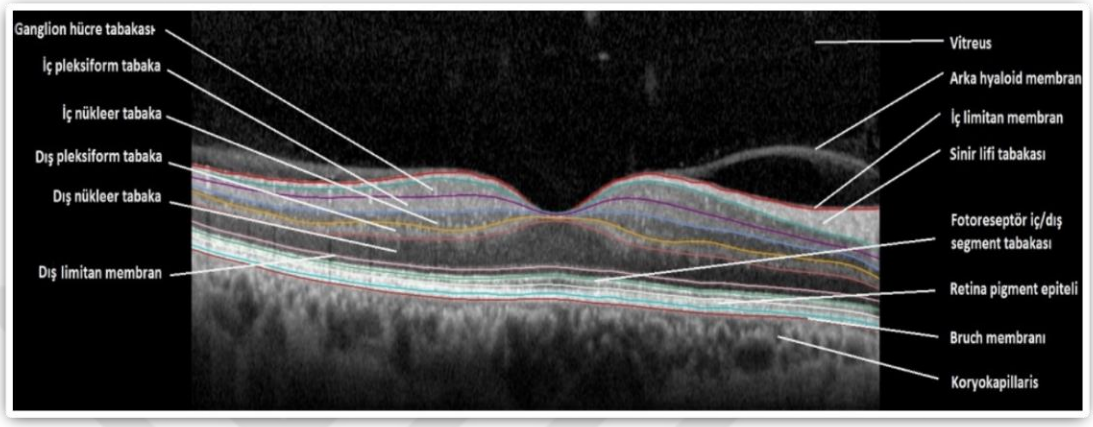
İlk olarak Time Domain (TD) - OKT teknolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Fakat A - scan tarama hızının yavaş olması nedeniyle görüntü çözünürlüğünün düşük ve görüntü yakalama hızının yavaş olması klinik kullanımını kısıtlamıştır (68). Daha

sonra çıkan Spektral Domain (SD) - OKT teknolojisinde daha yüksek A - scan tarama hızı (TD - OKT' ye göre 200 kat hızlı) geliştirilmiş olması daha yüksek çözünürlükte görüntülerin elde edilmesini sağlamıştır. Ayrıca SD - OKT' nin hızlı tarama özelliği sayesinde iki boyutlu B - scan taramalar birleştirilerek üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir (69).

Spektral Domain - OKT teknolojisi göz hareketlerine bağlı oluşan artefaktları azaltmakta ve görüntü kalitesini yükseltmektedir. Geniş ve yoğun tarama paterni ile retinal tabakaların ayrıntılı görüntülenmesi, retina katmanlarının segmentasyon haritasının çıkarılmasını mümkün kılmaktadır. Piyasada bulunan birçok SD - OKT cihazının kendine ait segmentasyon algoritması bulunmaktadır. Bu sayede retina katmanlarına yönelik kantitatif parametreler elde edilebilmektedir. Fakat bu cihazların retina kalınlığı gibi sık kullanılan bazı parametrelerde bile farklı ölçüm metodları kullanması ve segmentasyon algoritmalarının farklı olması ölçüm sonuçlarında da farklılıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle farklı cihazlardan alınan ölçümlerin karşılaştırılması hususunda dikkatli olunmalıdır (69). Örneğin bazı SD - OKT cihazları retina kalınlığı ölçümünde dış sınır olarak RPE - BM kompleksinin arka kenarını, bazıları bu kompleksin ön kenarını, bazı cihazlar ise İS / DS kompleksini referans almaktadır. Bu durum normal retina anatomisini bozan patolojiler eşlik ettiğinde daha tutarsız ve komplike sonuçlar alınmasına yol açabilmektedir (70).

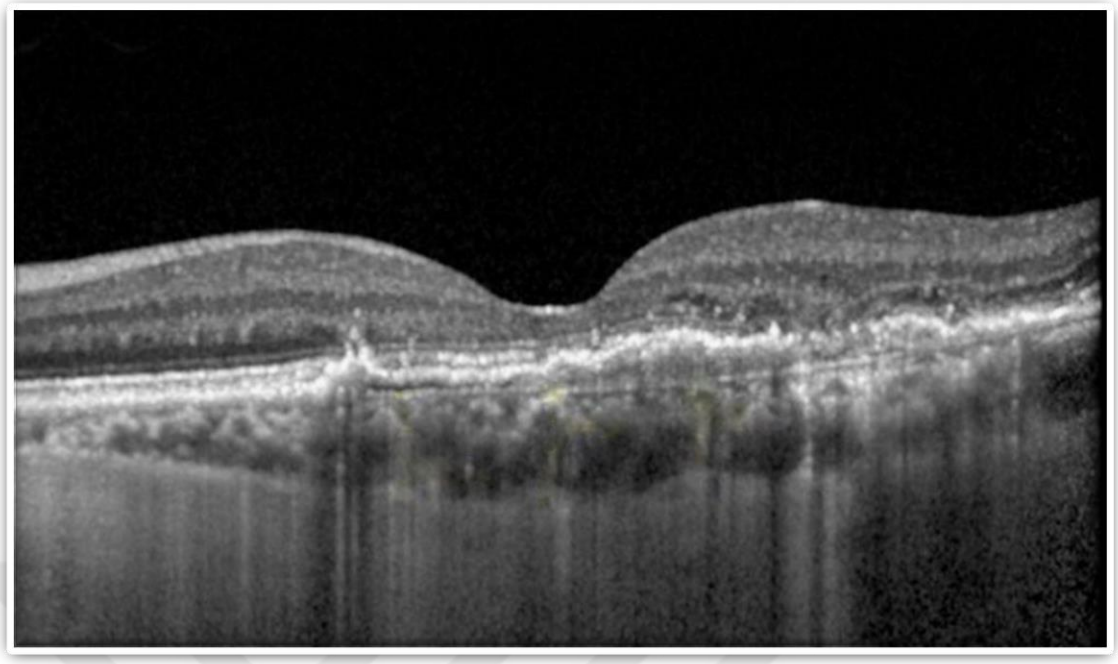
Optik koherens tomografi kesitlerinde içten dışa doğru gidildiğinde ilk karşımıza çıkan tabaka vitreoretinal arayüzde hiperreflektif görünüm veren İLM tabakasıdır. Bazı hastalarda arka hyaloid membran da hiperreflektif olarak İLM üzerinde gözlenebilir. Retina katmanlarından RSLT, iç ve dış pleksiform tabakalar hiperreflektif olarak izlenmekteyken GHT, iç ve dış nükleer tabakalar hiporeflektif olarak izlenmektedir. Retinal vasküler yapılar iç retinada yerleşen sirküler hiperreflektif yapılar olarak izlenir (69). Standart SD - OKT cihazlarının kullandıkları kısa dalga boylu ışınlar RPE seviyesinde dağılırlar ve sinyal zayıflaması nedeniyle koroidal yapılar hakkında iyi bilgi veremezler. Fakat son yıllarda geliştirilen SD - OKT cihazlarında yapılan bazı modifikasyonlar ve uzun dalga boylu ışınların kullanılması ile daha derin dokuların görüntülenmesi ve koroid hakkında kantitatif bilgilerin elde edilmesi sağlanmıştır (71-73). Şekil 4.5' de

otomatik segmentasyon özelliği olan bir SD - OKT cihazı (Spectralis, Heidelberg) ile çekilmiş görüntüde retinal tabakaların sınırları belirgin olarak seçilmektedir. Ayrıca geliştirilen yazılımlar sayesinde segmente edilen her bir retina tabakasına yönelik parametrik analizler de yapılabilmektedir.



Şekil 4.5 SD - OKT ile alınmış ve segmentasyon uygulanmış retinal kesit görüntüsü. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Spektral Domain - OKT cihazlarının derin dokuları görüntüleme kapasitelerinin geliştirilmesi ile dış retinal tabakaların, koroidin ve lamina kribrosanın dahi yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilebilmesi mümkün olmuştur. Şekil 4.6' da SD - OKT' nin arttırılmış derinlikli görüntüleme moduyla (EDI - OKT) çekilmiş ve koroidal yapıların daha ayrıntılı değerlendirilebildiği bir kesit görülmektedir.



Şekil 4.6 . YBMD’ li bir hastadan EDI modu ile elde edilmiş SD - OKT kesiti.
(SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Optik koherens tomografi günümüzde YBMD hastalarının teşhisinde, tedavi kararında ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. OKT ile YBMD hastalarındaki retina ve RPE tabakasındaki değişiklikler detaylı bir şekilde tespit edilebilmekte ve hastalığın alt tiplerinin dahi tanınması sağlanmaktadır. OKT' nin YBMD yönetimindeki başlıca kullanımı retina ve koroid üzerinde doğru bir niceliksel değerlendirme sağlayarak tedaviye cevabı izlemektir. Tipik olarak KNV, OKT’ de RPE / koryokapillaris yüksek yansıtıcı bandının kalınlaşması ve parçalanması olarak izlenmektedir (9). Subretinal ve sub - RPE sıvı, retina pigment epitel dekolmanı / yırtığı, intraretinal kist, hemoraji ve skar oluşumu da OKT ile gösterilebilmektedir.

Bununla birlikte geniş açı OKT, dopler OKT, swept - source OKT, en - face görüntüleme ve OKT anjiyografi teknolojilerinin de gelişmesiyle birlikte daha yüksek çözünürlük ve kalitede sırasıyla çok daha geniş retina alanı, koroidal ve retinal kan akımı ile kan hacmini ayrıca koroidal ve retinal damarsal anomalileri, koroidin sklera ara yüzüne kadar görüntülenmesi, vasküler yapıların izole olarak değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

4.7.2. Fundus floresein anjiyografi

Günümüzde, göz hastalıklarının tanısında kullanılan floresein, moleküler ağırlığı 376.67 dalton, suda çözünürlüğü yüksek, turuncu, kırmızı kahverengi renkli kristal sodyum hidrokarbon tuzudur. Floreseinin sahip olduğu molekül büyüklüğü sayesinde, endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar bulunan retina dahil santral sinir sistemi kılcal damarlarının (bu yapı iç kan - retina bariyerini oluşturur) dışına çıkamaz. Aynı şekilde floresein, RPE' yi (bu yapı dış kan - retina bariyerini oluşturur) ve geniş koroid damarlarını geçemez. Floreseinin çeşitli oküler yapı ve dokular içindeki karakteristik davranışlarını göz önünde bulundurarak oküler damarların normal ve patolojik dolumunu, şekil veya geçirgenlik bozukluğunu değerlendirmek mümkündür (1).

Fundus floresein anjiyografi öncelikli olarak hastaya anti - VEBF tedavisi başlamadan önce şüphelenilen KNV tanısını kesinleştirmek için kullanılır. Günümüzde çok daha az önemli olsa da lokalizasyon ile klasik ve gizli (okült) KNV arasındaki ayrımın sağlanmasında da kullanılabilmektedir. YBMD izlemi ağırlıklı olarak OKT ile seri retina kalınlığı veya hacim değerlendirmesiyle yapıldığından takipte yeri sınırlıdır. KNV' nin FFA görünüşlerini tanımlamak için sıkça kullanılan terminoloji ilk olarak MFÇ' de ifade edilmiştir :

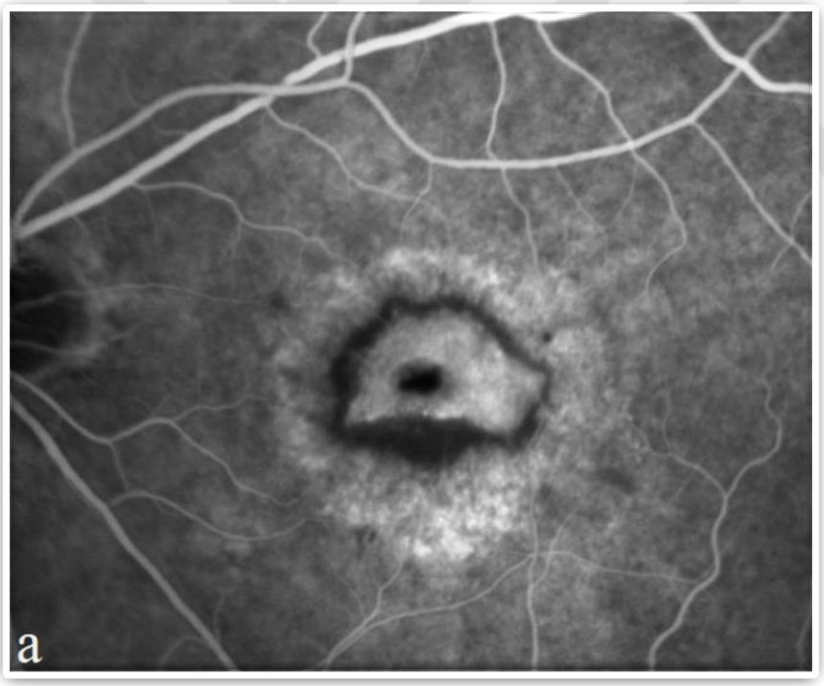
- **Klasik KNV:**

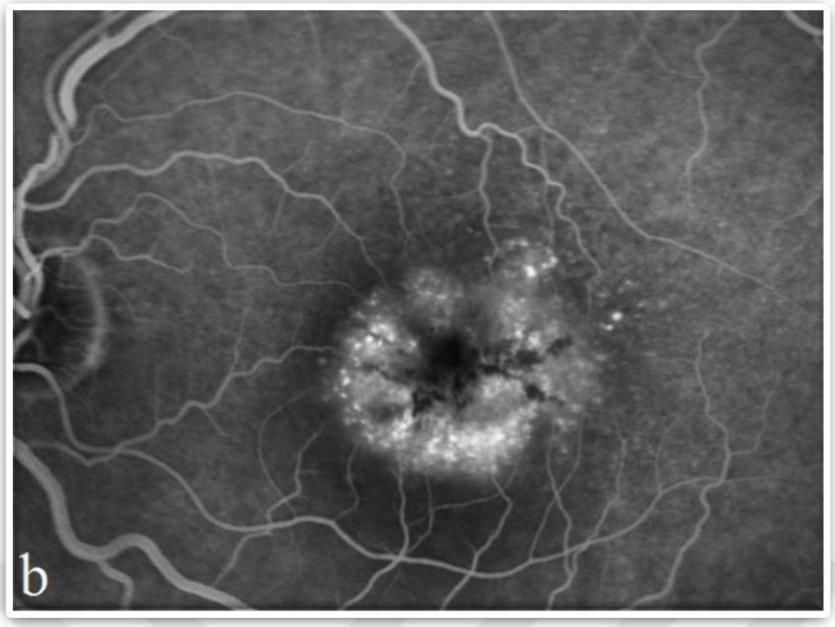
Klasik KNV neovasküler kompleksin RPE ve nöroretina arasındaki mesafeye ilerlemesiyle oluşmaktadır. Klasik KNV FFA' nın erken evresinde boyanın geçişi sırasında "dantel" şeklinde parlak floresans oluşturmaktadır. Membranın sınırlarında ve subretinal alandaki sızıntı nedeniyle bu floresans 1 - 2 dakika içinde artmaktadır (Şekil 4.7a). Özellikle KNV subretinal yerleşimli ise içindeki fibroz doku boyanması belirgindir. Genellikle KNV sub - RPE yerine subretinal olduğunda görülmektedir. Klasik KNV, FFA' daki FAZ merkeziyle olan ilişkisine göre topografik olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır :

- Ekstrafoveal; merkezden 200 - 1500 μm uzaklıkta
- Jukstafoveal; merkezden 1 - 200 μm uzaklıkta
- Subfoveal

- **Okült (Gizli) KNV**

Fundus floresein anjiyografide lezyon sınırları seçilemediğinde okült (gizli) KNV olarak adlandırılır. RPE ve koriyokapillaris arasında neovasküler kompleks gelişimi ile karakterizedir. MFÇ' de tanımlanan ve 'fibrovasküler RPE dekolmanı' veya 'belirlenemeyen kaynaktan geç sızıntı' olarak adlandırılan formları vardır. Fibrovasküler RPE dekolmanında FFA' da RPE dekolmanı alanında noktasal düzensiz hiperfloresans ile dağınık dolum ve geç dönemde sızıntı ve boyanma izlenir (Şekil 4.7b). Klasik bileşen toplam lezyonun % 50' sinden daha büyük olduğu zaman KNV' nin 'baskın', daha az olduğu zaman 'minimal' klasik olduğu söylenebilir. MFÇ aynı zamanda lezyonun komşu hemoraji, seröz RPE dekolmanı veya pigment gibi, KNV' nin bir parçasını örtebilen ve toplam lezyonun bir parçası olarak sayılan bileşenlerine değinmektedir.





Şekil 4.7 FFA’ da KNV çeşitleri. (a) Klasik KNV. (b) Okült KNV.
(SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

4.7.3. İndosiyanin Yeşil Anjiyografi

İndosiyanin yeşili suda çözünen 775 dalton molekül ağırlığında trikarbosiyanin boyasıdır. İn vivo % 98 oranında proteinlere bağlanmaktadır. Özellikle boyanın % 80’ i A1 - lipoprotein gibi globulinlere bağlandığından daha az boya pencereli koroid damarlarının dışına çıkarak koroid damar ve lezyonlarının daha iyi görüntülenebilmesini sağlamaktadır. Bu durum, daha küçük bir molekül olan ve daha az oranda plazma proteinlerine bağlandığından hızlıca koroid damarları dışına çıkan floreseine göre farkını oluşturmaktadır (1).

İndosiyanin Yeşil Anjiyografi, KNV' yi fokal hiperfloresan bir 'hot spot' veya 'plak' olarak gösterir ve aşağıdaki sebeplerden ötürü FFA’ ya ek olarak son derece yararlı bilgiler sağlayabilmektedir (9) :

- Düşük yoğunluklu kanama, sıvı veya pigment varlığı FFA görüntülemeyi engellediğinde KNV saptanmasında,
- Koroidal neovaskülarizasyonun, özellikle polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) ve santral seröz

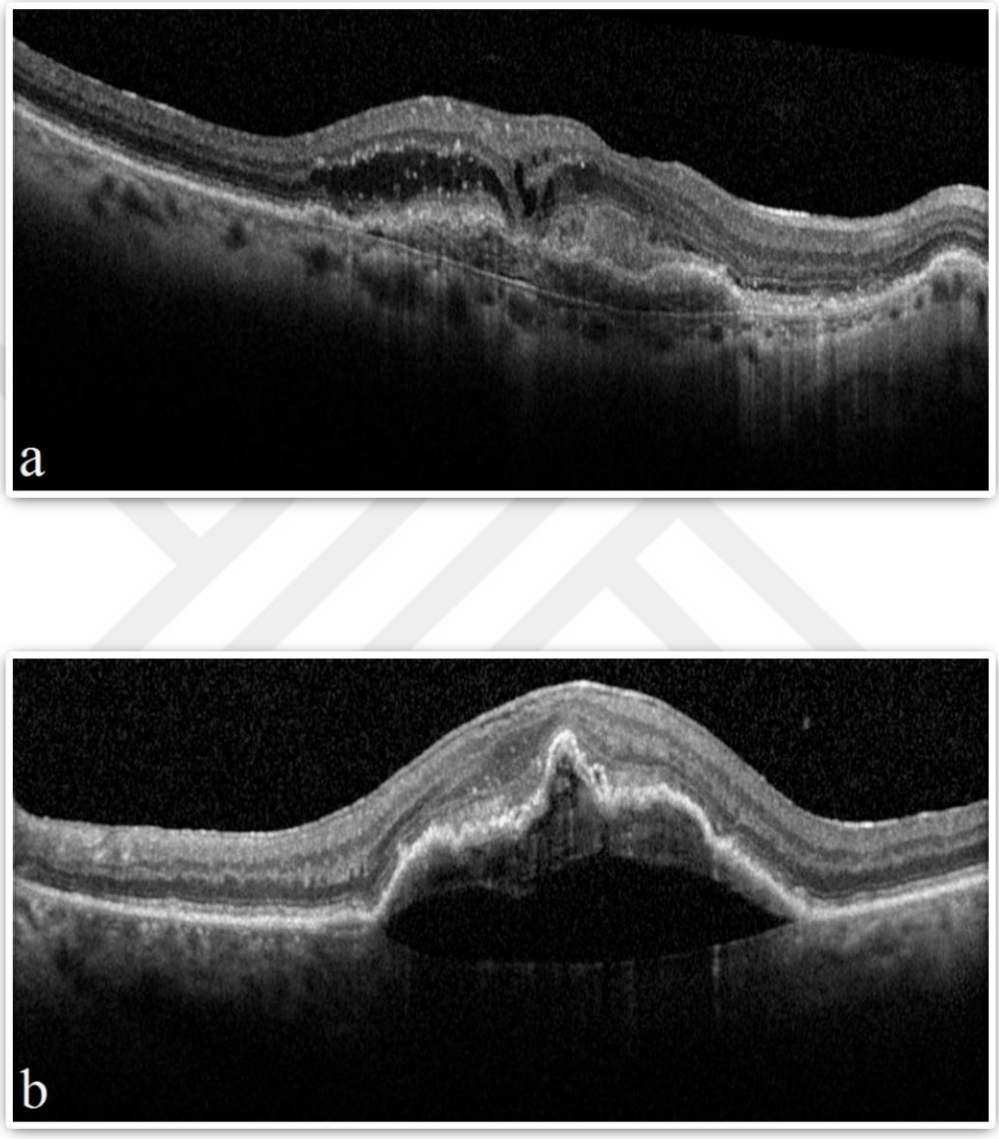
korioretinopati (SSKR) gibi benzer klinik tabloya sahip patolojilerden ayrılmasında,

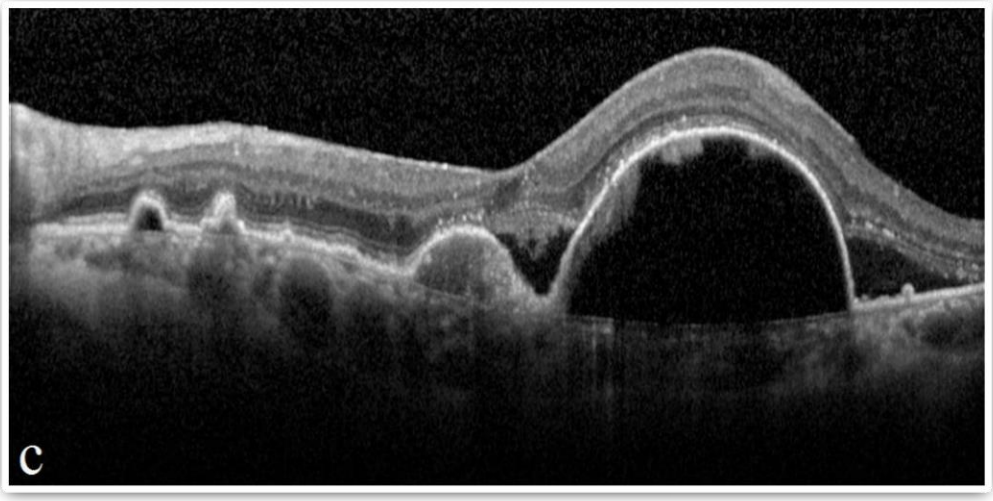
- Gizli KNV' nin tanımlanmasının anti - VEBF tedavisinin uygulanmaya başlamasından sonra önemi azalsa da kombine tedavi (FDT) uygulanacak ve intravitreal tedaviyi reddeden hastalarda,
- Yine anti - VEBF tedavisinin ortaya çıkması ile daha az önemli hale gelen KNV alanını besleyen vasküler besleyici komplekslerin tanımlanmasında,
- Retinal anjiyomatöz proliferasyonda fotoablasyonu kolaylaştıracak besleyici damarların varlığının saptanmasında,
- Polipoidal koroidal vaskülopatide özellikle vasküler komplekslerin lokalize edilmesinde.

4.8. Retina Pigment Epitel Dekolmanı

Retina pigment epitelinin, BM' ye ait iç kollajen tabakadan ayrılmasıdır. BM' nin kalınlaşması sonucunda RPE' den koroide olan sıvı akışına direnç gelişmesi sonucunda oluşmaktadır (1). YBMD' deki pigment epitel dekolmanı (PED) pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Fibrovasküler PED, hemorajik PED veya seröz PED olabilmektedir. Fibrovasküler PED ise gizli KNV' dir (Şekil 4.8a) Hemorajik PED neovaskülarizasyonun pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla oluşmaktadır (Şekil 4.8b). Bazen bu kanama çok masif hal alarak hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilmektedir. YBMD' deki vitreus hemorajisi insidansı % 6.7' dir. Hemorajik PED başlangıçta çok koyu renklidir ve koroid melanomu ile karışabilmekte ve zamanla rengi açılıp sarılaşarak hem FFA hem de İSYA' da koroidal floreseansı bloke edebilmektedir. OKT' de tipik olarak PED altında orta derecede yansıma görülürken dekolmanın derinlerine doğru yansıma azalmaktadır. Seröz PED ise oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval veya fasulye tanesi şeklinde düzgün sınırlı konveks yüzeylidir. FFA' da erken fazda hipofloresans görülürken orta ve geç fazda boyanın göllenmesine bağlı olarak uniform bir hiperfloresans mevcuttur ve sınırları belirgindir. İSYA' da tüm fazlarda hipofloresans söz konusudur. OKT' de genellikle kubbe şeklindeki kabarıklık yüksek ve geniş tabanlı olup PED altındaki bölge mutlak hiporeflektan olduğundan siyah boşluk şeklinde görülmektedir (Şekil 4.8c). Seröz PED' de bir girintinin varlığı veya

boşluğa floresein boyasının doluşunun yavaş oluşu gizli neovaskülarizasyona işaret etmekte ve İSYA, PED' deki gizli bir damar ağını ortaya çıkarabilmektedir (66).





Şekil 4.8 PED çeşitleri. (a) Fibrovasküler PED. (b) Hemorajik PED. (c) Seröz PED. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

4.9. Retina Pigment Epitel Yırtığı

Bazen KNV' nin neden olduğu kontraktil kuvvetler dekolman üzerindeki gerilmiş RPE' de yırtılmaya yol açabilmektedir. OKT' de PED' deki RPE' nin normal kubbe şeklindeki profilinin kaybolduğu ve katlanmış RPE' nin olduğu alanda yüksek yansıtıcılığın olduğu izlenmektedir (9). Bu yırtıktan alttaki koroid damar yapısı görülebilmektedir. Açığa çıkan koriokapillaris FFA' da erken fazda floresans vermekte ve geç fazda koroid ile sklera boyanmaktadır. Kenardaki kıvrılmış pigment epiteli ise floresansı bloke etmektedir. İSYA' da ise pigment epitelinin bulunmadığı bölgede koroid damarları belirginleşmektedir (66).

4.10. YBMD' nin Özel Formları

4.10.1 Polipoidal Koroidal Vaskülopati

Retina pigment epiteli ve sensöryel retinanın tekrarlayıcı seröz ve hemorajik dekolmanları ile karakterizedir. Başlangıçta siyah ırkta ve kadınlarda görüldüğü bildirilmişken bugün farklı oranlarda olmak üzere her iki cins ve tüm ırklarda tespit edildiği bilinmektedir. Patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Eksize edilmiş olgularda pigment epiteli altında dilate venüller ve sakküler polipoidal yapılar gösterilmiştir. Klinik olarak kırmızı - turuncu renkli subretinal lezyonlar görülmektedir. Koroid kaynaklı bu lezyonlar sıklıkla optik disk etrafında lokalizedir. Ancak santral maküla ve orta periferde de görülebilmektedir. Tekrarlayan seröz ve

hemorajik dekolmanlara rağmen YBMD' nin son dönemindeki tipik fibröz plaklar görülmez. Ancak bugün PKV' nin YBMD' nin bir alt grubu olduğuna inanılmaktadır. Bazı olgularda klasik KNV ile birliktedir. Tanıda FFA da bazen yardımcıdır ancak çoğunlukla İSYA ile tanı konur. Erken fazda küçük hiperfloresan polipler görülür ve bunların etrafı hipofloresandır. Geç fazda ise orta kısım sönerken etrafı hiperfloresan olmaktadır. İSYA' da polipoidal lezyonlar, mikroanevrizmalara benzer küçük hiperfloresan lezyonlar, üzüm salkımına benzeyen büyük anevrizmal genişlemeler veya ilmik, halka gibi büyük damar deformasyonları şeklindedir. OKT de tanıda yardımcıdır. Kubbe şeklindeki polipoidal lezyonlar ile pigment epiteli altındaki vasküler ağ iki katlı daha az kabarık bir lezyon şeklinde görülmektedir. Tedavide ekstrafoveal lezyonlar lazer fotokoagülasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, foveal lezyonların ise fotodinamik tedavi ile kapatılması mümkündür. Son yıllarda intravitreal anti - VEBF ile de olumlu sonuçlar bildirilmektedir.

4.10.2 Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon

Neovasküler YBMD spektrumu içerisinde retina kapillerlerinde proliferasyon ve telenjiektazik cevap şeklinde ilk olarak 1992 yılında bildirilmiş ve daha sonra retinal anjiomatöz proliferasyon olarak tanımlanmıştır. Bilateral ve simetrik eğilim söz konusudur ve yaşlı popülasyonda daha sıktır. Klinik gelişim esas olarak 3 evrededir. Birinci evrede intraretinal neovaskülarizasyon söz konusudur ve bir miktar intraretinal ödem ile çok sayıda intraretinal hemoraji görülmektedir. Bu evrede dilate retina damarları neovasküler yapı ile birleşerek retino - retinal anastomoz oluşturabilmektedir. İkinci evre intraretinal neovaskülarizasyonun subretinal sahaya geçmesi ile karakterizedir. Lokalize nörosensöryel retina dekolmanı gelişmekte ve intraretinal ödem artmaktadır. Subretinal neovaskülarizasyon pigment epiteli ile birleştiğinde seröz pigment epiteli dekolmanı görülebilmektedir. Üçüncü evrede ise koroidal neovaskülarizasyon söz konusudur ve vaskülarize pigment epiteli dekolmanı ile birliktedir. Retina ve koroid dolaşımları arasında birleşme retino - koroidal anastomozu oluşturmaktadır. FFA ve İSYA tanıda yardımcıdır. FFA' da evre 1' de intraretinal boyanma görülmekte ve bu küçük klasik bir KNV ile karışabilmektedir. Daha ileri evrede olguların yaklaşık % 60' ı gizli neovaskülarizasyon olarak belirmektedir. Evre 3' de vaskülarize pigment epiteli dekolmanı şeklinde granüler bir hiperfloresans görülmektedir. İSYA' da evre 1

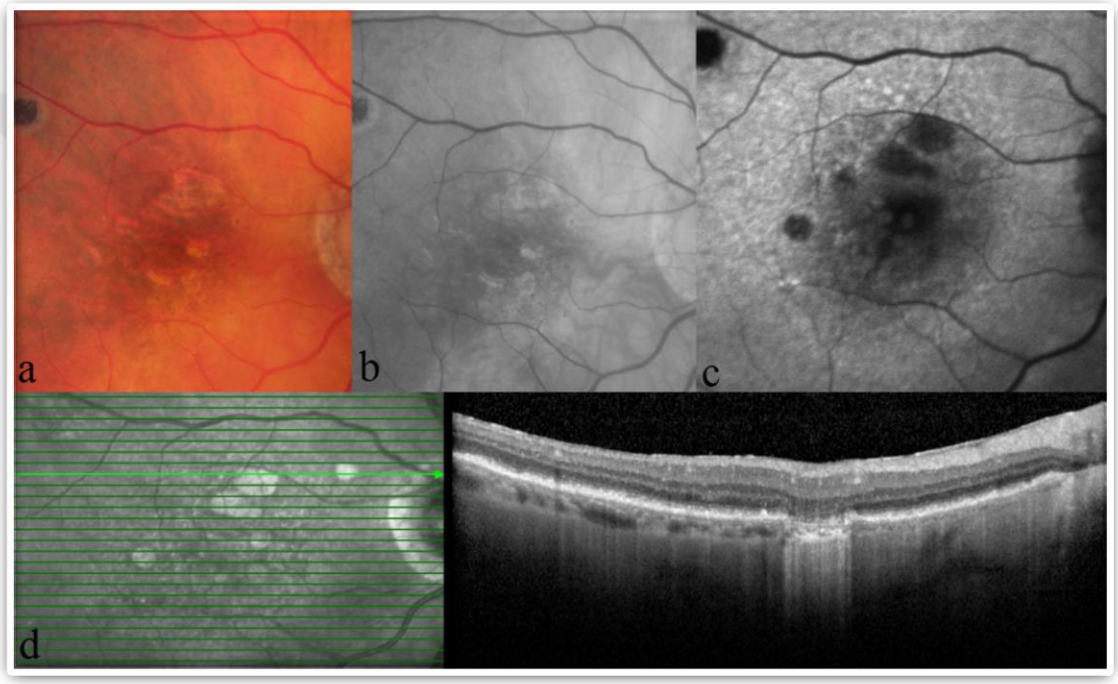
olgular yoğun hiperfloresan bir nokta şeklinde belirmekte ve bazen retino - retinal anastomoz saptanmaktadır. Evre 2 olgularda seröz pigment epiteli dekolmanı hipofloresan kalırken sıcak nokta şeklinde neovasküler ağ görülmektedir. Ayırıcı tanıda önemli olan gizli KNV ve polipoidal vaskülopatideki hiperfloresan noktaların dekole makülanın altında yer alması ve retina ve koroidal dolaşımlar arasında anastomoz görülmemesidir. Üçüncü evredeki vaskülarize PED İSYA' da daha belirgin olarak görünmektedir. Tedavide ekstrafoveal lezyonların lazer fotokoagülasyonu ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak evre 1 olgular tedaviye daha iyi cevap verirken daha ileri olgularda hemen tüm tedaviler daha az başarılıdır. Tüm olgular birlikte ele alındığında anti - VEBF uygulanan olgularda görme artışı elde edilirken fotodinamik tedavi ile daha çok görmenin korunması söz konusudur (66).

4.11. Jeografik Atrofi

Atrofik YBMD, hastalığın geç evresini oluşturmaktadır. RPE, dış nörosensöryel retina ve koriokapillaris kaybı ile karakterize, koroid damarlarının izlendiği, keskin kenarlı atrofi alanı (Şekil 4.9a,b) şeklinde görülmektedir. Bu bölgede RPE' nin kaybı ile birlikte lipofuskin de olmadığından FOF sinyalinde belirgin azalma izlenmektedir (Şekil 4.9c). Atrofi alanı ve dışındaki alan arasındaki kontrast farklı çok belirgin olduğundan atrofinin sınırları fundus fotoğrafına göre FOF görüntülemede daha belirgindir. Son yıllarda atrofi alanının kenar zonunda farklı otofloresans paternleri tanımlanmıştır. Atrofi etrafında herhangi bir FOF paterni olmayabilir veya artmış otofloresans paterni izlenebilmektedir. Artmış otofloresans ; fokal, bant, yama, diffüz (granüler, dallanma, damlama, retiküler, granüler ve punktat noktalar) şeklinde sınıflandırılmaktadır (1). OKT' de ise RPE, fotoreseptör İS / DS tabakası, DLM ve DNT dahil olmak üzere dış retina tabakalarının kaybı vardır. BM ve koriokapillaris, üzerindeki retinanın atrofisine bağlı olarak görülebilmektedir (Şekil 4.9d).

Yapılan geniş hasta popülasyonlu, randomize kontrollü, çok merkezli çalışmalarda KNV tedavisinde kullanılan anti - VEBF ajanlar ve jeografik atrofi arasındaki ilişki de incelenmiştir. CATT çalışmasında karşılaştırılan anti - VEBF ajanlardan ranibizumabın bevasizumaba göre artmış atrofi riski ile ilişkili olduğu, IVAN çalışmasında bu iki ajan arasında fark olmadığı, HARBOR çalışmasında ise

yüksek doz (2 mg) ranibizumabın düşük doza (0,5 mg) göre artmış atrofi riskiyle ilişkili olduğu izlenmiştir (74-76). Buna rağmen anti - VEBF tedavisiyle hastaların görmelerinin arttığı, çalışmalara göre atrofinin % 83 oranında ekstrafoveal olduğu, YBMD' nin doğal seyrinde RPE ve koryokapillaris kaybına bağlı atrofinin olduğu ve sık anti - VEBF uygulanan diyabetik maküla ödemi ve retinal ven oklüzyonu gibi patolojilerde atrofi olmadığı düşünüldüğünde JA - hastalık seyri - anti - VEBF ilşkisini aydınlatmaya yönelik daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmaktadır.



Şekil 4.9 Jeografik atrofi. (a) Fundus foto görüntüsü. (b) Red free görüntüsü. (c) FOF görüntüsü. (d) OKT görüntüsü. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

4.12. Tedavi

4.12.1. Lazer Tedavisi

Yaş tip YBMD' nin tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisi bugün için ancak foveadan oldukça uzak, sınırları belirgin neovasküler lezyonlarda seyrek olarak kullanılmaktadır (66). Lezyon sınırlarının belirgin olmadığı olgularda tedavi sonrası nüks görülmesi ihtimali yüksektir. YBMD sonucu oluşan KNV' lerin tedavisi

için lazer uygulanmadan önce hasta tedaviye bağlı oluşacak görme kaybı ve tedavi komplikasyonlarıyla ilgili olarak detaylı bir biçimde bilgilendirilmelidir.

Fotodinamik tedavinin gelişimi ve tedavi etkinliğinin gösterilmesinin ardından çoğu göz hekimi tarafından daha büyük lezyonlara uygulanabilir olması, lezyon sınırlarının iyi seçilir olma şartının bulunmaması, erken ve ciddi görme kaybına neden olmaması gibi üstünlükleri nedeniyle lazere tercih edilir olmuştur (1).

4.12.2. Fotodinamik Tedavi

1999 yılına kadar lazer fotokoagülasyondan başka hiçbir tedavinin YBMD' ye bağlı KNV' si olan hastalarda görme kaybını engelleyemeyeceği bilinirken TAP çalışma grubu subfoveal baskın klasik KNV' li olgularda verteporfin ile FDT' nin orta - şiddetli görme kaybını 2 yıllık takipte azaltabileceğini göstermiştir.

Daha sonra yapılan VIP çalışması okült KNV' lerde FDT' nin 1. yıl sonunda 15 harflik görme kaybını engelleme açısından istatistiksel bir üstünlüğünü gösteremezken, 2. yıl sonuçları şem tedaviden üstün bulunmuştur (1).

Verteporfin ile fotodinamik tedavinin neovasküler YBMD' nin bazı lezyon tiplerinde etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, FDT görme artışı sağlamaktan çok görme kaybını yavaşlatmaktadır. Işığa karşı hassaslaştırıcı verteporfin intravenöz verilmesinden sonra lazer ışını ile uyarılmakta, böylece koroid damarlarında toplanan verteporfin aktive olarak reaktif oksijen molekülleri meydana getirmekte ve endotel hücrelerinde agregasyona yol açmaktadır. Böylece mevcut yeni damarların kapatılması mümkün olmakta ancak VEBF ekspresyonunun devam etmesi nedeniyle yeni damarların oluşumuna engel olamamaktadır (66).

4.12.3. Anti - VEBF Tedavisi

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda neovaskülarizasyon gelişiminin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte koroid neovaskülarizasyonu ve artmış vasküler VEBF' nin ekspresyonu arasındaki yoğun bağlantı, bu hastalığın tedavisinde anti - VEBF' lerin terapötik potansiyelinin araştırılmasına yol açmıştır. Anjiogenezde en önemli stimulus olan VEBF' nin intravitreal olarak enjekte edilebilen anti - VEBF ajanlarla hedef alınabilmesi ve anormal anjiogenezin blokajı veya nötralize edilmesi neovasküler YBMD tedavisinde bir devrim olmuştur.

Hastalık doğal seyrine bırakıldığında prognozun çok ağır olması nedeni ile görme kaybını sadece azaltabilen yöntemler yıllarca başarı ile kullanılmıştır. Bu nedenle ilk kez görme artışı sağlayan anti - VEBF tedavisi hastalar için büyük umut olmuştur. Yeni damar oluşumlarının geriletilip VEBF aktivitesinin blokajı ile görme kaybının temel nedeni olan koroidal anjiogenezin durdurulması, vasküler geçirgenliği azaltan en etkin stratejidir; bu yolla maküladaki sıvının azaltılması amaçlanır. Bu nedenle günümüzde yaş tip YBMD' nin temel tedavisi anti - VEBF' lerin intravitreal enjeksiyonu ile yapılmaktadır (1)

4.12.3.1 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Vasküler endotele özgü bir mitojen olan VEBF, 45 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir. VEBF ailesi ilk olarak 1980' lerde bulunmuştur. Bu ailenin VEBF-A, VEBF - B, VEBF - C, VEBF - D, VEBF - E, Plasental büyüme faktörü (PBF) ve yılan zehiri VEBF' si (svVEBF, VEBF - F) adı verilen yedi üyeden oluştuğu görülmüştür. Birçok VEBF geni olmasına rağmen anjiogenezis ile en kuvvetli ilişkiye sahip olan VEBF - A' dır ve bugün için mevcut anti - VEBF tedavilerinin asıl hedefidir (66). Literatürde yer alan birçok makalede VEBF olarak isimlendirilen büyüme faktörü, aslında Human - VEBF' i ya da VEBF - A' yı tanımlamaktadır (77).

İnsanlarda içerdikleri aminoasit sayısına göre numarandırılan VEBF - A' nın 9 izoformu tanımlanmıştır. Bunlar $VEBF_{121}$, $VEBF_{145}$, $VEBF_{148}$, $VEBF_{162}$, $VEBF_{165}$, $VEBF_{165/164}$, $VEBF_{183}$, $VEBF_{189}$, $VEBF_{206}$' dır. Hücre içi etkinliği ve hücre dışı matrikse bağlanma özelliği ile anjiogenezde ana rol oynayan, bu nedenle de en çok üzerinde çalışılan molekül $VEBF_{165/164}$ izoformudur (77).

Oksijene duyarlı bir sitokin olan VEBF, başlangıçta vasküler permeabilite faktörü, daha sonra da vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir (78, 79). Retinal neovaskülarizasyon için VEBF gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında ortaya çıkarılmıştır (80).

Yaşlanma ile gelişen koroidal vasküler atrofi ve diğer bazı faktörler oksidatif yük ve hipoksiye yol açmakta bu da lokal inflamasyon ile sonuçlanmaktadır. İnflamasyon VEBF oluşumunu düzenlemekte ve böylece yeni kan damarları yapımı uyarılmaktadır. VEBF ayrıca matriks metallo - proteinaz 2 ve 9 yapımı ve salınımı

ile endotelyal sızıntı, vasküler endotelyal hücre göçü ve proliferasyonuna yol açmaktadır (66).

4.12.3.2. VEBF Reseptörleri

Vasküler endotel hücreleri üzerindeki reseptörler (R) beş tanedir: VEBFR - 1, VEBFR - 2, VEBFR - 3, sVEBFR - 1 ve sVEBFR - 2. VEBFR - 1 (flt - 1) ve VEBFR - 2 (flk - 1) ilk olarak embriyogenez sırasında sentezlenmektedir (81, 82). VEBF etkisini esas olarak tirozin kinaz özelliği gösteren iki reseptör üzerinden yapar (VEBFR - 1 ve VEBFR - 2). VEBFR - 2 VEBF' in etkilerine aracılık ederken, VEBFR - 1 ise ya yanıltıcı olarak görev yapmakta ya da sinyal iletimini baskılayarak negatif bir etki göstermektedir (81). VEBFR - 1' in patolojik neovaskülarizasyon üzerine etkisi bulunmamaktadır (81, 82). Shih ve ark. yenidoğan farelerde yaptıkları çalışmalarında VEBFR - 1' e spesifik bir agonistin damar canlılığı için gerekli olduğunu ve vazoproliferasyon oluşmasına veya gelişmesine yardımcı olmadığını saptamışlardır (81). VEBFR - 2' nin esas olarak anjiogenez, proliferasyon ve migrasyon etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Farelerde yapılan bazı çalışmalarda, VEBFR - 2' nin eksik ya da bozuk ekspresyonunda bu hayvanların hematopoietik prekürsörlere, farklılaşmış endotel hücrelerine ve organize kan damarlarına sahip olmadıkları görülmüştür (83). VEBFR - 2 yenidoğan retinasında VEBF - A etkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir reseptördür. Bir hayvan modeli çalışmasında, immünohistokimyasal olarak VEBFR - 1 ve VEBFR - 2 düzeylerine bakılmış, VEBFR - 2 reaktivitesi avasküler alanda damarların yakınında artarken, hipoksik retinada VEBFR - 1 düzeyleri kontrol grubuyla aynı seviyelerde tespit edilmiştir. VEBFR - 2 salınımı patolojik neovaskülarizasyon ve fizyolojik doğum sonrası damar gelişiminde azalma ile ilişkili bulunmuştur (81).

4.12.3.3. Anti - VEBF Ajanlar

Anti - VEBF ajanlar 3 ana başlık altında toplanmaktadır (84) :

1) VEBFR inhibitörleri (deneysel aşamadaki tedaviler)
2) Monoklonal Antikorlar
   A. Pegaptanib Sodyum (oligonükleotid)
   B. Bevasizumab
   C. Ranibizumab

D. Aflibersept (VEGF - trap eye, VEBF - kapanı)

3) Steroidler

A. Triamsinolon Asetonid

B. Anekortav Asetat

Günümüzde YBMD tedavisinde anti - VEBF ilaçlardan pegaptanib sodyum, ranibizumab ve aflibersept intravitreal uygulama için "*Amerikan Food and Drug Agency"* (FDA) onayı almıştır, bevasizumab ise kanser tedavisi için ilk ruhsatlanmış antianjiogenik ilaç olmakla birlikte yaygın olarak tüm dünyada ruhsatsız olarak intravitreal uygulanmaktadır.

4.12.3.3.1 Pegaptanib Sodyum

İntravitreal tedavi için FDA tarafından 2004 yılında ilk olarak onay verilen anti - VEBF pegaptanip sodyumdur (Macugen®). Pegaptanip sodyum birçok patolojik VEBF - A izoformundan sadece bir tanesine (165 aminoasitli VEBF165) yüksek affinite ve spesifite göstererek bağlanan ve iki dal halinde 20 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip polietilen glikol parçalarına bağlantısı olan 28 - bazlık oligonükleotid RNA aptameridir (19, 66). Diğer izoformlara bağlanmadığı gibi daha zayıf bir bağlanma özelliği vardır. Bu da diğer tüm VEBF - A izomerlerini bloke eden ajanlardan daha az etkili olmasını açıklamaktadır (66). Nükleik asit kökenli olması, protein kökenli diğer anti - VEBF' lere göre daha az immünojenik olmasını sağlamaktadır. Pegaptanibin FDT ile karşılaştırıldığı VISION çalışmasında pegaptanip grubunda ortalama görme keskinliği kaybı 8 harf olmuştur. Altı hafta ara ile 0,3 mg intravitreal enjeksiyon şeklinde tedavi için ruhsatlanmıştır. Daha güçlü anti - VEBF' lerin kullanıma girmesi ile tedavideki yeri çok daralmıştır (1).

4.12.3.3.2. Bevasizumab

Bevasizumab (Avastin®, Altuzan®)**,** tüm VEBF - A izoformlarına bağlanan bir anti VEBF olan ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere 2004' de FDA onayı almış ancak ruhsatsız olarak KNV' lerin tedavisinde de çok yaygın olarak kullanılan, güçlü antianjiogenik etkiye sahip olan, insanlaştırılmış, 149 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip, tam boy, hümanize rekombinant monoklonal antikordur (1, 84).

Ruhsatsız da olsa ekonomik nedenlerle hala bevasizumab yaygın olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. PACORES çalışmasında 1,25 ve 2,5 mg dozlar arasında fark bulunamamıştır. CATT ve IVAN başta olmak üzere VIBERA, LUCAS, MANTA, GEFAL ve BRAMD gibi geniş hasta grubu içeren randomize kontrollü çalışmalar, görme keskinliğini arttırma bakımından bevasizumabın ranibizumabdan daha aşağı kalmadığını göstermiştir (84).

Bevasizumab ve ranibizumabın hem gerektiğinde tedavi (Pro re nata, PRN) hem de aylık uygulamasının benzer görme artışı sağladığı, CATT, IVAN ve diğer birçok çalışmada gösterilmiştir. Tedavide altın standart olan aylık ranibizumab uygulaması ile benzer sonuçların hem bevasizumab ile hem de PRN rejimi ile elde edilebildiği gösterilmiştir. En iyi görme artışı hem bevasizumab hem de ranibizumab için aylık uygulamada elde edilmekle birlikte 2 yıllık bir tedavi süresinin sonunda aylık ve PRN rejimler arasındaki fark yaklaşık 2 harftir ve yılda 12 yerine 7 - 8 enjeksiyon yeterli olabilmektedir (1).

4.12.3.3.3. Ranibizumab

Haziran 2006’ da FDA tarafından onaylanan ikinci anti - VEBF ajan olan ve tüm VEBF - A izoformlarına bağlanan ranibizumab (Lucentis®), bevasizumabdan türetilmiş 48 kilodaltonluk (85) hümanize rekombinant monoklonal antikor fragmanıdır. FDA tarafından 0,5 mg intravitreal enjeksiyon şeklinde tedavi için ruhsatlanmıştır. Bevasizumabdan küçüktür ve VEBF - A’ ya olan affinitesi ön plana çıkarılmıştır. Ranibizumab, VEBF molekülünün kan damarı hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlandığı bölgesine bağlanarak VEBF’ in reseptörlere bağlanmasına engel olmaktadır. Böylece VEBF’ in biyolojik aktivitesini inhibe etmektedir. Klinik olarak bu blokaj aktivitesi, vasküler hücre çoğalması, neovaskülarizasyonun önlenmesi ve vasküler sızıntının durdurulmasını sağlayarak retina anatomisinin normale dönmesini amaçlamaktadır (1).

Ranibizumabın güvenilirliği ve etkinliği prospektif ve çok merkezli iki önemli klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır. MARINA çalışmasında şem grubuna göre ranibizumabın daha etkili olduğu istatistiksel olarak gösterilirken ANCHOR çalışmasında ise ranibizumabın FDT tedavisine göre üstün ve etkin olduğu, güvenlik açısından ise anlamlı fark olmadığı

gösterilmiştir. Bu iki çalışma ile ranibizumabın en uygun uygulama protokolleri belirlenmiş ve aylık enjeksiyonlarla literatürde belirtilmiş en iyi sonuçlara ulaşılmıştır. PIER, PrONTO, SAILOR ve SUSTAIN gibi birçok çalışmayla da genel olarak sık (aylık) takiplerle gerektiğinde enjeksiyon uygulamasının, görme artışı açısından aylık enjeksiyon uygulamalarına en yakın kazancı sağladığı gözlemlenmiştir (84). EVEREST çalışmasına göre ise PKV olgularında ranibizumab monoterapisine yanıt yetersizdir; verteporfin ile fotodinamik tedavi veya kombine tedavi daha uygun bir seçenektir (86).

4.12.3.3.4. Aflibersept

Aflibersept (Eylea®) Kasım 2011' de FDA onayı alarak YBMD tedavisinde kullanıma giren ve VEBF tuzağı (VEGF - trap) olarak da bilinen bir anti - VEBF' dir. FDA tarafından 2 mg intravitreal enjeksiyon şeklinde tedavi için ruhsatlanmıştır. VEBF - A' nın tüm izoformlarına, PBF ve VEBF - B' ye ranibizumab ve bevasizumaba göre daha yüksek affinite ile bağlanan ve uzun etki gösteren bir hümanize rekombinant füzyon proteinidir. Aflibersept VEBFR - 1' in 2. bağlantı domainin ve VEBFR - 2' nin 3. bağlantı domaininin insan İgG FC (kristalize edilebilir) fragmanına füzyonu ile oluşturulmuştur. Endojen reseptörlere göre VEBF - A165' e daha sıkı bağlanmaktadır. Bu yüzden daha seyrek enjeksiyonlar yeterli olabilmektedir. Aflibersept göz hastalıkları ve kanser tedavisine yönelik olarak üretilmiştir. Afliberseptin VEBF' e bağlanma affinitesinin bevasizumab ve ranibizumabdan daha kuvvetli olması daha düşük konsantrasyonlarda etkin VEBF blokajı anlamına gelir ki bunun da daha uzun süreli etki ile birlikte daha geniş aralıklı, daha az sayıda intravitreal enjeksiyona imkan tanıyacağı öngörülmektedir. Ranibizumab (48 kDa) ve bevasizumaba (149 kDa) göre orta büyüklükte bir molekül olan afliberseptin (115 kDa) intravitreal yarı ömrü 7,1 gündür. Güvenlik profilinin diğer anti - VEBF' lere benzer olduğu bildirilmektedir (1).

Yapılan VIEW - 1 ve VIEW - 2 çalışmalarıyla afliberseptin yaş tip YBMD tedavisinde ve RPE dekolmanlarında etkin bir seçenek olduğu ve 2 mg 3 x 1 ay yükleme dozu sonrası iki ayda bir yapılan enjeksiyonların aylık takipleri ve aylık enjeksiyonların risklerini azaltma potansiyeli olduğu gösterilmiştir (84). Bununla birlikte hem ranibizumab hem de bevasizumaba yeterli yanıt alınamayan, persistan

sıvı olan olgularda da afliberseptin sıvının rezorbsiyonu ve pigment epitel dekolmanlarının yatışmasına olan katkısını bildiren raporlar mevcuttur (87-94).

4.12.3.4. Tedavi Rejimleri

Görme keskinliği artışı yönünden en iyi tedavi rejimi ranibizumab ve bevasizumab için aylık tedaviler (MARINA, ANCHOR), aflibersept için ise 3 aylık yükleme dozunu takiben 2 aylık aralıklarla tedavidir (VIEW 1 - 2). İlaçların hiçbiri neovaskülarizasyonu elimine etmediği için çoğu hasta için tedavinin ne kadar süreceği belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle ilaçların uzun dönemli etkileri ve doz rejimleri önem taşımaktadır. Aylık tedavilerin hasta ve hekimler açısından sürdürülmesi güçtür. Bu nedenle genellikle enjeksiyon sayısını düşüren bireyselleştirilmiş tedavi rejimleri tercih edilmektedir. Bu genellikle 2 tedavi rejimi ile yapılmaktadır; PRN ve tedavi et uzat (treat and extend - LUCAS). Gerektiğinde tedavi rejiminde CATT, IVAN ,VIEW 1 - 2, HARBOR, PrONTO, GEFAL, MANTA çalışmalarında olduğu gibi hastalar aylık muayene edilmekte ancak OKT' de sıvı artışı ve görme keskinliğinde azalma gibi kriterler geliştiğinde enjeksiyon yapılmaktadır. Bu durum da makülanın sürekli kuru kalmasını sağlayamamaktadır. Gerektiğinde tedavi rejiminde ayda birden daha seyrek kontrol muayeneleri olumsuz görsel sonuçlar verebilmektedir. Tedavi et uzat rejiminde OKT' de subretinal veya intraretinal sıvı kalmayıncaya kadar her ay enjeksiyon yapılıp maküla tamamen kurutulduktan sonra tedavi aralıkları eksüdasyon bulguları gelişene kadar 2 hafta uzatılır. Bu rejimle belirgin görme kazanımı elde edildiği bildirilmiştir.

Yapılan bir ankette hastalar, görmelerini koruyacak ise ömür boyu aylık enjeksiyona razı olacaklarını ifade etmişlerdir. YBMD nedeni ile bir gözde ciddi görme kaybı olmuş hastalarda olası en iyi sonucu almak için aylık tedavi rejimi tercih edilebilmektedir. Her hasta kendi koşulları içinde değerlendirilip mevcut veriler doğrultusunda bilgilendirilerek en uygun ilaçla ve sürdürülebilir şekilde bireyselleştirilmiş rejimle takip ve tedavi edilmelidir (1).

Sonuç olarak Anti - VEBF tedavisi YBMD' de en etkili ve altın standart tedavi yöntemi olmuştur. Aylık tedavi en etkili ancak zor bir tedavi şeklidir. Önemli problemlerden biri geç dönemde gelişen JA' dır. Yeni tedavi algoritmaları ve yeni ilaçların mevcut başarıyı daha da arttırabileceği öngörülmektedir (84).

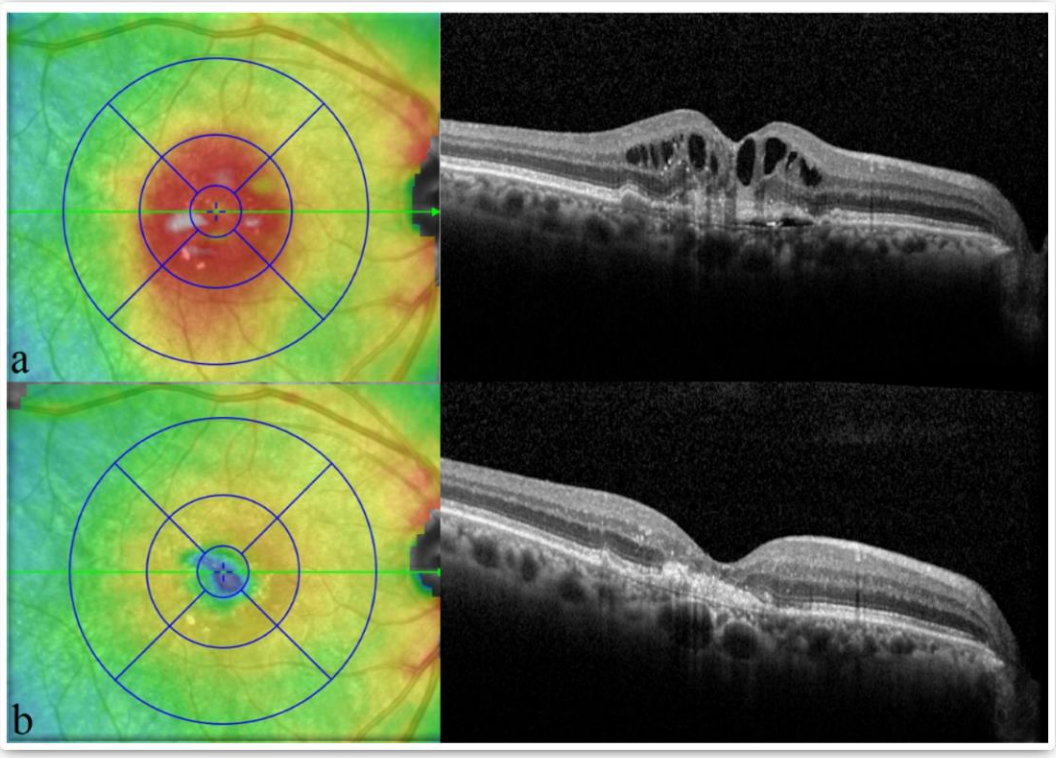
5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 1491 - 59 - 16 / 1539 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma kapsamında hastaların demografik ve klinik özellikleri ile SD - OKT ve EDI - OKT tetkiklerinden elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

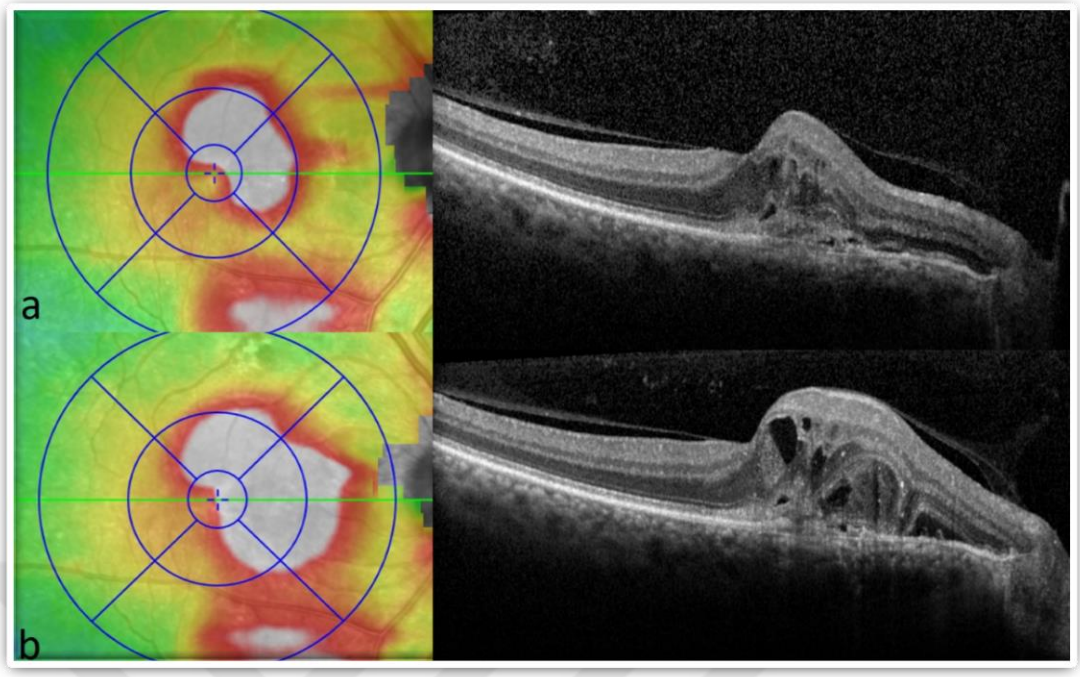
5.1. Hastaların Değerlendirilmesi ve Hasta Gruplarının Oluşturulması

Bu prospektif, kontrollü, gözlemsel çalışma kapsamında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, Retina Bölümüne Ocak 2016 - Nisan 2017 tarihleri arasında müracaat etmiş ve yaş tip YBMD tanısı almış olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, göz hastalıkları öyküsü, göz içi cerrahi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, biyomikroskopik muayene bulguları, oftalmoskopik muayene bulguları, YBMD evreleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) seviyeleri, aksiyel uzunluk ölçümleri, GİB ölçümleri kayıt altına alınmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm hastalara SD - OKT ve EDI - OKT tetkikleri uygulanmıştır. Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilecek olan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, ilk 3 ay her ay 2 mg intravitreal aflibersept yükleme dozu uygulanması sonrası aylık vizitlerle düzenli olarak takip edilmiş ve PRN rejimi uygulanmıştır. OKT' de subretinal sıvı (SRS), intraretinal kist (İRK) ya da PED' de artış ile birlikte retina kalınlaşması görülmesi, mevcut OKT bulgularında gerileme olmaması, yeni KNV oluşumu, FFA' da sızıntı görülmesi, subretinal kanama gelişmesi ve / veya EDGK' nın ≥ 5 harf azalması gibi re - enjeksiyon kriterlerini karşılayan hastalara enjeksiyon tekrarı yapılmıştır. Hastalar 3. ayda İVE tedavisine verdikleri cevaba göre fonksiyonel ve anatomik olarak 2 gruba ayrılmıştır. Üçüncü ayda EDGK 5 harf veya daha fazla artan hastalar "fonksiyonel cevaplı (FClı)", EDGK 5 harften az artan ya da değişmeyen hastalar "fonksiyonel cevapsız (FCsız)" hastalar olarak, yine 3. ayda santral retina kalınlığı (SRK) 50 μm veya daha fazla azalan hastalar "anatomik cevaplı (AClı)", SRK 50 μm' den daha az azalan ya da değişmeyen hastalar "anatomik cevapsız (ACsız)" hastalar olarak isimlendirilmiştir (Şekil 5.1 ve 5.2).

Çalışmamızla tamamen benzer bir YBMD çalışması olmadığından tedavi cevabını değerlendirmede kullanılan sınır değerler daha önce yapılan diyabet (95) ve YBMD çalışmaları (74, 96-98) gözden geçirilerek, istatistiksel değerlendirmeyi ve popülasyon dağılımını optimum düzeyde sağlayacak şekilde belirlenmiştir.



Şekil 5.1 Anatomik cevaplı hastanın OKT görüntüsü. (a) Tedavi öncesi. (b) Tedavi başlangıcından itibaren 3 ay sonrası.



Şekil 5.2 Anatomik cevapsız hastanın OKT görüntüsü. (a) Tedavi öncesi. (b) Tedavi başlangıcından itibaren 3 ay sonrası.

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

5.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

a. Yaş tip YBMD tanısı almış olan,
b. Daha önce intravitreal enjeksiyon (İVE) tedavisi ya da FDT almamış olan,
c. İntravitreal 2 mg aflibersept tedavisine başlama kararı verilmiş olan hastalar.

5.2.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

a. Daha önceden İVE - FDT tedavisi almış olanlar,
b. PKV ve RAP gibi alt tip YBMD hastası olanlar,
c. Katarakt dışında göz içi cerrahi geçirmiş olanlar,
d. Eşlik eden diyabetik retinopatisi olan hastalar,
e. Diyabetik retinopati dışındaki (ven dal - kök tıkanıklığı, hipertansif retinopati vb.) koroidal veya retinal damar patolojileri olan hastalar,
f. Altı diyoptriden yüksek kırma kusuru (hipermetropi, miyopi vb.) olanlar,

g. Geçirilmiş veya aktif oküler enflamatuar hastalığı (üveit vb.) olanlar ,
h. Glokom tanısı olan hastalar,
i. Kontrolsüz sistemik hipertansiyonu ve diyabeti olan hastalar,
j. Alzheimer, Parkinson vb. nörodejeneratif hastalık tanısı olanlar,
k. Koroid patolojisi olanlar,
l. Maküler ara yüzey hastalığı (VMT, ERM, MH) ve diğer tip makülopatilere sahip olanlar,
m. İntravitreal 2 mg aflibersept dışında ya da farklı dozda tedavi uygulanmasına karar verilen hastalar,
n. Üçten az sayıda intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların çalışmaya dahil edilme veya çalışma dışı tutulma kriterleri her bir göz için ayrı olarak ele alınmış olup, kriterlere uyum sağlama durumuna göre her iki göz veya sadece uygun olan göz çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki gözün de kriterleri sağlamaması durumunda hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu kapsamda çalışma dahilinde takip edilen ancak koroidal melanom ile VMT' si olduğu tespit edilen ve sadece bir enjeksiyonla tedavi edilen 3 hasta çalışma dışında bırakılmıştır.

5.3. Genel Oftalmolojik Muayene

Çalışma kapsamında polikliniğe başvuran tüm hastaların ayrıntılı sistemik ve oftalmolojik medikal öykülerinin alınmasının ardından refraksiyon kusurları otokeratorefraktometre (KR - 8100A; Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. EDGK seviyeleri "*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study"* (ETDRS) eşeli ile değerlendirildi. Göz içi basınçları, non - kontakt tonometri (CT - 80A; Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. Aksiyel uzunluk ölçümleri optik biyometri (IOLMaster; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara tropikamid % 0,5 damla ile pupil dilatasyonu uygulanmasının ardından, ayrıntılı biyomikroskopik ön segment muayenesi ve +90 D non - kontakt lens ile fundus muayenesi yapıldı. Yaş tip YBMD ön tanısı düşünülen hastaların hepsine FFA; PKV ve RAP şüphesi olan hastalara ise İSYA yapıldı.

5.4. YBMD ve KNV Değerlendirmesi

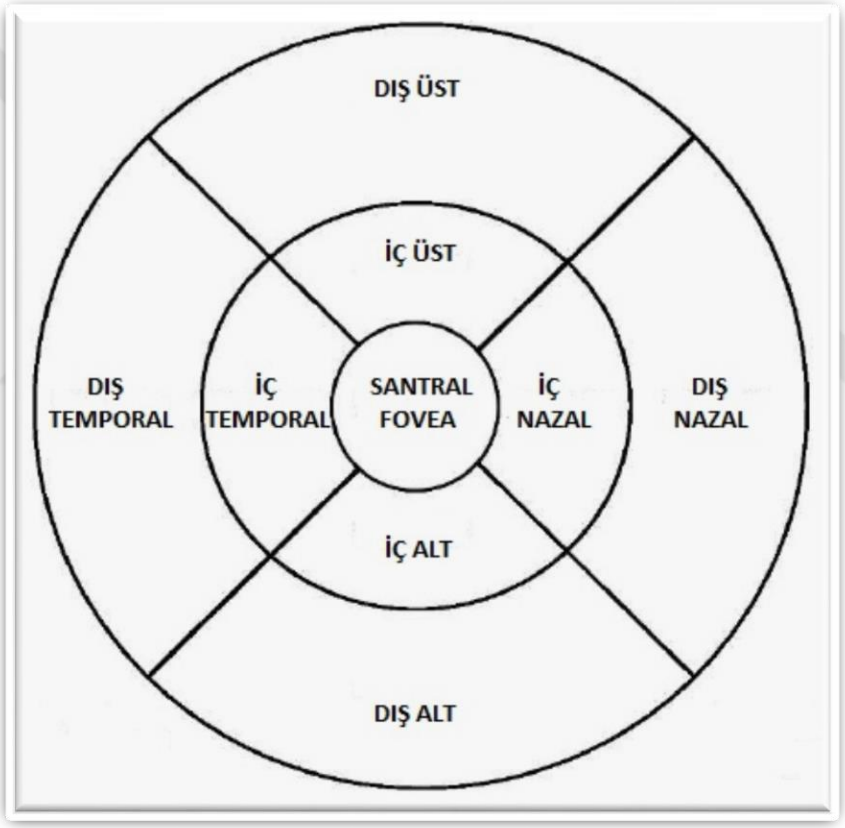
Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihte, pupil dilatasyonu sonrası +90 D non - kontakt lens ile yapılan fundus muayenesi bulgularına göre YBMD ve KNV mevcudiyeti değerlendirilmiş ve FFA sonrası KNV sınıflaması yapılmıştır. KNV sınıflaması MFÇ kriterleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Buna göre hastalar klasik predominant, minimal klasik ve okült KNV olarak sınıflandırılmıştır. KNV alt tipleri PKV ve RAP ya da koroid patolojisi tespit edilen gözler çalışma dışı bırakılmıştır.

5.5. Retina Tabakalarının SD - OKT ile Analizi

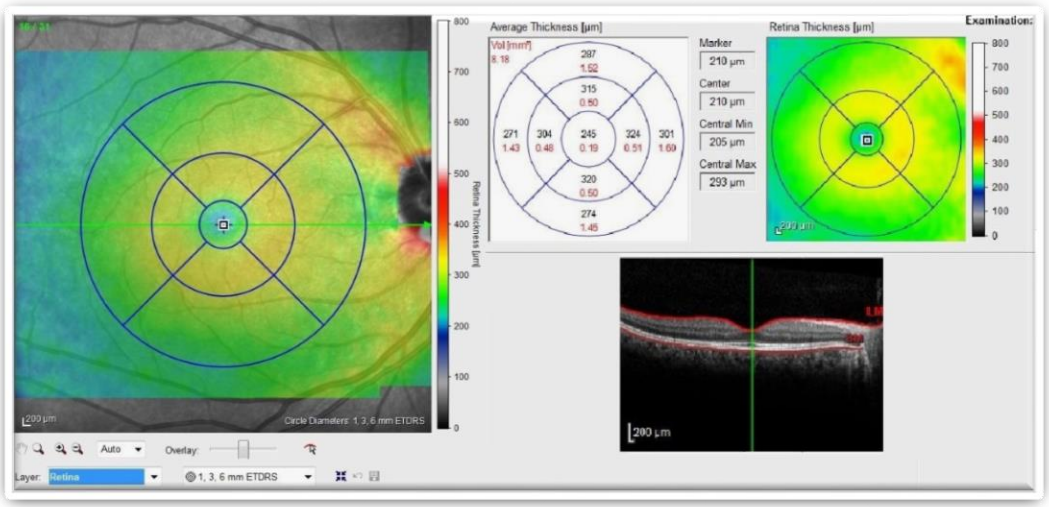
Tüm OKT görüntüleri tek bir tecrübeli operatör tarafından tropikamid % 0,5 damla ile pupil dilatasyonunun ardından SD - OKT (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı ile alınmıştır. SD - OKT tetkiki ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 30° x 25°' lik alanı kapsayan (yaklaşık 9 x 7,5 mm), her biri 245 μm aralıklarla 31 adet B - scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 20 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A - scan / B - scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB' in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır. Spectralis cihazı göz takip sistemi sayesinde sadece belirlediğimiz alanın OKT kesitlerini alabilme özelliğine sahiptir, böylece göz hareketlerine bağlı meydana gelebilecek parazitlenme ve görüntü kalitesindeki düşüşlerin önüne geçerek yüksek çözünürlüklü kesitler elde etmemizi sağlamaktadır.

Belirlediğimiz OKT ölçüm parametrelerine göre alınmış olan SD - OKT kesitlerine cihazın kendi yazılımının sahip olduğu otomatik segmentasyon özelliği uygulanarak her bir retinal katmanın kalınlık haritası çıkarılmıştır. Otomatik segmentasyon ile birlikte SRK (İLM ile RPE - BM kompleksinin dış sınırı arası), RSLT, GHT, İPT, İNT, DPT, DNT, RPE tabakası, iç retina tabakaları (İLM ile DLM arası) ve dış retina tabakaları (DLM ile RPE - BM kompleksinin dış sınırı arası) olmak üzere 10 ayrı retinal tabakanın kalınlık haritası elde edilmektedir. Bu tabakaların her biri için, merkezi fovea olacak şekilde konumlanmış ETDRS gridinin foveayı temsil eden santral 1 mm çaplı alanında, onun dışındaki 3 mm çaplı dairenin nazal, temporal, üst ve alt

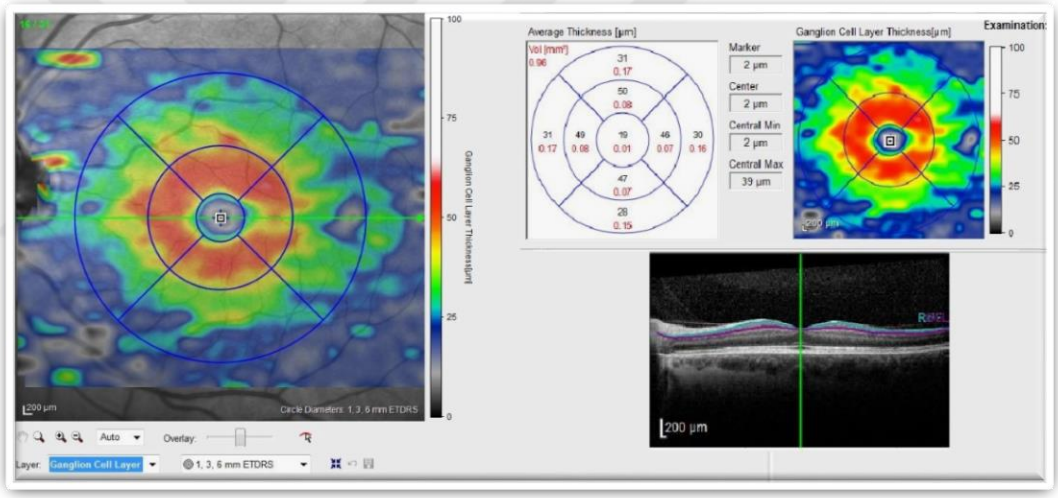
kadranlarında olmak üzere toplam 5 bölgede cihaz tarafından verilen kalınlık ölçümleri kaydedilmiştir. Şekil 5.3' de ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı bölgenin sağ göz için şematize edilmiş hali örnek olarak verilmiştir. Şekil 5.4' de SRK ölçümü ve Şekil 5.5' de GHT ölçümüne ait görüntüler örnek olarak verilmiştir. Böylece her bir gözden (4 ayrı retinal katmanın 5 ayrı noktada kalınlık ölçümü yapılmak üzere) 20 adet retinal kalınlık ölçüm parametresi elde edilmiştir.



Şekil 5.3 ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı retinal bölgenin sağ göz için şematize edilmiş görünümü.



Şekil 5.4 SD - OKT tetkiki ile elde edilmiş SRK haritası ve kalınlık ölçüm değerleri. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)



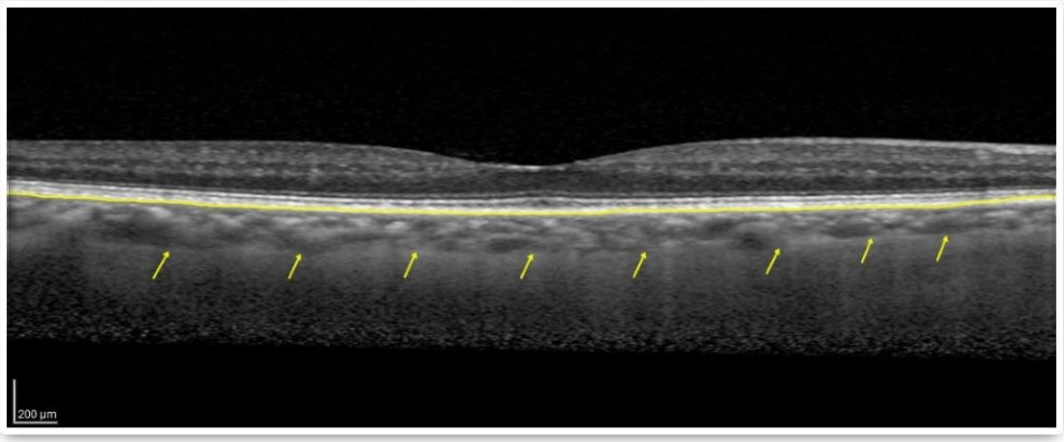
Şekil 5.5 SD - OKT tetkiki ile elde edilmiş ganglion hücre tabakası haritası ve kalınlık ölçüm değerleri. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

5.6. Koroid Kalınlığının EDI - OKT ile Analizi

Koroid kalınlığı ölçümü için görüntüler, aynı seansta SD - OKT cihazının (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) EDI - OKT modu kullanılarak aynı operatör tarafından alınmıştır. EDI - OKT ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 20° x 15°' lik alanı kapsayan

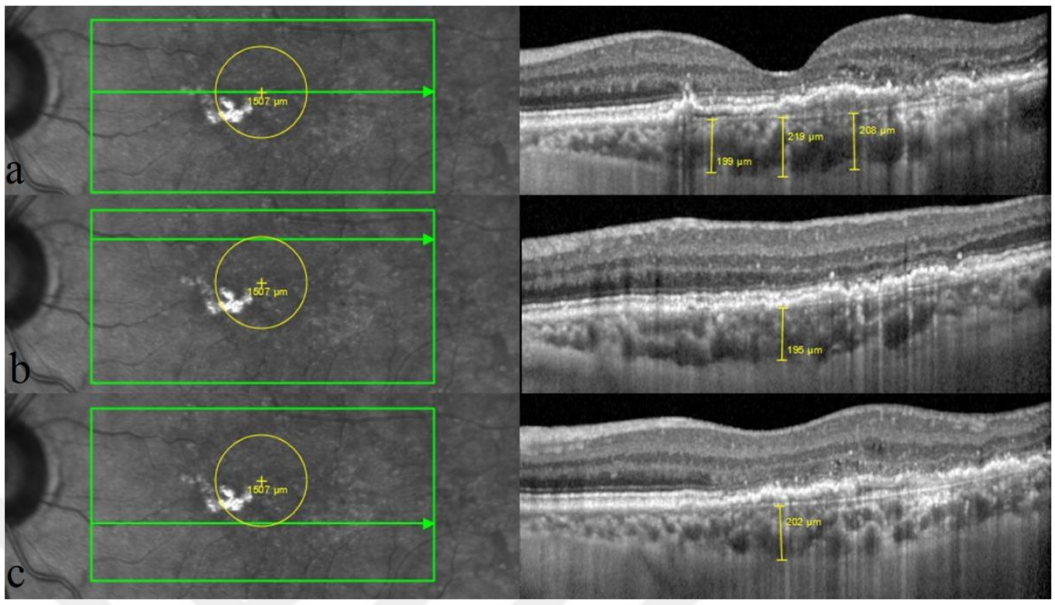
(yaklaşık 6 x 4,5 mm), her biri 124 µm aralıklarla 37 adet B - scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 30 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A - scan / B - scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB' in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır. Diürnal koroidal kalınlık değişimlerinin ve sistemik arteriyel kan basıncının olası etkilerinin önüne geçebilmek için EDI - OKT tetkiklerinin tamamı saat 10 ile saat 12 arasında yapılmış olup, tetkik öncesinde hastaların en az 15 dakika süre ile oturtularak dinlendirilmiş olması sağlanmıştır.

Belirlenen kriterlere göre alınan EDI - OKT görüntülerinin tamamı, aynı tecrübeli klinisyen tarafından ve hasta bilgileri maskelenmek suretiyle analiz edilmiştir. Koroidal kalınlık ölçümünde hiperreflektan RPE - BM kompleksinin dış kenarı ile hiperreflektan koryoskleral birleşme çizgisinin iç kenarı arasında kalan vertikal mesafe değerlendirilmiştir (Şekil 5.6).



Şekil 5.6 EDI - OKT modunda alınan kesitte, hiperreflektan görünüm veren koryoskleral birleşme çizgisi (sarı oklarla gösterilen) ve RPE - Bruch Membran kompleksi (devamlı sarı çizgi ile gösterilen) izlenmektedir. (SBÜ Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Koryoskleral birleşme çizgisinin seçilemediği olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Koroidal kalınlık ölçümü; her bir gözde subfoveal alandan ve foveanın 750 µm nazali, 750 µm temporali, 750 µm üstü ve 750 µm altı olmak üzere toplam 5 ayrı noktadan, cihazın yazılımına ait (*Heidelberg Eye Explorer*) kaliper kullanılarak manuel olarak yapılmıştır (Şekil 5.7).



Şekil 5.7 EDI - OKT modunda koroid kalınlık ölçümleri. (a) Foveadan geçen horizontal kesitte subfoveal, foveaya 750 µm nazal ve 750 µm temporal uzaklıktan yapılan koroid kalınlığı ölçümü. (b) Foveanın 750 µm üst kadranından yapılan koroid kalınlığı ölçümü. (c) Foveanın 750 µm alt kadranından yapılan koroid kalınlığı ölçümü. (SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

5.7. İstatistiksel Analiz

Çalışma için gerekli örneklem sayısı % 95 güven aralığı ve % 80 güç kabul edilerek 32 olarak belirlenmiş ve % 10' luk hasta kaybı payı da eklenerek toplamda en az 35 olarak hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20.0.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapılmıştır. Verilerin normaliteleri 30 ve üzerindeki veri sayısı için "*Kolmogorov - Smirnov testi"*, 29 ve altındaki veri sayısı için *"Shapiro - Wilk testi"* kullanılarak doğrulanmıştır (p>0,05). Normal dağılmayan verilere *"logaritmik transformasyon"* uygulanarak normal dağılımı sağlanmıştır.

Normal dağılım gösteren (parametrik) bağımlı grupların karşılaştırılması için "*İlişkili gruplar t testi*" yapılarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) bağımlı grupların karşılaştırılması için "*Wilcoxon Testi*" yapılarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Normal dağılım gösteren (parametrik) bağımsız grupların karşılaştırılması için "*bağımsız gruplar t testi*" yapılarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) bağımsız grupların karşılaştırılması için "*Mann Whitney U testi* " ile kesikli yada kategorik verilerin karşılaştırılması için *"Ki - kare testi"* yapılarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (one - way ANOVA) yapılarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi halinde bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını göstermek için çoklu karşılaştırma testleri (post-hoc analiz) uygulanmıştır. Post - hoc analiz için Levene testi ile varyansların homojenliği değerlendirilmiş, homojen ise Tukey HSD (honestly significant difference), homojen değil ise Tamhane T2 testi uygulanmıştır. Bonferroni düzeltmesi sonucunda istatistiksel anlamlılık için p<0,017 (0,05/3) değeri kabul edilmiştir.

Koroidal ve retinal katmanlar arasındaki ilişkiyi göstermek için normal dağılıma uyan sürekli veriler arasında "*Pearson korelasyon analizi*", sürekli olmayan ya da normal dağılıma uymayan veriler arasında (Pearson korelasyon analizine alternatif olarak) "*Spearman korelasyon analizi*" uygulanmıştır. Kesikli yada kategorik verilerin korelasyonu ise *"Cramer' s V"* ölçümü ile değerlendirilmiştir. İstatiksel anlamlılık için p<0,05 değeri kabul edilmiştir.

Birbirleriyle korele değişkenlerin bu ilişkilerinin niceliksel ya da oransal karşılığını görmek ya da bir değişkenin başka bir bağımlı değişken üzerindeki öngörü düzeyini ya da prognostik rolünü görmek için *"Tek / Çok Değişkenli (stepwise-kademeli) Lineer Regresyon Analizi"* ve değişkenlerin fonksiyonel ve anatomik olarak tedaviye cevaptaki prognostik rolünü incelemek için "Stepwise: *forward likelihood ratio (kademeli: olabilirlik oranı ile ileriye doğru) binary (ikili) lojistik*

regresyon analizi" yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık için p<0,05 değeri kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma kapsamında KNV mevcut yaş tip YBMD tanılı 38 hastanın 43 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Onuncu aya kadar 33 hastanın 36 gözü çalışmayı tamamlayabilmiştir (% 13,1 kayıp). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 75,6 ± 7,6 (54 - 91) olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda görme azlığı izlenmiş ve ortalama görme keskinliği; 50,9 (decimal: 0,2 / logmar: +0,7) ± 24,2 (0 - 85) harf olarak kaydedilmiştir. Yapılan OKT tetkiki sonucunda hastaların tamamında görme kaybıyla uyumlu retina kalınlaşması görülmüş ve ortalama SRK; 373 ± 117,8 (186 - 719) µm olarak izlenmiştir. FFA tetkiki sonucunda 19 (% 44,2) hastada klasik predominant, 13 (% 30,2) hastada okült, 11 (% 25,6) hastada minimal klasik özellikte KNV olduğu tespit edilmiştir. Hastalar toplamda 10,5 ± 3,6 (3 - 16) ay takip edilmiş ve 10. ayı tamamlayan 33 hastanın 36 gözünde ortalama enjeksiyon sayısının 5,4 ± 1,6 (3 - 9) olduğu görülmüştür. Ardışık 3 yükleme dozu sonrası 10. aya kadar ise 2,4 ± 1,6 (0 - 6) enjeksiyon yapılmıştır. Hastalara ait diğer klinik ve demografik özellikler Tablo 6.1' de özetlenmiştir.

.

Özellikler	Tanımlamalar	Değerler
Hasta / Göz	n	38 / 43
Yaş (Yıl)	Ort. ± SD (min-maks)	75,6 ± 7,6 (54–91)
Cinsiyet; **Erkek** **Kadın**	n (%)	 15 (39,5) 23 (60,5)
Göz; **Sağ** **Sol**	n (%)	 22 (51,2) 21 (48.8)
Lens; **Fakik** **Psödofakik**	n (%)	 25 (58,1) 18 (41,9)
Tonometri (mmHg)	Ort. ± SD (min-maks)	15,6 ± 3,4 (6–24)
Aksiyel Uzunluk (mm)	Ort. ± SD (min-maks)	23,21 ± 0,80 (22–24,86)
EDGK (ETDRS Harfi)	Ort. ± SD (min-maks)	50,9 ± 24,2 (0-85)
SRK (µm)	Ort. ± SD (min-maks)	373 ± 117,8 (186-719)
KK (µm)	Ort. ± SD (min-maks)	152,5 ± 87 (33-359)
OKT Bulgusu; **İRK** **SRS** **PED**	n (%)	 22 (51,2) 36 (83,7) 31 (72,1)
KNV tipi (FFA); **Klasik Predominant** **Minimal Klasik** **Okült**	n (%)	 19 (44,2) 11 (25,6) 13 (30,2)
Toplam Takip Süresi (Ay)	Ort. ± SD (min-maks)	10,5 ± 3,6 (3-16)
Toplam Enjeksiyon Sayısı (n=36)	Ort. ± SD (min-maks)	5.4 ± 1,6 (3-9)

EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SRK:Santral retina kalınlığı, KK:Koroid kalınlığı, OKT:Optik koherens tomografi, İRK:İntraretinal kist, SRS:Subretinal sıvı, PED:Pigment epitel dekolmanı, KNV:Koroidal neovaskülarizasyon, FFA:Fundus floresein anjiyografi.

Tablo 6.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hastalar genel olarak başlangıç, 3.ay (akut dönem) ve 10.ay (uzun dönem) sonuçları ile değerlendirildiğinde Pearson ve Spearman istatistiksel korelasyon analizleri sonucunda başlangıç (r= -0,390, p= 0,010), 3. ay (r= -0,414, p= 0,006) ve 10.ay (r= -0,377, p= 0,023) KK ile yaşın orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) negatif korelasyonu olduğu görülmüştür. Anlamlı korelasyon görüldüğünden tüm hastaların KK değerlerine 1,56 μm / yıl' lık azalma (99) yaşa göre düzeltme olarak uygulanmıştır. Yaşa göre düzeltilmiş başlangıç, 3.ay ve 10.Ay KK ile cinsiyet ve aksiyel uzunluk birlikte değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon izlenmemiştir (Tablo 6.2). Cinsiyet ve aksiyel uzunluk arasındaki korelasyonda ise Spearman analizi kullanılarak (r= -0,564, p<0,001) yapılan değerlendirmede kadınlarda erkeklere göre daha düşük aksiyel uzunluk olduğunu gösteren istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon görülmüştür.

	Başlangıç KK n=43	**3.ay KK n=43**	**10.ay KK n=36**
Yaş	r= -0,390* **p= 0,010**	r= -0,414** **p= 0,006**	r= -0,377* **p= 0,023**
Cinsiyet	r= -0,210* p= 0,177	r= -0,133* p= 0,394	r= -0,125* p= 0,466
Aksiyel Uzunluk	r= -0,147* p= 0,348	r= -0,183* p= 0,239	r= -0,242* p= 0,155

KK:Koroid kalınlığı.
* Pearson korelasyon analizi
** Spearman korelasyon analizi.

Tablo 6.2 Koroid kalınlığının demografik ve klinik verilerle korelasyonu.

6.2. Hastaların Genel Değerlendirme Sonuçları

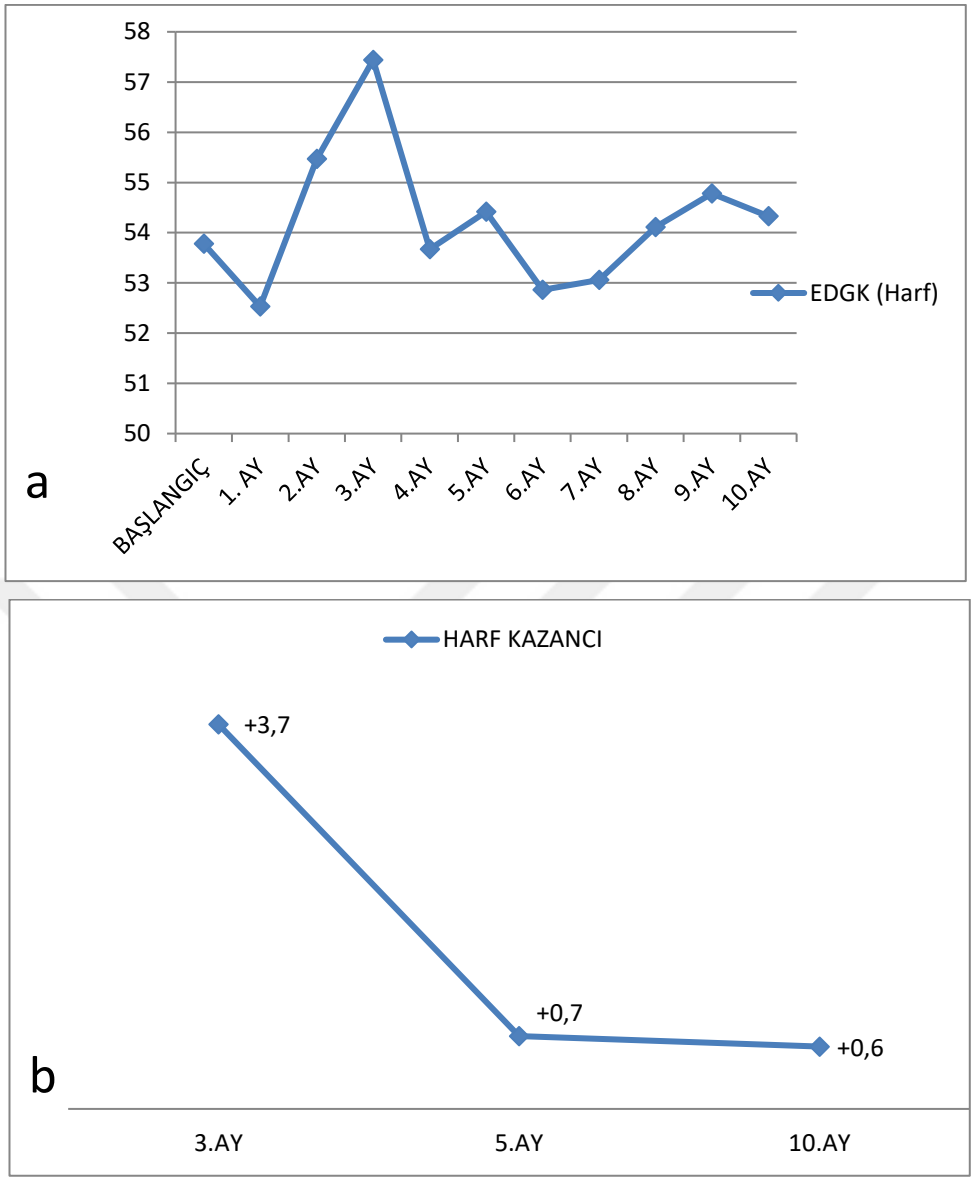
Genel değerlendirmede (Tablo 6.3) ortalama EDGK başlangıç değerlerine göre 3. ve 10. aylarda klinik olarak artmış olmasına rağmen bu belirgin klinik fark 3. ve 10. ay arasında izlenmemiş (Şekil 6.1) ve başlangıç - 3.ay - 10.ay EDGK arasındaki klinik fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bununla birlikte ortalama SRK'

nın belirgin azaldığı 1.ayda ortalama EDGK' nin azalma eğiliminde, SRK' nın belirgin arttığı 4.ayda ortalama EDGK' nin artma eğiliminde olduğu görülmüştür.

	Başlangıç n=43	**3.Ay n=43[1]**	**10.Ay n=36[2]**
EDGK	50,9 ± 24,2 (0-85)	54,0 ± 22,9 (0-85) p= 0,076*	54,3 ± 25,0 (0-85) p= 0,279*
SRK	373 ± 117,8 (186-719)	286,1 ± 79,9 (182-569) **p<0,001***	311,6 ± 136 (154-838) p= 0,239*
KK	152,5 ± 87 (33-359)	138,2 ± 93,2 (18-466) **p= 0,011****	142,3 ± 89,8 (23-362) p= 0,521**
GHKK	65,2 ± 23,2 (30-137)	49,8 ± 15,3 (19-104) **p<0,001***	49,3 ± 14,8 (23-93) p= 0,287*
ODSLTK	97,1 ± 15,2 (63-133)	95,1 ± 14,3 (63-133) **p= 0,001***	98,19 ± 12,3 (64-132) p= 0,680**

EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SRK:Santral retina kalınlığı, KK:Koroid kalınlığı, GHKK:Ganglion hücre kompleks kalınlığı, ODSLTK:Optik disk sinir lifi tabakası kalınlığı.
*Wilcoxon testi.
**İlişkili gruplar t testi.
1 Başlangıç-3.ay karşılaştırma sonuçları.
2 Üçüncü ay-10.ay karşılaştırma sonuçları.

Tablo 6.3 Genel değerlendirmede başlangıç - 3.ay ve 3.ay - 10.ay ikili karşılaştırma sonuçları.

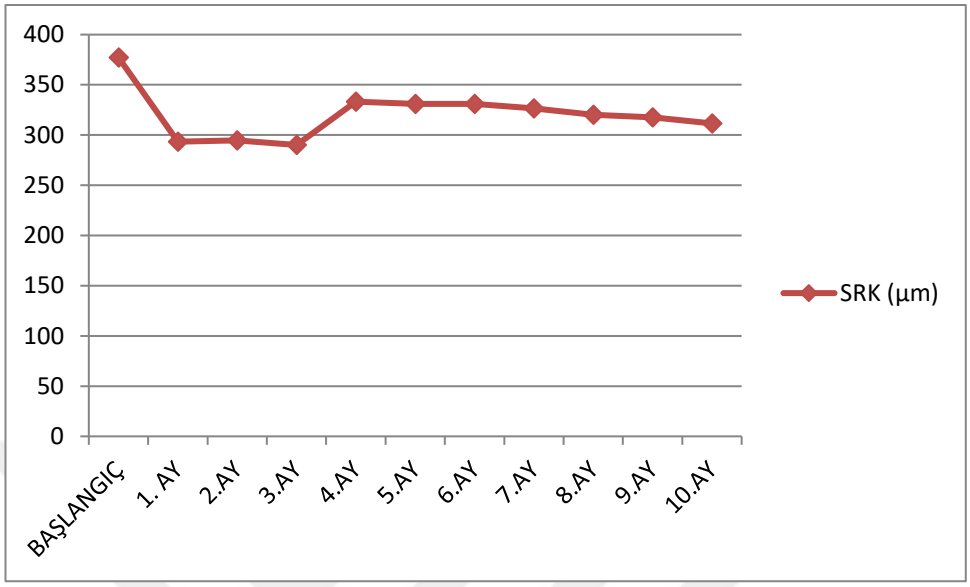


EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Şekil 6.1 EDGK değişimi. (a) EDGK' nın aylara göre değişimi. (b) Başlangıca göre harf kazancı (n=36).

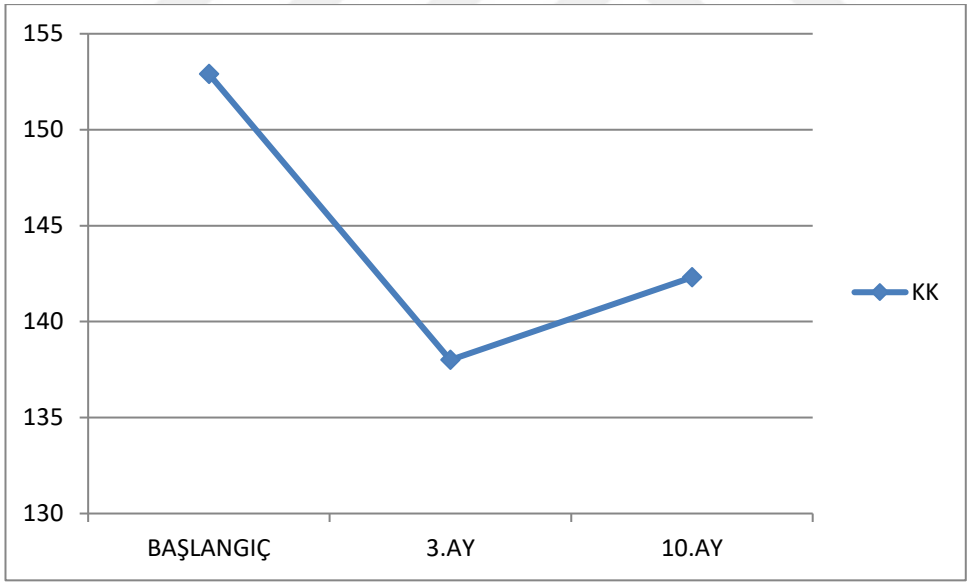
Görme ile benzer şekilde SRK (Şekil 6.2), KK (Şekil 6.3), GHKK (Şekil 6.4) ve optik disk RSLT kalınlığı (ODSLTK) (Şekil 6.5) değerlerinde başlangıca göre 3. ve 10. aylarda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken 3. ve 10. aylar birbiriyle karşılaştırıldığında hem klinik hem istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Wilcoxon ve ilişkili gruplar t testi ile yapılan analizde GHKK' yı oluşturan tüm değişkenlerde (RSLT Kalınlığı - GHT Kalınlığı - İPT Kalınlığı) de aynı değişimin olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Grafiksel değerlendirmede klinik

olarak sadece GHKK' nın 10.aya kadar azalma eğiliminde olduğu diğer değişkenlerde ise 3.aydan itibaren yükselme başladığı görülmüştür.



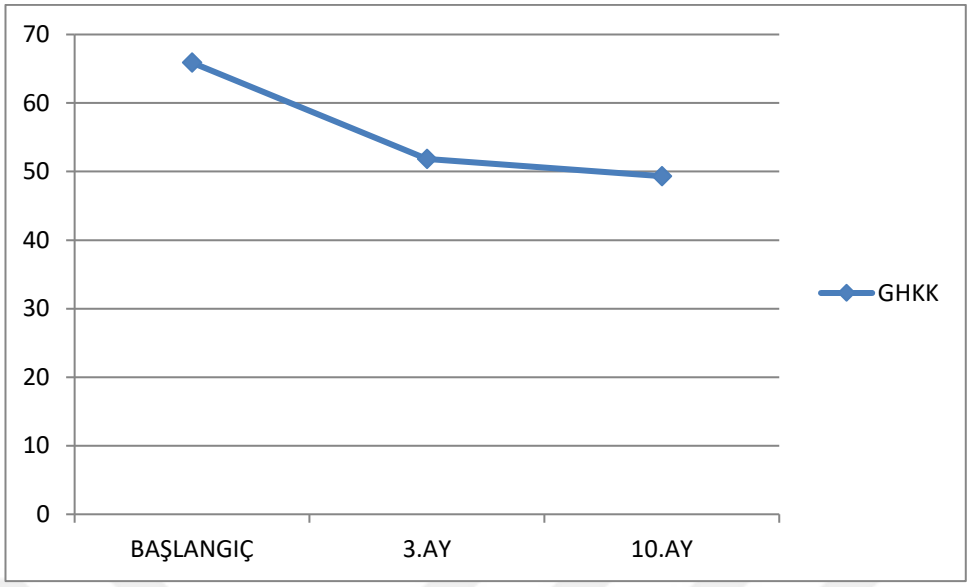
SRK:Santral retina kalınlığı.

Şekil 6.2 SRK' nın aylara göre değişimi (n=36).



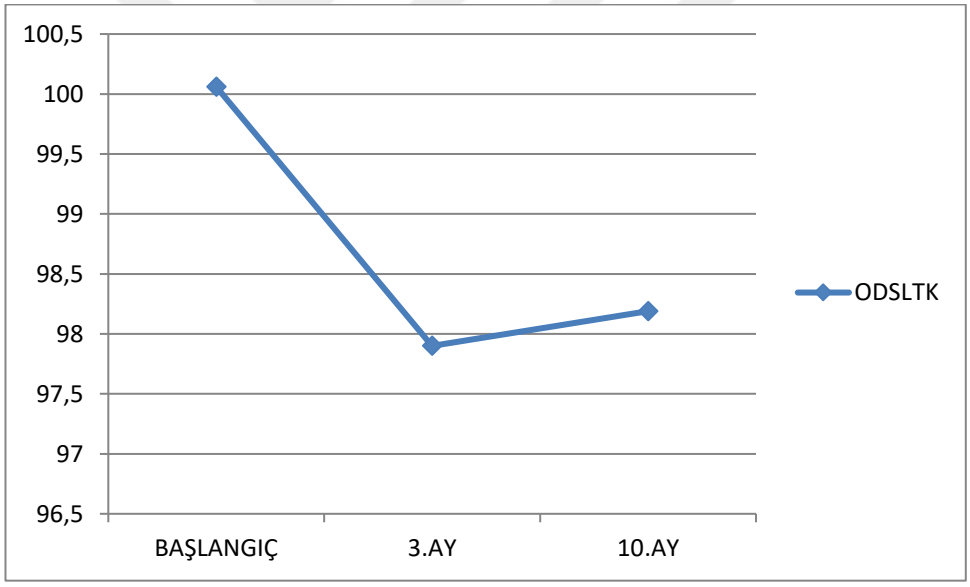
KK:Koroid kalınlığı.

Şekil 6.3 KK' nın başlangıç, 3.ay ve 10 aya göre değişimi (n=36).



GHKK:Ganglion hücre kompleks kalınlığı.

Şekil 6.4 GHKK' nın başlangıç, 3.ay ve 10.aya göre değişimi (n=36).



ODSLTK:Optik disk sinir lifi tabakası kalınlığı.

Şekil 6.5 ODSLTK' nın başlangıç, 3.ay ve 10.aya göre değişimi (n=36).

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda; başlangıç, 3.ay ve 10.ayda elde edilen SRK sonuçlarının hem ölçüldüğü hem de sonrasındaki aylarda (3. ya da 10.ay) EDGK sonuçları ile istatistiksel anlamlı olarak orta derecede negatif korele olduğu (Tablo 6.4), KK değerlerinin - Pearson korelasyon analizinde 3. ay KK' nın 10.ay SRK ile pozitif orta dereceli korelasyonu (r= 0,373, p= 0,025) dışında - EDGK, SRK ve GHKK gibi değişkenlerle istatistiksel anlamlı korelasyonunun olmadığı ancak

başlangıçtaki GHKK' nın başlangıç EDGK ile 3.aydaki GHKK' nın 10.aydaki EDGK ile istatistiksel anlamlı olarak orta derecede negatif korele olduğu (Tablo 6.5) ve başlangıç, 3.ay ve 10.ayda elde edilen GHKK sonuçlarının hem ölçüldüğü hem de sonrasındaki aylarda (3. ya da 10.ay) SRK sonuçları ile istatistiksel anlamlı olarak orta derecede pozitif korele olduğu izlenmiştir (Tablo 6.6). GHKK' yı oluşturan RSLT kalınlığı (RSLTK), GHT kalınlığı (GHTK) ve İPT kalınlığı (İPTK) nın her birinin -RSLTK' nın diğerlerine göre daha fazla olmak üzere- diğer değişkenlerle arasındaki korelasyonun GHKK ile benzer olduğu izlenirken İPTK' nın EDGK ile korele olmadığı görülmüştür (Tablo 6.7).

	Başlangıç EDGK n=43	**3.ay EDGK n=43**	**10.ay EDGK n=36**
Başlangıç SRK	r= -0,460* **p= 0,002**	r= -0,404* **p= 0,007**	r= -0,396* **p= 0,017**
3.ay SRK	r= -0,265* p= 0,085	r= -0,339* **p= 0,026**	r= -0,602* **p<0,001**
10.ay SRK	r= -0,292* p= 0,083	r= -0,287* p= 0,089	r= -0,441* **p= 0,007**

SRK:Santral retina kalınlığı, EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.
*Pearson korelasyon analizi.

Tablo 6.4 SRK ve EDGK korelasyon sonuçları.

	Başlangıç EDGK n=43	**3.ay EDGK n=43**	**10.ay EDGK n=36**
Başlangıç GHKK	r= -0,329* **p= 0,031**	r= -0,200* p= 0,198	r= -0,311* p= 0,065
3.ay GHKK	r= -0,91* p= 0,563	r= -0,066* p= 0,674	r= -0,497* **p= 0,002**
10.ay GHKK	r= -0,174* p= 0,310	r= -0,152* p= 0,377	r= -0,295* p= 0,080

GHKK:Ganglion hücre kompleks kalınlığı, EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.
*Pearson korelasyon analizi.

Tablo 6.5 GHKK ve EDGK korelasyon sonuçları.

	Başlangıç SRK n=43	**3.ay SRK n=43**	**10.ay SRK n=36**
Başlangıç GHKK	r= 0,523* **p<0,001**	r= 0,300* p= 0,51	r= 0,265* p= 0,119
3.ay GHKK	r= 0,345* **p= 0,024**	r= 0,458* **p= 0,002**	r= 0,315* p= 0,062
10.ay GHKK	r= 0,413* **p= 0,012**	r= 0,451* **p= 0,006**	r= 0,556* **p<0,001**

GHKK:Ganglion hücre kompleks kalınlığı, SRK:Santral retina kalınlığı.
*Pearson korelasyon analizi.

Tablo 6.6 GHKK ve SRK korelasyon sonuçları.

	Başlangıç SRK n=43	**3.ay SRK n=43**	**10.ay SRK n=36**	**Başlangıç EDGK n=43**	**3.ay EDGK n=43**	**10.ay EDGK n=36**
Başlangıç RSLTK	r= 0,614* **p<0,001**	r= 0,271* p= 0,079	r= 0,219* p= 0,200	r= -0,302* **p= 0,049**	r=-0,206* p= 0,185	r= -0,310* p= 0,066
3.ay RSLTK	r= 0,337* **p= 0,027**	r= 0,357* **p= 0,019**	r= 0,147* p= 0,392	r= -0,149* p= 0,341	r= -0,089* p= 0,571	r= -0,462* **p= 0,005**
10.ay RSLTK	r= 0,376* **p= 0,024**	r= 0,391* **p= 0,018**	r= 0,658* **p<0,001**	r= -0,436* **p= 0,008**	r= -0,284* p= 0,093	r= -0,468* **p=0,004**
Başlangıç GHTK	r= 0,444* **p= 0,003**	r= 0,252* p= 0,103	r= 0,198* p= 0,248	r= -0,285* p= 0,064	r= -0,196* p= 0,208	r= -0,255* p= 0,133
3.ay GHTK	r= 0,430* **p= 0,004**	r= 0,427* **p= 0,004**	r= 0,310* p= 0,066	r= -0,252* p= 0,103	r= -0,214* p= 0,168	r= -0,508* **p= 0,002**
10.ay GHTK	r= 0,418* **p= 0,011**	r= 0,404* **p= 0,015**	r= 0,389* **p=0,019**	r= -0,230* p= 0,177	r= -0,234* p= 0,169	r= -0,287* p=0,089
Başlangıç İPTK	r= 0,337* **p= 0,027**	r= 0,281* p= 0,068	r= 0,297* p= 0,079	r= -0,296* p=0,054	r= -0,131* p= 0,401	r= -0,270* p= 0,111
3.ay İPTK	r= 0,109* p= 0,485	r= 0,432* **p= 0,004**	r= 0,373* **p= 0,025**	r= -0,218* p= 0,161	r= -0,179* p= 0,250	r= -0,321* p= 0,057
10.ay İPTK	r= 0,238* p= 0,163	r= 0,357* **p= 0,032**	r= 0,424* **p=0,010**	r= -0,261* p= 0,124	r= -0,181* p= 0,292	r= -0,14* p=0,934

RSLTK:Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, GHTK:Ganglion hücre tabakası kalınlığı, İPTK:İç pleksiform tabaka kalınlığı, SRK:Santral retina kalınlığı, EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.
*Pearson korelasyon analizi.

Tablo 6.7 GHKK' yı oluşturan tabakaların SRK ve EDGK ile korelasyon sonuçları.

Spearman korelasyon analizinde OKT bulgularının diğer değişkenlerle korelasyonu incelendiğinde ise, İRK' nın özellikle başlangıç SRK (r= 0,467, p= 0,002) ve başlangıç KK (r= -0,326, p= 0,033) ile, PED' in de 3.ay EDGK (r= -0,320, p= 0,036) ile orta derecede ve istatistiksel anlamlı korelasyonu olduğu, SRS' nin ise herhangi bir değişkenle korelasyonu olmadığı görülmüştür.

Pearson korelasyon analiziyle ODSLTK' nın diğer değişkenlerle korelasyonu analiz edildiğinde ise 3.aydaki ODSLTK' nın hem başlangıç EDGK hem de 10.ay EDGK ile pozitif ve orta derecede istatistiksel anlamlı korelasyonu olduğu görülmüştür.

Hastalar FFA sonucundaki tanı sınıflamasına göre gruplandırılarak one - way ANOVA testi ile karşılaştırıldığında başlangıç (F= 0,395, p= 0,676), 3.ay (F= 0,791, p= 0,461) ve 10.ay (F= 0,962, p= 0,393) KK açısından klasik predominant, minimal klasik ve okült KNV grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Fundus floresein anjiyografi tanısına göre gruplandırılan hastalar Ki - kare testi ile İRK, PED ve SRS varlığı açısından karşılaştırıldığında SRS ve PED açısından anlamlı fark izlenmezken İRK varlığı açısından okült > minimal klasik > klasik predominant olacak şekilde istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir (x^2= 8,83, p= 0,012).

Üçüncü aydaki (akut dönem) SRK, GHKK ve ODSLTK' nın 10.ay (uzun dönem) görme ile korelasyonları görüldüğünden bu üç bağımsız değişkenin 10.ay görme (normal dağıldığı varsayılarak) üzerindeki prognostik rolünü değerlendirmek üzere yapılan lineer regresyon analizi (stepwise) sonucunda 3.ay GHKK' nın 10.ay görmeyi öngörme açısından en güçlü prognostik faktör olduğu (R^2= 0,20, β= -0,44, p= 0,008) görülürken (1.model); korelasyon yönü açısından değerlendirildiğinde en güçlü negatif korele prognostik faktörün 3.ay GHKK (R^2= 0,326, β= -0,49, p= 0,002) ve en güçlü pozitif korele prognostik faktörün ise 3.ay ODSLTK (R^2= 0,326, β= 0,35, p= 0,022) olduğu izlenmiştir (2.model).

6.3. Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Grupların Değerlendirme Sonuçları

Üçüncü aydaki tedavi yanıtlarına göre FClı / FCsız ve AClı / ACsız olarak oluşturulan hasta gruplarının arasında yaş, cinsiyet, tonometri ve aksiyel uzunluk açısından fark izlenmemiştir (Tablo 6.8).

	Yaş*	Cinsiyet**	Tonometri*	Aksiyel Uzunluk*
FClı/FCsız	F= 1,421 p= 0,547	x^2= 2,65 p= 0,103	F= 2,893 p= 0,924	F= 0,917 p= 0,534
AClı/ACsız	F= 0,166 p= 0,732	x^2= 0,11 p= 0,738	F= 0,001 p= 0,419	F= 1,541 p= 0,455

FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız.
*Bağımsız gruplar t testi.
**Ki-kare testi.

Tablo 6.8 Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Fonksiyonel cevaplı grupta cevapsız gruba göre 3.aydaki EDGK daha iyi, başlangıç SRK daha fazla, GHKK başlangıç ve 3.ayda daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Ancak başlangıç EDGK, tedaviye fonksiyonel ya da anatomik olarak cevaplı grupların hepsinde cevapsız gruplara göre klinik olarak daha düşük iken 10. ayda EDGK' nın daha yüksek olduğu görülmüştür. AClı grupta ise ACsız gruba göre başlangıç SRK ve GHKK daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. (Tablo 6.9 - 11). On aylık takipler boyunca FClı ve FCsız gruplardaki EDGK değişimi Şekil 6.6' da, AClı ve ACsız gruplardaki SRK değişimi ise Şekil 6.7' deki gibi seyretmiştir. Mann – Whitney U testi ile yapılan gruplar arası karşılaştırma analizinde; toplam takip süresi FClı grupta 11,9 ± 2,7 ay iken FCsız grupta 9,3 ± 4 (p= 0,037) ay; 10. aydaki enjeksiyon sayısı FClı grupta 5,9 ± 1,7 iken FCsız grupta 4,9 ± 1,4 (p= 0,073) olup AClı gruplarda toplam takip süresi 11,1 ± 3,6 ay iken ACsız grupta 9,8 ± 3,7 ay (p= 0,195); 10. aydaki enjeksiyon sayısı AClı grupta 5,9 ± 1,6 iken ACsız grupta 4,8 ± 1,5 (p= 0,063) olarak bulunmuştur.

	Başlangıç EDGK n=43	3.ay EDGK n=43	10.ay EDGK n=36
FClı	45,2 ± 26,7	59,2 ± 22,7	54,7 ± 25
FCsız	63,2 ± 13,6	55,4 ± 18,6	53,8 ± 25,8
	p= 0,350*	**p= 0,043***	p= 0,836*
AClı	45,0 ± 26,4	51,2 ± 26,1	54,8 ± 22,8
ACsız	59,22 ± 18,4	57,9 ± 17,5	53,6 ± 28,7
	p= 0,059*	p= 0,587*	p= 0,987*

FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.
*Mann-Whitney U testi.

Tablo 6.9 Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay EDGK karşılaştırılması.

	Başlangıç SRK n=43	3.ay SRK n=43	10.ay SRK n=36
FClı	420,8 ± 116	292 ± 68,7	330,5 ± 155,6
FCsız	328,4 ± 27,8	288,1 ± 98,3	290,4± 111,1
	p= 0,009*	p= 0,473*	p= 0,281*
AClı	426,3 ± 115,8	276,8 ± 64,3	300,1 ± 102,7
ACsız	298,8 ± 73,2	299,1 ± 98	327,7 ± 175,3
	F= 6,155, p<0,001**	p= 0,468*	p= 0,847*

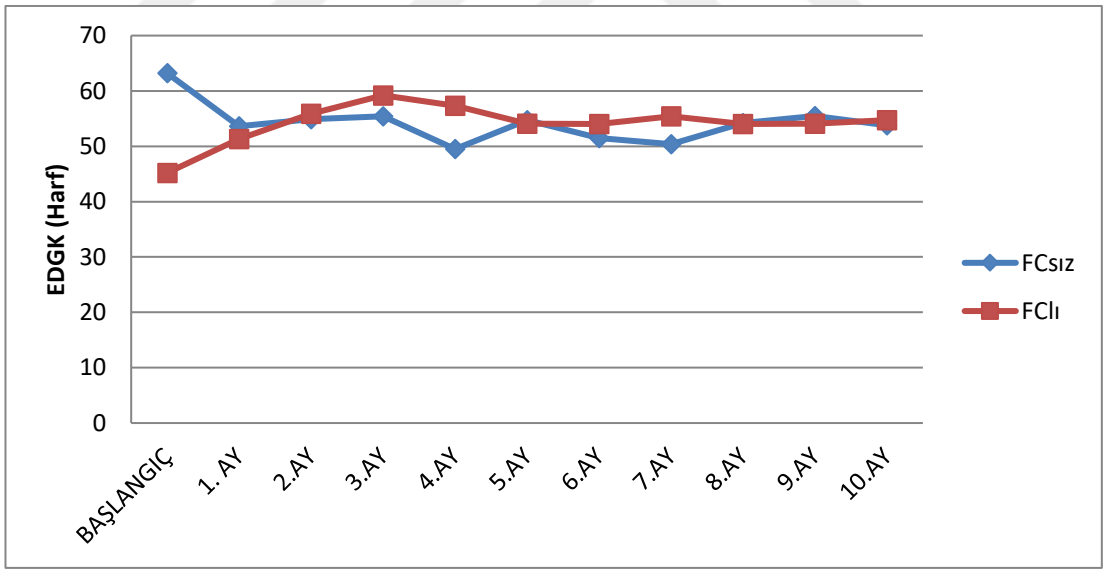
FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, SRK:Santral retina kalınlığı.
*Mann-Whitney U testi.

Tablo 6.10 Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay SRK karşılaştırılması.

	Başlangıç GHKK n=43	3.ay GHKK n=43	10.ay GHKK n=36
FClı	75,3 ± 26,1	53,3 ± 11,5	52,3 ± 15,3
FCsız	55,3 ± 16,4	50,1 ± 18,3	46 ± 13,9
	p= 0,007*	**p= 0,047***	F= 0,10, p= 0,206**
AClı	74,2 ± 24,2	51,2 ± 12,9	51,9 ± 15,8
ACsız	52,6 ± 14,6	47,9 ± 18,3	45,6 ± 12,8
	p= 0,002*	p= 0,247*	F= 0,62, p= 0,215**

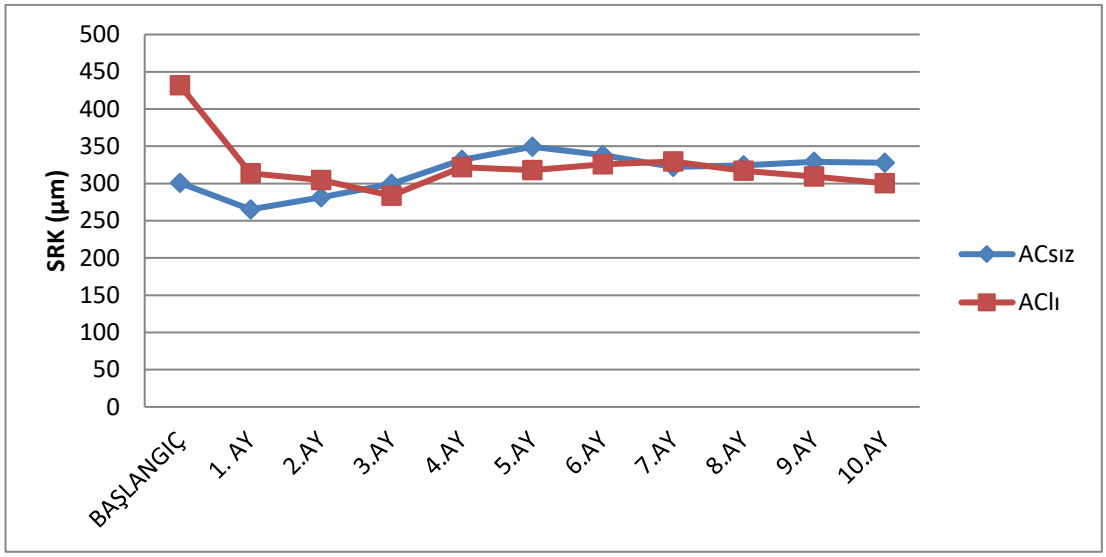
FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, GHKK:Ganglion hücre kompleks kalınlığı.
*Mann-Whitney U testi.
**Bağımsız gruplar t testi.

Tablo 6.11 Grupların başlangıç, 3.ay ve 10. ay GHKK karşılaştırılması.



FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, EDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği.

Şekil 6.6 FClı ve FCsız gruplarda aylara göre EDGK değişimi (n=36).



AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, SRK:Santral retina kalınlığı.

Şekil 6.7 AClı ve ACsız gruplarda aylara göre SRK değişimi (n=36).

Grupların başlangıç, 3.ay ve 10.ay KK karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 6.12). Ancak tedaviye fonksiyonel ya da anatomik olarak cevaplı grupların hepsinde cevapsız gruplara göre klinik olarak daha ince KK izlenmiştir.

	Başlangıç KK n=43		**3.ay KK n=43**		**10.ay KK n=36**	
FClı/FCsız	143,1 ± 82	160,7 ± 92,1	133,4 ± 104,4	142,4 ± 84,4	134,2 ± 91,0	151,3 ± 90,4
	F= 0,278, p= 0,515*		p= 0,495**		p= 0,419**	
AClı/ACsız	137,61 ± 71,7	173,3 ± 103,1	153,57 ± 63,7	200,4 ± 110,8	135,16 ± 79,8	152,3 ± 104,4
	F= 4,033, p= 0,188*		p= 0,268**		F= 1,239, p= 0,580*	

FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, KK:Koroid kalınlığı.
*Bağımsız gruplar t testi.
**Mann-Whitney U testi.

Tablo 6.12 Grupların başlangıç, 3.ay ve 10.ay KK' larının karşılaştırılması.

Gruplar başlangıç, 3.ay ve 10.aydaki ODSLTK' ları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak klinik değerlendirmede 3.aya kadar FClı grupta ODSLTK daha fazla iken 10.ayda FCsız grupta daha fazla, ACsız grupta ise başlangıç, 3.ay ve 10.ayın hepsinde ODSLTK AClı gruba göre daha fazla izlenmiştir (Tablo 6.13).

	Başlangıç ODSLTK n=43		**3.ay ODSLTK n=43**		**10.ay ODSLTK n=36**	
FClı/FCsız	97,38 ± 14,1	96,9 ± 16,4	95,1 ± 13,4	95,1 ± 15,4	96,7 ± 12,4	99,7 ± 12,4
	F= 0,774, p= 0,935*		F= 0,236, p= 0,989*		F= 0,107, p= 0,470*	
AClı/ACsız	96,3 ± 14,8	98,3 ± 16,2	92,7 ± 13,8	98,4 ± 14,8	97,2 ± 10,7	99,5 ± 14,6
	p= 0,721**		p= 0,172**		F= 0,045, p= 0,581*	

FClı:Fonksiyonel cevaplı, FCsız:Fonksiyonel cevapsız, AClı:Anatomik cevaplı, ACsız:Anatomik cevapsız, ODSLTK:Optik disk sinir lifi tabakası kalınlığı.
* Bağımsız gruplar t testi.
**Mann-Whitney U testi.

Tablo 6.13 Grupların başlangıç, 3.ay ve 10.ay ODSLTK' larının karşılaştırılması.

Grupların İRK varlığı açısından Ki - kare testi ile değerlendirilmesi yapıldığında FClı / FCsız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (x^2= 1,16, p= 0,280), AClı grupta ACsız gruba göre istatistiksel anlamlı olarak İRK' nın daha fazla görüldüğü izlenmiştir (x^2= 3,93, p= 0,047).

İstatistiksel anlamlı sonuçlar ve değişkenler arasındaki ilişki analiz edilerek, başlangıç görme, başlangıç SRK, başlangıç KK, başlangıç ODSLTK, başlangıç GHKK ve başlangıç OKT bulguları (İRK - SRS - PED) birlikte "Binary Forward Stepwise: Likelihood Ratio" regresyon analiziyle değerlendirilmiş ve fonksiyonel cevapta en önemli prognostik faktörün başlangıç GHKK olduğu görülmüştür (Predicted: % 65,1, β= 0,052, p= 0,011). Aynı şekilde başlangıç görme, başlangıç SRK, başlangıç KK, başlangıç GHKK ve başlangıç OKT bulguları (İRK - SRS - PED) nın birlikte değerlendirilmesiyle anatomik cevapta en önemli prognostik

faktörün başlangıç SRK olduğu sonucuna varılmıştır (Predicted: % 72,1, β= 0,016, p= 0,004).

7. TARTIŞMA

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, yaşlanmaya bağlı olarak gözde meydana gelen normal biyolojik değişikliklerin patolojik bir yapı kazanması olup yetişkin yaş grubunda geri dönüşümsüz görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yaşam süresi uzun olan gelişmiş toplumlardaki körlük sebepleri arasında YBMD birinci sıradayken tüm dünya genelinde üçüncü sıradadır. Özellikle gelişmiş toplumlar başta olmak üzere tüm dünyada yaşam süresi her geçen gün uzadığı için yakın gelecekte YBMD' nin epidemik bir hastalık özelliği kazanacağı ve bu durumun da giderek artan bir sosyal sorun haline geleceği düşünülmektedir. YBMD orta evrede dahi yaşam kalitesini % 40 oranında azaltabilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur (62).

Özellikle 2000' li yılların başlarında YBMD' nin hem tanı hem de tedavisinde yaşanan gelişmeler dönüm noktası olmuştur. Bu dönemde geliştirilen SD - OKT teknolojisi ve anti - VEBF ajanlar, günümüze kadar çok defa şekil değiştirmiş ve çok daha teknolojik tanı yöntemleri ve daha etkili tedaviler zamanla ortaya çıkmıştır. Daha gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde retina tabakaları (SD - OKT) ve koroid (EDI - OKT) çok daha detaylı ve yüksek çözünürlükte incelenme imkanı bulunmuş, tedavide kullanılan ajanların molekül özellikleri değiştirilerek de daha uzun süreli ve daha etkili tedaviler geliştirilmiştir. Retina tabakaları ve koroidin yüksek çözünürlükte incelenmesi sonucu bu anatomik yapıların YBMD patogenezindeki rolü ve prognostik önemi ile yeni geliştirilen terapötik ajanların bu yapılar üzerindeki etkisini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuda özellikle ilk anti - VEBF ajanlardan olan ranibizumab ve bevasizumabın kullanıldığı, koroid ya da RSLT gibi görme artışı ya da SRK' da azalmayı içeren fonksiyonel ve anatomik tedavi yanıtını etkileyebilecek tabakaların ağırlıklı olarak incelendiği birçok çalışma tamamlanmıştır. Bu çalışma ise üzerinde daha az klinik çalışma yapılmış GHKK ve ruhsatlı klinik kullanıma en son giren anti - VEBF ajan olan aflibersept molekülünün GHT ve koroid gibi diğer tabakaların üzerindeki etkisi ile bu tabakaların aflibersept tedavisine olan yanıtı nasıl etkilediğini aydınlatmaya yönelik olarak planlanmıştır. Yaş tip ya da KNV mevcut YBMD hastaları belirtilen dahil edilme kriterlerine

uygun olması halinde çalışmaya dahil edilmiş ve her ay düzenli olarak vizite çağırılmıştır. Tedavi rejimi olarak da PRN rejimi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı ve hastaların sosyoekonomik şartları ile komorbiditeleri düşünüldüğünde hastaların vizitlere devamlılığı ciddiyetle takip edilmiştir. Buna rağmen çalışmadan çıkarılan 3 hasta hariç olmak üzere 16 aylık takip süresi boyunca toplamda 38 hastanın 43 gözünden 10 aylık takibi tamamlayabilen 33 hastanın 36 (% 13,1 kayıp) gözü olmuştur. Toplam takip süresi boyunca devamsızlık yapan hastaların 5' i 10.aydan önce 3' ü ise 10.aydan sonra takibi bırakmıştır. Hastaların devamsızlık nedenleri arasında sırasıyla komorbiditeler (% 37,5), ulaşım problemleri (% 25), sosyoekonomik şartlar (% 12,5) , kazalar (%12,5) ve ölüm (% 12,5) öne çıkmaktadır. Hastaların ortalama takip süresi ise 10,5 ± 3,6 ay' dır. YBMD prevalansının 66 - 74 yaşlarında % 10 iken, 75 - 85 yaşlarında % 30' lara yükseldiği (21, 22, 100, 101) ve yaşın en önemli risk faktörü (10, 12, 15, 20, 23, 24, 63, 64, 100-109) olduğu sonucuyla uyumlu olarak çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşının 75,6 ± 7,6 ve YBMD açısından en riskli yaş aralığında olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda kadın hastaların [23 (% 60,5)] erkeklere [15 (% 39,5)] göre ağırlıkta olması bu konuda yapılmış ve kadın cinsiyetin YBMD açısından risk faktörü olduğuna dair çalışmalarla (2, 23, 63, 102, 105, 110) uyumlu iken lens durumu açısından psödofakik hastaların [18 (% 41,9)] fakik hastalara [25 (% 58,1)] göre azınlıkta olması ise geçirilmiş katarakt cerrahisinin risk faktörü olduğunu belirten çalışmalardan (3, 100) ayrılmaktadır. Hastalar başlangıç OKT bulguları açısından değerlendirildiğinde SRS [36 (% 83,7)]' nin en fazla görülen bulgu olduğu, FFA' da rastlanılan KNV tipi açısından ise klasik predominant [19 (% 44,2)] ve okült [13 (% 30,2)] tipin CLEAR - IT (111) çalışmasına benzer şekilde fazla olduğu görülmüştür. OKT bulguları ve FFA' daki KNV tipinin görülme oranlarının yapılan çalışmalarda birbirlerine göre farklılık gösterdiği görülmektedir (96, 111-124).

Genel değerlendirme sonuçları analiz edildiğinde ortalama tonometri (15,6 ± 3,4 mmHg) ve aksiyal uzunluk (23,21 ± 0,80 mm) değerleri normal aralıkta izlenmiştir. Bununla birlikte 3. aydaki anatomik ve fonksiyonel cevaba göre oluşturulan hasta gruplarının arasında da yaş, cinsiyet, tonometri ve aksiyel uzunluk açısından fark izlenmemiştir. Çalışmanın birincil sonuç değişkenlerinden biri olan

koroidin başlangıç, 3.ay ve 10.aydaki kalınlık ortalamalarının hepsinin literatürdeki birçok çalışmayla (18, 99, 125, 126) uyumlu olarak yaş ile negatif korelasyonu olduğu ancak yaşa göre düzeltme uygulanan KK sonuçlarının cinsiyet ve aksiyel uzunlukla korele olmadığı görülmüştür. İlerleyen yaş ile birlikte koroid kalınlığında incelme meydana geldiği yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla ortaya konulmuştur (127, 128). EDI - OKT ile yapılan ölçümlerde her dekad için koroid kalınlığında bir çalışmaya göre yılda 1,56 μm ya da 10 yılda 0,54 mm^3 azalma olduğu başka bir çalışmaya göre ise her on yılda yaklaşık 16 μm' lik bir incelme olduğu bildirilmiştir (99, 128). SD - OKT' nin kullanıldığı, sağlıklı bireylerle yapılan bir başka çalışmada ise total retina kalınlığının yılda yaklaşık 0,5 - 0,7 μm azaldığı gösterilmiştir (129). Cinsiyetin de retina ve KK üzerine etkisi değerlendirilmiş olup sağlıklı bireylerde retina kalınlığının kadınlarda erkeklere göre daha ince olduğu rapor edilmiştir (129, 130). Fakat KK açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (129, 131). Aksiyel uzunluğun retina ve KK üzerine etkileri de araştırılmıştır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda aksiyel uzunluk ile total retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadığını bildiren çalışmalar vardır (132, 133). Buna karşılık bazı çalışmalarda ise bu iki değer arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (134, 135). Aksiyel uzunluk ile GHTK arasında da negatif yönlü ilişki olduğu ve aksiyel uzunluktaki her 1 mm' lik artışın GHTK' da yaklaşık 1,62 μm' lik bir azalma ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (135). Daha kısa aksiyel uzunluğun ise daha kalın subfoveal koroid ile birlikte olduğu yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (136-138). GİB yüksekliğinin RSLT ve GHT' de hasara ve dolayısıyla bu tabakalarda incelmeye neden olduğu bilinmektedir (139, 140). Çalışma kapsamına aldığımız hastaların hiçbirinde optik diskte glokomatöz değişiklik izlenmemiştir. Bu şekilde GİB yüksekliğine bağlı retinal hücre hasarı izlenebilecek hastaların çalışmaya dahil olmasının önüne geçilmiştir.

On aylık takip süresince ortalama uygulanan enjeksiyon sayısı 5,4 ± 1,6 ve başlangıca göre harf kazanımı 3.ayda +3,6 harf, 5.ayda +0,7 harf ve 10.ayda +0,6 harf olarak kaydedilmiştir. Ortalama harf kazanımları, enjeksiyon ve vizit sayıları çalışmanın randomize kontrollü çalışma (RKÇ) veya gözlemsel / gerçek yaşam verileri olup olmaması, kullanılan anti - VEBF ajan, hasta popülasyonunun sayısı, klinik ile demografik özellikleri ve çalışmanın uygulandığı ülke ya da ırk

özelliklerine göre belirgin olarak değişebilmektedir. Holz ve ark. tarafından yapılan uluslararası, gerçek yaşam verilerine ulaşılan ve anti - VEBF olarak ranibizumab kullanılan AURA çalışmasında RKÇ' lere (111, 121, 123) göre daha düşük izlenen vizit sayıları ve harf kazanımlarının çalışmamızla (Tablo ve Şekil 6.1) benzer olduğu, enjeksiyon sayılarının ise diğer değişkenlere göre çalışmalar arasında birbirine daha yakın olduğu görülmüştür (124). Yine aynı çalışmaya göre çalışmamızla benzer olarak harf kazanımlarının ilk 3 ayda belirgin artarken sonrasında azalmaya başladığı ve ilk kazanımların korunamadığı izlenmiştir. Aflibersept ve ranibizumabın karşılaştırıldığı ve gerçek yaşam verilerine ulaşılan iki gözlemsel çalışmada enjeksiyon sayıları RKÇ' ler ile benzerken harf kazanımları ve vizit sayıları daha düşük izlenmiştir (122, 141). Genel olarak bakıldığında çalışmamız ve diğer gözlemsel çalışmalarda RKÇ' lere göre ilerleyen takiplerde baştaki harf kazanımlarının korunamadığı, vizit sayılarının daha az, çalışmayı tamamlayamayan hasta oranlarının daha fazla olduğu bununla birlikte gerçek yaşamı daha iyi yansıttığı ve dış geçerliliğe sahip olduğu ancak RKÇ' lerin de daha düzenli yapısı ve takip sistemi, katı protokolleri ile benzer başlangıç hasta özellikleri nedeniyle güçlü deneysel ve iç geçerliliğe sahip olduğu, harf kazanımlarının artmış enjeksiyon sayısıyla korele olduğu görülmektedir (122).

Hastaların başlangıç SRK' sının 373 ± 117,8 µm olması yönüyle çalışmaya dahil edilme kriterleri içerisinde >300 µm retina kalınlığını kriter kabul eden PrONTO çalışması ve VİEW çalışmalarına benzer şekilde 300 µm' nin üzerinde artmış retina kalınlığı izlenmiştir (97, 121). İlk 3 ayda -86,9 µm olan retina incelmesi 10. ayda -61,4 µm' ye gerilemiştir. YBMD hastalarında anti - VEBF' lerin etkinliğini araştıran ve ilk 3 ay yükleme dozu sonrası PRN rejimi uygulanan RKÇ ve gözlemsel çalışmalarda özellikle ilk 3 ayda EDGK kazanımı ve retina incelmesinin maksimuma ulaştığı daha sonraki aylarda ise bu kazanımlarda tedrici olarak bir azalmanın olduğu ve EDGK artışı ile retina incelmesinin korele izlendiği, retinada incelme ve FFA' daki sızıntının kaybolmasıyla EDGK artışı arasında korelasyon izlenmeyen hastalarda ise RPE yırtığı, YBMD progresyonu ya da fibrozis (97) görüldüğü belirtilmektedir. Anti - VEBF ajanlardan özellikle ranibizumabın 2006 yılında YBMD' de ruhsat alması ve bevasizumabın da "off - label" kullanımı ile birçok RKÇ ve gözlemsel çalışma yapılmıştır. MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile aylık

uygulanan ranibizumabın sırasıyla şem ve FDT gruplarına göre üstünlüğü gösterilmiş sonrasında ise hem hastalar hem hekimler üzerindeki tedavi ve takip yükünün azaltılabilmesine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Bu amaçla da CATT ve IVAN çalışmalarıyla hem daha düşük maliyetli bevasizumab ile ranibizumab hem de bunların aylık ve PRN dozlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonrasında ise PIER, PrONTO, EXCITE, HARBOR, LUCAS gibi birçok çalışmayla aylık, üç aylık, PRN ve tedavi et / uzat tedavi protokolleri değerlendirilmiş ve PrONTO çalışması hariç aylık ranibizumabın fonksiyonel ve anatomik sonuçlar açısından üstün olduğu bununla birlikte bevasizumabın ranibizumabtan, tedavi et / uzat ile PRN rejimlerin ise aylık rejimden tedavi cevabı açısından aşağı kalmadığı ve bevasizumabın yan etki oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (75, 76, 97, 116, 142-149). Afliberseptin 2011 yılında ruhsat almasıyla da etkinlik ve ranibizumabla karşılaştırma çalışmaları ağırlık kazanmış ve özellikle VIEW - 1 ve VIEW - 2 çalışmalarıyla 3 aylık yükleme dozu sonrası 2 aylık aralıklarla yapılan 2 mg afliberseptin, daha az enjeksiyon sayısıyla, fonksiyonel ve anatomik tedavi etkinliği açısından aylık ranibizumaba benzer etki ve yan etki profili gösterdiği ortaya konmuştur. Böylece daha az enjeksiyon sayısı ve takip süresi ile daha uzun süre kuru retina sağlanması ve görmenin arttırılarak korunması bununla birlikte hasta ve hekim üzerindeki tedavi ve takip yükünün azaltılması hedeflerini gerçekleştirmek üzere afliberseptin etkinliği gösterilmiştir. Çalışmamızda da genel olarak, üç yükleme dozu sonrası PRN aflibersept tedavisiyle SRK açısından istenilen hedeflere ulaşılmış ve başlangıç SRK' ya göre 3. ve 10. ayda anlamlı retina incelmesi izlenmiştir. Bunu sağlarken de PRN rejimle 7 ay içerisinde ortalama 2,4 enjeksiyon sayısıyla re - enjeksiyon aralığı iki ayın üzerine çıkarılabilmiştir.

Hastaların KK ile birlikte GHKK ve ODSLTK' larında SRK ile benzer şekilde başlangıca göre 3.ayda ve 10.ayda anlamlı olarak azalma izlenmiştir. KK' da 3. ayda başlangıca göre % 9,3, 10. ayda başlangıca göre % 6,9' luk bir azalma izlenmiştir. Özellikle 2011 yılından sonra EDI - OKT teknolojisi ile birlikte anti - VEBF ajanların da öne çıkması ile birlikte anti - VEBF' lerin KK üzerine olan etkisi ve KK' nın anatomik ve fonksiyonel tedavi cevabı üzerindeki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Öncelikle ranibizumab ve bevasizumabın sonrasında ise afliberseptin KK' ya olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmalara genel

olarak bakıldığında, çalışmanın SD - OKT ya da EDI - OKT ile yapılması, hasta sayısı ve özellikle koroid ölçümlerinin alınmasında kullanılan metodlara göre farklı sonuçlara ulaşılabildiği görülmüştür. Bazı çalışmalar koroidin anti - VEBF tedavisi sonrası belirgin azaldığına yönelik anlamlı ilişki saptayamamışken (150, 151) diyabetik maküler ödem, SSKR, PKV ve YBMD hastalarını içeren diğer birçok çalışmayla bevasizumab, ranibizumab ve daha fazla olmak üzere aflibersеptin KK' da istatistiksel olarak anlamlı incelme meydana getirdiği gösterilmiştir (18, 95, 119, 152-157). Koroid, çok zengin damarlanmasıyla dış 1 / 3' lük retinanın özellikle de RPE ve fotoreseptör tabaka gibi görme üzerinde ana role sahip yapıların beslenmesinden ve atıkların uzaklaştırılmasından sorumlu bir anatomik yapı olarak önem teşkil etmektedir. Dinamik yapısıyla kişiden kişiye, diürnal ritme, göz içi basıncı ve vücut tansiyonundaki değişmeler gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak kalınlığı değişiklik göstermektedir. Nitrik oksit (NO), endotelin gibi vazoaktif faktörler ve otonomik innervasyonla regüle olmaktadır. En çok metabolik aktivitenin izlendiği subfoveal alanda en kalın olarak görülmektedir. Koroidin YBMD patogenezinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalara göre koroidal perfüzyon bozukluğuyla birlikte meydana gelen RPE hipoksi ve iskemisi sonucunda VEBF salgılanmakta ve bu da KNV' ye sebep olmaktadır. Yaşla ve hastalık progresyonuyla da mevcut iskemi ve hipoksi daha da artmakta bu da hastalığın daha da ilerlemesine neden olmaktadır. Koroiddeki incelme özellikle koryokapillaris kaybı ve NO gibi vazoaktif faktörlerdeki azalmayla birlikte olan vazokonstrüksiyon ve lümen daralması ile ilişkilendirilmiştir (125). YBMD hastalarında normal kontrollere göre, yaş tip YBMD hastalarında kuru tipe göre, diyabetik retinopatili hastalarda normal kontrollere göre, anti - VEBF uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre, anti - VEBF tedaviye cevap vermeyenlerde cevap verenlere göre daha ince, PKV ve SSKR hastalarında ise daha kalın koroid izlendiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (18, 95, 99, 119, 125, 126, 153, 155, 158). Birçok çalışmaya konu olsa da halen anti - VEBF uygulanan YBMD' li hastalarda koroidin neden inceldiği ya da bu incelmenin fonksiyonel ya da anatomik cevapla korelasyonunun mevcudiyeti bununla birlikte yukarıda belirtilen patolojilerdeki koroidin daha ince ya da daha kalın olması tam olarak aydınlatılamamıştır. Koizumi ve ark. nın yaptığı çalışmada ise aflibersеptin ranibizumabdan farklı olarak tüm

retinada incelme yaptığı ve bu incelmenin FDT' ye göre daha az ranibizumaba göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (156). Bu yüzden çeşitli çalışmalarda incelme gösterilememesi, yetersiz hasta sayısı, tek noktadan ölçüm ya da EDI - OKT yerine standart SD - OKT çekimi yapılmış olması gibi kısıtlamaların varlığını neden olarak düşündürmektedir.

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar VEBF' nin merkezi sinir sisteminde nöroprotektif rolünün olduğunu göstermiştir. VEBF' nin gelişmekte olan arka beyinde fasiyal bronkomotor nöronların doğru şekilde göçmesini sağladığı, nöronal kök hücrelerin uygun in vitro ortamlarda ve serebral iskemi sonrası in vivo proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca azalmış VEBF düzeylerinin poliglutamin / glutamat aracılı motor nöron dejenerasyonu ile ilişkili olduğu ve benzer nöroprotektif etkinin in vivo retinal ganglion hücreleri (RGH) üzerinde de mevcut olduğu gösterilmiştir (159, 160). Anti - VEBF' lerin RGH üzerindeki in vitro etkisi ile ilgili yapılan rat çalışmaları (159, 161-163) çelişmekle birlikte bevasizumab / ranibizumab / aflibersept ile yapılan klinik çalışmalar kullanılan anti - VEBF' lerin GHKK ya da GHTK üzerinde azaltıcı rolü olduğunu göstermektedir (160, 164, 165). Son yıllarda yapılan çalışmalarda VEBF - A aracılı VEBFR - 2 stimülasyonunun fosfoinozitid - 3 kinaz / Akt sinyali aracılı (163) kaspaz - 3 enzim aktivasyonunu inhibe ederek RGH' nin sağkalımını arttırdığı ve bevasizumabın in vitro oksidatif strese maruz kalan diyabetik rat modelinde VEBF' nin RGH üzerindeki nöroprotektif etkisini bloke ettiği gösterilmiştir (165). Bununla birlikte hem kuru tip hem yaş tip YBMD' nin doğal sonucu olarak meydana gelen RPE ve fotoreseptör hasarı ve nörodejenerasyon sonucunda yaş tipte daha belirgin ve anlamlı olarak RGH kaybı olduğu gösterilmiştir (165, 166). Hastalığın doğal seyri ile birlikte tekrarlayan anti - VEBF enjeksiyonlarının meydana getirdiği GİB piklerinin de uzun dönemde GHTK ve ODSLTK üzerinde negatif etkisi olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (117, 165). Ancak genel olarak literatüre bakıldığında gerek kısa dönemde gerekse uzun dönemde tekrarlayan anti - VEBF enjeksiyonlarının özellikle ODSLTK üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı yönünde çalışmalar çoğunluktadır (165, 167-169). Yapılan çalışmalar genel olarak analiz edilerek çalışmamızdaki grafiksel ve istatistiksel sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, ODSLTK' nın hem kısa hem uzun dönemde anti - VEBF enjeksiyonlarından etkilenmediği, GHTK ya da GHKK'

nın ise hem kısa hem uzun dönemde etkilendiği ancak kısa dönemdeki azalmanın - tüm retina tabakalarında ödem olduğu varsayılarak- büyük oranda anti - VEBF' nin direkt ödem azaltıcı ya da vazokonstrüktif etkisinden, uzun dönemde ise YBMD' nin ve yaşlanmanın doğal seyri, anti - VEBF' nin ödem azaltıcı ve anti - nöroprotektif etkisi ile GİB piklerinin kombinasyonu kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız sonucunda özellikle anti - VEBF' nin etkisinin maksimum görüldüğü ilk 3 ayda bu etkiyle korele olarak ODSLTK ve GHKK' da azalma olması, bu azalmanın SRK' daki azalma ile de korele olması, 3.aydan sonra bu etkinin azalması ile birlikte ODSLTK' daki azalmanın da ortadan kalkması ancak GHKK' daki klinik azalmanın devam etmesi ve nöronal tabakalardaki akut dönemdeki incelmenin direkt anti - VEBF etkisi kaynaklı (160) olarak SRK' daki azalma ve enjeksiyon sayısı ile korele (170) olduğunu gösteren çalışmalar bu düşünceyi desteklemektedir. Bununla birlikte özellikle 3. ayda elde edilen ODSLTK' nın hem başlangıç hem de 10.ay EDGK ile pozitif ve orta derecede istatistiksel anlamlı korelasyonunun olması, ilk 3 ayda mevcut ODSLT ödeminin, başlangıç ODSLTK ile diğer aylardaki EDGK arasında olması beklenen bir korelasyonu maskeleyebileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak çalışmamız sonucu elde edilen başlangıç, 3.ay ve 10.ay SRK değerlerinin hem ölçüldüğü hem de sonraki aylardaki EDGK değerleri ile orta derecede ve istatistiksel anlamlı olarak negatif korele olduğu gözlenmiştir. Bu da başlangıçtaki retina kalınlığının sonraki aylardaki görme sonuçlarını tahmin etme gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. KK' nın ise diğer değişkenlerle anlamlı derecede korelasyonunun izlenmemesi ve yapılan bazı çalışmalarla (125, 150, 151, 171-173) KK' nın fonksiyonel ve anatomik değişkenler, tedavi cevabı ya da koroidal dolaşımla ilişkisinin bulunamamasında; koroidin dinamik yapısı, çevresel ve bireysel değişkenlerden etkilenmesi, ölçüm metodlarında standardizasyonun olmaması, EDI - OKT özelliği mevcut olmayan cihazlarla sağlıklı değerlendirme yapılamaması, manuel metodla ölçülmesi, hasta sayısından etkilenmesi, üç boyutlu olarak değerlendirilememesi gibi birçok faktörün rol oynayabileceği akla gelmektedir.

Ganglion hücre kompleks kalınlığı sonuçlarının diğer değişkenlerle korelasyonu değerlendirildiğinde ise GHKK' nın SRK ile pozitif, EDGK ile negatif

ve orta dereceli istatistiksel anlamlı korelasyonu görülmektedir. Bu korelasyon GHKK' nın görsel ve anatomik sonuçların tahmin edilmesinde önemli olabileceğini düşündürmekle birlikte detaylı taramamıza göre literatürde bu ilişkiyi gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi GHKK' nın SRK ile pozitif korelasyonu ya da GHKK' daki azalmanın SRK' daki azalma ile koordine şekilde olması yaş tip YBMD etyopatogenezinde rol oynayan VEBF yükü sonucu meydana gelen ve iç retinaya kadar uzanan hatta ODSLT' de dahil olmak üzere panretinal yayılan bir ödemin ve / veya inflamasyonun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca GHKK' yı meydana getiren tüm katmanların (RSLTK - GHTK - İPTK) aynı şekilde -RSLTK daha fazla olmak üzere- hem SRK hem de EDGK ile korele olduğu ancak İNT ve ganglion hücrelerinin uzantılarının ve mikrogliaların oluşturduğu İPTK' nın EDGK ile korele olmadığı görülmüştür. İPTK' nın diğer tabakalara göre değişkenlerle daha az korelasyon göstermesinin, daha az hücresel bileşen içeriği ve mikrogliaların oluşturduğu difüzyon bariyeri (174) nedeniyle daha az ödeme maruz kalması dolayısıyla da ödem azalması - görme artışı korelasyonunu istatistiksel olarak sağlayamaması ile ilgili olabileceği düşünülebilir.

Yapılan korelasyon analizi sonucunda çalışmamızda OKT bulgularının diğer değişkenlerle olan ilişkisi incelendiğinde özellikle İRK oluşumunun diğer değişkenlerle ve FFA tanısına göre okült KNV ile ilişkili olduğu görülmüştür. İRK, SRK ile pozitif ve başlangıç KK ile negatif korele izlenmiştir. Bu sonuçlar da İRK artışının başlangıç SRK' yı da arttıracağını bununla birlikte yapılan bir başka çalışmaya benzer şekilde (18) ince koroidle birlikte artmış İRK varlığının da daha ince koroidde kalın koroide göre rölatif artmış iskemi ve hipoksi ile artmış VEBF yükünün sonucunda olabileceğini ayrıca başlangıç SRK ve başlangıç KK ile olan bu ilişkisi nedeniyle İRK' nın klinik ve prognostik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. Prognostik değeri yanında İRK' ların büyük çoğunluka İPT' nin altında İNT' de olmasının da yukarıda belirtildiği şekilde mikrogliaların oluşturduğu difüzyon bariyeri (174) nedeniyle olabileceğini akla getirmektedir. PED' in ise EDGK ile istatistiksel anlamlı ilişkisi ve negatif korelasyonu olan tek OKT bulgusu olması ve SRS' nin diğer değişkenlerle korelasyonunun görülmemesi de İRK > PED > SRS şeklinde bir klinik ya da prognostik önem sıralamasının yapılabileceğini göstermektedir.

Üçüncü aydaki SRK, GHKK ve ODSLTK' nın 10.ay görme ile korelasyonları görüldüğünden bu üç bağımsız değişkenin uzun dönemdeki görme sonuçları üzerindeki prognostik rolünü değerlendirmek üzere yapılan lineer regresyon analizi sonucunda 3.ay GHKK' nın uzun dönem görme sonuçlarını öngörme açısından en güçlü prognostik faktör olduğu görülürken korelasyon yönü açısından değerlendirildiğinde en güçlü negatif korele prognostik faktörün 3.ay GHKK ve en güçlü pozitif korele faktörün ise 3.ay ODSLTK olduğu izlenmiş olup literatür taramamıza göre çalışmamızın bu ilişkinin kurulduğu ilk çalışma olduğu ve daha önceki çalışmalarda kurulan indirekt ilişkili EDGK ile SRK korelasyonu yerine direkt olarak ilişkili GHKK ve ODSLTK' nın korelasyonunun ortaya koyulması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte Zhang ve ark. tarafından yapılan ve glokomlu hastalardaki görme alanı kaybının öngörülmesi açısından başlangıç değişkenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde başlangıç GHKK en güçlü olmak üzere hem başlangıç GHKK hem de başlangıç ODSLTK en önemli prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (175). Ancak çalışmamızda yukarıda da bahsedildiği üzere ödem / inflamasyon etkisi nedeniyle asıl olarak bu etkinin büyük oranda kaybolduğu 3.ay değerleri, 10.ay sonuçlarına göre başlangıcı temsil etmektedir.

Çalışmamızda hastalar fonksiyonel ve anatomik, cevaplı ve cevapsız gruplara ayrılarak sırasıyla harf kazanımı ve retinanın terapötik incelmesi açısından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve istatistiksel analiz yapılmıştır. Hasta gruplarının arasında yaş, cinsiyet, tonometri ve aksiyel uzunluk açısından istatistiksel fark izlenmemiştir. Bununla birlikte cevaplı grupların cevapsız gruplara göre daha uzun takip süresi ve daha fazla enjeksiyon sayısına sahip olduğu görülmüştür. Bu sonucun ortaya çıkmasında cevaplı gruplardaki başlangıç değerlerinin cevapsız gruplara göre daha kötü olmasının etkili olduğu bununla birlikte gözlemsel çalışmaların ve gerçek yaşam verilerinin bir özelliği olarak, tedaviye yanıt alınan hastaların tedaviye devamlılıklarının daha iyi olduğu, tedaviye devam eden hastalara ise daha fazla takip ve enjeksiyon uygulandığı gerçeğinin de düşünülmesi gerektiğini akla getirmektedir. Genel olarak gruplar değerlendirildiğinde; cevaplı grupların cevapsız gruplara göre başlangıç EDGK ve KK' ları (klinik anlamlı) daha az iken başlangıç SRK, GHKK' ları (klinik ve istatistiksel anlamlı) daha yüksek izlenmiştir. Diyabetik hastalarda

yapılan bir çalışma (95) ile anti - VEBF' lerin ve tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı önemli bir RKÇ olan DRCR.net Protokol T çalışmasında (176) özellikle başlangıç EDGK' sı kötü ve başlangıç SRK' sı fazla olan hastaların tedavi cevabının daha iyi olduğu gösterilmiş bununla birlikte ilk yılda aflibersept tedavisinin ranibizumab ve bevasizumaba göre daha üstünken ikinci yılda aflibersept ve ranibizumab arasındaki farkın kapandığı gözlemlenmiştir. YBMD ile ilgili olarak yapılan benzer bir çalışmada (119) çalışmamızdan farklı olarak cevaplı grupta cevapsız gruba göre daha kalın başlangıç koroid izlenmiş ve kalın başlangıç koroidle iyi tedavi cevabının korele olduğu ifade edilmiştir ancak bu çalışmada tedavi cevabı fonksiyonel ve anatomik komponentlerine ayrılmamış ve tedaviye cevapta SRK' daki değişim yerine sadece SRS yüksekliğindeki fark gözönünde bulundurulmuştur. Bununla birlikte kalın başlangıç koroid ile beraber olan daha ince SRK' nın daha iyi sonuç görme ve daha ince sonuç retina ile ilişkili olması sebebiyle de bunun iyi tedavi cevabı yerine iyi sonuç olarak yorumlanabileceğini düşünmekteyiz. Başka bir çalışmada (18) ince başlangıç koroid kalınlığının düşük başlangıç EDGK ile artmış başlangıç SRK ve KNV çapıyla ilişkilendirilmesi ise çalışmamızın diğer çalışmalarla desteklenebilir sonuçlar elde edebildiğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel ve anatomik tedavi cevabının karşılaştırıldığı değişim grafikleri incelendiğinde (Şekil 6.6 - 6.7) cevaplı gruplarda görme artışı ve retina incelmesinin sağlandığı ancak cevapsız gruplarda istenen etkiye ulaşılamadığından başlangıçtaki klinik farkın 3.ayda kapandığı ve bunun 10.aya kadar devam ettiği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark olmasa da klinik olarak ACsız gruplarda başlangıç, 3.ay ve 10.ayda ODSLTK' nın daha fazla olduğu görülmekte ve 3.aya kadar FClı grupta olan ODSLTK üstünlüğünün 10.ayda FCsız gruba kaymasının daha önce belirtilen "ödem / inflamasyon" düşüncesiyle bağlantılı olabileceği akla gelmektedir.

Grupların İRK varlığı açısından değerlendirilmesi yapıldığında ise fonksiyonel cevap grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken anatomik cevaplı grupta cevapsız gruba göre istatistiksel anlamlı olarak İRK daha fazla görülmüştür. Bu sonuç da İRK varlığının, anatomik cevaplı gruplarda başlangıç KK' nın daha ince ve SRK' nın da daha kalın olması ile yakın ilişki içerisinde olduğunu,

ince KK ile artmış hipoksi ve iskemi ile birlikte olan VEBF yükünün İPT' deki difüzyon bariyeri ile karşılaşması sonrası İNT' de İRK oluşumunu tetikleyebileceğini ve sonuçta da anatomik cevaplı grupta daha kalın başlangıç SRK ve daha az EDGK' ya sebep olduğunu bununla birlikte daha kalın koroidli ve daha az VEBF yüklü cevapsız gruba göre bir VEBF kapanı olan afliberseptten daha fazla etkilenerek daha dramatik cevap verdiğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel ve anatomik cevabın oluşmasında rol oynayan en önemli etkenin ya da bağımsız değişkenin ne olduğunu bulmaya çalışmak, bu değişkenin tedavi cevabını öngörmedeki rolünü göstermek ve KK ile GHKK' nın bu açıdan önemini değerlendirmek çalışmamızın en önemli amacını oluşturmaktadır. Bu amaçla bulgular kısmında da ifade edilen ve anatomik ya da fonksiyonel tedavi cevabını etkileyebilecek birçok bağımsız faktör gözönünde bulundurularak yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda fonksiyonel cevapta en önemli prognostik faktörün başlangıç GHKK olduğu, anatomik cevapta ise en önemli prognostik faktörün başlangıç SRK olduğu sonucuna varılmıştır. Fonksiyonel ve anatomik cevabı öngörmede kullanılabilecek bu korelasyon yukarıda belirtilen *"VEBF yükü"* hipoteziyle açıklanabilirken, GHKK ve SRK' nın görsel sonuçlarla negatif korelasyonu *"hücresel hipotonik stres"* mekanizması (177-182) ile açıklanabilmektedir. Bir başka ifadeyle VEBF yükü ve sonrasında gelişen vazodilatasyon, inflamasyon ve ödem kaskadı sonrasında göz içi tüm yapılar etkilenebilmekte ve bu SRK' da kalınlaşma ile sonuçlanırken GHKT' yi oluşturan tüm katmanlar ve diğer nöronal elemanlar da bundan etkilenmektedir. Ayrıca gelişen hipotonik ve inflamatuar hücresel stresle beraber değişen hücredışı matriks ozmolaritesi ve iyon konsantrasyonları sonucunda nöronal hücre iletimi ve görme de dahil olmak üzere tüm hücresel fonksiyonlar olumsuz etkilenmekte ve bu değişimler hücresel apopitozla da sonuçlanabilmektedir. Anti - VEBF tedavisinin ödem / inflamasyon çözücü etkisiyle de tüm retina katmanlarında gerileyen ödemle birlikte reversibl aşamadaki değişiklikler geri dönmekte ve hücresel fonksiyonlar görme de dahil olmak üzere tam anlamıyla ya da kısmen normale dönebilmektedir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız en yeni ruhsatlı anti - VEBF molekül olan afliberseptin KK ve ODSLTK üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışmadan biri olmuştur. Bununla birlikte uzun süreli literatür taramamıza göre aflibersept tedavisinin GHKK üzerindeki etkisini ve GHKK' nın diğer değişkenlerle ilişkisini ve tedavideki prognostik rolünü araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda vizit sayısı, enjeksiyon sayısı, harf kazanımı gibi değişkenler açısından diğer gözlemsel çalışmalarla benzer olarak RKÇ' lerden daha düşük sayısal sonuçlar ya da başka bir ifadeyle gerçek yaşam verileri elde edilmiştir.

Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan afliberseptin, kuru retina elde edilmesi ve korunması, görme artışı ve bu artışın korunması hedeflerini gerçekleştirmede kullanılan etkili bir ajan olduğu hem yapılan daha önceki çalışmalar hem de çalışmamızla gösterilmiştir.

Aflibersept tedavisiyle görme ve retina hedefleri gerçekleştirilirken aynı zamanda KK, GHKK ve ODSLTK gibi diğer katmanlarda da azalma izlenmiştir. Sonuç grafikleri değerlendirildiğinde aflibersept etkisinin azalmaya başladığı ilk 3 ay sonrası KK ve ODSLTK' nın benzer şekilde artması başlangıçtaki azalmanın reversibl ve afliberseptin direkt ödem azaltıcı etkisinden, GHKK' daki devam eden azalmanın ise ödem azaltıcı etkiye ek olarak irreversibl hasardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İntraretinal kistlerin ince KK, kalın SRK ve okült KNV ile ilişkili olması SRS ve PED' e göre daha belirgin klinik ve prognostik öneminin olduğunu düşündürmektedir.

Uzun dönem görme sonuçlarını öngören en güçlü prognostik faktör 3.aydaki GHKK iken korelasyon yönüne göre değerlendirildiğinde en güçlü negatif korele prognostik faktör GHKK, en güçlü pozitif korele prognostik faktör ODSLTK olup literatür taramamıza göre bu ilişki ilk defa çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamıza göre 3.aydaki GHKK' daki azalma; uzun dönemde iyi görsel sonucu, ODSLTK' daki azalma; uzun dönemde kötü görsel sonucu göstermektedir.

Çalışmamız literatür taramamıza göre yaş tip YBMD hastalarında aflibersept tedavi cevabını fonksiyonel ve anatomik olarak ayrı ayrı değerlendiren ve anatomik tedavi cevabında sınır değeri 50 µm olarak kabul eden ilk çalışmadır.

Birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da KK ile yaş arasında negatif korelasyon izlenmiş ve tedavi yanıtına göre oluşturulan gruplar arasında KK açısından istatistiksel fark görülmemiş, sadece klinik fark izlenmiştir.

Aflibersept tedavisi uygulanan tipik yaş tip YBMD hastalarında başlangıçta ince KK, kalın SRK, düşük EDGK' nın tedaviye iyi cevapla ilişkili olduğu; KK ile ilişkili olarak tedaviye iyi cevapla, iyi anatomik ve görsel sonucun birbirinden farklı kavramlar olduğu bu yönüyle de çalışmamızın önceki çalışmalara (119) eleştiri getirebileceği düşünülmektedir.

Literatür taramamıza göre çalışmamızın fonksiyonel cevapta en önemli prognostik faktörün başlangıç GHKK olduğunu gösteren ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Anatomik cevapta ise en önemli prognostik faktörün çalışmamıza göre başlangıç SRK olduğu görülmüştür. Çalışmamız başlangıç GHKK ve SRK' nın fazla olmasıyla doğru orantılı olarak fonksiyonel ve anatomik cevabın iyi olacağını göstermektedir.

Görme kaybının majör olarak ilk 3 ayda GHKK' daki ödem ya da kalınlık artışıyla, 3.aydan sonra ise ödem ya da kalınlık artışıyla birlikte GHKK' daki irreversibl kayıpla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta, vizit ve enjeksiyon sayısının RKÇ' lere göre daha düşük olması, çalışmanın gözlemsel nitelikte olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmekte ve çok daha fazla sayıda hasta içeren, hasta devamlılığını esas kabul eden, çok merkezli, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar yapıldığında çok daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği değerlendirilmektedir.

Üçüncü aydan sonra GHKK' daki klinik azalmanın aydınlatılması amacıyla herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu, anti - VEBF tedavisi verilen yaş tip YBMD' li ve anti - VEBF tedavisi verilmeyen yaş tip YBMD' li ya da farklı bir anti

- VEBF verilen yaş tip YBMD' li gruplar içeren prospektif karşılaştırmalı çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Tek uzman klinisyen tarafından alınmış KK ölçümlerinin direkt olarak çalışmaya dahil edilmesi ve Spectralis OKT cihazının otomatize koroid ölçüm yazılımının olmaması çalışmanın bir başka kısıtlılığı olarak görülmüştür. Dinamik vasküler bir yapı olan koroid tabakası ile ilgili çalışmalarda, OKT cihazı ile iki boyutlu düzlemde alınmış kesitler üzerinde yapılan tek seferlik kalınlık analizi sonuçlarının yeterli bilgi sağlamadığı değerlendirilmektedir. Bu metod ile yapılacak olan koroid kalınlığı analizlerinin, aynı noktadan geçen kesitlerin tekrarlayan vizitlerde değerlendirilmesi suretiyle prospektif dizaynlı çalışmalarda faydalı bilgiler sağlayabilmesi mümkün görülmektedir. Spectralis OKT cihazının koroidal kalınlık ve hacim analizi konusunda otomatize edilmiş yazılımları geliştirilene kadar, bu ölçümlerin hasta bilgileri maskelenerek, en az iki tecrübeli uzman klinisyen tarafından yapılması, gözlemci içi (*intra - observer*) ve gözlemciler arası (*inter - observer*) uyumluluk göz önünde bulundurularak, tutarlı sonuçların ortalamasının analiz edilmesi tarafımızca önerilmektedir.

Çalışmamızda kullanılan Spectralis OKT cihazının özellikle ileri evre YBMD hastalarında hatalı segmentasyon yaptığı görülmüş ve bu hatalara manuel çizim yöntemleriyle müdahale edilmiştir. Bununla birlikte cihazda kullanılan göz takip sisteminin uyumsuz hastalarda yavaş kaldığı ve çekim süresinin uzadığı izlenmiştir. Müdahaleye lüzum bırakmayan çok daha gelişmiş, hızlı ve otomatize yazılımların geliştirilmesinin gerekli olduğu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda araştırılan KK, GHKK ve ODSLTK gibi yapıların dışındaki retina tabaka kalınlıklarının da anti - VEBF tedavisiyle olan etkileşiminin ve bu tabakaların tedavi cevabını öngörmedeki rollerinin araştırılmasına yönelik geniş hasta gruplu prospektif çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. 34. TOD Nisan Kursu Maküla Hastalıkları Kurs Kitabı2014.
2. O'Shea JG. Age-related macular degeneration. Postgraduate Medical Journal. 1998;74(870):203-7.
3. McConnell V, Silvestri G. Age-related macular degeneration. The Ulster Medical Journal. 2005;74(2):82-92.
4. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology. 1991;98(7):1128-34.
5. The Age-Related Eye Disease Study Research G. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the age-related eye disease study report number 6. American Journal of Ophthalmology. 2001;132(5):668-81.
6. Group MPS. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Archives of Ophthalmology. 1991;109(9):1242.
7. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology. 1995;39(5):367-74.
8. Age-Related Eye Disease Study Research G. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report No. 18. Archives of ophthalmology. 2005;123(11):1570-4.
9. Kanski JJ, Bowling B. Clinical ophthalmology: a systematic approach: Elsevier Health Sciences; 2011.
10. Cheung LK, Eaton A. Age-Related Macular Degeneration. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2013;33(8):838-55.
11. Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration diagnosis and treatment: Springer Science & Business Media; 2011.
12. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. International ophthalmology clinics. 2004;44(4):17-39.

13. Toossi M. Labor force projections to 2020: a more slowly growing workforce. Monthly Lab Rev. 2012;135:43.
14. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology. 1988;32(6):375-413.
15. Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. The Journal of the American Board of Family Practice. 2002;15(2):142-52.
16. Wang W, Dean DC, Kaplan HJ. Age-related macular degeneration. Discovery medicine. 2009;9(44):13-5.
17. Sayen A, Hubert I, Berrod J-P. [Age related macular degeneration]. Rev Prat. 2011;61(2):159-64.
18. Shin JY, Kwon KY, Byeon SH. Association between choroidal thickness and the response to intravitreal ranibizumab injection in age-related macular degeneration. Acta ophthalmologica. 2015;93(6):524-32.
19. Bandello F, Parodi MB, Augustin A. Anti-VEGF: Karger Medical and Scientific Publishers; 2010.
20. Segato T, Midena E, Blarzino MC. Age-related macular degeneration. Aging Clinical and Experimental Research. 1993;5(3):165-76.
21. Leibowitz HM, Krueger D, Maunder L, Milton R, Kini M, Kahn H, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Survey of ophthalmology. 1979;24(Suppl):335-610.
22. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. Acta Ophthalmologica. 1989;67(6):609-16.
23. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Romanian journal of ophthalmology. 2015;59(2):74-7.
24. Organization WH. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. 2007.
25. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1984;102(11):1640-2.

26. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of Choroidal Neovascularization in Young Patients. Ophthalmology. 1996;103(8):1241-4.
27. Yannuzzi LA. The Retinal Atlas. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 1-6.
28. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971. p. 508-19.
29. Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 419-22.
30. Spitznas M. Anatomical features of the human macula. In: l'Esperance FA, editor. Current diagnosis and management of retinal disorders. St Louis: CV Mosby; 1977.
31. Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology: a text and atlas. New York: Harper & Row; 1979. p. 111-24.
32. Rochon-Duvigneaud A. Recherches sur la fovea de la retine humaine et particulierement sur le bouquet des cones centraux. Arch Anat Microsc. 1907;9:315-42.
33. Yamada E. Some structural features of the fovea central in the human retina. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1969;82:151-9.
34. Yang XL. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. Progress in neurobiology. 2004;73(2):127-50.
35. Santos-Carvalho A, Alvaro AR, Martins J, Ambrosio AF, Cavadas C. Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection. Progress in neurobiology. 2014;112:70-9.
36. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeresansları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 633-52.
37. Vanderah TW, Gould DJ. The Visual System. In: Vanderah TW, Gould DJ, editors. Nolte's The Human Brain. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 419-58.
38. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. Investigative ophthalmology. 1972;11(10):801-8.
39. Heegaard S. Morphology of the vitreoretinal border region. Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement. 1997(222):1-31.

40. Makarov FN, Hollender H, Stone J. The structure of interrelationships between neuroglial and ganglion cells in the retina. Neuroscience and behavioral physiology. 2000;30(6):707-11.
41. The Boulder Committee. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. The Anatomical record. 1970;166(2):257-61.
42. Inomata H. Electron microscopic observations on Müller's fiber in the human retina. Acta Soc Ophthalmol Jpn. 1965;69:2133.
43. Wolter JR. The cells of Remak and the astroglia of the normal human retina. AMA archives of ophthalmology. 1955;53(6):832-8.
44. Wolter JR. The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. Am J Ophthalmol. 1955;40(5 Part 2):88-100.
45. Wolter JR. Glia of the human retina. Am J Ophthalmol. 1959;48(5)Pt 2:370-93.
46. Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M. Understanding glial cells: Springer Science & Business Media; 2012.
47. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. Prog Retin Eye Res. 2001;20(6):799-821.
48. Vrabec F. Microglia in the monkey and rabbit retina. Journal of neuropathology and experimental neurology. 1970;29(2):217-24.
49. Provis JM, Diaz CM, Penfold PL. Microglia in human retina: a heterogeneous population with distinct ontogenies. Perspectives on developmental neurobiology. 1996;3(3):213-22.
50. Marmor MF. Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, editors. The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press; 1998. p. 3-9.
51. Eldred GE. Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, editors. The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press; 1998. p. 651–68.
52. Regatieri CVS, Roh S, Weiter JJ. Retinal and Choroidal Circulation. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 426-9.

53. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010;29(2):144-68.
54. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971. p. 363.
55. Hogan MJ. Ultrastructure of the choroid. Its role in the pathogenesis of chorioretinal disease. Transactions of the Pacific Coast Oto-Ophthalmological Society annual meeting. 1961;42:61-87.
56. Hollenberg MJ, Burt WL. The fine structure of Bruch's membrane in the human eye. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 1969;4(3):296-306.
57. Wolter JR. Histologic character of connection between Bruch's membrane and choriocapillaris of human eye; a study with silver carbonate technique. AMA archives of ophthalmology. 1955;53(2):208-10.
58. Krebs W, Krebs IP. Ultrastructural evidence for lymphatic capillaries in the primate choroid. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1988;106(11):1615-6.
59. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. New York: Springer-Verlag; 1991.
60. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. Ophthalmology. 2000;107(12):2224-32.
61. Ferris Iii FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2013;120(4):844-51.
62. Altıntaş AGK. Yaş tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans. Güncel Retina Dergisi. 2017;3(Yaş tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu):161-6.
63. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. The Lancet. 2012;379(9827):1728-38.

64. The Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. Controlled clinical trials. 1999;20(6):573-600.
65. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2). Ophthalmology. 2012;119(11):2282-9.
66. Aydın P, Akova YA. Temel göz hastalıkları: Güneş; 2015.
67. Englander M, Xu D, Kaiser PK. Optical Coherence Tomography. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 448-57.
68. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. Am J Ophthalmol. 2010;149(1):18-31.
69. Filho CAdAG, Yehoshua Z, Gregori G, Puliafito CA, Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography. In: Ryan SJ, editor. Retina. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. p. 82-110.
70. Krebs I, Smretschnig E, Moussa S, Brannath W, Womastek I, Binder S. Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9):6925-33.
71. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2010;150(3):325-9.e1.
72. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2008;146(4):496-500.
73. Chen Y, Burnes DL, de Bruin M, Mujat M, de Boer JF. Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging. Journal of biomedical optics. 2009;14(2):024016.
74. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011;2011(364):1897-908.
75. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-

related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. Ophthalmology. 2012;119(7):1399-411.
76. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(5):1046-56.
77. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol. 2001;280(6):C1358-66.
78. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1989;161(2):851-8.
79. Senger DR GS, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science. 1983;219:983-5.
80. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Investigative ophthalmology & visual science. 1994;35(1):101-11.
81. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. The Journal of clinical investigation. 2003;112(1):50-7.
82. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, Kruger M, Schulte-Monting J, Zirrgiebel U, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. The British journal of ophthalmology. 2008;92(5):689-93.
83. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997;386(6626):671-4.
84. Tıbbi Retina "Güncel Yaklaşımlar": Gazi Göz Vakfı; 2015.
85. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. The British Journal of Ophthalmology. 2012;96(9):1157-8.
86. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2012;32(8):1453-64.

87. Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). 2012;6:1175-86.
88. Batıoğlu F, Demirel S, Bilici S, Özmert E. Ranibizumab Tedavisine Dirençli Yaş Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Olgularında Intravitreal Aflibercept Uygulamasının Kısa Dönem Sonuçları. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous. 2014;22(3).
89. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. British Journal of Ophthalmology. 2013;97(8):1032-5.
90. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. American journal of ophthalmology. 2013;156(1):15-22. e1.
91. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. American journal of ophthalmology. 2013;156(1):23-8. e2.
92. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Eliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. American journal of ophthalmology. 2013;156(1):29-35. e2.
93. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT-c, Slakter J, Sorenson J, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2013;33(8):1605-12.
94. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F, De Vico U, Mungo ML, Marenco M. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. BioMed research international. 2014;2014.
95. Rayess N, Rahimy E, Ying G-s, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, et al. Baseline Choroidal Thickness as a Predictor for Response to Anti–Vascular

Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema. American journal of ophthalmology. 2015;159(1):85-91. e3.
96. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2007;143(4):566-83.e2.
97. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. American Journal of Ophthalmology. 2009;148(1):43-58.e1.
98. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology. 2013;97(3):266-71.
99. Lee JY, Lee DH, Lee JY, Yoon YH. Correlation Between Subfoveal Choroidal Thickness and the Severity or Progression of Nonexudative Age-Related Macular DegenerationSFChT and Nonexudative AMD. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2013;54(12):7812-8.
100. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2004;137(3):486-95.
101. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: Association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. Archives of Ophthalmology. 2003;121(12):1728-37.
102. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 2000;342(7):483-92.
103. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Survey of ophthalmology. 2003;48(3):257-93.
104. Arnold JJ, Heriot W. Age related macular degeneration. BMJ Clinical Evidence. 2007;2007:0701.
105. Coleman HR, Chan C-C, Ferris Iii FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. The Lancet. 2008;372(9652):1835-45.

106. Ding X, Patel M, Chan C-C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research. 2009;28(1):1-18.
107. Ayoub T, Patel N. Age-related macular degeneration. Journal of the Royal Society of Medicine. 2009;102(2):56-61.
108. Randolph SA. Age-related macular degeneration. Workplace health & safety. 2014;62(8):352-.
109. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: clinical findings, histopathology and imaging techniques. Cell-Based Therapy for Retinal Degenerative Disease. 53: Karger Publishers; 2014. p. 1-32.
110. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. Survey of Ophthalmology. 2000;45(2):115-34.
111. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. Ophthalmology. 2011;118(6):1098-106.
112. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study G. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials—tap report 2. Archives of Ophthalmology. 2001;119(2):198-207.
113. Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie. 2005;40(3):352-68.
114. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine. 2006;355(14):1419-31.
115. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 2006;355(14):1432-44.
116. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for

Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. American Journal of Ophthalmology. 2008;145(2):239-48.e5.
117. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal RanibizumabIntravitreal Ranibizumab Effects on RNFL Thickness. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012;53(10):6214-8.
118. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens J-F, Durand EE, Chapuis FR, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2014;252(10):1529-37.
119. Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, Lee CS, Lee SC. Subfoveal Choroidal Thickness as a Potential Predictor of Visual Outcome and Treatment Response After Intravitreal Ranibizumab Injections for Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2014;157(5):1013-21.e1.
120. Maguire MG, Martin DF, Ying G-s, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-Year Outcomes with Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2016;123(8):1751-61.
121. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-48.
122. Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. Ophthalmology. 2016;123(12):2545-53.
123. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six–Week Results of the VIEW Studies. Ophthalmology. 2014;121(1):193-201.
124. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for

wet age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology. 2014:bjophthalmol-2014-305327.
125. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. American Journal of Ophthalmology. 2011;152(4):663-8.
126. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, Stinnett S, Sarin N, Farsiu S, et al. Relationship of central choroidal thickness with age-related macular degeneration status. American journal of ophthalmology. 2015;159(4):617-26. e2.
127. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35(6):2857-64.
128. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmol. 2009;147(5):811-5.
129. Bafiq R, Mathew R, Pearce E, Abdel-Hey A, Richardson M, Bailey T, et al. Age, Sex, and Ethnic Variations in Inner and Outer Retinal and Choroidal Thickness on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol. 2015;160(5):1034-43.e1.
130. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, Lei Y, Odell D, Chiao H, et al. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(1):625-34.
131. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, et al. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ammetropy and sex. Am J Ophthalmol. 2014;158(3):574-83.e1.
132. Kanai K, Abe T, Murayama K, Yoneya S. [Retinal thickness and changes with age]. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2002;106(3):162-5.
133. Gobel W, Hartmann F, Haigis W. [Determination of retinal thickness in relation to the age and axial length using optical coherence tomography]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2001;98(2):157-62.

134. Wong AC, Chan CW, Hui SP. Relationship of gender, body mass index, and axial length with central retinal thickness using optical coherence tomography. Eye (London, England). 2005;19(3):292-7.
135. Takeyama A, Kita Y, Kita R, Tomita G. Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults. Japanese journal of ophthalmology. 2014;58(1):86-93.
136. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2013;120(1):175-80.
137. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. Korean journal of ophthalmology : KJO. 2013;27(6):433-9.
138. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2013;120(10):2023-8.
139. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. Ophthalmology. 2008;115(6):949-56.
140. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009;116(12):2305-14.e1-2.
141. Garweg JG, Gerhardt C, Kodjikian L, Pfister IB. Real-Life Experience with Aflibercept and Ranibizumab in the Treatment of Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration over 24 Months. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2017.
142. Heier JS, Shapiro H, Sr AAS, Group MS. Randomized, Controlled Phase III Study of Ranibizumab (LucentisTM) for Minimally Classic or Occult Neovascular Age–Related Macular Degeneration: Two–Year Efficacy Results of the MARINA Study. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2006;47(13):2959-.
143. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. Ophthalmology. 2009;116(1):57-65.e5.

144. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results. American Journal of Ophthalmology. 2007;144(6):850-7.e4.
145. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. The Lancet.382(9900):1258-67.
146. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. Ophthalmology. 2015;122(1):146-52.
147. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF Agents in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Applying Clinical Trial Results to the Treatment of Everyday Patients. American Journal of Ophthalmology. 2007;144(4):627-37.e2.
148. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik J-F, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. Ophthalmology. 2011;118(5):831-9.
149. Group TCR. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 2011;364(20):1897-908.
150. Ogasawara M, Maruko I, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T, Iida T. [Retinal and choroidal thickness changes following intravitreal ranibizumab injection for exudative age-related macular degeneration]. Nippon Ganka Gakkai zasshi. 2012;116(7):643-9.
151. Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, et al. Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). 2012;6:837-44.
152. Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal Choroidal Thickness after Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 12-Month Results. Ophthalmology. 2012;119(8):1621-7.

153. Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, Farsiu S, Mahmoud TH. Effect of Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy on Choroidal Thickness in Diabetic Macular Edema. American journal of ophthalmology. 2014;158(4):745-51. e2.
154. Laíns I, Figueira J, Santos AR, Baltar A, Costa M, Nunes S, et al. CHOROIDAL THICKNESS IN DIABETIC RETINOPATHY: The Influence of Antiangiogenic Therapy. RETINA. 2014;34(6):1199-207.
155. Kim DY, Joe SG, Yang SJ, Lee JY, Kim J-G, Yoon YH. The association between choroidal thickness variations and response to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy. Korean Journal of Ophthalmology. 2015;29(3):160-7.
156. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Kawasaki R, et al. Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. American journal of ophthalmology. 2015;159(4):627-33. e1.
157. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, et al. Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2016;123(3):617-24.
158. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kawasaki R, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2011;249(8):1123-8.
159. Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats. The British Journal of Ophthalmology. 2007;91(9):1230-3.
160. Perdicchi A, Peluso G, Iacovello D, Balestrieri M, Delle Fave M, Abdolrahimzadeh S, et al. Ganglion Cell Complex Evaluation in Exudative Age-Related Macular Degeneration after Repeated Intravitreal Injections of Ranibizumab. BioMed Research International. 2015;2015:6.
161. Nishijima K, Ng Y-S, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. The American journal of pathology. 2007;171(1):53-67.

162. Cheng C-K, Peng P-H, Tien L-T, Cai Y-J, Chen C-F, Lee Y-J. Bevacizumab is not toxic to retinal ganglion cells after repeated intravitreal injection. Retina. 2009;29(3):306-12.
163. Park H-YL, Kim JH, Park CK. Neuronal Cell Death in the Inner Retina and the Influence of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in a Diabetic Rat Model. The American Journal of Pathology. 2014;184(6):1752-62.
164. baldivieso VC, Sinai MJ, Quiroz-Mercado H, Mehta NJ, Ramos ML, Victoria R, et al. The effect of anti VEGF therapy for AMD on the Retinal Ganglion Cell Complex (GCC) measured with Fourier-Domain optic coherence tomography (FD-OCT). Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012;53(14):2922-.
165. Beck M, Munk MR, Ebneter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti–Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2016;167(Supplement C):10-7.
166. Medeiros NE, Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2001;42(3):795-803.
167. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients Receiving Chronic Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. American journal of ophthalmology. 2010;150(4):558-61. e1.
168. Sobacı G, Güngör R, Özge G. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. International journal of ophthalmology. 2013;6(2):211.
169. El-Ashry MF, Lascaratos G, Dhillon B. Evaluation of the effect of intravitreal ranibizumab injections in patients with neovascular age related macular degeneration on retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. Clin Ophthalmol. 2015;9:1269-74.
170. Lee JY, Kim HC. Ganglion Cell Layer Thickness after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Retinal Vein Occlusion. J Korean Ophthalmol Soc. 2016;57(1):63-70.

171. Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A, Tanano I, Tani T, Ishibazawa A, et al. Relationship Between Choroidal Thickness and Choroidal Circulation in Healthy Young Subjects. American Journal of Ophthalmology. 2012;153(6):1129-32.e1.
172. Dhoot DS, Huo S, Yuan A, Xu D, Srivistava S, Ehlers JP, et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2013;97(1):66-9.
173. Yeoh J, Rahman W, Chen F, Hooper C, Patel P, Tufail A, et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010;248(12):1719-28.
174. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Relationships of the inner nuclear layer of the retina with clinicoradiologic disease characteristics in multiple sclerosis; Aretrospective study. Lancet neurology. 2012;11(11):963-72.
175. Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, et al. Baseline Fourier-Domain Optical Coherence Tomography Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. American Journal of Ophthalmology. 2016;172:94-103.
176. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin M. Practical Lessons from Protocol T for the Management of Diabetic Macular Edema. Developments in ophthalmology. 2017;60:109-24.
177. Kocic I, Hirano Y, Hiraoka M. Ionic basis for membrane potential changes induced by hypoosmotic stress in guinea-pig ventricular myocytes. Cardiovascular research. 2001;51(1):59-70.
178. Gonczi M, Szentandrassy N, Fulop L, Telek A, Szigeti GP, Magyar J, et al. Hypotonic stress influence the membrane potential and alter the proliferation of keratinocytes in vitro. Experimental dermatology. 2007;16(4):302-10.
179. Kajimoto K, Shao D, Takagi H, Maceri G, Zablocki D, Mukai H, et al. Hypotonic swelling-induced activation of PKN1 mediates cell survival in cardiac myocytes. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. 2011;300(1):H191-H200.

180. Yan Y, Ding Y, Ming B, Du W, Kong X, Tian L, et al. Increase in Hypotonic Stress-Induced Endocytic Activity in Macrophages via ClC-3. Molecules and Cells. 2014;37(5):418-25.
181. Dibas A, Yang M-H, Bobich J, Yorio T. Stress-induced changes in neuronal Aquaporin-9 (AQP9) in a retinal ganglion cell-line. Pharmacological Research. 2007;55(5):378-84.
182. Chvátal A, Anděrová M, Kirchhoff F. Three-dimensional confocal morphometry – a new approach for studying dynamic changes in cell morphology in brain slices. Journal of Anatomy. 2007;210(6):671-83.

10. EKLER

Ek1 : BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: 29.04.2016 Versiyon: 1

Çalışmanın Adı:

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasansına İkincil Koroid Neovasküler Membranların Aflibersept ile Tedavisinde Koroid ve Ganglion Hücre Kompleks Kalınlığının Prognostik Önemi

Protokol Numarası:

Araştırmacının:

Adı-Soyadı : Cihan BÜYÜKAVŞAR

Adresi : SBÜ Sultan Abdülhamid Han SAUM, Göz Hastalıkları Servisi Üsküdar / İstanbul

Telefon No : 0216 542 2020 / 4419

Hastanın Adı-Soyadı:

Bu bilgilendirilmiş olur (rıza) formu anlamını bilmediğiniz kelime ve deyimler içerebilir.

Lütfen form içinde geçen ve anlamadığınız her türlü ifadenin anlamını çalışmayı yapan hekime sorunuz.

Araştırmanın Şekli ve Amacı:

Bu formun amacı sizi çalışma hakkında bilgilendirmek ve bahsi geçen çalışmaya gönüllü olarak katılıp katılmayacağınızı sormaktır.

SBÜ İstanbul Sultan Abdülhamid Han SAUM, Göz Hastalıkları bölümünde yürütülmesi planlanan "**Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasansına İkincil Koroid Neovasküler Membranların Aflibersept ile Tedavisinde Koroid ve Ganglion Hücre Kompleks Kalınlığının Prognostik Önemi**'' adlı çalışma bir araştırma projesidir. Çalışmamızda amacımız, ilerleyici görme kaybı ile seyreden yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyon (sarı nokta) hastalığının ve tedavide kullandığımız göz içine enjekte edilen "aflibersept" adlı ilacın görme duyumuzu sağlayan göz içindeki sinir ağı tabakası olan retina ve gözün damar ağı tabakası olan koroid yapılar üzerindeki etkileri ile bu yapılarda meydana gelen değişikliklerin görme keskinliği ve tedaviye yanıt üzerindeki tahminsel rolünü optik koherens tomografi adı verilen

cihaz ile değerlendirmektir. Sarı nokta hastalığı, merkezi görmeden sorumlu bir retina hastalığıdır. 55 yaşından sonra oldukça sık görülür ve ilerlemesi halinde görme kaybına yol açabilir. Kuru ve yaş tip olarak ikiye ayrılmaktadır. Yaş tipinde göz arkasında yeniden damar oluşumları, kanamalar, sıvı birikimleri ve bunlara bağlı görme azalması meydana gelmektedir. Yaş tipin tedavisinde göz içi enjeksiyonu uygulanmaktadır. Siz de yaş tip sarı nokta hastası olduğunuz için hasta olan gözünüze belirtilen problemleri çözmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından yaş tip sarı nokta hastalığında kullanılmak üzere onaylanmış "aflibersept" adlı ilacı kullanmaya karar verdik. Bu ilacın en az diğer iki ilaç (ranibizumab, bevasizumab) kadar etkili olduğu uluslararası yayınlarda gösterilmiştir. Bu yeni ilaç enjeksiyonundan sonra retina polikliniğimizde en az 3 ay takip edildiyseniz kayıtlarınız incelenecek ve sonuçlar sizlere de bildirilecektir.

Gönüllüler göz içi enjeksiyon komplikasyonları dışında herhangi bir risk altında değildirler. Hastalarımızdan her türlü göz içi enjeksiyonu öncesi alınan göz içi enjeksiyon onam formu alınmaktadır.

Enjeksiyon tedavisi ilk üç ay her ay sonrasında aylık takiplerinizde gerek görülmesi halinde yapılacak ve aylık takiplerinizde görme keskinliğiniz değerlendirilerek optik koherens tomografi cihazı ile düzenli olarak retina ve koroid tabakası ölçümleriniz yapılacaktır. Optik koherens tomografi tetkiki göze tamamen zararsız olup lazer ışınlarını kullanarak gözünüzün retina ve koroid tabakalarının çok ince kesitsel görüntülerini elde edebilmektedir. Bu cihaz kesinlikle zararsız lazer ışınlarını kullanmakta olup herhangi bir radyasyon vb. zararlı ışın saçmamakta ve gebeler dahil tüm insanlarda güvenilir bir şekilde defalarca kullanılabilmektedir. Rutin olarak uyguladığımız bu tetkikin göz içi enjeksiyon yapılan yaş tip sarı nokta hastalarındaki sonuçları değerlendirilecek ve anlamlı sonuçlar bulunması halinde sarı nokta hastalığında kullanılan göz içi enjeksiyon tedavilerinin göze olan etkilerinin erken safhada tespiti, bu etkilerin görme keskinliği ve tedaviye yanıt açısından önemli olup olmadığı ve tedavinin seyri ile ilgili önemli bilgiler elde edilebilecektir. Bu kapsamda polikliniğimizde tetkik ve muayene edilecekseniz muayene bulgularınız ve görüntüleme yöntemleriniz rızanız dahilinde değerlendirilecektir. Gönüllülerden herhangi bir biyolojik materyal elde edilmeyecektir. Yurt dışında herhangi bir inceleme yapılmayacaktır.

Gönüllülerin herhangi bir risk altında olmadığı değerlendirildiğinden tazminat ve benzeri bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan (SGK, Özel Sağlık Sigortası) hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu formun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz bu bilgilere ulaşıma izin vermiş sayılırsınız.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0542 216 28 66 nolu telefondan Dr. Cihan BÜYÜKAVŞAR' a ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır. Ayrıca tıbbi durumunuzdan dolayı, araştırıcı gerekli gördüğü takdirde sizi araştırma dışı bırakabilecektir.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bilgilerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün

Adı Soyadı İmzası Tarih

Açıklamayı yapan araştırıcının

Adı Soyadı İmzası Tarih

Rıza alma işlemine tanıklık edenin

Adı Soyadı İmzası Tarih

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Cihan BÜYÜKAVŞAR
Doğum Yeri ve Tarihi	: İstanbul / 17.05.1986
Lisans Üniversite	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Elektronik posta	: drcbavsar@gmail.com
İletişim Adresi	: SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han SAUM Göz Hastalıkları Servisi, Üsküdar / İstanbul