T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA AFLİBERSEPT VE RANİBİZUMAB TEDAVİLERİNİN UZUN DÖNEM GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şükrü SEVİNÇLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA AFLİBERSEPT VE RANİBİZUMAB TEDAVİLERİNİN UZUN DÖNEM GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şükrü SEVİNÇLİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat SÖNMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli desteği sağlayan hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Murat SÖNMEZ'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Melih Hamdi ÜNAL'a, Doç. Dr. Ali AYATA'ya, Yrd. Doç. Dr. Yıldıray YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Taner KAR'a ve birlikte çalışma imkanı bulduğum Uzm. Dr. Yakup AKSOY'a, Uzm. Dr. Pınar ERGİN'e, Uzm. Dr. Belma KAYHAN'a, Uzm. Dr. Dilek ZORLU'ya, Uzm. Dr. Nur DEMİR'e, Uzm. Dr. Yasemim ÜN'e, Uzm. Dr. Nejla TÜKENMEZ DİKMEN'e, Uzm. Dr. Mehmet Göksel ULAŞ'a, Uzm. Dr. Sezer HACIAĞAOĞLU'na, Uzm. Dr. Buğra DUMAN'a, Uzm. Dr. Nazlı Gül YALÇIN'a, Uzm. Dr. Elvan KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, Uzm. Dr. Doğukan CÖMERTER'e , çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız dönemdeki arkadaşlarımdan; uzmanlık eğitimim esnasında, tez çalışma başlangıcımda ve tez çalışma sürecimde bana önemli yardımları olan Dr. Sercan Koray SAĞDIÇ'a, Dr. Tuncay TOPAL'a, Dr. Cihan BÜYÜKAVŞAR'a, Dr. Yavuz ÇAKIR'a, Dr. Fatih TOPSAKAL'a, Dr. Şenol AYDIN'a, Dr.Abdullah BOYALI'ya ve Dr. Nurettin SATICI'ya çok teşekkür ederim.

Araştırma görevim süresince beraber çalışmaktan memnuniyet duyduğum, destekleri ile uygun bir çalışma ortamı olmasını sağlayan servisimizin hemşirelerine, teknisyenlerine ve diğer personellerine teşekkür ederim.

Dr. Şükrü SEVİNÇLİ
İstanbul/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

ŞEKİLLER VE RESİMLER ..... **iii**

TABLOLAR VE GRAFİKLER ..... **v**

SİMGE VE KISALTMALAR ..... **vi**

ÖZET ..... **xi**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi **4**

2.2. Koroid Anatomisi ve Histolojisi **11**

2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu **12**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **39**

4. BULGULAR **42**

5. TARTIŞMA **59**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER **69**

KAYNAKLAR **71**

EK-1 ETİK KURUL ONAY BELGESİ **93**

EK-2 ÖZGEÇMİŞ **94**

ŞEKİLLER VE RESİMLER

ŞEKİLLER

Şekil – 2.1. Retina Katmanları 5

Şekil – 2.2. Makula Anatomisi 10

Şekil – 2.3. Druzen 17

Şekil – 2.4. Coğrafik Atrofi 19

Şekil – 2.5. Tip 1 ve Tip 2 KNV FFA-OKT Görüntüleri 21

Şekil – 2.6. Tip 3 KNV (RAP) OKT Kesiti 22

Şekil – 2.7. Skar 22

Şekil – 2.8. Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) OKT kesiti 24

Şekil – 2.9. SD OKT Normal ve EDI Mod Görüntüleri 28

Şekil – 4.1. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında Harf Kazanımlarının Yıllara Göre Değişimi 44

Şekil – 4.2. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında EİDGK Başlangıç Düzeyinde veya Üzerinde Olan Hasta Oranlarının Yıllara Göre Değişimi 45

Şekil – 4.3. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında EİDGK Yasal Körlük Sınırı Olan 35 Harf ve Altında Olan Hasta Oranlarının Yıllara Göre Değişimi 46

Şekil – 4.4. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında Ortalama Enjeksiyon Sayılarının Yıllara Göre Değişimi 46

Şekil – 4.5. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında, Takip Süresince Yapılan Ortalama Enjeksiyon Sayılarının Gruplar İçinde Yıllara Göre Dağılımı 47

Şekil – 4.6. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında Ortalama İlk Nüks Sürelerinin Yıllara Göre Değişimi 48

Şekil – 4.7. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında Atrofi Alanlarının Yıllara Göre Değişimi 49

Şekil – 4.8. Makula Atrofisi İzlenen Hastaların KNV Tiplerine Göre Dağılımı.49

Şekil – 4.9. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında KNV Alt Tiplerinin Dağılımı 50

Şekil – 4.10. Tip 1 KNV Olup Ranibizumab ve Aflibersept Tedavisi Alan Hastalarda EİDGK Seviyelerinin Değişimi 51

Şekil – 4.11. Tip 2 KNV Olup Ranibizumab ve Aflibersept Tedavisi Alan Hastalarda EİDGK Seviyelerinin Değişimi 52

Şekil – 4.12. Tip 3 KNV Olup Ranibizumab ve Aflibersept Tedavisi Alan Hastalarda EİDGK Seviyelerinin Değişimi 53

Şekil – 4.13. Miks Tip KNV Olup Ranibizumab ve Aflibersept Tedavisi Alan Hastalarda EİDGK seviyelerinin değişimi 53

Şekil – 4.14. Başlangıçta SHRM Olan ve Olmayan Gruplarda Ortalama EİDGK Değişimi……...54

Şekil – 4.15. Ranibizumab ve Aflibersept Gruplarında SFK Değişimi..... 55

TABLOLAR

Tablo 2.1. AREDS – 2 ile Belirlenen Gıda Takviyeleri..... 31

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik verilerinin gruplara göre dağılımı 43

Tablo 4.2. Ranibizumab ve Aflibersept gruplarında EİDGK değişiminin istatistiksel analizi 44

Tablo 4.3. Başlangıç SFK ve EİDGK korelasyon sonuçları..... 56

Tablo 4.4. Anti VEGF tedavisine verilen anatomik veya fonksiyonel yanıtı ön görmede en önemli başlangıç parametreleri..... 57

SİMGE VE KISALTMALAR

YBMD: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

RES: Rotterdam Eye Study

RPE: Retina Pigment Epiteli

KNV: Koroidal Neovaskülarizasyon

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGFR: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

OKT: Optik Koherens Tomografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

DNT: Dış Nükleer Tabaka

İNT: İç Nükleer Tabaka

GHT: Ganglion Hücre Tabakası

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

İPT: İç Pleksiform Tabaka

İLM: İç Limitan Membran

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

DLM: Dış Limitan Membran

FAZ: Foveal Avasküler Zon

BM: Bruch Membranı

CFH: Kompleman Faktör H

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

ANG-2: Anjiopoetin -2

AREDS: Age Related Eye Disease Study

CA: Coğrafik Atrofi

CATT: Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trials

IVAN: Inhibition of VEGF in Age - Related Choroidal Neovascularization

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

SRS: Subretinal Sıvı

İRS: İntraretinal Sıvı

RAP: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

FDT: Fotodinamik Tedavi

ALFK: Argon Lazer Fotokoagülasyon

MVD: Makular Vitelliform Distrofi

FAF: Fundus Otofloresans

İSYA: İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

SSKR: Santral Seröz Korioretinopati

EDI: Enhanced Depth Imaging

TD: Time Domain

SD: Spektral Domain

RAP: Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon

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

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

RNA: Ribonükleikasit

PACORES: Pan - American Collaborative Retina Study Group

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

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

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

PFS: Kullanıma Hazır Enjektör

PLGF: Plasental Büyüme Faktörü

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

HAWK: A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Three-Arm Study Comparing The Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

HARRIER: A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing The Efficacy and Safety of RTH258 6 mg Versus Aflibercept in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

DARP: Doğal Ankrin Tekrar Proteini

SEQUOIA: Safety and Efficacy of Abicipar Pegol in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

CEDAR: Safety and Efficacy of Abicipar Pegol in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

MAPLE: Evaluating Abicipar for Safety and Treatment Effect in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

PHOENIX: Conbercept For Treatment Of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 Study

PANDA: Efficacy and Safety Trial of Conbercept Intravitreal Injection For Neovascular Age-Related Macular Degeneration

STAIRWAY: Simultaneous Blockade of Angiopoetin-2 and VEGF-A With the Bispecific Antibody RO6867461 for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

LUCERNE: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

TREX: Tedavi Et ve Uzat

İVE: İntravitreal Enjeksiyon

ERM: Epiretinal Membran

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SFK: Santral Foveal Kalınlık

SHRM: Subretinal Hiperreflektif Materyal

BRSG: Bosphorus Retina Study Group

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA AFLİBERSEPT VE RANİBİZUMAB TEDAVİLERİNİN UZUN DÖNEM GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD hastalarında, ranibizumab ve aflibersept tedavilerinin uzun dönem (36 ay) görsel ve anatomik sonuçlara etkisini gerçek yaşam verileri üzerinden araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında yaş tip YBMD tanısı ile 2015-2016 yıllarında ranibizumab veya aflibersept tedavisi almaya başlayan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 31 hastanın 33 gözü ranibizumab grubuna, 34 hastanın 36 gözü aflibersept grubuna dahil edilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlara birer ay arayla yapılan ilk üç yükleme dozundan sonra ilk yıl PRN rejimi ile sonraki yıllarda nüks süreleri değerlendirilerek kişiye özel periyotlarla devam edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, fakik / psödofakik olma durumu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, toplam vizit ve enjeksiyon sayısı ve nüks süreleri kaydedilmiştir. Aynı zamanda ilk başvurusunda ve takiplerinde alınan SD OKT çekimleri analiz edilerek santral foveal kalınlık (SFK), intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS), makular atrofi (MA), skar ve subretinal hiperreflektif materyal (SHRM) varlığına ait veriler kaydedilmiştir. EİDGK, SFK ve MA alanları başlangıç, 3. enjeksiyon sonrası, 12. ay, 24. ay ve 36. ay sonrası olmak üzere ayrı ayrı kaydedilerek progresyon değerlendirilmiştir

Bulgular: Ranibizumab grubundaki hastaların 13’ ü (%41,94) erkek, 18’ i (%58,06) kadınken aflibersept grubundaki hastaların 13’ ü (%38,23) erkek, 21’ i (%61,77) kadındır. Olguların ortalama yaşı 77,03 ± 7,22 olup, 55 ile 87 arasında değişmektedir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (t=1,139; sd=67; p=0,259). Tedavi öncesi EİDGK ranibizumab grubunda 55,61 ± 15,01 harf, aflibersept grubunda 58,03 ± 13,65 harf olarak saptanmıştır. İki grubun ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrası, 12. ay, 24. ay ve 36. ay ortalama harf kazanımları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0,644, p=0,291, p=0,293, p=0,291). Yıllara göre ortalama enjeksiyon sayıları

değerlendirildiğinde ranibizumab (5,45, 3,42, 2,42) ve aflibersept (5,81, 3,25, 2,69) grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,358, p=0,652, p=0,503). Grupların ortalama nüks süreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (t=1,320; sd=61; p=0,192). Gruplar arasında KNV alt tiplerinin dağılımı anlamlı farklılık göstermemektedir (x^2=3,311; p=0,346). MA alanındaki ortalama yıllık artış 2,19 ± 1,68 mm² olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. MA alanlarındaki ortalama yıllık artış ilk nüks süresi ile orta derecede pozitif korelasyon göstermektedir (r=0,590; p<0,05). Başlangıçta SHRM olan gözlerin 23 (%62,2)' ünde, SHRM olmayanların 13 (%40,6)' ünde skar gelişmiştir (x^2=3,190; p=0,074). 36 aylık takip sürecinde skar gelişimi açısından ranibizumab ve aflibersept grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (x^2=0,004; p=0,951).

Sonuç: Gerçek yaşamda, yaş tip YBMD hastalarına uygulanmakta olan ranibizumab ve aflibersept tedavilerinde, benzer enjeksiyon ve vizit sayıları ile benzer görsel ve anatomik sonuçlar alınmıştır. Ancak aflibersept tedavisi harf kazanımlarını koruma açısından uzun dönemde ranibizumab tedavisine üstündür. Ortalama nüks süreleri değerlendirildiğinde, tedavi başarısını arttırmak için vizit aralıklarının ilk iki yıl en fazla 10-12 hafta, üçüncü yıl ise 14-16 hafta olması gerektiği söylenebilir. Makular atrofi ve skar gelişimi açısından ranibizumab ve aflibersept tedavileri benzer prognoz göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aflibersept, ranibizumab, yaş tip YBMD, uzun dönem sonuçlar

THE EFFECT OF AFLİBERCEPT AND RANIBIZUMAB TREATMENTS ON LONG TERM VISUAL AND ANATOMICAL OUTCOMES IN WET TYPE AGE RELATED MACULAR DEGENERATİON

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the effect of ranibizumab and aflibercept treatment on long term visual and anatomical outcomes in cases of treatment naïve wet type age related macular degeneration in real life settings.

Materials and Methods: Within the scope of this study patients datas, who diagnosed as wet type AMD and received ranibizumab or aflibercept treatment by the year 2015-2016, were investigated retrospectively. The study included 33 eyes of 31 patients in ranibizumab group, 36 eyes of 34 patients in aflibercept group. After a fixed montly loading dose of three injections, intravitreal injections continued with PRN regimen for the first year, thereafter customized injection periods were applied according to the recurrenses. All the patient data including age, gender, lens status (phakic/ pseudophakic), best corrected visual acuity (BCVA), total visit and injection numbers and recurrens times through the first and last visit were recorded. By the same time central foveal thickness (CFT), intraretinal fluid, subretinal fluid, macular atrophy and scar existence were recorded by analyzing the SD OCT (Heidelberg Spectralis OCT + HRA Germany) recordings. Progression was evaluated by recording the BCVA, CFT and macular atrophy areas at the first visit, after the first three loading dose and after the month 12, month 24 and month 36.

Results: While 13 (%41,94) patients was man, 18 (%58,06) patient was women in ranibizumab group, 13 (%38,23) patients was man, 21 (%61,77) patients was women in aflibercept group. Mean age of the patients were 77,03 ± 7,22 and there was no statistically significant difference between groups (t=1,139; sd=67; p=0,259). Mean BCVA before treatment was 55,61 ± 15,01 letters in ranibizumab group and 58,03 ± 13,65 letters in aflibercept group. There was no statistically significant difference between these two group in terms of mean letter gains after the three loading dose, and at the month 12, month 24, month 36 (p=0,644, p=0,291, p=0,293, p=0,291). There was no statistically significant difference between the mean yearly injection numbers of ranibizumab (5,45, 3,42, 2,42) and aflibercept

(5,81, 3,25, 2,69) groups during the 36 months of follow up period (p=0,358, p=0,652, p=0,503). There was no statistically significant difference between mean recurrens times of groups (t=1,320; sd=61; p=0,192). Distribution of CNV subtypes was not significantly different between groups (x^2=3,311; p=0,346). Mean yearly increase of the macular atrophy areas was 2,19 ± 1,68 mm^2 and there was no significant difference between groups. There was moderate degree positive correlation between mean yearly increase of the macular atrophy area and first recurrence time (r=0,590; p<0,05). Scar developed in 23 (%62,2) eyes which had SHRM initially while 13 (%40,6) eyes which had not SHRM (x^2=3,190; p=0,074). There was no statistically significant difference between macular scar devolepment rate of ranibizumab and aflibercept groups at the 36 months of follow up period (x^2=0,004; p=0,951).

Conclusion: In real life ranibizumab and aflibercept treatments, which was applied to wet type AMD patients, were reached similar visual and anatomical outcomes by similar injection and visit numbers. But aflibercept treatment was more successful in long term maintenance of letter gains in compare to ranibizumab treatment. Evaluating the mean recurrens times it can be said that visit intervals must be 10-12 weeks for the first two years and 14-16 weeks for the third year to increase the treatment success. Ranibizumab and aflibercept treatments showed similar prognosis in terms of macular atrophy and scar development.

Keywords: Aflibersept, ranibizumab, wet type AMD, long term outcomes

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ilk olarak 50 yaş üzeri bireylerde ilerleyici görme kaybı ile seyreden pigmenter ve atrofik makula değişiklikleri olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde fotoreseptörler, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillarisin dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen, ilerleyici görme kaybıyla seyreden, edinilmiş nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. YBMD tüm dünyadaki körlüklerin % 8,7' sinden sorumludur ve özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan 65 yaş üstü bireylerde yasal körlüğün bir numaralı nedenidir (1).

YBMD prevelansı Beaver Dam, RES ve Blue Mountain çalışmaları ile sırasıyla 1,2, 1,4, 1,7 olarak bildirilmiştir ve bu çalışmalar stereoskopik fundus fotoğraflarının değerlendirilmesi ile yapılmıştır (2). Yaşlanmayla birlikte prevelansı artan YBMD, 65 yaş üzerinde %10, 75 yaş üzerinde %25 oranında görülmektedir (3). Önümüzdeki yıllarda gelişmiş ülkelerde artan yaşlı nüfusuyla birlikte YBMD prevelansında ciddi artışlar olacağı düşünülmektedir (4). YBMD hasta sayısının 2040 yılında tüm dünyada 288 milyona ulaşabileceği bildirilmiştir (5). Tüm bunlarla birlikte bir gözünde orta derece görme kaybı yada ileri evre YBMD bulguları olan hastaların diğer gözünde 5 yıl içinde YBMD gelişebilmektedir (6).

Retina pigment epitel (RPE) hücrelerinin, fotoreseptörlerden gelen metabolik artıkları elimine etme özelliğindeki zayıflamanın YBMD patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Buna sebep olarak da yaşlanma, oksidatif stres, iskemi, anjiogenez ve inflamasyon gösterilmektedir.

YBMD kuru (non-neovasküler) ve yaş (neovasküler) olarak iki tipe ayrılarak incelenir. Druzen oluşumları, RPE değişiklikleri ve görme keskinliğinde hafif azalma kuru tip YBMD hastalarında tipiktir (7). Hastalığın ilerleyen evrelerinde koryokapillaris, RPE ve dış retina katmanlarında kayıpla seyreden coğrafik atrofi gelişir ve ciddi santral görme kaybıyla sonuçlanır. Hastaların %90'ı YBMD'da ileri görme kayıplarının sadece %10-20'sinden sorumlu olan kuru tiptedir (8,9).

Koroidal neovaskülarizasyon (KNV), pigment epitel dekolmanı (PED), pigment epitel rüptürü, fibrovasküler diskiform skar ve vitreus hemorajisi yaş tip

YBMD bulguları arasındadır (10). KNV varlığında lezyonun lokalizasyon ve büyüklüğüne bağlı olarak görme keskinliğinde azalma, santral skotom, metamorfopsi, mikropsi gibi bulgular eşlik edebilir. KNV, bruch membranını geçerek subretinal alana penetre olan koroidal damar yapılarının organizasyonu ile meydana gelir. Ancak bu damar yapıları normal damarlara göre çok daha kırılgan ve geçirgen olduğundan subretinal alana ve retina içine sıvı sızdırırlar (11).

Kuru tip YBMD tedavisinde hastalığı kesin olarak çözen bir yöntem henüz bulunamamıştır. Halen uygulanan tedaviler (antioksidan gıda takviyeleri) hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya yöneliktir. Yaş tip YBMD tedavisinde ise geçmişten günümüze lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve anti vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti VEGF) tedavileri uygulanagelmektedir. Ancak günümüzde kabul görmüş birinci basamak tedavi, görsel kazanım sağlayabilme potansiyeli gösterilmiş olan anti VEGF tedavileridir. Halen ülkemizde de kullanılmakta olan anti vegf ajanlardan bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept tüm dünyada geçerliliğini sürdürmektedir. Bu ajanlardan bevasizumab kolorektal kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almış olsa da diğer ilaçlara göre düşük maliyeti sebebiyle tüm dünyada hala en sık kullanılan anti VEGF ajandır. Bevasizumab ve ondan sonra göz içi kullanım onayı ile piyasa çıkmış olan ranibizumab, tüm VEGF-A izoformlarını inhibe edebilmektedirler. Ancak ranibizumab bevasizumabdan farklı olarak tam bir antikor değil sadece antikorun Fab parçasından oluşmaktadır. En son kullanıma giren anti VEGF ajan olan aflibersept, VEGF reseptör – 1 (VEGFR – 1)' in ikinci ve VEGFR - 2' nin üçüncü bağlantı bölgesinin insan IgG Fc parçası ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteinidir. Ranibizumab ve bevasizumabdan üstün olarak sadece VEGF – A' ya değil VEGF – B ve PIGF' e de bağlanır ve affinitesi diğer iki ilaçtan daha yüksektir.

Önceleri klinik oftalmolojik muayene ve fundus floresein anjiografi (FFA) ile YBMD tanı ve takibi yapılırken, optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) gibi teknolojilerin ortaya çıkması ve artan görüntü kaliteleri ile birlikte YBMD tanı ve takibinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu teknolojik gelişmeler sayesinde uygulanan tedavilerin retina tabakaları, retina pigment epiteli, retinal ve koroidal damarlar üzerindeki etkilerini tekrarlanabilir çekimler ile kantitatif olarak ölçmek ve karşılaştırmak mümkün olmuştur.

Anti VEGF ajanların ilk çıktığı zamanlarda etkinlik çalışmaları ön planda iken artan anti VEGF ajan sayısı ile birlikte karşılaştırma çalışmaları hız kazanmıştır. Bu sayede anti VEGF ajanların kısa dönem etkileri hakkında yoğun bir bilgi birikimi olmuştur. Ancak bu tedavilerin uzun dönem görsel ve anatomik etkilerini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Biz de bu çalışma ile daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD hastalarında, ranibizumab ve aflibersept tedavilerinin uzun dönem (36 ay süreyle) görsel ve anatomik sonuçlara etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina gözün en iç kısmını kaplayan, arkada optik disk kenarından önde ora serrataya kadar uzanım gösteren ve optik vezikülden gelişmiş nöronal bir yapıdır. Anatomik olarak birkaç bölüme ayrılarak incelenebilir. Temporal ana vasküler arkadlar arasındaki bölge makula, ekvatoryal düzlemde yer alan bölge ekvatoryal retina, ekvatoryal düzlemin önünde yer alan bölge periferik retina ve retina ile pars plana arasındaki bölge ora serrata olarak bilinir. Retinanın en kalın bölgesi optik disk çevresinde yer alır ve yaklaşık 560 μm'dir (12). Ekvatordan perifere gidildikçe retina kalınlığı azalır.

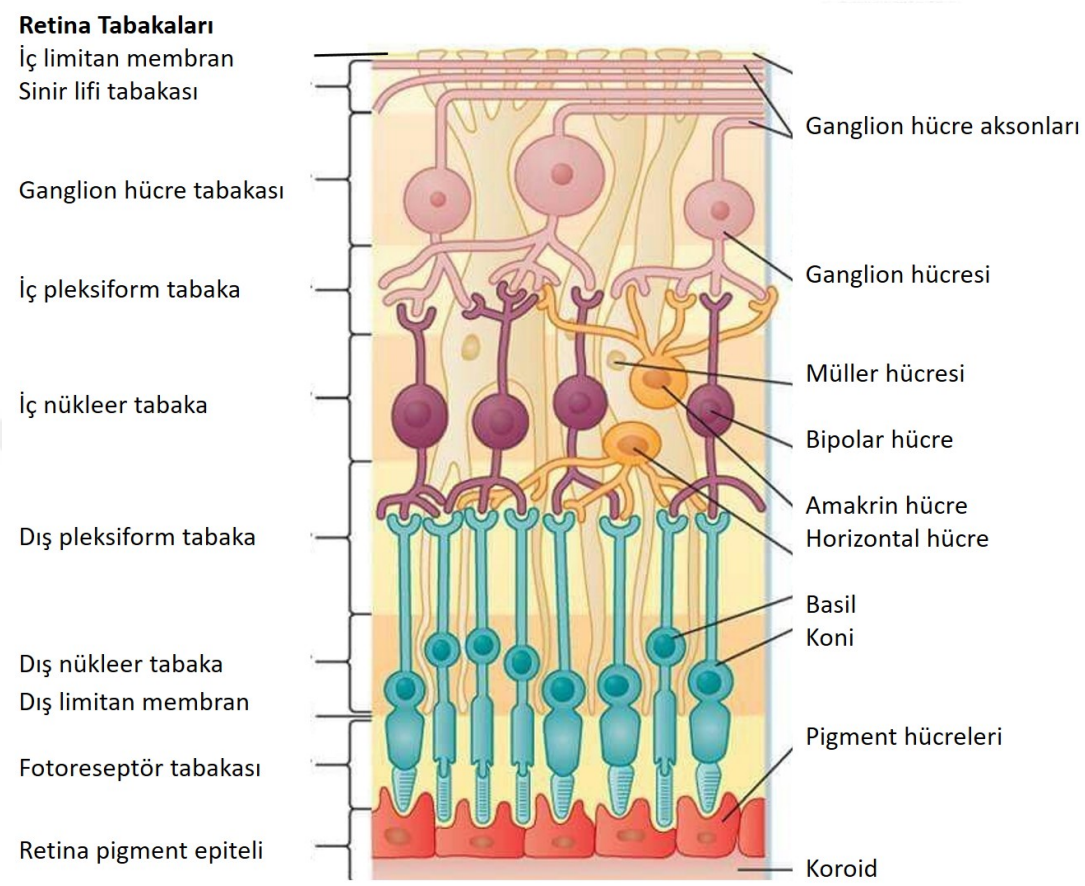
2.1.1. Retina Katmanları ve Yapısal Elemanları

Retina, nöronlar, glial hücreler, epitel hücreleri ve damarsal hücre gruplarından müteşekkildir. Nöron grubunda fotoreseptörler, bipolar hücreler, amakrin hücreler, horizontal hücreler ve ganglion hücreleri yer alır. Nöron gruplarının gövdeleri dış nükleer tabaka (DNT), iç nükleer tabaka (İNT) ve ganglion hücre tabakasını (GHT) oluştururken, bu tabakalar arasındaki sinaptik bağlantılar da dış pleksiform tabaka (DPT) ve iç pleksiform tabakayı(İPT) oluşturmaktadır (13,14). Retina katmanları optik koherens tomografi cihazları ile saniyeler içinde neredeyse histolojik düzeyde görüntülenebilmektedir. Nörosensöriyel retina aksonal ve dentritik bağlantılar ile birbirine entegre dokuz katmandan oluşmaktadır (12). Bu katmanlar içten dışa aşağıda belirtildiği gibi sıralanır (Şekil 2.1):

1. İç limitan membran
2. Retina sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
4. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka

8. Dış limitan membran

9. Fotoreseptör hücre tabakası



Şekil 2.1. Retina katmanları (Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6. Edition. Copyright 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier , Inc.)

2.1.1.1 Nörosensöriyel Retina Katmanları

2.1.1.1.1 İç Limitan Membran

Retina ile arka hyaloid arasında yer alan müller hücre uzantıları ve vitreus fibrillerinden oluşan gerçek bir membrandır. İLM mikroskopik olarak üç tabakadan meydana gelmektedir. Bu tabakalardan içteki lamina fibroretikülaris, ortadaki lamina densa, dıştaki lamina lusida olarak adlandırılmaktadır. Lamina lusida retinanın glial

elemanlarından biri olan Müller hücrelerinin bazal uzantılarından oluşmaktadır. İLM perifoveal alanda en yüksek kalınlıkta olup, foveolar bölgede en düşük kalınlıktadır. Cerrahi esnasında brillant mavisi ile boyanarak, retinal damarlar üzerinde İLM bütünlüğünün yer yer bozulduğu mikroskopik olarak izlenebilir.

2.1.1.1.2 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Ganglion hücrelerinin aksonları İLM altında seyrederek RSLT tabakasını meydana getirir. Kalınlığı optik disk çevresinden foveaya doğru giderek azalır. Sinir lifleri lamina kribrozaya kadar myelinsiz olarak seyrederken sonrasında myelin kılıfa kavuşarak optik siniri oluştururlar.

2.1.1.1.3 Ganglion Hücre Tabakası

Görme yollarının üçüncü sıra nöronu olan ganglion hücre somaları bu tabakayı oluşturur. Retinal yüzeye yayılmış yaklaşık 1 milyon ganlion hücresi olduğu bilinmektedir (15). Makula bölgesinde her bir fotoreseptör bir adet ganlion hücresi ile eşleşmiş olduğundan ganglion hücreleri en az iki kat halinde seyrederken, perifer retinada tek kat halinde seyretmektedir (16). Bu hücrelerden multipolar yapıda olanlar bipolar ve amakrin hücreler ile sinaptik ilişki içindedir. Ganglion hücreleri ışık uyarımından bağımsız ritmik aktivite gösterebilirler (17). Parvoselüler ve magnoselüler yolağa ileti gönderen iki ana tipte ganglion hücresi olduğu bilinmektedir. Parvoselüler yolaktakiler keskin ve renkli görüşten, magnoselüler yolaktakiler ise kaba haraketlerin görülmesinden sorumludur. Ganglion hücrelerinin aksonal uzantıları RSLT tabakasını oluşturarak optik diskten gözü terk etmektedir.

2.1.1.1.4 İç Pleksiform Tabaka

Bipolar ve amakrin hücrelerin, ganlion hücreleri ile sinaps yaptıkları tabakadır (15). Amakrin hücrelerin lateral uzantıları da bu tabakada yer almaktadır. İnsan retinasında, herbirinin farklı fonksiyonlara sahip olduğu düşünülen otuzdan fazla amakrin hücre tipi olduğu bilinmektedir.

2.1.1.1.5 İç Nükleer Tabaka

Amakrin, bipolar, horizontal ve müller hücre nükleuslarının yer aldığı tabakadır. Amakrin hücreler, bipolar hücreler ile ganlion hücreleri arasındaki

iletimden sorumludur (15). Bipolar hücreler görme yollarının ikinci sıra nöronudur ve sinaptik iletimine glutamat aracılık eder. Basillere özel on (açık) bipolar hücreleri varken koniler için on ve off (açık ve kapalı) olmak üzere iki tip bipolar hücresi vardır. Fotoreseptörlerden aldıkları uyarıları İPT' ya aktarırlar. Multipolar yapıdaki horizontal hücreler ise, fotoreseptörler arasında lateral bağlantılar kurarak görsel iletimin entegrasyonunu sağlar.

2.1.1.1.6 Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör hücrelerin bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yaptıkları tabakadır. Makulada fotoreseptör hücre aksonlarının uzun ve oblik seyri dış pleksiform tabakayı kalınlaştırarak Henle tabakasını meydana getirir (16).

2.1.1.1.7 Dış Nükleer Tabaka

Basil ve koni hücrelerinin gövde ve nükleusları bu takayı oluşturur. Bu tabaka retina genelinde beş katlı iken parafoveal alanda on katlı olabilmektedir.

2.1.1.1.8 Dış Limitan Membran

Fotoreseptör hücre iç segmentleri ve müller hücre lateral bağlantılarının doğrusal dizilimiyle oluşan bu tabaka gerçek bir membran yapısında değildir. Makula bölgesinde, koni hücrelerinin dış segmentleri uzayarak dış limitan membranı retina iç yüzeyine doğru yükseltir ve bu yapı fovea eksterna olarak bilinir (16).

2.1.1.1.9 Fotoreseptör Hücre Tabakası

Basil ve koni olmak üzere iki tipte fotoreseptör vardır. Basiller, yaklaşık 120 µm boyutunda olup rodopsin isimli bir pigment içerir ve yüksek ışık hassasiyeti ile alacakaranlıkta görmemizi sağlar. Rodopsin basillerin dış segmentlerinde bulunan yaklaşık 1000 adet diskin içinde depolanır. Koni hücreleri yaklaşık 75 µm boyutunda olup keskin ve renkli görüşten sorumludur (17). İnsan retinasında yaklaşık 120 milyon basil varken konilerin sayısı 6,5 milyon seviyesindedir.

2.1.1.2 Retina Pigment Epiteli

Nörosensöriyel retina ile bruch membranı arasında yer alan tek katlı, hekzagonal şekilli hücrelerdir. Embriyolojik olarak nöroektodermden köken

almaktadırlar. Mitotik aktiviteleri olmayan pigment epitel hücrelerinin sayısı doğumdan itibaren 4-6 milyondur. Hücreler 10-60 μm arasında değişken boyutlarda olup foveal bölge altında olanlar daha ince ve uzun yapıdadır. İsimlerini sitoplazmalarında bulunan melanin pigmentlerinin yoğunluğundan alırlar. Retinanın en dış tabakası olup optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanım gösterir. Apikal yüzeylerindeki villuslar ile fotoreseptör dış segmentlerini sararlar (18). Yine apikal yüzeyde bulunan melanin pigmentleri ile ışığı absorbe ettikleri düşünülmektedir. Hücrelerin orta kısımlarında nükleus, metabolik faaliyetlere yönelik organeller ve sindirilememiş fotoreseptör dış segment artıklarından oluşan lipofuskin granülleri yer alır. Bu hücreler, aralarındaki zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde dış kan – retina bariyerini oluşturur. RPE hücrelerinin fonksiyonları arasında ışık absorbsiyonu, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, aktif transport ile makromoleküllerin taşınımı, subretinal alandan sıvı transportu bulunur (19,20). Yaşlandıkça retina pigment epiteli tarafından sindirilen rezidüel cisimler, fagozomlar ve diğer metabolik artıklar bazal lamina altına atılarak druzen olarak bilinen yapıları meydana getirir.

2.1.1.3 Retinal Glial Hücreler

Glial hücreler, retinal nöronlara yapısal destek sağlamanın yanında, beslenmelerine de aracılık ederler. Ayrıca nöronal uyarı iletimi ve sinir dokusunun rejenereasyonunda da görev alırlar. Retinada makroglial ve mikroglial olmak üzere iki ana tipte glial hücre vardır (21). Nöral krest kökenli müller hücreleri ve astrositler makroglia sınıfında yer alırken mezoderm kökenli perisitler mikroglia sınıfındadır. Nöronların çevresinde yerleşerek yalıtım, beslenme ve yapısal destek görevi görürler.

Müller hücreleri retinanın yapısal bütünlüğünü sağlayan ana hücrelerdendir. Fotoreseptör tabakadan daha içerdeki tüm retina katmanlarında bulunabilmektedir. Müller hücrelerinin sitoplazmik çıkıntıları retinal nöron gövdeleri ve uzantılarının tamamını sarmaktadır. DLM, müller hücreleri arasındaki zonula adherens tipi bağlantılardan oluşur (16). İLM lamina lusida tabakası da müller hücrelerinin bazal uzantılarından oluşur (22).

Yıldız şekilli hücreler olan astrositler, nöronlar ve vasküler yapılar arasında yerleşerek bal peteği görünümünde bir iskelet oluşturur. Fibröz astrosit, protoplazmik

astrosit ve lemmosit olarak üç tiptedirler. DPT, DNT, ora serrata ve FAZ' da astrositler izlenmediğinden bu hücrelerin retinal vasküler yapılar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23–26).

Mikroglial hücreler astrositler gibi retinal kapiller ağları takip ederek horizontal ve amakrin hücreler çevresinde dağılım gösterir. Mikroglialar, dentritik hücrelere ve makrofajlara benzeyen iki ayrı tipte olabilir ve vasküler endotelyal hücre geçirgenliğini etkileyebilir (27–29).

2.1.1.4 Retinal Vasküler Dolaşım

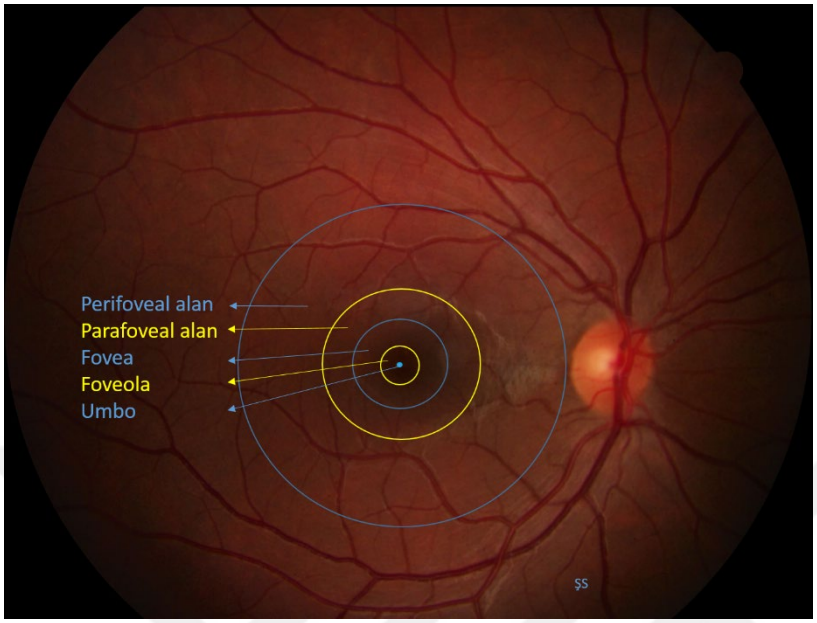
Retinal kan akımının ana kaynağı oftalmik arterin dalı olan santral retinal arterdir. Santral retinal arter optik sinirden çıkmadan önce süperior ve inferior papiller artere sonrasından nazal ve temporal dallara ayrılır. Ayrıca bazı bireylerde makula bölgesini besleyen posterior silier arter kökenli silioretinal arter olabilir. Retinal arterler ve venler sinir lifi tabakasında seyrederek arka kutupta 3 tabaka halinde bulunan kapiller ağları sular. Bu ağlar RSLT, GHT ve İNT' da yerleşmiştir. Retinada kapiller ağ içermeyen FAZ, ora serrata ve büyük damarların çevresi gibi bölgeler de vardır. Retinal venler arterlerle benzer bir seyir gösterir ve santral retinal ven ile drene olur. Arter ven çaprazlaşmalarının olduğu bölgelerde arterler önde seyreder ve her iki damar aynı adventisyal kılıfı paylaşır (16,26). Retinanın 1/3 dış takası koroidal dolaşımdan beslenirken, 2/3 iç tabakası retinal dolaşımdan beslenir.

İç kan retina bariyeri vasküler endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşurken, dış kan retina bariyeri RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Bu bariyerler sebebiyle kandan retina hücrelerine protein ve lipidlerin geçişi sınırlanmaktadır. Ancak glial hücreler vasküler bölgeden retinal hücrelere difüzyon yoluyla geçiş yapamayan makromoleküllerin geçişine selektif aktif transport ile aracılık ederek homeostazisi sağlar.

2.1.2. Makula Anatomisi

Makula, temporal damar arkadları ile sınırlanan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alan yaklaşık 5,5 mm çaplı bölgedir (30). Histolojik olarak ksantofil pigmenti ve perifer retinadan farklı olarak iki veya daha

çok ganglion hücre tabakası içerir (16,31). Makula, umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olarak beş bölüme ayrılır.(Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Makula anatomisi
(SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.)

Fovea: Makulanın merkezinde, yaklaşık olarak optik disk ile aynı çaptaki (1,5 mm) çukur bölgedir. Biyomikroskopik muayenede sınırları iç limitan membranın (İLM) yüzeyinde oluşan yansımaya bağlı halkasal şekilde izlenir. Foveada ganglion hücreleri ve bipolar hücreler kenarlara doğru itilerek 22 derecelik bir girinti oluşturur (16). Fovea yaklaşık 250 µm kalınlıkta olup birim alanda en çok koni hücresi (300.000/mm^2) bulunduran bölgedir. Bu bölge renkli ve keskin görüşten sorumlu olduğundan her bir koni hücresi bir ganglion hücresi ile eşleşmiştir.

Foveal avasküler zon (FAZ): Fovea içinde yerleşmiş, bazı hastalıklarda değişmekle birlikte yaklaşık 600 µm çapında, retinal kapillerlerin izlenmediği bölgedir. Bu bölgenin sınırları OKTA veya FFA ile tespit edilebilen retinal kapillerlerle çevrilidir.

Foveola: Foveanın merkezi çukurluğu olup 350 µm çapındadır. Bu gölgede yalnızca koni hücreleri, müller hücreleri ve glial hücreler bulunur.

Umbo: Foveanın tam merkezi olup koni yoğunluğuna bağlı olarak en keskin görüşten sorumludur (32).

Parafovea: Foveayı saran yaklaşık 500 µm genişliğindeki banttır. İç nükleer tabakanın, ganglion hücre tabakasının ve retina sinir lifi tabakasının kalınlıkları parafoveal bölgede artmıştır.

Perifovea: Parafoveayı saran ve makulanın dış sınırını oluşturan yaklaşık 1500 µm genişliğindeki banttır. Burada 4-6 sıra ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası yer alır. Foveadan farklı olarak perifoveal bölgede basil hücreleri konilere oranla daha yoğundur (33).

2.2 Koroid Anatomisi ve Histolojisi

Embriyolojik olarak nöral krest ve mezodermden köken alan koroid, damar, sinir, bağ doku ve melanositlerden oluşur. Optik diskten pars planaya kadar uzanım gösterir. Koroidal dolaşım oftalmik arterin dalı olan posterior ve anterior silier arterler tarafından sağlanır. Retina katmanlarının 1/3 dış kısmına oksijen ve besin desteği sağlamanın yanında termoregülasyon ve ışık absorbsiyonu da yapmaktadır. Yaklaşık 200 µm kalınlığında olup 5 tabakadan oluşur. Bu tabakalar bruch membranı, koryokapillaris, sattler tabakası, haller tabakası ve suprakoroideadır.

2.2.1 Bruch Membranı

Bruch membranı, RPE ve koryokapillaris arasında bulunan 5 katmanlı bir yapıdır. Katmanları içten dışa RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik doku tabakası, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olarak sıralanır. Her iki kollajen tabakası ve RPE bazal membranı penceresizken, elastik doku tabakası ve koryokapilleris bazal membranı pencereli yapıdadır (31,34). BM optik diskten perifere doğru gidildikçe incelmektedir. Ayrıca YBMD' nun ilk bulgularından olan druzenler bu tabakadaki birikimler sonucu oluşmaktadır.

2.2.2 Koryokapillaris

Koryokapillaris BM' na komşu yoğun kapiller ağlardan oluşan bir tabakadır. Pencereli yapıda olup proteinlere karşı geçirgen yapıdadır. Bu sayede koroidal bölgede yüksek onkotik basınç sağlanarak, retina ve subretinal alandan koroide sıvı akışı desteklenmektedir (35). Foveal bölge altında yaklaşık 10 μm kalınlıktadır.

2.2.3 Sattler Tabakası

Koryokapillarisi besleyen küçük ve orta boylu arterleri içeren tabakadır.

2.2.4 Haller Tabakası

Koryokapillarisi besleyen büyük arterleri içeren tabakadır.

2.2.5 Suprakoroida

Sklera ve koroid arasında yer alan potansiyel boşluktur. Kollajen lifleri, melanositler ve fibroblastlar burada bulunabilir (36).

2.3 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilk tanımlamalarda 50 yaş üzeri bireylerde ilerleyici görme kaybı ile seyreden pigmenter ve atrofik makula değişiklikleri olarak geçse de, artık fotoreseptörler, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillarisin dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen, ilerleyici görme kaybıyla seyreden, edinilmiş nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. YBMD tüm dünyadaki körlüklerin % 8,7' sinden sorumludur ve özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan 65 yaş üstü bireylerde yasal körlüğün bir numaralı nedenidir (1).

2.3.1 Epidemiyoloji

YBMD prevelansı Beaver Dam, RES ve Blue Mountain çalışmaları ile sırasıyla 1,2, 1,4, 1,7 olarak bildirilmiştir ve bu çalışmalar stereoskopik fundus fotoğraflarının değerlendirilmesi ile yapılmıştır (2). Yaşlanmayla birlikte prevelansı artan YBMD, 65 yaş üzerinde %10, 75 yaş üzerinde %25 oranında görülmektedir (3). Gelişmiş ülkelerde artan yaşlı nüfusuyla birlikte YBMD prevelansında ciddi artışlar olacağı düşünülmektedir (4). YBMD hasta sayısının 2040 yılında tüm dünyada 288 milyona ulaşabileceği bildirilmiştir (5). Tüm bu verilerin yanında bir

gözünde orta derece görme kaybı yada ileri evre YBMD bulguları olan hastaların diğer gözünde 5 yıl içinde YBMD gelişebileceği de bildirilmiştir (6).

2.3.2 YBMD Risk Faktörleri

2.3.2.1 Önlenebilir Risk Faktörleri

Sigara:

Vazokonstriksiyon ve agregasyon etkisiyle koroidal kan akımını bozarak, oksidatif stres ve RPE detoksifikasyonunda bozulmaya neden olarak YBMD gelişimini hızlandırabilir (37–40). Sigara kullanım süresiyle coğrafik atrofi ve yaş tip YBMD gelişimi arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (41–43).

Işık maruziyeti:

İleri evre YMBD riskinin yaz aylarında gün ışığına maruziyet süresindeki artışla birlikte iki kat arttığı bildirilmiştir (44).

Sistemik hastalıklar:

Sistemik hipertansiyonun süresi ile YBMD arasında hafif - orta derece ilişki bildirilmiştir (45). Diyabet ile YBMD ilişkisini bildiren geniş ölçekli çalışma yoktur (46). İleri evre YBMD riskinin karotis arter bifurkasyonunda aterom plağı ile 4,5 kat, ortak karotis arterde atrerom plağı ile 2 kat arttığı bildirilmiştir (47).

Sosyoekonomik seviye:

Eğitim düzeyi ile YBMD sıklığı arasında ters ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumun YBMD ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (48–50).

Sedanter yaşam:

Fiziksel aktivite sıklığıyla YBMD riskinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (51).

Diyet alışkanlıkları ve antioksidanlar

YBMD riskinin obezite ile birlikte aterosklerotik süreçlerin hızlanması ve bruch membran yapısının bozulmasına bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (52).

Antioksidanlardan zengin diyet ile YBMD etkilerinden tamamen olmasa da kısmen korunmak mümkündür.

Sistemik ilaç maruziyeti

Beş yıldan uzun süre antiasit, non steroid antienflamatuar, tiroid hormonu, beta bloker, östrojen ve progesteron kullanımının YBMD için risk teşkil ettiği bildirilmişken, aspirin ve statin kullanımını koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (53).

Diğer

Yakın zaman önce uzak doğuda yapılan bir çalışmada yoğun motorlu araç trafiğine ve hava kirliliğine bağlı olarak, nitrojen dioksit ve karbonmonoksite yüksek oranda kronik maruziyet ile YBMD gelişme riskinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (54).

2.3.2.2 Sabit Risk Faktörleri

Yaş:

YBMD hastalığının ana risk faktörüdür. Waterman çalışma grubuna göre 60 yaşından sonra görülme sıklığı her 10 yılda 2 kat artmaktadır (55). Yaşlanmayla birlikte, bilateral olgularda, tek taraflı olanlara göre hastalığın progresyonun daha hızlı olduğu bildirilmiştir (56).

Irk:

İspanyol kökenli ve siyah ırka mensup Amerikan popülasyonunda beyaz ırka göre YBMD prevelansının daha az olduğu saptanmıştır (7,57). Bu durumun koroidal bölgede artan melanin pigmentinin antioksidan etkisi ve ışığı daha fazla absorbe ederek RPE ve fotoreseptörleri korumasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (58).

Genetik:

Aile öyküsü olan YBMD hastaları bu durumun genetik geçişi hakkında şüpheleri kuvvetlendirmiştir. Monozigot ikizlerde YBMD bulgularının genelde birbirleriyle uyumlu seyrettiği bildirilmiştir (59). Kompleman Faktör H (CFH) geninde homozigot Y402H mutasyonu ile alternatif kompleman yolunun sekteye

uğradığı ve YMBD riskinin 7,4 arttığı bildirilmiştir (60). ARMS2/HtrA1, LIPC, TLR3 rs 3775291 varyasyonu, CETP, TIMP3, CFB, CF1, CFB, ABCA4, COL8A1 gibi birçok genin YBMD ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (61). Bu durum bize YBMD'nin tek bir genetik değişimle açıklanamayacak kadar karmaşık bir patoloji olduğunu düşündürmektedir.

Cinsiyet:

Beaver Dam çalışmasında YBMD insidansı 75 yaş üzeri kadınlarda iki kat fazla bulunurken Blue Mountain çalışmasında cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır (62).

Oküler risk faktörleri:

Ekstra kapsüler katarakt cerrahisinin YBMD progresyonunu arttırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi modern fakoemülsifikasyon teknikleri ile yapılan katarakt cerrahisinin yaş tip YBMD için bir risk oluşturmadığını bildiren çalışmalar da vardır (63–68) RES ve AREDS çalışma grupları hipermetropi ile YBMD sıklığının arttığını bildirmiştir (69,70).

2.3.3 Patogenez

RPE hücrelerinin, fotoreseptörlerden gelen metabolik artıkları elimine etme özelliğindeki zayıflamanın YBMD patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Buna sebep olarak da yaşlanma, oksidatif stres, iskemi, anjiogenez ve inflamasyon gösterilebilir.

Yaşlanma ile birlikte RPE hücre metabolizmasında bozulma ve morfoloji kaybının yanı sıra sayılarında da azalma izlenir (71,72). Sitoplazmada kapladığı alan 85 yaşında %19 seviyesine çıkabilen lipofuskin, RPE lizozomlarını işgal ederek normal metabolik faaliyetlerini bozar ve bu durum RPE ve fotoreseptör hücrelerde apopitozisle sonuçlanabilir (72,73). RPE fonksiyon kaybının ilk belirtisi bruch membranında kalınlaşmayla seyreden bazal lineer depozitlerdir. Bruch membranındaki bu kalınlaşma, koroidden RPE ve fotoreseptörlere besin sağlama ve artık maddelerin uzaklaştırılması faaliyetlerini bozmaktadır (74). RPE gibi metabolik

aktivitesi yüksek hücrelerde yaşlanmayla birlikte azalan antioksidan mekanizmalar ve lipofuskin artışı hücreleri oksidatif strese açık hale getirir (75,76). Bu durum RPE hücrelerinde fonksiyon kaybı ve apopitozu tetikleyebilir. Makula metabolik aktivite yüksekliği nedeniyle lipid peroksidasyonunun, dolayısıyla da oksidatif strese bağlı hasarın en yoğun olduğu bölgedir (77,78).

Koroidal damar sayısı ve boyutlarında yaşlanmayla birlikte azalma olduğu ve koroidal iskemi geliştiği bilinmektedir. Bu durum beslenmesini büyük oranda koroidal kan akımı ile sağlayan, dış retina katmanlarında yerleşmiş, RPE ve fotoreseptörlerde iskemi ve atrofiye sebep olabilmektedir (79,80).

İnflamasyonun druzenoid yapılarda biriken inflamatuar hücreler ve aktif kompleman komponentleriyle tetiklendiği ve RPE hücrelerinden VEGF salınımını arttırdığı bildirilmiştir (81).

VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), anjiopoetin-2 (ANG-2) ve endotelin aktivasyonu gibi faktörler hipoksik dokularda anjiogenezi tetikler (82). Anjiogenezle birlikte YBMD hastalarında koroidal neovaskülarizasyon gelişimi başlar.

2.3.4 Kuru Tip (Non-neovasküler) YBMD

Druzen oluşumları, RPE değişiklikleri ve görme keskinliğinde hafif azalma kuru tip YBMD hastalarında tipiktir (7). Hastalığın ilerleyen evrelerinde koryokapillaris, RPE ve dış retina katmanlarında kayıpla seyreden coğrafik atrofi gelişir ve ciddi santral görme kaybıyla sonuçlanır. Hastaların %90'ı YBMD'de ileri evre görme kayıplarının sadece %10-20'sinden sorumlu olan kuru tiptedir (8,9). AREDS çalışmasına göre YBMD klinik olarak dört sınıfta incelenir (83) :

Birkaç küçük druzen(<63 μm) görülen yada hiç druzen görülmeyen göz YBMD olarak kabul edilmez ve yaşlanma sürecinin doğal bir parçası olarak düşünülür.

Erken evre YBMD'da yaygın küçük druzen, birkaç orta büyüklükte druzen (≥63 μm, <125 μm) yada RPE değişiklikleri izlenir.

Orta evre YBMD'da yaygın orta büyüklükte druzen, en az bir büyük druzen (≥125 μm) yada ekstrafoveal atrofi izlenir.

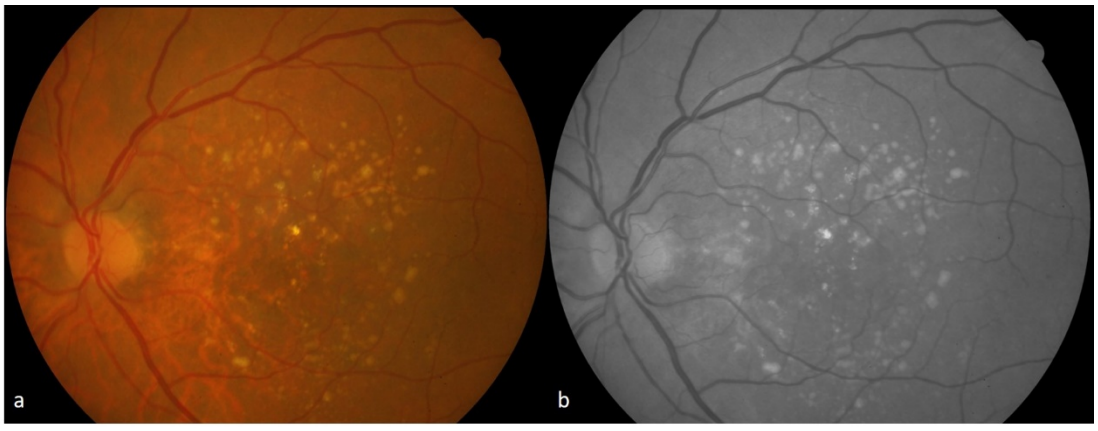
İleri evre kuru tip YBMD da foveayı tutan coğrafik atrofi veya subfoveal druzene bağlı görme keskinliğinin 20/32 den az olması olarak tanımlanır.

Druzen:

Erken dönem YBMD bulgularından olup ilk defa 1854 yılında Donders tarafından tanımlanmıştır (84). RPE bazal laminası ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında fotoreseptör dış segment sindirim artıklarının odaklar halinde birikimiyle oluşur. Yaşa bağlı druzen gelişimi beşinci dekattan önce nadir olarak görülürken altıncı dekattan sonra yaygınlığı artmaktadır. Druzenler klinik görünüme göre sert, yumuşak ve konfluent, boyutlarına göre küçük, orta ve büyük olarak sınıflanır (Şekil 2.3).

Sert druzenler keskin sınırlı, sarı beyaz renkte, 63 mikrondan küçük boyutludur. Beaver Dam çalışması ile popülasyonun %94'ünde maküler küçük, sert druzenler izlendiği bildirilmiştir (85).

Yumuşak druzenler sarı renkli, sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli ve 63 mikrondan büyük boyutludur. Zamanla birleşerek druzenoid pigment epitel dekolmanına (PED) sebep olabilirler. KNV gelişimi açısından sert druzene göre daha risklidirler.



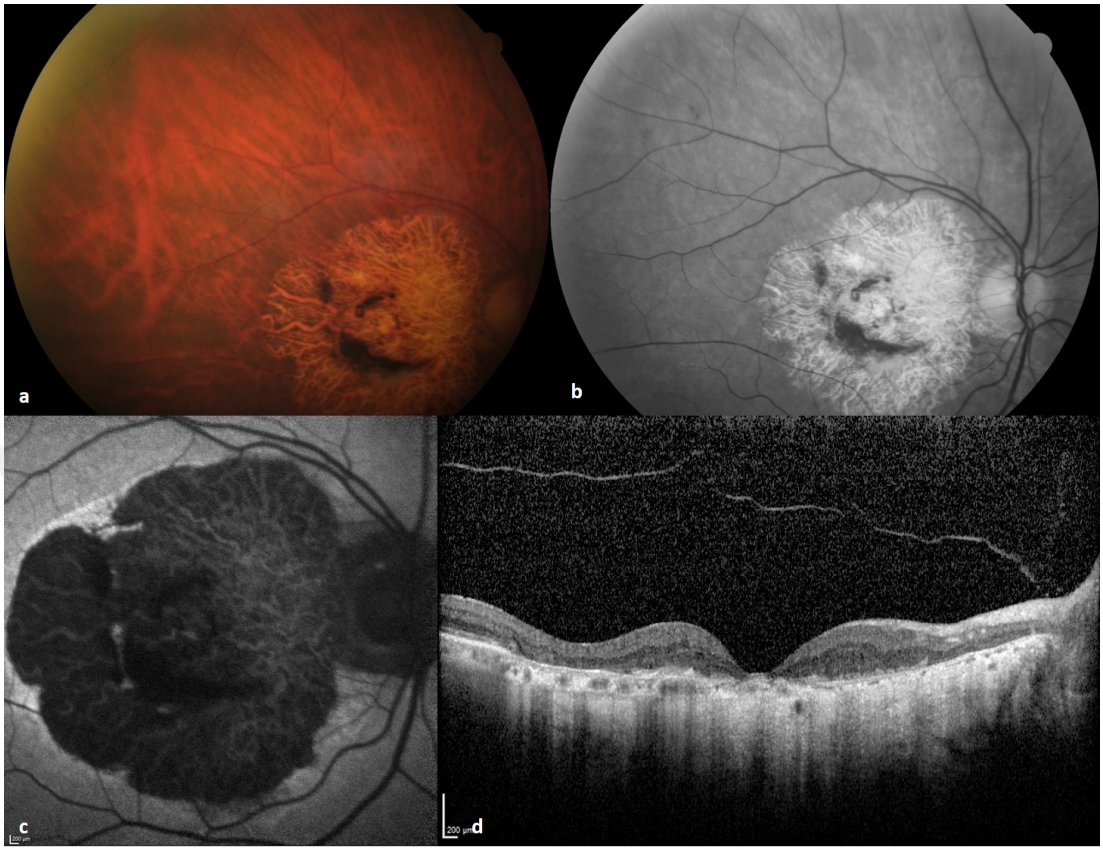
Şekil 2.3. Druzen. (a) Renkli fundus fotoğrafı. (b) Red free fundus fotoğrafı (SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.)

Konfluent druzenler iki veya daha fazla yumuşak druzenin sınırlarının birbirine karışıp kaynaşması ile oluşurlar. KNV gelişimi açısından en yüksek riske sahip olan druzenler bu tiptedir. Konfluent, druzenlere fokal maküler hiperpigmentasyonların eşlik etmesi artmış kötü görsel prognoz riskiyle birliktedir.

Coğrafik atrofi:

RPE, dış retina katmanları ve koriokapillaris kaybı ile birlikte seyretmektedir. Kuru tip YBMD'nin son evresinde görülüp, foveayı tuttuğunda ciddi görme kaybı yapmaktadır. Atrofi alanının genişliği 175 mikrondan daha büyük olduğunda coğrafik atrofi terimi kullanılmaktadır. Genelde druzenoid PED ve druzenlerin gerilemesi sonucu oluşurlar ancak druzenlerden bağımsız gelişenler de olabilir. RPE atrofisinin patogenezinde iç kan retina bariyerindeki BMAL-1 aracılı Claudin-5 siklusunun yaşlanmayla bozulduğu ve Claudin-5 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (86). Ayrıca azalan Claudin-5 ve yüksek kolesterol gibi diyetsel faktörlerle RPE hücrelerinde hızlıca patolojik ve atrofik değişimler olduğu gösterilmiştir (87). Fundus muayenesinde ve fotoğraflarında atrofi alanı altında seyreden koroidal damarlarının görünürlüğü artmaktadır (Şekil 2.4). Ayrıca RPE hücreleri ve lipofuskin granüllerinin kaybına bağlı olarak atrofi alanında FAF sinyal kaybı (hipootofloresans) izlenmektedir. CA başlangıçta ekstrafoveal bölgeleri tutarken ileri evrelerde fovea merkezini tutmaktadır (88). Coğrafik atrofi YMBD sonucunda gelişen körlüklerin %10-20 sinden sorumludur (89). İlk atrofi alanının izlendiği günden, legal körlük gelişen duruma geçen süreyi 9 yıl olarak bildiren çalışmalar olsa da atrofi alanlarının sebep olduğu skotomlar, etkilenen popülasyonun yaşlı olduğu düşünüldüğünde günlük faaliyetlerin devamını zorlaştırmaktadır (90–93). KNV tedavisinde kullanılan antivegf ajanların atrofi gelişimi ve atrofi alanının artışı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlardan CATT çalışmasında ranibizumabın bevasizumaba göre artmış atrofi riski taşıdığı bildirilirken IVAN çalışmasında her iki ajan için benzer atrofi riski bildirilmiştir (94,95). HARBOR çalışmasında ise ranibizumab için doz arttıkça atrofi riskinin de arttığı bildirilmiştir (96). Hastalığın doğal seyri içinde de atrofi gelişebildiği, diyabetik makula ödemi, retinal ven oklüzyonu gibi kullanıldığı diğer endikasyonlarda atrofi gelişmediği

düşünüldüğünde atrofi riskindeki artışın antivegf ajanlarla ve dozlarıyla olan ilişkisini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 2.4. Coğrafik atrofi. (a) Renkli fundus fotoğrafı. (b) Red free fundus fotoğrafı. (c) Fundus otofloresans görüntüsü (d) Atrofi alanından geçen OKT kesiti, RPE atrofisine bağlı koroidal ışık geçirgenliğinde artış ve Bruch membranının görünürlüğünde artış (SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.)

2.3.5 Yaş Tip (Neovasküler) YBMD

Yaş tip YBMD bulguları arasında koroidal neovaskülarizasyon (KNV), pigment epitel dekolmanı (PED), pigment epitel rüptürü, fibrovasküler diskiform skar ve vitreus hemorajisi bulunur (10). KNV varlığında lezyonun lokalizasyon ve büyüklüğüne bağlı olarak görme keskinliğinde azalma, santral skotom, metamorfopsi, mikropsi gibi bulgular eşlik edebilir. KNV, bruch membranını geçerek subretinal alana penetre olan koroidal damar yapılarının organizasyonu ile meydana gelir. Ancak bu damar yapıları normal damarlara göre çok daha kırılgan ve

geçirgen olduğundan subretinal alana ve retina içine sıvı sızdırırlar (11). FFA ve OKT bulgularına göre üç tip KNV tanımlanmıştır:

Tip 1(Okült-Gizli) KNV:

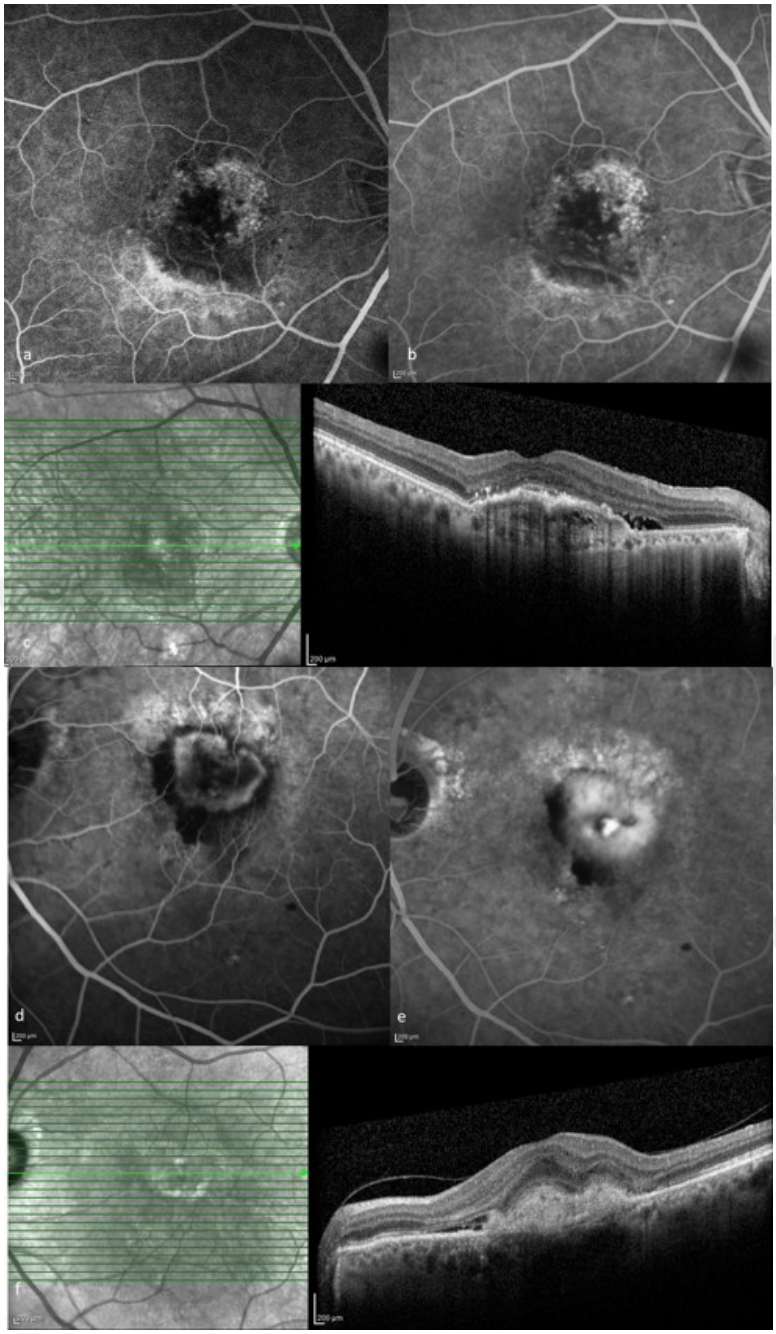
Neovasküler yapılar RPE altında gelişir. Yaş tip YMBD hastalarında en sık görülen tiptir. Diğer KNV tiplerine göre aktivitesi ve sızıntı miktarı azdır. FFA esnasında lezyon sınırları seçilemez ve granüler paternde bir boyanma izlenebilir (Şekil 2.5a-c). OKT' de RPE altında sıklıkla pigment epitel dekolmanlarının eşlik ettiği hiperleftektif bir membran olarak izlenir (97). İRS nadiren görülürken SRS sıklıkla eşlik eder (98).

Tip 2 (Klasik) KNV:

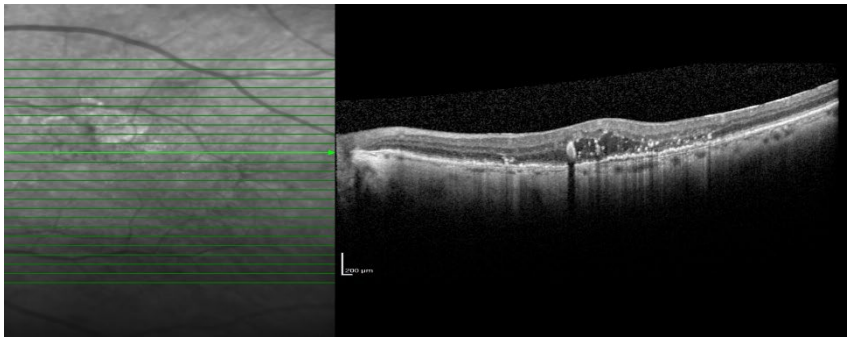
Neovasküler yapılar RPE ile nörosensöriyel retina arasına kadar ilerlemiştir. YBMD hastalarında en az görülen KNV tipidir (99). Yeni tanı alan lezyonların yaklaşık %10'u klasik tiptedir. FFA erken fazında lezyon dantel şeklinde hiperfloresans verir (Şekil 2.5d-f). İlerleyen fazlarda artan sızıntıya bağlı olarak hiperfloresans artar, lezyon olduğundan daha geniş görünür. Klasik KNV FAZ merkezine uzaklığına göre ekstrafoveal (merkezden 200-1500 μm uzakta), jukstafoveal (merkezden 1-199 μm uzakta) ve subfoveal (FAZ altında) olmak üzere üç tipe ayrılır. OKT'de RPE üzerinde lineer subretinal hiperreflektif materyal olarak izlenir (98).

Tip 3 (RAP) KNV:

Neovasküler damarlar retinanın derin kapiller pleksusu kaynaklı olup nörosensöriyel retina içinde yerleşir, zamanla subretinal alana ve koroidal bölgeye ilerleyebilir (Şekil 2.6). Retinoretinal, retinokoroidal anostomoz ve besleyici, toplayıcı damarlar bu lezyon için tipiktir. Retinal anjiomatöz proliferasyon olarak da bilinir. Dış retinal katmanlardaki lokalize bir bozukluk bölgesinde, fokal intraretinal hiperreflektif lezyon olarak izlenir (98). Sıklıkla çevresinde intraretinal kistik değişimler izlenir.



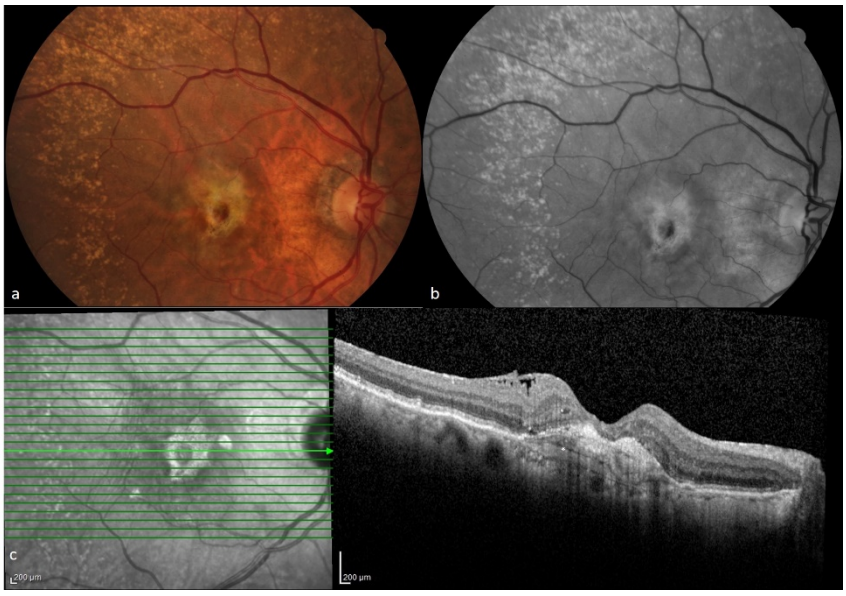
Şekil 2.5. Tip 1 KNV erken faz (a), Tip 1 KNV geç faz (b), Tip 1 KNV OKT kesiti (c), Tip 2 KNV erken faz (d), Tip 2 KNV geç faz (e), Tip 2 KNV OKT kesiti (f) (SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2.6. Tip 3 KNV (RAP) OKT kesiti

Diskiform skar:

Fibrovasküler dokular genellikle KNV'a eşlik eder (100). Fibröz doku ve KNV zamanla RPE tabakasında harabiyete sebep olarak diskiform skar yapısını oluşturur. Diskiform skar oftalmoskopik olarak sarı beyaz renklidir, üzerinde hiperpigmente alanlar olabilir (Şekil 2.6). Lezyon içinde KNV yapıları da olduğundan subretinal hemoraji ve lipid birikimi olabilir, zamanla alanı genişleyebilir. Foveal tutulum olduğunda görme keskinliği ciddi manada azalmakla birlikte, bazen klinik görünümden beklenmeyecek kadar iyi bir görme keskinliği olabilir (101).



Şekil 2.7. Skar. (a) Renkli fundus fotoğrafı. (b) Red free fundus fotoğrafı. (c) Skar alanından geçen OKT görüntüsü (SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.

Pigment epitel dekolmanı:

YBMD hastalarında druzenoid birikimlere bağlı kalınlaşan bruch membranı, RPE ile koroid arasındaki sıvı akışına direnç oluşturur (7). Bu durumda RPE ile bruch membranı arasında meydana gelen birikim nedeniyle iki katman birbirinden ayrılır. Seröz, druzenoid, hemorajik ve fibrovasküler tipleri vardır.

Seröz PED:

RPE kubbe şeklinde bruch membranından ayrılmıştır. Kronikleştikçe kubbede pigment birikimleri izlenir. Yaklaşık 1/3 olguda 2 yıl içinde KNV gelişimi olabildiğinden hemoraji görülürse KNV lehine değerlendirilmelidir (6).

Druzenoid PED:

Yumuşak druzenlerin birleşmesiyle oluşur. On yıl içinde %75 coğrafik atrofi, %25 KNV gelişimine sebep olur. Diskiform skar gelişiminin en az görüldüğü gruptur (6).

Hemorajik PED:

Genellikle KNV'den nörosensöriyel retina yada RPE altına kanama sonucu gelişir. Masif kanama ile seyrederse hemorajik retina dekolmanı gelişebilir. Retina yüzeyden kabarık, koyu kırmızı, kubbe şeklinde görülür. Koyu rengi nedeniyle ilk görüşte koroidal melanom ile karışabilir. KNV veya druzen ile birlikte değilse polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) düşünülmelidir (102).

Fibrovasküler PED:

Özünde okült KNV gibidir. Düzensiz RPE kabarıklıkları ile kendini gösterir.

Pigment epitel rüptürü:

Subfoveal alanda olursa ciddi görme kaybı ile sonuçlanan ağır bir tablodur. Spontan gelişebileceği gibi fotodinamik tedavi (FDT), argon lazer fotokoagülasyon (ALFK) yada anti VEGF enjeksiyonlarından sonra da görülebilir (6). OKT' de kubbe şeklindeki profilin bozulduğu RPE' nin katlandığı alanda yüksek yansıtıcılık olduğu izlenir (103).

2.3.6 Yaş Tip YBMD Ayırıcı Tanısı:

2.3.6.1 Yetişkin Başlangıçlı Makular Vitelliform Distrofi

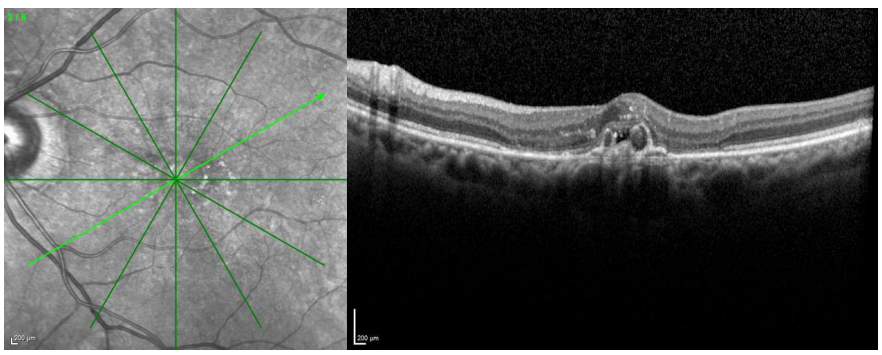
MVD, patern distrofinin bir formu olup yaş tip YBMD ile en sık karışan lezyonlardan biridir. Tipik olarak foveal bölgede subretinal yuvarlak lipofuskin birikimi ve değişken derecede RPE atrofisi ile kendini gösterir. Subretinal birikim KNV lezyonlarındaki sıvı sızıntısına benzese de bu lezyonlara hemoraji eşlik etmez. OKT ile bu lezyonun kubbe şeklindeki görünümü ve altındaki birikim gösterilebilir. FAF ile RPE atrofisinin miktarına göre lezyon bölgesinde hiper yada hipootofloresans alınabilir. FFA ile vitelliform lezyona denk gelen bölgede hipofloresans, onu çevreleyen bölgede ise hiperfloresans ve geç boyanma izlenir (104).

2.3.6.2 Pakikoroid neovaskülopati

Artmış koroidal kalınlık ile seyreden bir grup hastalıktır. Bazı durumlarda altta yatan pakikoroid hastalığa bağlı olarak oluşan RPE değişiklikleri ve eşlik eden KNV, ilerleyen yaşla birlikte yaş tip YBMD ile karışabilir. Ancak OKT' de druzen izlenmemesi ve artmış koroidal kalınlık tanıda yardımcı olabilir.

2.3.6.2.1 Polipoidal koroidal vaskülopati

Bu KNV tipinin YBMD nin bir alt tipi mi yoksa ayrı bir oluşum mu olduğu hala tartışmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarla YBMD ile ilişkili genler PKV'de de gösterilmiştir. PKV özellikle uzak doğu ülkelerinde (Çin, Japonya gibi) yüksek oranda görülürken, batı toplumlarında çok daha azdır. Lezyon koroidal kaynaklı olup sakküler ve polipoidal yapılar içerir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Polipoidal koroidal vaskülopati: OKT kesiti

PKV düşündüren klinik bulgular (105):

Çok sayıda pigment epitel dekolmanı

Lezyonun peripapiller yada makula dışında yerleşmiş olması

Antivegf tedavisine zayıf yanıt veriyor olması

Yoğun subretinal hemoraji

Yoğun lipid birikimi

Koroidal kalınlığın artmış olmasıdır.

Tanısı indosiyanin yeşili anjiografisinin (İSYA) erken fazında hipofloresan halo ile çevrili hiperfloresan poliplerin görülmesiyle konur. Ancak sık OKT kesitleri alınarak polipoidal lezyonların yakalanması mümkündür. EDI OKT çekimlerinde koroidal kalınlıkta artış izlenebilir. Ekstrafoveal lezyonların tedavisi ALFK ile yapılabilirken, foveal lezyonlarda anti VEGF enjeksiyonları ve/veya fotodinamik tedavi (FDT) ile başarı sağlanabilir.

2.3.6.2.2 Santral Seröz korioretinopati (SSKR)

Hamilelik, kronik hastalık yada stres gibi endojen nedenlerle yada ilaç alımına bağlı olarak artmış steroid seviyeleri bu hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Genellikle genç hastalarda görülmekle birlikte PKV ve YBMD ile karışabilir. Sıklıkla uzun süreli tekrarlayan veya sebat eden seröz makula dekolmanları ile kendini gösterir (106). SSKR ye ikincil KNV geliştiği durumlarda bunun PKV den ayırımını yapmak zorlaşabilir.

FFA ile makula dışına kadar uzanabilen diffüz RPE değişiklikleri, tüten baca paterni yada mürekkep lekesi paterninde sızıntı izlenebilir. FAF ile akut dönemdeki subretinal sıvıya bağlı lezyon bölgesi hipootofloresan izlenirken, kronik dönemde RPE defekti olan bölgeler hipootofloresan, subretinal birikimlerin olduğu alanlar hiperotofloresan olarak izlenir. OKT de subretinal sıvı birikimiyle birlikte çok sayıda küçük PED izlenirken artmış koroidal kalınlık ayırıcı tanıda yardımcı olur.

2.3.6.3 Makuler Telenjiektazi

Bilateral olan makuler telenjiektazi olguları yanlışlıkla YBMD tanısı alabilir. Foveal bölgede kistik boşluk ve mikroanevrizmaların izlenmesi ve subretinal sıvı olmaması tanıya yardımcıdır. OKT de sıklıkla temporal foveal bölgede lamellar makula defekti izlenir (107). FA de anevrizmal kapiller genişlemelerin olduğu bölgelere uyan hiperfloresans izlenir.

2.3.6.4 İdiopatik KNV

Sıklıkla genç hastalarda altta yatan inflamatuar bir duruma ikincil gelişen ancak kesin nedeni gösterilememiş KNV tipidir. FA ile KNV dan sızıntı izlenirken OKT ile tipik subretinal yada intraretinal sıvı birikimleri izlenir. YBMD' na göre antiVEGF yanıtları daha iyi olup daha az enjeksiyona gereksinim duyulur (108).

2.3.6.5 Miyopik KNV

Yüksek miyopisi olup 50 yaş üzeri KNV izlenen hastalar YBMD ile karışabilir. Ancak lacquer çatlaklarının görülmesi KNV' un miyopiye ikincil olduğunu düşündürür (109). EDI OKT ile azalmış koroidal kalınlığın izlenmesi tanıda yardımcıdır. Patolojik miyopisi olan hastalarda %5-10 sıklıkta görülebilir (110).

2.3.6.6 Anjioid Streaks

Optik diskten çevreye ışınşal yayılan Bruch membran çatlaklarıdır ve üzerindeki pigment epitelinde atrofik dejenerasyona sebep olurlar (111). Özellikle psödoksantoma elastikum hastalığına eşlik eden anjiod streak olgularında KNV sıklığı artmış olup 50 yaş üstü hastalarda yanlışlıkla YBMD tanısı konabilir. Dikkatli fundus muayenesi ile Bruch membranındaki çatlaklarının izlenmesi ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. KNV gelişen olgularda antivegf yanıtı çok iyidir.

2.3.7 YBMD Tanı ve Takip Yöntemleri

2.3.7.1 Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Anjiografi (OKTA)

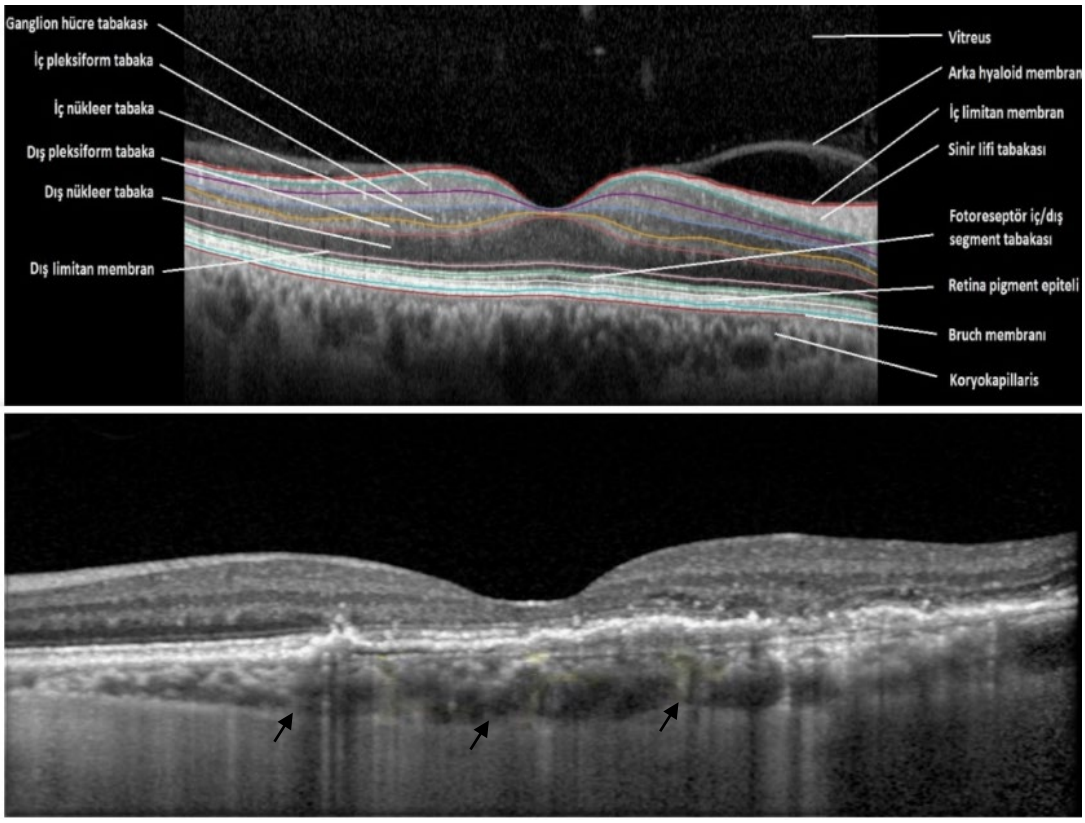
OKT oküler dokulardan neredeyse histolojik düzeyde kesitler almamızı sağlayan yüksek çözünürlüklü, temassız, tekrarlanabilir ve girişimsel olmayan bir

tanı yöntemidir. Ultrasonografi ile benzer bir görüntüleme mantığı olmakla birlikte ondan farklı olarak ses dalgaları yerine 830 nm dalga boyunda kızıl ötesi lazer ışınları kullanılır. Lazer ışını ile dokular taranırken dokuların farklı yansıtıcılık özelliği göstermesinden faydalanılarak görüntüler oluşturulur. Kullanıma ilk giren time domain (TD)-OKT' nin düşük A tarama hızı ve aksiyel çözünürlüğü nedeniyle klinik kullanımda faydası sınırlıydı (112). Artık son teknoloji spektral domain (SD)-OKT ve Swept Source (SS, 1050 nm) ışık kaynakları ile çözünürlükte 2-3µm düzeyleri yakalanmış, görüntü alma hızı ve görüntülenebilen doku derinliği arttırılmıştır. Enhanced Depth Imaging (EDI) teknoloji sayesinde koroid gibi derin dokular gösterilebilmekteydi ancak SS teknolojisi ile daha yüksek kalitede görüntüler almak mümkün olmuştur. A tarama hızı arttıkça elde edilen iki boyutlu kesitler yazılımsal olarak birleştirilerek retinal yapıların üç boyutlu görüntüleri elde edilebilmektedir (101). Yine A tarama hızındaki artışla birlikte hareket artefaktları azalmış ve retinal katmanların ayrı ayrı izlenebildiği segmentasyon haritaları çıkarmak mümkün olmuştur. Segmentasyon, her OKT cihazında farklı bir yazılımla ve farklı bir tabakayı baz alarak yapıldığından farklı cihazlardan alınmış ölçümleri karşılaştırmak yanıltıcı olabilir.

Retina kalınlık ve segmentasyon haritaları sağlıklı gözlerde tutarlı ve tekrarlanabilir sonuçlar verse de retinal anatominin bozulduğu durumlarda otomatik segmentasyon algoritmaları yetersiz kalmaktadır. OKT ile içten dışa İLM, RSLT, İPT, DPT hiperreflektif olarak izlenirken, GHT, İNT, DNT hiporeflektif olarak izlenir. Retina damarları iç retinada hiperreflektif dairesel yapılar halinde izlenebilir (101). Şekil 2.7'de SD – OKT cihazı ile standart modda ve EDI modunda alınmış kesitlerde sırasıyla tüm retinal katmanlar ve koroidoskleral birleşke seçilebilmektedir. OKT tekrarlanabilir güvenilir ölçümler vermesi ve hızı sayesinde günümüzde YBMD tanı ve takibinde en sık kullanılan yöntem olmuştur (113). KNV tiplerinin belirlenmesinde OKT' nin FFA' ye göre daha yüksek sensivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar vardır (97).

OKTA teknolojisi retinal damarlar içindeki eritrositlerin hareketlerinden faydalanarak kan akım verisi elde eder ve damarların görüntülenmesine olanak tanır. Ancak belirli bir hızın altındaki veya üstündeki akım değerlerini saptayamadığından tüm damar ağını ve lezyonları gösteremeyebilir. Mevcut OKTA cihazları lezyonun

morfolojisini çok iyi gösterebilir ancak FFA' de olduğu gibi lezyonun aktivitesini (sızıntı gibi) gösteremez. OKTA özellikle RPE ve hemoraji altında yerleşmiş lezyonların (Tip 1 KNV gibi) görüntülenmesinde FFA'ya üstündür.



Şekil 2.9. SD OKT ile normal modda alınıp segmente edilmiş kesit (üstte) ve EDI modda alınmış kesit (altta) görüntüleri, (Koroidoskleral bileşke siyah oklarla gösterilmiştir.) (SBÜ İstanbul Sultan Abdulhamid Han Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göz Hastalıkları Servisi arşivinden alınmıştır.)

2.3.7.2 Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Günümüzde daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilebilen farklı nitelikte cihazlar olsa da FFA halen yaş tip YBMD tanısında ve KNV tespitinde altın standart yöntemdir. Ancak bazı vakalarda FFA' nın KNV alt tiplerinin belirlenmesindeki yetersizliği nedeniyle multimodal yaklaşım daha verimli olabilir (114,115). Floresein suda çözünürlüğü yüksek, kırmızı turuncu renkli bir boya olup molekül büyüklüğü sayesinde sağlıklı retinal kapillerden dışarı sızamaz. FFA

görütüsü floresein boyasının 465-490 nm dalga boyunda ışık ile uyarılmasıyla elde edilebilir. FFA tedaviye başlanmadan tanıyı doğrulamak için, sonrasında ise ek bir patoloji varlığından şüphe edildiğinde çekilebilir. KNV lezyonları FFA görüntüsüne göre klasik KNV, okült KNV ve RAP olarak sınıflandırılır.

Klasik KNV, FFA erken fazında dantel şeklinde belirgin sınırlı hiperfloresans verir ve ilerleyen fazlarda ilk hiperfloresans alanından lezyon kenarlarına ve retina altına yayılan yoğun bir sızıntıya sebep olur.

Okült KNV ise RPE altında yerleştiğinden FFA' da sınırları seçilemeyen, düzensiz, noktasal hiperfloresans alanları olarak izlenebilir. Ancak erken hiperfloresans veren lezyon izlenmez. Geç fazda RPE düzensizliklerinin olduğu bölgelerle uyumlu şekilde hafif orta derecede boyanma ve sızıntı olabilir.

RAP lezyonları FFA erken evresinde genellikle retinal damarlara yakın fokal sızıntı şeklinde izlenirken bu lezyonlara retino-retinal yada retino-koroidal anastomozlar eşlik edebilir. Geç fazda ise sıklıkla kistoid makula ödeminin eşlik ettiği yoğun fokal sızıntı şeklinde izlenirler (98).

2.3.7.3 İndosiyanin Yeşili Anjiografi (İSYA)

İndosiyanin yeşili, floreseine göre yüksek molekül ağırlıklı bir boya olup %80 oranında plazma proteinlerine bağlandığından koroidal damarların dışına az miktarda sızar. Bu sayede koroidal lezyon ve damar yapısının gösterilmesinde fayda sağlar. İSYA, Okült KNV ve PKV gibi lezyonların görüntülenmesinde FFA' ya üstündür. PKV, İSYA'da kendisi hiperfloresan olup çevresi hipofloresan halo ile çevrili polip olarak izlenebilir. İSYA' da KNVM parlak sıcak nokta ve / veya plak olarak izlenebilir.

2.3.7.4 Fundus Otofloresans Görüntüleme (FAF)

Fundus otofloresans görüntüleme ile retinal floroforların dağılımdaki değişiklikler hızlı ve in vivo olarak gösterebilir (116). Ancak FAF görüntüleme konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoplar veya modifiye fundus kameraları gibi özel ekipmalar gerektirir. Pupil dilatasyonu iyi yapılmış ve belirgin media opasiteleri olmayan hastalarda FAF ile progresyon analizi yapılabilecek kadar kaliteli görüntüler alınabilmektedir. RPE hücrelerindeki lipofuskin 488 nm dalga boyunda ışık ile

uyarıma, 750 nm dalga boyunda ışık yayarak cevap verir ve otofloresansın ana kaynağıdır. Ancak makula bölgesinde yoğun olarak bulunan lutein ve zeaksantin pigmentleri 488 nm dalga boyundaki ışığı emerek foveal bölgede RPE otofloresansını maskeler (117). RPE atrofisinin belirgin olduğu CA tablosunda otofloresans kaybı da belirgin olur. CA alanının belirlenmesinde FAF görüntüleme, yüksek kontrastı nedeniyle stereoskopik fundus fotoğralarından daha güvenilirdir (118). Yine druzenlerde otofloresans kaybı olmakla birlikte atrofi kadar yoğun değildir (119). Ayrıca yaş tip YBMD lezyonlarının sınırlarında görülen otofloresans artışı progresyon lehine değerlendirilebilir.

2.3.8 YBMD Tedavi Yöntemleri

2.3.8.1 Kuru Tip YBMD Tedavisi

Kuru tip YBMD tedavisinde hastalığı kesin olarak çözen bir yöntem henüz bulunamamıştır. Halen uygulanan tedaviler hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya yöneliktir. Bu hastalığın tedavisi için yapılan en detaylı çalışmalar prospektif, randomize, kontrollü ve çift kör olarak tasarlanan AREDS-1 ve AREDS-2 çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda yüksek doz antioksidan, vitamin ve mineral desteğinin düzenli kullanımıyla YBMD progresyonunun azaldığı bildirilmiştir. AREDS' e göre 55 yaş üzerinde yaygın orta büyüklükte druzen, en az bir büyük druzen, bir veya iki gözde CA yada bir gözde ileri evre YBMD bulgularından herhangibiri var ise proflaktik olarak antioksidan desteği verilmelidir. AREDS-1 çalışmasına göre özellikle en az bir büyük druzeni veya ekstrafoveal atrofisi olan hastalarda verilen gıda takviyeleri ile ileri evre YBMD'ye ilerleme riski %25 azalmaktadır (120,121). AREDS-2 çalışması ile ilk çalışmadaki formülasyona lutein, zeaksantin, dokozahegzaenoik asit ve eikozapentaenoik asit gibi moleküllerin eklenmesinin ileri YBMD riskini azaltmada ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiş olsa da beta karoten çıkarılarak, lutein ve zaeksantinin ilk formülasyona eklenmesi ile riskte hafif bir azalma izlenmiştir (121), (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. AREDS - 2 ile belirlenen gıda takviyeleri

Vitamin C	(500 mg)
Vitamin E	(400 IU)
Çinko	(80 mg)
Bakır	(2mg)
Lutein	(10 mg)
Zeaksantin	(2 mg)

YBMD hastalarında, antioksidan gıda takviyeleri dışında Amsler Grid ile kendilerinin yapabileceği günlük muayenenin yaş tipe dönüşümü erken saptamada faydalı olacağı bilinmektedir (122). Yaş tip YBMD gelişimi açısından riskli görülen olgularda, evde takip araçları ile KNV gelişiminin erkenden saptanması, erken tedavi imkanıyla birlikte görsel prognozu arttırabilmektedir (61).

Düzenli ve dengeli beslenme ile ideal vücut kitle endeksini koruma, arteriyel hipertansiyon kontrolü ve tütün ürünlerinden sakınma ile YBMD progresyonu azaltılabilir.

Bazı YBMD hastalarında teleskopik gözlükler, minyatür göz içi teleskoplar yada retinal translokasyon cerrahisi ile görsel fayda sağlanabilir.

2.3.8.2 Yaş Tip YBMD Tedavisi

2.3.8.2.1 Lazer fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon tedavisi ekstrafoveal yerleşimli, belirgin sınırlı KNV' larda kullanılabilen bir yöntemdir. Ancak tedavi sonrası retinal tabakalarda bıraktığı termal hasar nedeniyle görme kaybı yapabileceğinden tedavi öncesi olası komplikasyonlar açısından hastaların yazılı onamı alınmalıdır. Lazer fotokoagülasyon günümüzde KNV tedavisi için nadiren kullanılmaktadır (17).

2.3.8.2.2 Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi ile verteporfin isimli madde intravenöz olarak verilir ve koroidal damarlarda birikerek onları ışığa karşı hassas hale getirir. Sonrasında lazer ışını uygulanan bölgede verteporfin aktive olarak endotel hücrelerinde reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve agregasyona neden olarak neovasküler damarları kapatmaktadır. VEGF salınımı üzerinde bir etkisi olmadığından bu teknik ile yeni damar oluşumu engellenememektedir (17). TAP çalışması ile subfoveal baskın klasik KNV tedavisinde FDT ile orta- şiddetli görme kaybı gelişiminin 2 yıllık takipte azaltılabileceği gösterilmişken sonrasında VIP çalışması ile de 2 yıllık takipte benzer sonuçlar elde edilmiştir (30). Ancak bu tedavi modalitesi görme kaybını yavaşlatmaktan öteye geçemediğinden, günümüzde görme kazanımı sunabilen anti VEGF tedavilerin kullanıma girmesiyle birlikte bazı seçilmiş olgular dışında kullanılmamaktadır.

2.3.8.2.3 Anti VEGF Tedavisi

Yaş tip YBMD patogenezinde VEGF' in rolü anlaşıldığından beri anti VEGF moleküller üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. İntravitreal olarak uygulanabilen anti VEGF ajanların VEGF etkinliğini baskılayabildiğinin gösterilmesi ile yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. VEGF etkinliğinin baskılanması ile koroidal neovaskülarizasyon ve vasküler sızıntılar azalmış bu sayede makula bölgesinde sıvı birikimi azaltılmıştır. İntravitreal anti VEGF uygulamaları günümüzde altın standart olarak kabul edilen ve görme artışı sağlayabilen yegane yöntemdir.

VEGF ilk olarak 1980' li yıllarda bulunmuş bir mitojen grubudur. İlk olarak damar geçirgenliğini yüksek oranda arttırdığından vasküler permeabilite faktörü olarak, sonrasında ise vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir. VEGF – A, VEGF – B, VEGF – C, VEGF – D, VEGF – E, VEGF – F ve plasental büyüme faktörü (PGF) olmak üzere yedi tipi vardır. KNV gelişimi ile en kuvvetli ilişkisi olan tip VEGF – A olup halen kullanımda olan anti VEGF ajanların asıl hedefidir (17). VEGF – A molekülünün 9 izoformu olup bunlar içinde anjiogenezin esas sorumlusu VEGF165/164 izoformudur (123).

YBMD hastalarında koryokapillaris atrofisi, oksidatif stres ve hipoksi ile lokal inflamasyon oluşumunu, VEGF salınımın artması takip etmekte ve patolojik yeni damar oluşumları tetiklenmektedir.

VEGF' ün endotel hücreleri üzerindeki etkisine 5 reseptör aracılık etmektedir. Bunlar VEGFR – 1, VEGFR – 2, VEGFR – 3, sVEGFR – 1 ve sVEGFR – 2' dir. VEGFR – 1 vasküler endotel canlılığı için gerekli olmakla birlikte patolojik neovaskülarizasyon gelişiminde etkin değildir (124,125). VEGFR – 2 ise patolojik neovaskülarizasyon oluşumu ve fizyolojik anjiogenezde azalma ile ilişkili bulunmuştur (124). VEGFR – 2 defekti olan farelerde hematopoetik prekürsörlerin, endotelyal hücre farklılaşmasının ve organize kan damarlarının olmadığı izlenmiştir (126).

Geçmişten günümüze kadar kullanım alanı bulan anti VEGF ajanlar sırasıyla pegaptanip sodyum, bevasizumab, ranibizumab ve afliberseptir. Bunlar içinde ekonomik sebeplerle dünya çapında en çok kullanımı olan ancak göz hastalıklarında kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı olmayan tek ajan bevasizumabdır.

Pegaptanip Sodyum:

VEGF 165 ve daha büyük izoformlarına bağlanabilen bir RNA oligonükleotididir. Aynı zamanda FDA tarafından YBMD tedavisi için onay alan ilk anti VEGF ajandır. Bir yıllık takip sürecinde 0,3 mg pegaptanip uygulanarak, ciddi görme kaybı riskinin azaldığı gösterilmiştir (127). Ancak sonradan daha etkin ilaçların piyası çıkması ve pegaptanip tedavisi altındayken hastalarda görme kaybı izlenmesi üzerine kullanımı terk edilmiştir.

Bevasizumab:

VEGF – A' nın tüm izoformlarına bağlanabilen 149 kilodalton ağırlığında hümanize rekombinant monoklonal antikordur (128). Yarı ömrü yaklaşık 20 gün olup iki antijen bağlayıcı bölgesi vardır (129). 2004 yılında FDA tarafınan kolorektal kanser tedavisi için onay verilmiş olsa da KNV tedavisinde tüm dünyada ekonomik sebeplerle en çok kullanılan anti VEGF ajandır. 1,25 mg ve 2,5 mg bevasizumab dozlarının karşılaştırıldığı PACORES çalışması her iki dozun da benzer etkinlikte

olduğunu bildirmiştir. CATT ve IVAN çalışmalarında bevasizumab' ın etkinlik bakımından ranibizumab' dan aşağı olmadığı gösterilmiştir (128). Yine aynı çalışmalar ile gerektiğinde tedavi (PRN) ve aylık uygulama ile benzer görsel kazanımlar sağlandığı bildirilmiştir (128). Sistemik kullanımda hipertansiyon, proteinüri, inme, myokardiyal infarktüs gibi yan etkiler bildirilmiş olsa da intravitreal kullanımda diğer anti VEGF ajanlar kadar güvenlidir.

Ranibizumab:

İnsan VEGF molekülüne karşı farelerden elde edilmiş hümanize rekombinant antikor fragmanıdır. Molekül ağırlığı 48 kilodalton olup tüm VEGF – A izoformlarını nötralize edebilir (130). Sadece Fab kısmı olup Fc kısmı olmadığından sistemik eliminasyonu hızlıdır ve kompleman ve hücre aracılı toksisiteye neden olmadığı kabul edilir. 2006 yılında yaş tip YBMD tedavisi için FDA onayı almış olup ülkemizde 2008 yılından beri ruhsatlı olarak kullanımı vardır. Güvenilirliği ve etkinliği MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile değerlendirilmiştir. MARINA çalışmasında 0,3 mg, 0,5 mg ve şem enjeksiyon grupları karşılaştırıldığında aylık ranibizumab enjeksiyonu ile 2 yıl sonunda görme kazanımı şem enjeksiyondan yaklaşık 20 harf fazla bulunmuştur (131). ANCHOR çalışmasında ise FDT ile 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab dozları karşılaştırılmış olup FDT grubunda ortalama 9,8 harf kaybı yaşanırken diğer gruplarda sırasıyla 8,1 ve 10,7 harf kazanımı olmuştur (132).

Sonrasında aylık enjeksiyon yapmanın getirdiği yükü azaltmak için PIER çalışması dizayn edilmiş ve aylık üç yükleme dozundan sonra üç ayda bir enjeksiyon yapılmıştır. Ancak harf kazanımının aylık enjeksiyonlarda olduğu kadar iyi olmadığı tespit edilmiştir (133). PrONTO ve SUSTAIN çalışmalarıyla da aylık üç yükleme dozundan sonra PRN rejimi uygulanmış ve aylık enjeksiyonların altında olmakla birlikte kabul edilebilir bir harf kazanımı olduğu bildirilmiştir (128). EVEREST çalışması ile PKV olgularında ranibizumab tedavisinin, tek başına yetersizliği nedeniyle FDT ile kombinasyonunun daha etkin olacağı bildirilmiştir (134). CATT çalışmasında ise ranibizumab, bevasizumab ile karşılaştırılmış olup harf kazanımı açısından her iki ilaç arasında anlamlı fark olmadığı ancak aylık enjeksiyon yapılan grubun PRN grubuna göre harf kazanımı açısından üstün olduğu bildirilmiştir (135).

Ranibizumab molekülü ülkemizde flakon ve PFS formunda temin edilebilmektedir. Ranibizumab PFS formunun intravitreal enjeksiyona bağlı endoftalmi oranını 1/40000' e kadar düşürebildiği bildirilmiştir.

Aflibersept:

Tamamen insan aminoasit dizelerinden oluşan 115 kilodalton ağırlığında bir anti VEGF ajandır. VEGFR -1' in ikinci, VEGFR – 2' nin üçüncü bağlantı bölgesinin insan IgG Fc parçası ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteinidir. Ranibizumab ve bevasizumab' dan üstün olarak sadece VEGF – A' ya değil VEGF – B ve PIGF' e de bağlanır ve affinitesi diğer iki ilaçtan daha yüksektir. Aflibersept PIGF'e bağlanarak dolaylı yoldan VEGF – A' nın VEGFR – 1'e bağlanmasını kolaylaştırır ve VEGF – A' yı fizyolojik yolaklara yönledirerek patolojik etkisini azaltır (136). VEGF 165' e doğal VEGF reseptörlerinden daha sıkı bağlandığından etki süresi uzamakta bu sayede diğer ilaçlara göre görsel kazanımın daha az enjeksiyon sayısı ile elde edilebileceği düşünülmektedir. Diğer anti VEGF molekülleri ile benzer güvenlik profili sunan aflibersептin intravitreal yarı ömrü yaklaşık 7 gündür (122). İntravitreal enjeksiyon sonrası ilk üç gün sistemik dolaşıma 0.02 µg/ml kadar miktarlarda geçişi gösterilmiş olsa da bu miktar sistemik VEGF baskılanması yapabilecek dozun çok altındadır (137). VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları ile ayda 0,5 mg, ayda 2 mg ve iki ayda 2 mg dozlarda uygulanan aflibersept ayda 0,5 mg dozda uygulanan ranibizumab ile karşılaştırılmış ve 52 hafta sonunda görsel ve anatomik olarak tüm grupların benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. 52. ve 96. haftalar arasında PRN rejimi ile tedaviye devam eden hastaların verileri analiz edildiğinde aflibersept grubunda enjeksiyon sayılarında anlamlı azalma olduğu izlenmiştir (138). Yine VIEW1 ve VIEW2 çalışmaları ile başlagıçta intraretinal sıvısı olan hastalarda başlangıç ve sonuç görme keskinliklerinin daha kötü olduğu ve başlangıçta subretinal sıvı ve PED varlığının sonuç görmeyi etkilemediği bildirilmiştir (139). Bevasizumab veya ranibizumab tedavilerine rağmen sebat eden subretinal – retinal sıvısı olan olgularda aflibersept, sıvı rezorbisyonu ve pigment epitel dekolmanlarının yatışmasında faydalı olabilmektedir (140). Sonuç olarak aflibersept için aylık 3 yükleme enjeksiyonu (2 mg / 0,05 cc dozda) sonrasında 2 aylık rapel dozları önerilmiştir ancak % 20' lik bir

hasta grubunda kuru bir retina sağlamak için aylık enjeksiyonlara devam etmenin gerektiği bildirilmiştir.

Aflibersept molekülü yakın zamana kadar sadece flakon olarak temin edilebilirken artık, ülkemizde henüz kullanıma girmemiş olsa da FDA onaylı PFS formu da vardır.

Brolisizumab:

26 kilodalton molekül ağırlığına sahip VEGF – A' yı hedef alan humanize tek zincirli antikor fragmanıdır. Diğer antivegf ajanlardan daha küçük molekül ağırlığına sahip olmasından sebep benzer hacimde daha fazla etken madde verilmesine olanak sağlamaktadır. HAWK ve HARRIER çalışmaları ile aylık ilk üç yükleme dozundan sonra, 12 hafta arayla yapılan brolisizumab ile 8 hafta arayla yapılan aflibersept tedavilerinin birbirlerine üstün olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmaların ikinci yıl sonuçlarında da merkezi makula kalınlığındaki azalma miktarları ve retinal sıvısı olan hasta oranları açısından brolisizumabın aflibersepte üstün olduğu gösterilmiştir. Brolisizumab molekülü henüz ülkemizde olmasa da birkaç ay önce FDA onayı alarak piyasa çıkmıştır.

Abicipar pegol:

Abicipar pegol, DARP temelli antivegf ajanıdır. DARP doğal ankrin tekrar proteinlerinden türetilmiş küçük bir protein grubudur. SEQUOIA ve CEDAR çalışmalarının 52 haftalık sonuçlarına göre 8 ve 12 hafta arayla uygulanan abicipar pegol ile aylık ranibizumab tedavilerinin görme seviyesini koruma açısından benzer özellikte olduğu gösterilmiştir. Ancak yine aynı çalışmalar ile ranibizumab ile %0 - 0,6 oranında görülen oküler inflamasyonun abicipar pegol ile %15,1- 15,7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum sebebiyle ilaç yeniden formüle edilerek MAPLE çalışması dizayn edilmiş ve 28 haftalık sonuçlarında oküler enflamasyon oranı % 8,9' a düşmüştür.

Conbersept:

Conbersept VEGFR-1' in ikinci Ig bölgesi ve VEGFR-2'nin üçüncü ve dürdüncü Ig bölgelerinin insan IgG molekülünün Fc parçası ile birleştirilmesi ile oluşturulan rekombinant füzyon proteinidir. Çin' de faz 3 çalışması yapılmadan

YBMD tedavisinde kullanıma girmiştir. PHOENIX çalışmasının 12 aylık sonuçlarına göre 0,5 mg conbersept aylık 3 yükleme dozundan sonra 3 aylık idame tedavisi ile ortalama 9,9 harf kazancı sağlamıştır. Conbersept ile aflibersept moleküllerinin karşılaştırıldığı PANDA-1 ve PANDA-2 çalışmaları halen devam etmektedir.

Farisimab:

Farisimab hem VEGF-A hem de anjiopoetin-2 molekülüne bağlanabilen bir antikordur. STAIRWAY çalışması ile 6 mg farisimab aylık 4 yükleme dozundan sonra 12-16 hafta arayla uygulanarak aylık ranibizumab tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın 52 hafta sonuçlarına göre 12-16 hafta arayla uygulanan farisimab grubundaki harf kazanımının aylık ranibizumab tedavisi ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bu ilacın faz-3 LUCERNE çalışması halen devam etmektedir.

2.3.8.2.4 Anti VEGF Tedavi Rejimleri

İlk çıkan anti VEGF ajanlar ile aylık tedavi rejimleri önerilmiş olduğundan hastaların takip ve tedavi edildiği kliniklerdeki iş yükü artışından ve intravitreal enjeksiyonlara bağlı oluşabilecek endoftalmi gibi ağır komplikasyonlardan kaçınmak için tedavi rejimleri esnetilmiş ve takip sıklığı azaltılmıştır. Günümüzde genel kabül görmüş aylık tedavi, gerektiğinde tedavi (PRN) ve tedavi et uzat (TREX) olmak üzere üç tedavi rejimi vardır.

Aylık tedavi rejimi ile takip edilen hastalara her ay kontrol ve intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda hasta uyumu ve uygulayıcıların motivasyonu ile bu tedavi rejiminin sebep olduğu hasta yükü tolere edilebilir olsa da gerçek yaşamda hasta yoğunluğu yükseldikçe uygulanabilirliği azalmaktadır.

PRN tedavi rejimi ile takip edilen hastalarda ilk üç yükleme enjeksiyonundan sonra hastalar aylık kontrole gelmekte, OKT' de sıvı artışı yada görme keskinliğinde azalma gibi bulgular olursa yeniden enjeksiyon kararı verilmektedir. Ancak bu tedavi rejiminde özellikle takip aralıkları bir ayı aştığında makula bölgesi sürekli kuru kalamayacağından sonuç görme keskinliği olumsuz etkilenebilmektedir.

TREX rejimi ile OKT takiplerinde subretinal yada intraretinal sıvı tamamen çekilene kadar her ay enjeksiyon yapılmakta sonrasında ise OKT' de yeniden sıvı yada hemoraji saptanana kadar enjeksiyon aralıkları ikişer hafta açılmaktadır. OKT' de sıvı yada hemoraji saptandığında enjeksiyon yapılmakta ve takip aralığı 2 hafta kısaltılarak tedaviye devam edilmektedir (141).

Tüm tedavi rejimleri içerisinde en çok harf kazanımı, aylık tedavilerle elde edilmiş olsa da klinik hasta yoğunluğu ve hasta tipine göre kişiselleştirilmiş tedavi rejimi belirlemek en doğru yaklaşım olacaktır. Nitekim monooküler bir YBMD hastasında aylık enjeksiyonlar ile daha sıkı bir tedavi rejimi tercih edilirken diğer gözü sağlam olan, bilinçli bir YBMD hastasında PRN yada TREX rejimi uygun olabilir. Tüm bunların dışında halen araştırılmakta olan intravitreal port sistemleri, yavaş salınımlı formülasyonlar yada hücreleri penetre eden peptidler (CPPs) yardımı ile oluşturulan topikal anti VEGF damlaları gelecekte hasta ve doktorlar için tedavi yükünü azaltmaya aday yöntemlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu' nun 03.05.2019 tarih ve 46418926-050.03.04 sayılı kararı ile çalışmaya başlanmıştır (Ek-1). Çalışma kapsamında İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina polikliniği hasta arşivi taranarak yaş tip YBMD tanısı ile 2015-2016 yıllarında ranibizumab veya aflibersept tedavisi almaya başlayan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 65 hastanın 69 gözüne ait veriler analiz edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri :

1. 50 yaş üzeri yaş tip YBMD tanısı almış olan,
2. İntravitreal aflibersept veya ranibizumab tedavisi alan
3. En az 36 aylık takip verisi olan hastalar

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri

1. Daha önceden intravitreal enjeksiyon yada FDT yapılanlar,
2. Göz içi cerrahi geçirenler (Katarakt hariç),
3. Eşlik eden diyabetik veya hipertansif retinopatisi olanlar,
4. Eşlik eden retinal veya koroidal damar hastalıkları olanlar (retinal ven oklüzyonu gibi),
5. Oküler enflamatuar hastalık öyküsü (üveit gibi) olanlar,
6. Glokom tanısı ile takip edilen hastalar,
7. Üçten az sayıda intravitreal enjeksiyon yapılanlar,
8. Geçmişe dönük takip verilerinde eksiklik olanlar

Çalışmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri her bir hastanın her bir gözü için ayrı ayrı değerlendirilmiş olup dahil edilme kriterlerini sağlayan her göze ait veriler çalışma kapsamında incelenmiştir. Yaş tip YBMD tanısı klinik oftalmoskopik muayene, SD OKT ve FFA çekimlerinin kombine analizi ile konulmuştur.

Rutin muayene kapsamında tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile tespit edildikten sonra hastaların gözleri birer damla %1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin uygulanarak dilate edilmiştir. Sonrasında hastaların OKT çekimleri yapılarak, ön ve arka segment biyomikroskopik muayene ve/veya indirekt oftalmoskopik muayene ile değerlendirilmiştir. İntravitreal enjeksiyon kararı verilen hastalarda ilaç seçimi farklı hekimler tarafından rastgele yapılmıştır ve intravitreal ilaç uygulaması aynı gün yada takip eden ilk iki gün içinde iki farklı hekim tarafından uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlara birer ay arayla yapılan ilk üç yükleme dozundan sonra ilk yıl PRN rejimi ile sonraki yıllarda hastaların nüks süreleri değerlendirilerek kişiye özel periyotlarla devam edilmiştir.

İntravitreal enjeksiyonlar HEPA filtrasyon sistemi olan enjeksiyon odasında steril şekilde uygulanmış olup topikal anestezi için %0,5' lik proparakain damla işlemden 10 dakika önce uygulanmıştır. Kapaklar ve göz çevresi %10' luk povidon iyodin ile boyanıp silindikten sonra steril göz örtüsü ile cerrahi alan emniyete alınmıştır. Tel blefarosta yardımıyla kapaklar ekarte edilerek konjonktival bölgeye %5' lik povidon iyodin damlatılmış ve en az iki dakika beklenmiştir. Povidon iyodin, steril serum fizyolojik ile gözden uzaklaştırıldıktan sonra limbustan, fakik hastalarda 4 mm, psödofakik hastalarda 3,5 mm mesafeden, 30 gauge insülin iğnesi ile girilerek 50 µl ranibizumab (0,5 mg) yada aflibersept (2 mg) enjeksiyonu yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, ETDRS eşeli ile ilk başvuruda ve takiplerinde tespit edilen EİDGK, ilk başvurudan son vizite kadar olan toplam vizit ve enjeksiyon sayısı, yükleme enjeksiyonları sonrasında tespit edilen ilk nüks süresi, yıllık ortalama nüks süreleri, hastaların fakik / psödofakik olma durumuna ait veriler kaydedilmiştir. Aynı zamanda ilk başvurusunda ve takiplerinde alınan SD OKT (Heidelberg Spectralis OCT + HRA Almanya) çekimleri analiz edilerek santral foveal kalınlık (SFK), intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS), epiretinal membran (ERM), atrofi, skar ve subretinal hiperreflektif materyal (SHRM) varlığına ait veriler kaydedilmiştir. Tedavi başlangıcında çekilen OKT ve/veya FFA (Heidelberg Spectralis OCT + HRA Almanya) kayıtları incelenerek KNV tipleri tespit edilmiştir. Tip 1 KNV ile Tip 2 KNV' nin ve Tip 1 KNV ile Tip 3 KNV' nin birlikte olduğu durumlar Miks Tip KNV olarak değerlendirilmiştir. Atrofi alanının

tespitinde OKT, infrared otoreflektans ve FAF görüntüleri değerlendirilmiş olup Heidelberg Eye Explorer yazılımı ile atrofi alan sınırları manuel olarak çizilmiştir. Her bir göz için EİDGK, SFK, atrofi alanları başlangıç, 3. enjeksiyon sonrası, 12. ay sonrası, 24. ay sonrası, 36. ay sonrası olmak üzere ayrı ayrı kaydedilerek progresyon değerlendirilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlar 2 mg aflibersept veya 0,5 mg ranibizumab olarak birer ay arayla yapılan ilk üç yükleme dozundan sonra PRN rejimi ile devam etmiştir. İRS veya SRS görülmesi yada varolan sıvının artması, görme kaybı yada yeni bir retinal / subretinal hemoraji izlenmesi durumunda yeniden enjeksiyon yapılmıştır.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyumu görsel ve analitik olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerde tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılıma uymayanlarda ise medyan ve persentil olarak sunulmuştur. Parametrik veya non parametrik testler, normal dağılıma uyum değerlendirilerek grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare yada Fisher Kesin Olasılık Testi kullanılmıştır. Süreç içerisinde EİDGK, SFK, atrofi alanı ve SHRM verilerinde tespit edilen değişimlerin anlamlılığı ve bu değişimlere tedavi ajanının etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi testi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değerini tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Retina polikliniği hasta arşivi taranarak yaş tip YBMD tanısı ile 2015-2016 yıllarında ranibizumab veya aflibersept tedavisi almaya başlayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 65 hastanın 69 gözüne ait veriler analiz edilmiştir.

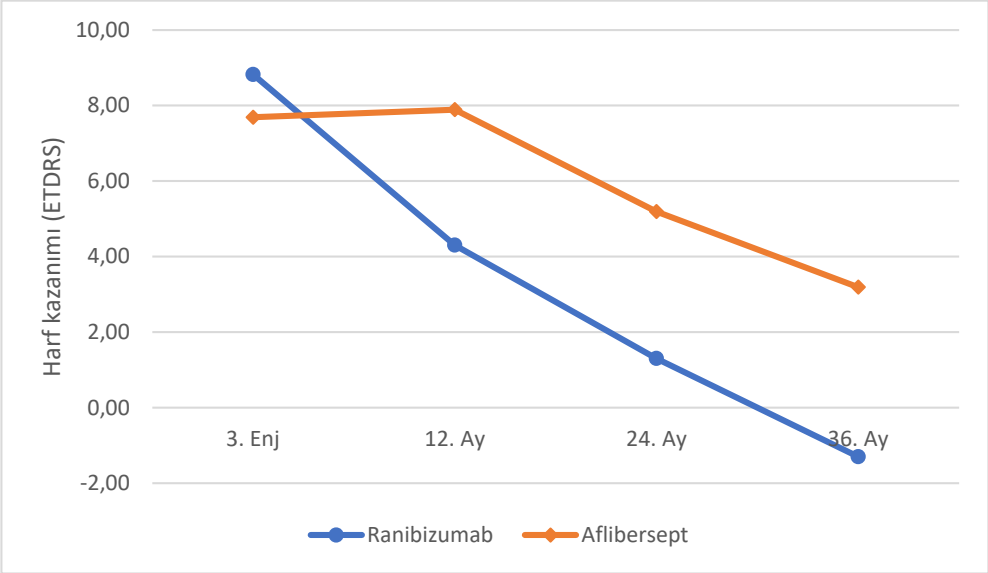
Olgulardan 31 hastanın 33 gözü ranibizumab grubuna, 34 hastanın 36 gözü aflibersept grubuna dahil edilmiştir. Ranibizumab grubundaki hastaların 13' ü (%41,94) erkek, 18' i (%58,06) kadınken aflibersept grubundaki hastaların 13' ü (%38,23) erkek, 21' i (%61,77) kadındır. Olguların ortalama yaşı 77,03 ± 7,22 olup, 55 ile 87 arasında değişmektedir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (t=1,139; sd=67; p=0,259). Hastalara ait klinik ve demografik veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Başlangıçtaki EİDGK (ETDRS eşeline göre) ranibizumab grubunda 55,61 ± 15,01 harf (0,58 ± 0,30 logMar), aflibersept grubunda 58,03 ± 13,65 harf (0,53 ± 0,27 logMar) olarak saptanmıştır. Başlangıçtaki SFK değerleri ranibizumab grubunda 387,48 ± 161,26 µm, aflibersept grubunda 389,44 ± 147,06 µm olarak saptanmıştır. Gruplar arasında başlangıç EİDGK (logMar ve ETDRS) ve SFK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (t=-0,702; sd=67; p=0,485, t=-0,053; sd=67; p=0,958). Her iki grupta da ilk 3 yükleme enjeksiyonu sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı harf kazanımı izlenirken bu anlamlıklık sadece aflibersept grubunda ikinci yıla kadar devam edebilmiştir (Tablo 4.2). İki grubun ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrası, 12. ay, 24. ay ve 36. ay ortalama harf kazanımları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0,644, p=0,291, p=0,293, p=0,291)(Şekil 4.1). Ancak harf kazanımlarını koruma açısından aflibersept grubunun ranibizumab grubuna üstün olduğu izlenmektedir. Üçüncü yükleme enjeksiyonu, 12. ay, 24. ay ve 36. ay sonunda görme keskinliği başlangıç düzeyinde veya üzerinde olan hasta sayıları ranibizumab grubunda 32 (%97,0), 29 (%87,9), 23 (%69,7), 18 (%54,5) iken aflibersept grubunda 32 (%88,9), 32 (%88,9), 27 (%75,0), 25 (%69,4) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.2) ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.1: Hastaların klinik ve demografik verilerinin gruplara göre dağılımı

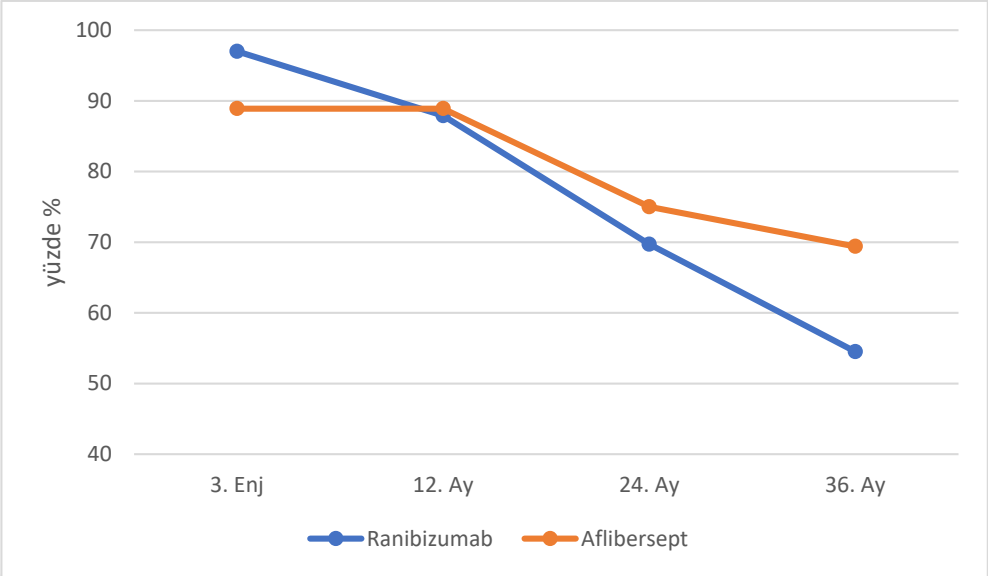
	Ranibizumab Grubu (n=33)	**Aflibersept Grubu (n=36)**	**P değeri**
Yaş, ortalama(st. sapma)	78,0 (8,0)	76,0 (6,3)	0,259
Cinsiyet sayı (%)			0,966
. Kadın, sayı (%)	18 (%58,0)	21 (%61,7)	
. Erkek, sayı (%)	13 (%42,0)	13 (%38,2)	
Başlangıç EİDGK logMAR, ortalama(st. sapma)	0,58 (0,3)	0,53 (0,2)	0,485
ETDRS, Harf, ortalama(st. sapma)	55,6 (15,0)	58,0 (13,6)	0, 485
Başlangıç SFK, µm, ortalama(st. sapma)	387,48 (161,2)	389,4 (147,0)	0,958
Başlangıç OKT			
. İRS, sayı (%)	23 (%69,7)	24 (%66,7)	0,787
. SRS, sayı (%)	27 (%81,8)	34 (%94,4)	0,140
. PED, sayı (%)	33 (%100,0)	36 (%100,0)	
. ERM, sayı (%)	2 (%6,1)	6 (%16,7)	0,263
. Atrofi, sayı (%)	12 (%36,4)	7 (%19,4)	0,177
. Skar, sayı (%)	7 (%21,2)	8 (%22,2)	0,919
Psödofaki, sayı (%)	10 (%30,3)	10 (%27,8)	0,817

Tablo 4.2: Ranibizumab ve Aflibersept gruplarında başlangıca göre EİDGK değişiminin istatistiksel analizi *Bağımlı örneklem t-Testi, Ort:Ortalama, ss:Standart sapma, 0:Başlangıç

Ranibizumab	EİDGK0 - EİDGK3enj.	Ort:-8,818	ss:9,767	t:-5,186	**p<0,001***
	EİDGK0 - EİDGK12ay	Ort:-4,303	ss:16,003	t:-1,544	p=0,132*
	EİDGK0 - EİDGK24ay	Ort:-1,303	ss:17,754	t:-0,421	p=0,676*
	EİDGK0 - EİDGK36ay	Ort:1,303	ss:19,819	t:0,377	p=0,708*
Aflibersept	EİDGK0 - EİDGK3enj.	Ort:-7,694	ss:10,317	t:-4,475	**p<0,001***
	EİDGK0 - EİDGK12ay	Ort:-7,889	ss:11,815	t:-4,006	**p<0,001***
	EİDGK0 - EİDGK24ay	Ort:-5,194	ss:12,467	t:-2,500	**p<0,017***
	EİDGK0 - EİDGK36ay	Ort:-3,194	ss:15,165	t:-1,264	p=0,215*



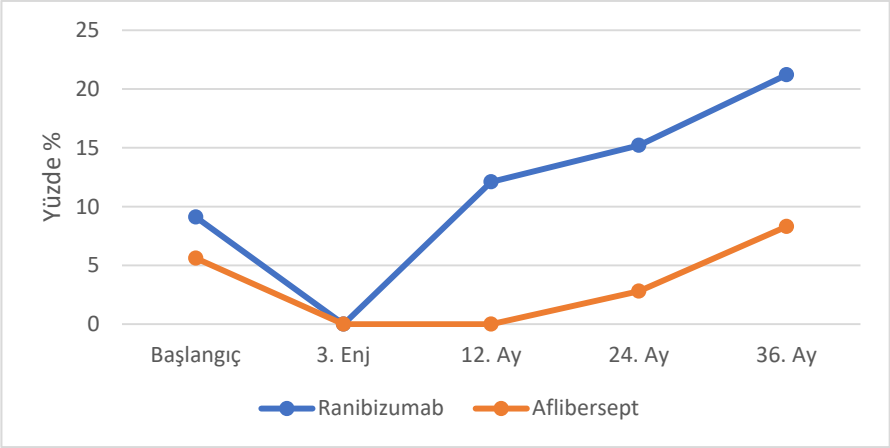
Şekil 4.1. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında harf kazanımlarının yıllara göre değişimi



Şekil 4.2. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, EİDGK, başlangıç düzeyinde veya üzerinde olan hasta oranlarının yıllara göre değişimi

36 aylık takip sürecindeki ortalama harf kazanımı başlangıç görme keskinliği ile orta derecede negatif ve üçüncü yükleme dozundan sonraki harf kazanımı ile yüksek derecede pozitif korele olarak izlenmiştir (r=-0,463, p<0,001; r=0,613, p<0,001). 36. ay ortalama EİDGK, üçüncü yükleme dozundan sonraki ortalama EİDGK ile orta derecede pozitif korele olarak izlenmiştir. (r=0,561, p<0,001)

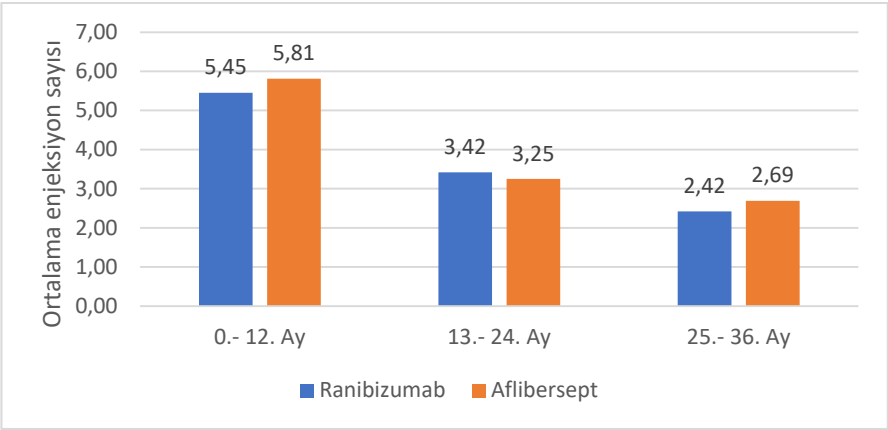
VIEW çalışmalarında olduğu gibi 15 harften az kaybı olan hastalar görsel olarak stabil kabul edildiğinde 12. ay, 24. ay, 36. ay verilerine göre görsel olarak stabil hasta oranları sırasıyla ranibizumab grubunda %90,9, %84,8, %78,8 iken aflibersept grubunda %97,2, %94,4, %91,7 olarak tespit edilmiştir ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0,343, p=0,247, p=0,177). Başlangıçta EİDGK yasal körlük sınırı olan 35 harf ve altında olan hasta sayıları ranibizumab (3, %9,1) ve aflibersept grubunda (2, %5,6) benzerdir (p=0,665). 12. ay, 24. ay ve 36. ay sonunda ise görme keskinliği 35 harf ve altında olan hasta sayıları, ranibizumab grubunda 4 (%12,1), 5 (%15,2), 7 (%21,2) ve aflibersept grubunda 0 (%0), 1 (%2,8), 3 (%8,3) bulunmuş olup aralarındaki fark ilk yıl istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte takip eden yıllarda bu anlamlılık izlenmemiştir (p<0,05, p=0,097, p=0,177) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, EİDGK, yasal körlük sınırı olan 35 harf ve altında olan hasta oranlarının yıllara göre değişimi

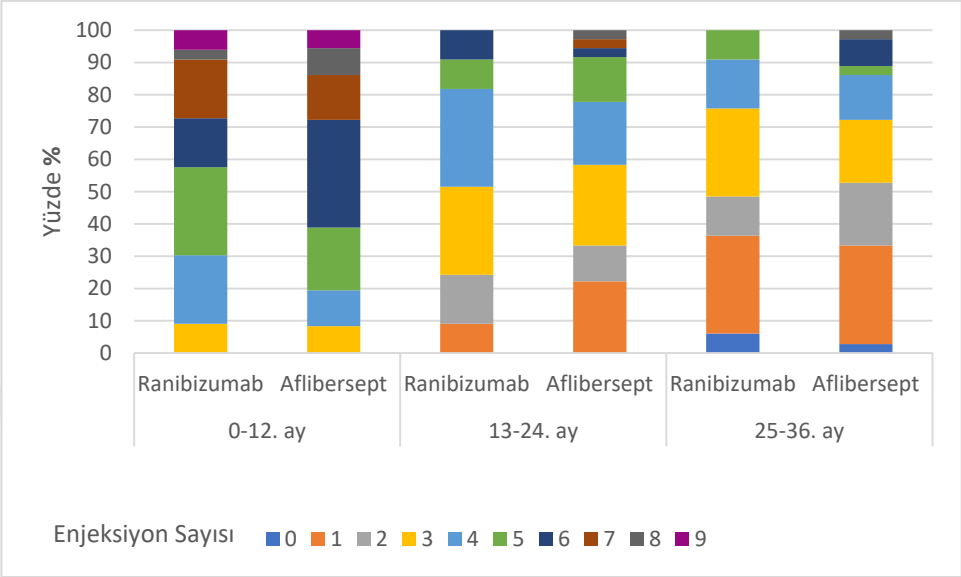
36 aylık takip sürecindeki toplam vizit sayısı 1417 olup ortalama vizit sayılarının zamana göre dağılımı 0.-12. ay, 13.-24. ay ve 25.-36. ay aralıklarında ranibizumab grubunda 8,42±1,62, 6,41±1,35, 5,43±1,46 ve aflibersept grubunda 8,83±1,55, 6,27±1,78, 5,68±1,81 olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,359, p=0,649, p=0,499).

36 aylık takip sürecinde hastalara yapılan toplam enjeksiyon sayısı 796 olup ortalama enjeksiyon sayılarının zamana göre dağılımı 0.-12. ay, 13.-24. ay ve 25.-36. ay aralıklarında ranibizumab grubunda 5,45±1,60, 3,42±1,37, 2,42±1,45 iken aflibersept grubunda 5,81±1,54, 3,25±1,77, 2,69±1,83 olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,358, p=0,652, p=0,503) (Şekil 4.4).



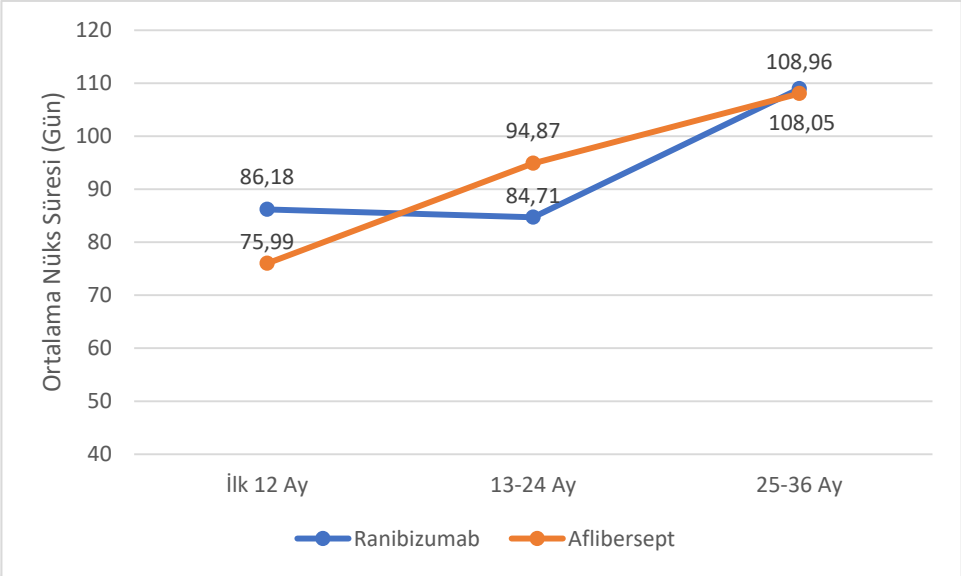
Şekil 4.4. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, ortalama enjeksiyon sayılarının yıllara göre değişimi

Her iki grupta da tedavinin ilk 12 ayında hastaların yarısından fazlasına ≥ 5 enjeksiyon yapılırken, ikinci 12 aylık ve üçüncü 12 aylık dönemde ≤ 3 enjeksiyon yapılmıştır (Şekil 4.5)



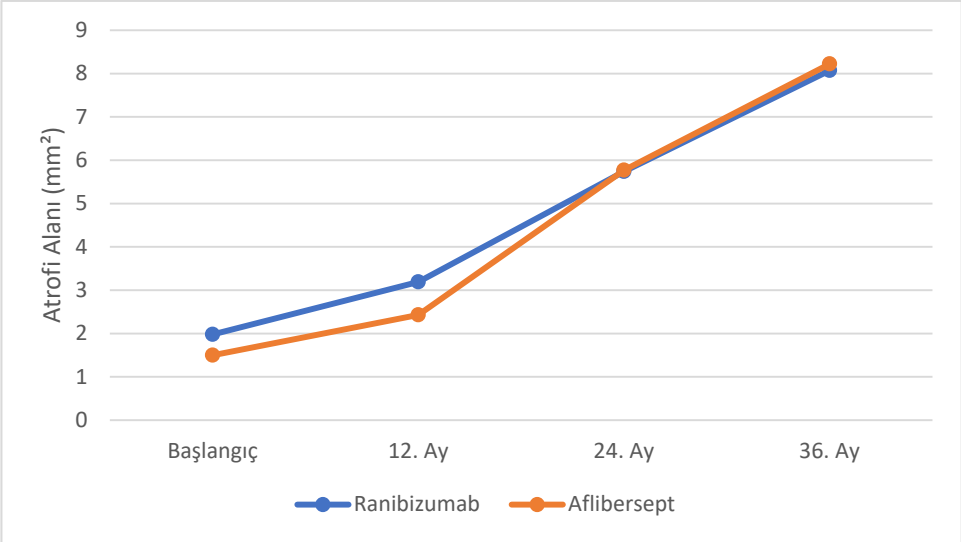
Şekil 4.5. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, takip süresince yapılan ortalama enjeksiyon sayılarının gruplar içinde yıllara göre dağılımı

Hastaların 3 yükleme dozundan sonraki ilk nüks süreleri ranibizumab grubunda 90,64 ± 62,84 gün, aflibersept grubunda 76,61 ± 53,47 gün olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (t=1,001; sd=67; p=0,320). Hastaların ilk 12 ay, ikinci 12 ay ve üçüncü 12 aylık dönemlerdeki ortalama nüks süreleri sırasıyla ranibizumab grubunda 86,18 ± 33,26, 84,71 ± 32,55, 108,96 ± 43,69 gün olarak tespit edilmişken aflibersept grubunda 75,99 ± 28,01, 94,87 ± 43,37, 108,05 ± 45,41 gün olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (t=1,320; sd=61; p=0,192, t=-1,106; sd=67; p=0,273, t=0,082; sd=64; p=0,935)(Şekil 4.6). Ancak ilk yıldan itibaren ortalama nüks süreleri aflibersept grubunda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde uzarken (t=-2,291; sd=32; p<0,05, t=-2,249; sd=34; p<0,05) aynı anlamlılık ranibizumab grubunda ikinci yıldan itibaren izlenmiştir (t=0,106; sd=29 p=0,916, t=-4,527; sd=30; p<0,001).



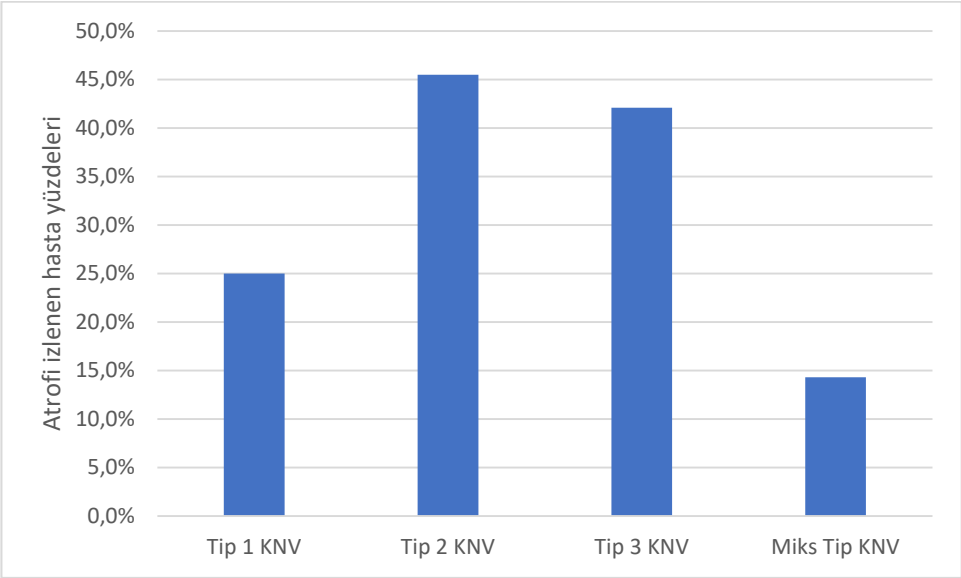
Şekil 4.6. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, ortalama nüks sürelerinin değişimi

Başlangıçta çalışmaya dahil edilen gözlerden 19' unda (%27,5) makuler atrofi izlenmiş ve takip eden süreçte bu 19 gözün hepsinde MA alanında artış izlenmiştir. MA izlenen gözlerden 12' si (%36,4) ranibizumab, 7' si (%19,4) aflibersept grubundadır ve aralarında anlamlı fark yoktur (x^2=2,470; p=0,116). Başlangıçta MA olmayan, ikisi ranibizumab, biri aflibersept grubundaki 3 (%6,0) gözde daha takip eden 12 aylık süreçte MA gelişmiştir. Başlangıçta MA izlenen gözlerde, MA alanındaki ortalama yıllık artış 1,76 ± 1,37 mm² olarak tespit edilmiştir. MA alanlarının ortalama yıllık artışları karşılaştırıldığında ranibizumab ve aflibersept grupları arasında anlamlı fark yokken, başlangıçta MA olan 19 gözün MA alanlarındaki ortalama artış 2. yılda (2,11 ± 2,25 mm²) ve 3. yılda (2,19 ± 1,68 mm²) 1. yıla (0,97 ± 0,76 mm²) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.7), (Z= -2.254, Z= -2,897, p<0,05). Başlangıçtaki MA alan büyüklüğünün, takip sürecinde oluşan genişlemeye etkisini azaltmak için ölçülen MA alan değerlerine karekök dönüşümü yapılarak veriler tekrar analiz edildiğinde MA alanının ortalama yıllık artışı ranibizumab grubunda 1,31 ± 0,58 mm/yıl iken aflibersept grubunda 1,07 ±



Şekil 4.7. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, atrofi alanlarının yıllara göre değişimi

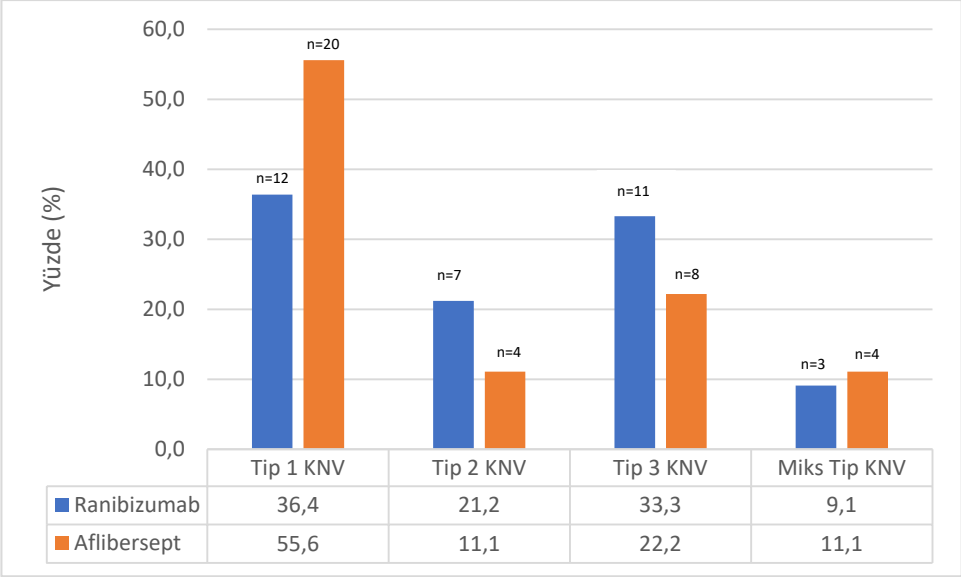
0,38 mm/yıl olarak bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (U=39; p=0,800). Her iki grup beraber değerlendirildiğinde MA alanının ortalama yıllık değişimi 1,22 ± 1,13 mm / yıl olarak bulunmuştur. 36 aylık takip sürecinde atrofi en az miks tip KNV grubunda (1, %14,3) görülürken, tip 1 KNV grubunda 8 (%25,0), tip 2 KNV grubunda 5 (%45,5) ve tip 3 KNV grubunda 8 (%42,1) gözde görülmüştür (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Makula atrofisi izlenen hastaların KNV tiplerine göre dağılımı

Ayrıca 36 aylık çalışma süresince 47 (%68,11) gözde hiç MA gelişmemiştir. 36. ayda ölçülen makular atrofi alanı ile üçüncü yükleme dozundan sonraki ilk nüks süresi arasında orta derecede pozitif korelasyon izlenmiştir (r=0,590, p<0,05).

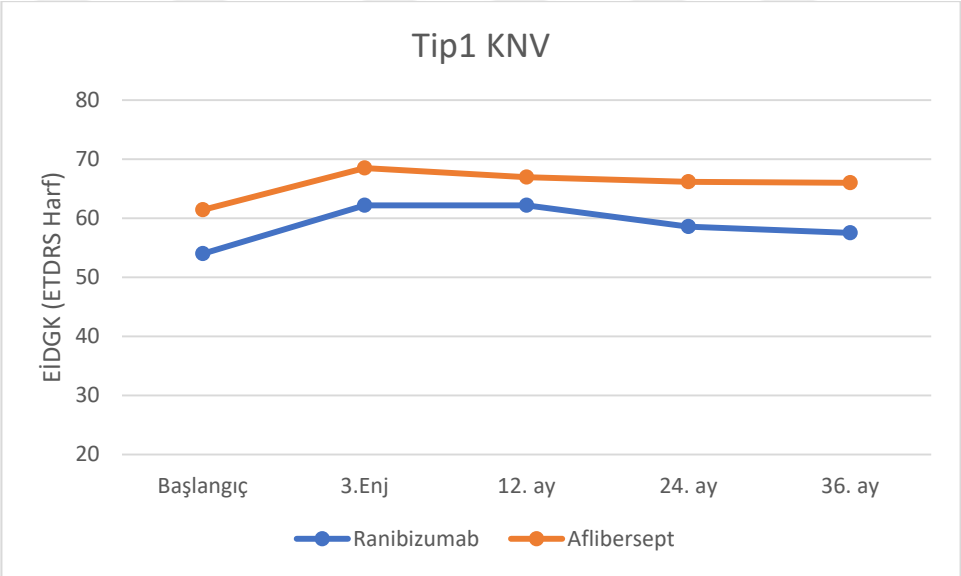
Ranibizumab (tip 1=12, tip 2= 7, tip 3= 11, miks=3) ve aflibersept (tip 1=20, tip 2= 4, tip 3= 8, miks=4) grupları arasında KNV alt tiplerinin dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir (x^2=3,311; p=0,346) (Şekil 4.9). KNV alt tipleri başlangıç EİDGK açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (KW=1,262; p=0,738). KNV grupları arasında EİDGK açısından ilk 24 ay anlamlı fark izlenmezken, 36. aydaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (KW=10,124; p=0,018). İleri analizde tip 1 KNV (O=66, Min=21, Maks=82) ile tip 2 KNV (O=57, Min=20, Maks=73) ve tip 3 KNV (O=57, Min=21, Maks=73) arasındaki farkların ve miks tip KNV (O=68, Min=44, Maks=81) ile tip 2 KNV ve tip 3 KNV arasındaki farkların anlamlı olduğu bulunmuştur (U=103,0; p<0,05, U=177,5; p<0,05, U=15,5; p<0,05, U=30,0; p<0,05).



Şekil 4.9. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında, KNV alt tiplerinin dağılımı

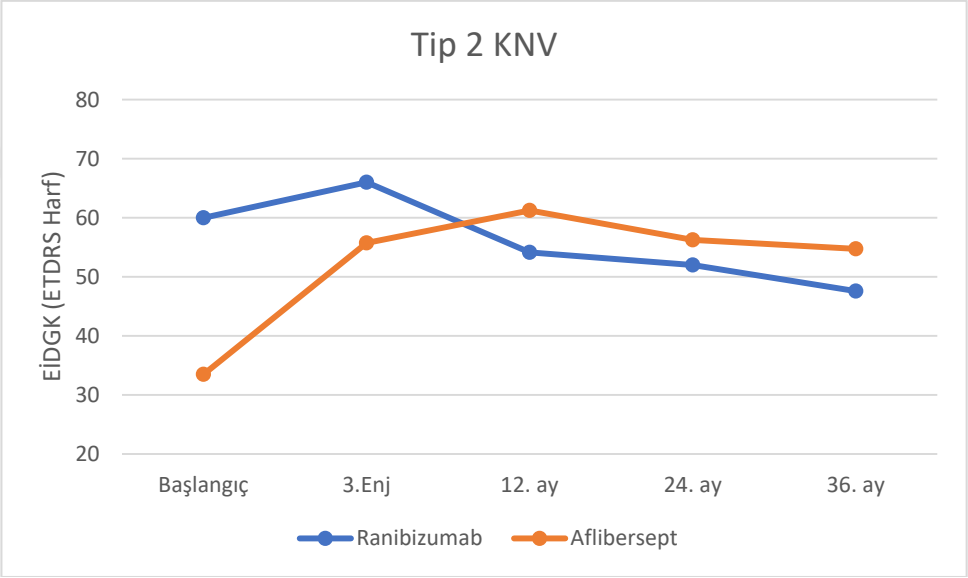
KNV alt tipleri 3. enjeksiyon sonrası, 12. ay, 24. ay ve 36. ay harf kazanımları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemektedir (KW=2,291; p=0,514, KW=1,743; p=0,627, KW=2,068; p=0,558, KW=4,765; p=0,190).

Tip 1 KNV olan hastalardan aflibersept ile tedavi edilenlerde, EİDGK, başlangıçtan itibaren her kontrol noktasında ranibizumab grubuna göre yüksek olmakla birlikte, aradaki fark sadece 3. enjeksiyon sonrasında istatistiksel açıdan anlamlıdır (U=67,0; p<0,05). Her iki grupta da 36. ay EİDGK başlangıç düzeyinin üzerinde seyretmektedir (Şekil 4.10).



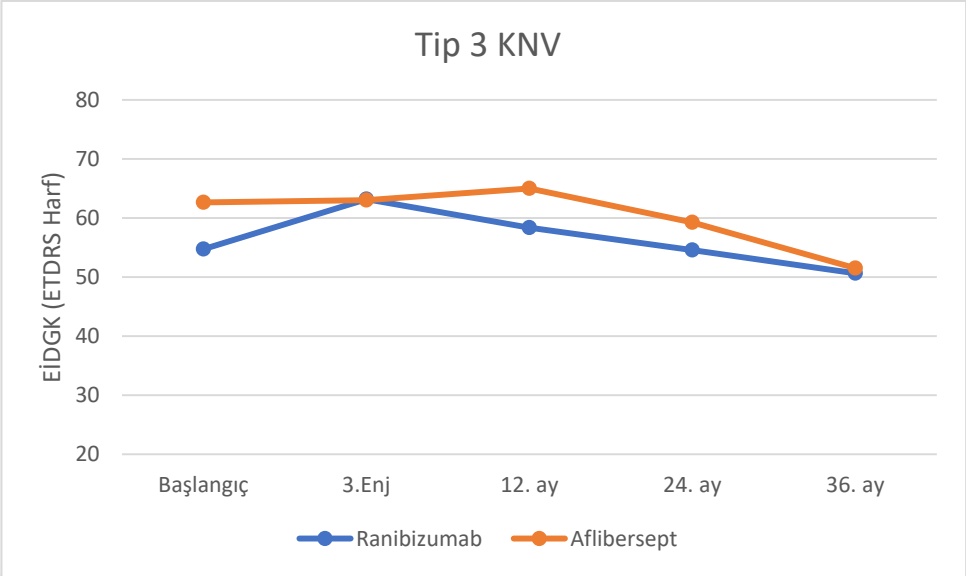
Şekil 4.10. Tip 1 KNV olup ranibizumab ve aflibersept tedavisi alan hastalarda EİDGK seviyelerinin değişimi

Tip 2 KNV olan hastalardan aflibersept ile tedavi edilenlerde, EİDGK, başlangıçta ranibizumab grubuna göre anlamlı derecede düşükken (U=3,5; p<0,05), 3. enjeksiyon sonrasındaki süreçte aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (U=4,5; p<0,071, U=13,5; p<0,927, U=12; p<0,705, U=12,5; p<0,788). 36. ay EİDGK aflibersept grubunda başlangıç düzeyinin üzerinde seyrederken ranibizumab grubunda başlangıç düzeyinin altında kalmaktadır (Şekil 4.11).

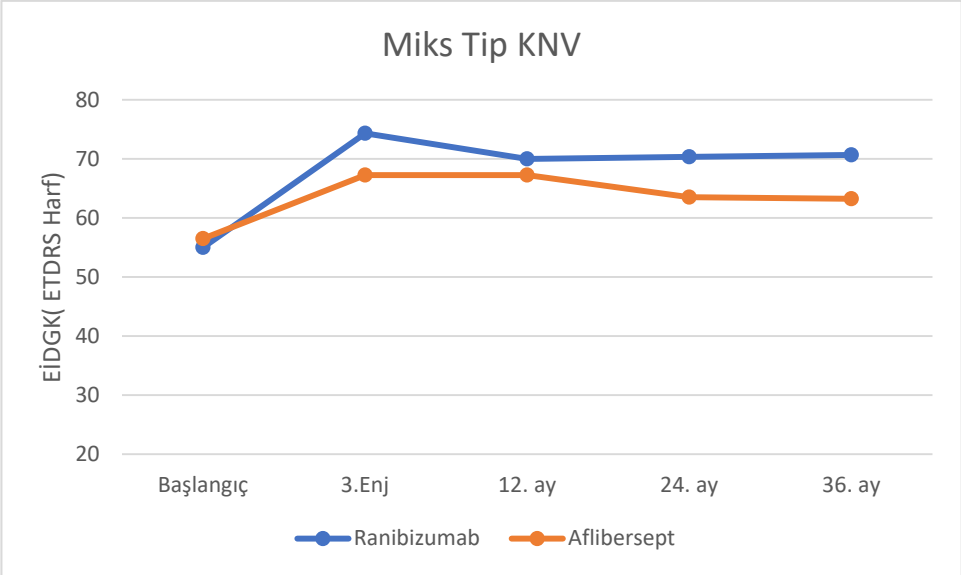


Şekil 4.11. Tip 2 KNV olup ranibizumab ve aflibersept tedavisi alan hastalarda EİDGK seviyelerinin değişimi

Tip 3 KNV ve Miks Tip KNV olan hastalardan aflibersept ve ranibizumab ile tedavi edilenlerin, başlangıçtan itibaren tüm takip sürecinde EİDGK arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (Tip 3 KNV: U=22,5; p<0,075, U=42,5; p<0,901, U=28; p<0,186, U=37,5; p<0,591, U=39,5; p<0,710, Miks Tip KNV U=5; p<0,724, U=2,5; p<0,212, U=5; p<0,721, U=4; p<0,480, U=3; p<0,289). Tip 3 KNV olan hastalarda her iki grupta da 36. ay EİDGK başlangıç düzeyinin altında seyretmekle birlikte, Miks Tip KNV olan hastalarda her iki grupta da 36. ay EİDGK başlangıç düzeyinin üzerinde seyretmektedir (Şekil 4.12, Şekil 4.13).

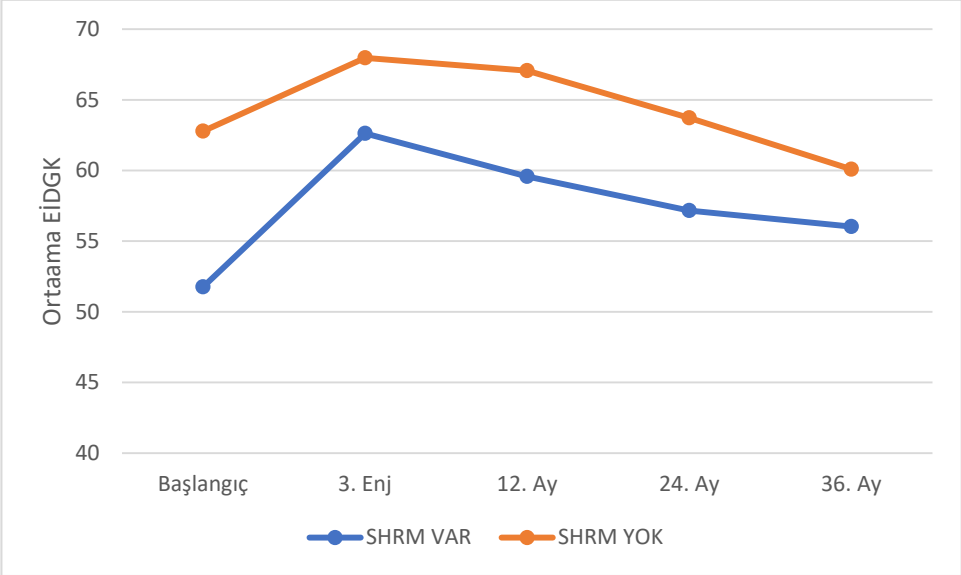


Şekil 4.12. Tip 3 KNV olup ranibizumab ve aflibersept tedavisi alan hastalarda EİDGK seviyelerinin değişimi



Şekil 4.13. Miks Tip KNV olup ranibizumab ve aflibersept tedavisi alan hastalarda EİDGK seviyelerinin değişimi

Başlangıçta ve 36. ay sonunda SHRM olan hasta sayıları ranibizumab (18 - % 54,5, 18 -% 54,5) ve aflibersept (19 – % 52,8, 16 - % 44,4) gruplarında benzerdir (x^2=0,022; p=0,883, x^2=0,703; p=0,402). Başlangıçta ve takip eden ilk yılda, başlangıçta SHRM olan gruptaki ortalama EİDGK, SHRM olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktür (p<0,05), ikinci yıldaki 6,55 harflik fark ve üçüncü yıldaki 4,06 harflik fark klinik açıdan anlamlı olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildir (t=1,845; p=0,069, t=1,007; p=0,318). SHRM olan grubun ortalama EİDGK üçüncü yılda hala başlangıç değerinin üzerinde seyrederken, SHRM olmayan grupta başlangıç değerinin altında kalmaktadır (Şekil 4.14). Takip süresince, başlangıçta SHRM olan 37 gözün 34 (%91,9) ' ünde SHRM sebat etmiştir. Başlangıçta SHRM olan gözlerin 23 (%62,2)' ünde skar gelişirken, SHRM olmayanların 13 (%40,6)' ünde skar gelişmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (x^2=3,190; p=0,074). SHRM' i sebat eden grupta %64,7, SHRM'i düzelen grupta %33,3 oranlarında skar gelişimi izlenmiştir.

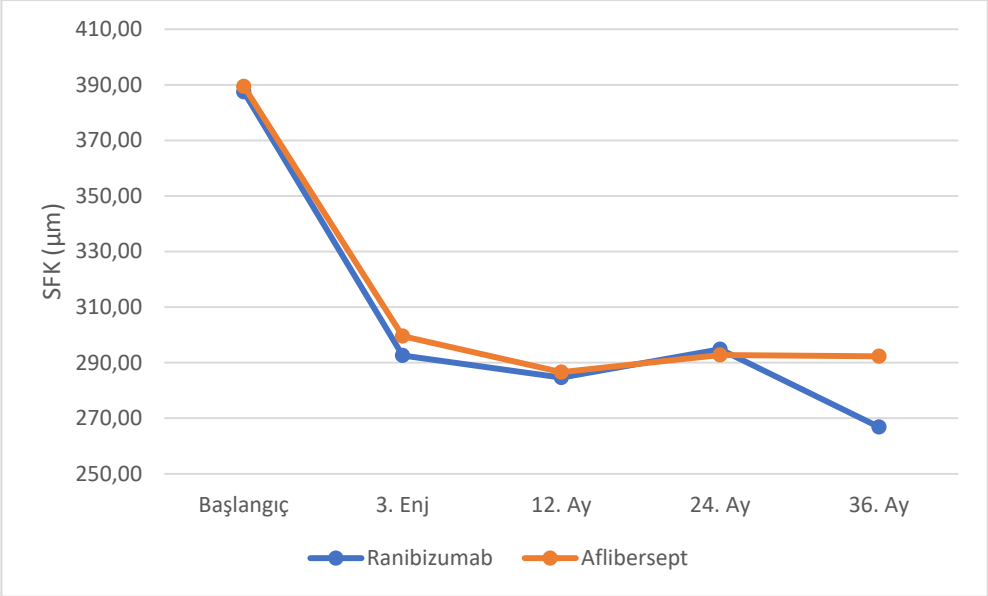


Şekil 4.14. Başlangıçta SHRM olan ve olmayan gruplarda ortalama EİDGK değişimi

Başlangıçta çalışmaya dahil edilen gözlerden 15 (%20,8)' inde makula bölgesinde skar izlenirken bu gözlerden 7 (% 21,2)' si ranibizumab, 8 (% 22,2)' i

aflibersept grubundadır. 36. ay sonuna gelindiğinde başlangıçta skar izlenmeyen gözlerden ranibizumab grubunda 10 (%38,5), aflibersept grubunda 11 (%39,3) olmak üzere toplam 21 (% 38,9) gözde daha makula bölgesinde skar gelişmiştir. Başlangıçta ve üç yıllık takip sürecinde makular skar gelişimi açısından ranibizumab ve aflibersept grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (x^2=0,010; p=0,919, x^2=0,004; p=0,951).

Başlangıçta ranibizumab grubundaki ortalama SFK 387,48 ± 161,26 µm' den 36. ay sonunda 266,85 ± 124,94 µm' ye gerilerken aflibersept grubunda 389,44 ± 147,06 µm' den 292,28 ± 117,63 µm' ye gerilemiştir (Şekil 4.15). İlk üç yükleme enjeksiyonu sonrası ve takip sürecinde SFK değerleri her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı derece azalırken (t=5,497; p<0,001, t=6,476; p<0,001), gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir(t=-0,740; p=0,462, t=0,137; p=0,891, t=0,000; p=1,000, t=-0,227; p=0,821).



Şekil 4.15. Ranibizumab ve aflibersept gruplarında SFK değişimi

Çalışmamızda elde edilen başlangıç SFK değerlerinin hem ölçüldüğü hem de 12. ve 24. ayda aylarda ölçülen EİDGK değerleri ile negatif korele olduğu izlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Başlangıç SFK ve EİDGK korelasyon sonuçları

SFK: Santral foveal kalınlık EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği n=69

*Spearman korelasyon analizi

	Başlangıç EİDGK	**3.ay EİDGK**	**12.ay EİDGK**	**24.ay EİDGK**	**36.ay EİDGK**
Başlangıç SFK	-,325*	-,153	-,295*	-,268*	-,139
p	**,006**	,209	**,014**	**,026**	,254

Başlangıçta İRS olan hastaların sayısı ranibizumab grubunda 23 (% 69,7), aflibersept grubunda 24 (% 66,7) iken 36 ay sonunda sırasıyla 26 (% 78,8) ve 25 (% 69,4) olarak tespit edilmiştir ve aralarında anlamlı fark izlenmemiştir (x^2=0,073; p=0,787, x^2=0,780; p=0,377). SRS olan hasta sayıları ise başlangıçta ranibizumab grubunda 27 (% 81,8) ve aflibersept grubunda 34 (% 94,4) iken 36 ay sonunda 30 (% 90,9) ve 34 (% 94,4) olarak tespit edilmiştir ve aralarında anlamlı fark izlenmemiştir (x^2=2,678; p=0,140, x^2=0,320; p=0,665).

PED, başlangıçta her iki gruptaki tüm hastalarda izlenirken, 36 ay sonunda ranibizumab grubundaki 29 (% 87,9), aflibersept grubundaki 36 (% 100,0) gözde saptanmıştır. ERM başlangıçta ranibizumab grubunda 2 (% 6,1), aflibersept grubunda 6 (% 16,7) gözde izlenirken takip eden süreçte hiçbir grupta ek ERM vakası izlenmemiştir. Gruplar ERM varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (x^2=0,263; p=0,263).

Başlangıçta hiçbir hastada SRH izlenmezken, 36 ay sonunda ranibizumab grubunda 2 (%6,1), aflibersept grubunda 2 (%5,6) hastada SRH gelişmiştir.

Subretinal hemorajisi yoğun olan bir hastada 35 harflik görme kaybı ve makular atrofi alanında hızlı artış gözlenmiştir.

Hastaların SFK değerlerinde ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrasında en az 50 µm azalma olması tedaviye anatomik yanıt açısından olumlu, EİDGK değerlerinde en az 5 harf kazanç olması da tedaviye fonksiyonel yanıt açısından olumlu olarak değerlendirilerek hastalar tekrar gruplandığında ranibizumab ve aflibersept tedavileriyle anatomik ve fonksiyonel yanıt açısından benzer sonuçlar alınmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (AY; x^2=0,001, p=0,974, FY; x^2=0,000, p=1,000). Hastaların tedaviye anatomik ve fonksiyonel cevaplarını öngörmek için yapılan lojistik regresyon analizinde anatomik cevap için en önemli faktörün başlangıç SFK değerleri olduğu, fonksiyonel cevap için ise başlangıç EİDGK olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Anti VEGF tedavisine verilen anatomik veya fonksiyonel yanıtı ön görmede en önemli başlangıç parametreleri *Binary Lojistik Regresyon, SH: Standart Hata, β: Odds oranı

	B	**SH**	**p**	**β**
Başlangıç SFK	0,015	0,005	**<0,001***	1,015
Başlangıç EİDGK	-0,087	0,031	**0,006***	0,917

Başlangıçta 33 hastanın (%47,8) diğer gözünde yaş tip YBMD tespit edilmiştir. Başlangıçta diğer gözünde yaş tip YBMD olmayan 33 hastanın, 2 (%6,0)' sinde ilk yıl, 3 (%9,0)' ünde ikinci yıl ve 6 (%18,1)' sında üçüncü yıl içinde yaş tip YBMD gelişmiştir. Diğer gözde yaş tip YBMD gelişen median süre 27 ay (min-maks; 9-34 ay) olarak tespit edilmiştir. Takip sürecinde diğer gözünde yaş tip YBMD gelişen hastaların 7 (%46,7)'si ranibizumab, 4 (%22,2)'ü aflibersept grubundadır ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (x^2=2,200; p=0,138). Başlangıçta diğer gözünde yaş tip YBMD olan hastalar (78,75±6,46) diğer gruptan (75,15±7,62)

ortalama 3,5 yaş büyüktür ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (t=2,120; p<0,05). Yine bu iki grup karşılaştırıldığında diğer gözünde yaş tip YBMD olmayan hastalara ilk yıl ortalama 1 enjeksiyon (6,24±1,58 - 5,08±1,36) daha fazla yapılmış olup bu grupta ilk nüks süresi diğer gruptan yaklaşık 40 gün (62,58±31,28 - 102,33±69,95) daha kısadır (t=3,271; p<0,05, t=-3,000; p<0,05)

5. TARTIŞMA

YBMD tüm dünyadaki körlüklerin % 8,7' sinden sorumludur ve özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan 65 yaş üstü bireylerde yasal körlüğün bir numaralı nedenidir. Gelişmiş toplumlarda beklenen yaşam süresi her geçen gün arttığından önümüzdeki yıllarda YBMD'nin epidemik bir hal alacağı ve ulusal sağlık sistemlerine binen fiziki ve maddi yükü arttıracağı öngörülmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde halen Avrupa ülkelerinde yaklaşık 67 milyon YBMD hastası olduğu ve bu sayının 2050 yılına kadar %15 artış göstererek 77 milyona çıkacağı bildirilmiştir (142). Yaşlanmayla birlikte prevelansı artan YBMD, 65 yaş üzerinde %10, 75 yaş üzerinde %25 oranında görülmektedir (3). Waterman çalışma grubuna göre de 60 yaşından sonra görülme sıklığı her 10 yılda 2 kat artmaktadır (55). Çalışmamızda da olguların yaşları 55 - 87 arasında olup ortalama 77,03 ± 7,22 yıldır ve bu hastalar YBMD açısından en riskli yaş grubunda yer almaktadırlar.

Beaver Dam çalışmasında YBMD insidansı 75 yaş üzeri kadınlarda iki kat fazla bulunurken, Blue Mountain çalışmasında cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır (62). Son yıllarda Avrupa ve Amerika' da yapılan çalışmalarda %58-%73 arasında değişen kadın hasta oranları bildirilmiştir (143–146). Çalışmamıza ait veriler incelendiğinde ranibizumab grubunda %58 kadın, %42 erkek oranı izlenirken aflibersept grubunda %60,7 kadın, %38,3 erkek oranı izlenmektedir. Tüm çalışma grubu incelendiğinde %60,9 ile kadınların ağırlıkta olduğu görülmektedir ve kadın cinsiyetin YBMD açısından risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur.

Hastalar lens durumu açısından incelendiğinde fakik gözlerin [49 (%71,0)] psödofakik gözlere [20 (%29,0)] göre çoğunlukta olması modern fakoemülsifikasyon teknikleri ile yapılan katarakt cerrahisinin yaş tip YBMD için bir risk oluşturmadığını bildiren çalışmalarla uyumludur (68).

Başlangıç OKT bulguları açısından değerlendirme yapıldığında sırasıyla PED [69 (%100)], SRS [61 (%88,4)] ve İRS [47 (%68,1)] 'nin en sık izlenen bulgular olduğu görülmektedir. Hastalar KNV tipleri açısından değerlendirildiğinde Tip1 KNV [32 (%46,4)], Tip 2 KNV [11 (%15,9)], Tip 3 KNV [19 (%27,5)] ve Miks Tip KNV [7 (%10,1)] oranlarının önceki bazı çalışmalara benzer olsa da ırksal ve

bölgesel farklılara bağlı olarak çalışmalar arasında oranların farklılık gösterdiği izlenmektedir (147–149).

Yaş tip YBMD tedavisi için geçmişten günümüze pek çok tedavi yöntemi denenmiş ancak tedavide istenilen etkinlik sağlanamamıştır. Milenyumla birlikte YBMD tanı ve tedavisinde yaşanan gelişmeler hızlanmış özellikle SD-OKT teknolojisi ve anti VEGF moleküllerin piyasa çıkmasıyla hastalığın seyri değişmiştir. OKT teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte retina tabakaları ve retinal lezyonlar histolojik kesitlere benzer çözünürlükte görüntülenerek YBMD tanı ve evrelemesindeki kesinlik artmıştır. Yine yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan yeni anti VEGF moleküllerinin piyasaya çıkmasıyla etkinliği ve etki süresi artan tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Yeni moleküllerin ve önümüzdeki 2 yıl içinde yasal koruma süreleri dolan orijinal anti VEGF moleküllerine benzer jenerik ürünlerin piyasaya çıkmasıyla birlikte, yaş tip YBMD tedavi maliyetlerinin azalacağı düşünülmektedir.

Anti VEGF moleküllerden ilki olan bevasizumab intravitreal kullanım için ruhsatsız olsa da halen geniş kullanım alanı bulmaktadır ancak intravitreal kullanım ruhsatı olan anti VEGF ajanların kullanıma girmesiyle yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Etkin bir şekilde tedavi edilmediğinde birkaç yıl içinde körlükle sonuçlanabilen bu hastalık grubu, anti VEGF tedavileri sayesinde birçok hasta açısından bağımsız yaşam için gerekli fonksiyonel görme seviyesinin korunabildiği duruma gelmiştir. Ancak zamanla artan hasta sayıları, takip ve tedavi süreçlerinin getirdiği klinik yükü arttırmış ve artan enjeksiyon sayıları hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkilemeye başlamıştır. Bu sebeple enjeksiyon sıklığının, klinik yükün ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasına yönelik çalışmalar önem kazanmış olup, halen görsel kazanımların korunabildiği PRN ve TREX tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Gerçek yaşam verilerine göre, PRN ve TREX protokolleri ile tedavi edilmekte olan hastalarda, aylık tedavi uygulananlara göre görsel kazanımın daha sınırlı olduğu bildirilmiştir (150).

Oftalmolojik kullanım için ilk ruhsat alan anti VEGF olması sebebiyle ranibizumabın etkinliği, güvenilirliği ve diğer tedavi ajanları ile karşılaştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. MARINA çalışmasıyla 0,3 mg ranibizumab,

0,5 mg ranibizumab ve şem grubu 2 yıllık süreçte harf kazanımı ve yan etki profili açısından karşılaştırılmıştır. İki yıl sonunda ranibizumab gruplarında sırasıyla ortalama 5,4 ve 6,6 harf kazanımı olurken şem grubunda ortalama 14,9 harf kaybı olmuştur ve yan etki profili açısından fark izlenmemiştir. ANCHOR çalışmasında ise 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve verteporfin ile FDT grubu 12 aylık süreçte harf kazanımı ve yan etki profili açısından karşılaştırılmıştır. Ranibizumab gruplarında sırasıyla ortalama 8,5 ve 11,3 harf kazanımı olurken FDT grubunda ortalama 9,5 harf kaybı yaşanmıştır ve yan etki açısından belirgin bir sorun yaşanmamıştır. PIER çalışmasında, enjeksiyon sıklığını azaltmak için aylık ilk 3 yükleme dozundan sonra 3 aylık idame dozları olan 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve şem grubu 2 yıllık süreçte harf kazanımı açısında karşılaştırılmıştır. İki yıl sonunda ranibizumab gruplarında ortalama 2,2 ve 2,3 harf kaybı bildirilirken şem grubunda ortalama 21,4 harf kaybı bildirilmiştir. CATT çalışması ile ranibizumab etkinlik ve güvenilirlik açısından bevasizumab ile karşılaştırılmış olup iki ajan arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ancak aylık tedavi grubunun PRN grubuna göre ortalama 2,4 harf fazla kazanım sağladığı bildirilmiştir.

PRONTO ve SUSTAIN çalışmalarında ranibizumab ile PRN rejimi uygulanmıştır. PRONTO çalışmasında aylık ilk 3 yükleme dozundan sonra hastalar yaklaşık birer ay arayla kontrole çağırılmış ve görme keskinliğinde 5 harf kayıp, OKT' de 100 µm üzerinde sıvı artışı, yeni oluşmuş KNV veya makuler hemoraji izlendiğinde yeniden enjeksiyon yapılmıştır. 24 ay sonunda ortalama 9,9 enjeksiyon ile 11,1 harf kazanımı bildirilmiş olup, PRN rejimiyle, aylık enjeksiyon yapılan gruplara benzer görsel kazanım olabileceği gösterilmiştir. Sonrasında yapılan SUSTAIN çalışmasında benzer bir çalışma dizaynı ile ilk 3 enjeksiyondan sonra elde edilen 5,8 harflik kazanç 12. ayda 3,6' ya gerilemiştir ve toplamda ortalama 5,6 enjeksiyon yapılmıştır. Bu çalışma, PRONTO çalışmasının aksine görsel kazanım açısından PRN rejiminin aylık tedavi rejimine göre başarısının daha düşük olduğunu göstermiştir.

Stewart ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ranibizumabın 30. gündeki intraoküler VEGF bağlama aktivitesi ile afliberseptin 79. gündeki aktivitesinin benzer olduğu bildirilmiştir ve daha az enjeksiyon sayısı ile benzer görsel sonuçların alınabileceği öngürülmüştür (151). Sonrasında VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları çok

merkezli, çift kör, randomize kontrollü olarak dizayn edilmiş ve dört hasta grubunu incelemiştir. Bu gruplara aylık 0,5 mg aflibersept, aylık 2 mg aflibersept, 2 aylık 2 mg aflibercept ve aylık 0,5 mg ranibizumab tedavileri uygulanmıştır. 52 hafta sonunda tüm tedavi seçeneklerinin harf kazanımı ve santral foveal kalınlık üzerindeki etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci yılında tedaviye PRN rejimi ile devam edilmiş ve tedavi kriterleri güncellenerek hiçbir kriter sağlanmasa bile en az 12 haftada bir olacak şekilde intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın post hoc analizlerinde 2 yıllık toplam enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında 2 ayda bir 2 mg dozda aflibercept yapılan grubun (11,2 enjeksiyon, 7,9 harf kazanımı) ranibizumab grubuna (16,5 enjeksiyon, 7,6 harf kazanımı) göre belirgin derece daha az enjeksiyon sayısı ile benzer görsel kazanım sağladığı gösterilmiştir. VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları ranibizumab ve afliberseptin benzer güvenlik profiline sahip olduklarını göstermiş olup 2 yıl sonunda oküler inflamasyon sırasıyla % 1,5 ve % 0,5 oranında bildirilmiştir. Makula deliği, retina dekolmanı, endoftalmi gibi ciddi oküler yan etkiler tüm tedavi gruplarında benzer oranlarda izlenmiştir.

Providencia ve ark. tarafından yayınlanan 18 aylık gerçek yaşam verileri incelendiğinde 12. ve 18. ayda ranibizumab ve aflibersept gruplarında sırasıyla ortalama 5,47, 6,59 ve 5,86, 7,57 enjeksiyon sayıları ile 12. ayda sırasıyla ortalama -3,07 ve +2,74 harf kazanımı elde edilmiştir (152). 2015 yılında yayınlanan bir meta analizde aflibersept ve ranibizumab ile aylık 3 yükleme enjeksiyonundan sonra PRN rejimi ile 12 ay tedaviye devam edildiğinde sırasıyla 7,22 ve 6,67 harf kazanımı bildirilmiştir (150).

Aflibersept için, ilk yıl birer ay arayla yapılan ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrasında iki ayda bir olacak şekilde toplam 7 enjeksiyon önerilmektedir (138). Bu verinin aksine çalışmamızın ilk yılında aflibersept ile tedavi edilen gruba ortalama 5,81 ± 1,54 enjeksiyon yapılmıştır. Ranibizumab için ise ilk yıl birer ay arayla yapılan ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrasında aylık tedavi yada bireyselleştirilmiş tedavi önerilmektedir. Yapılan bazı prospektif gözlemsel klinik çalışmalarda ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda ilk yıl için 4,3 (153) ile 7,7 (96) arasında değişen enjeksiyon sayıları bildirilmiştir. Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda ranibizumab grubuna ilk yıl ortalama 5,45 ± 1,60 enjeksiyon yapılmıştır. Bu yıl

içinde yayınlanan, ranibizumab ve aflibercept ile tedavi edilen hastalara ait retrospektif gözlemsel verilerin analiz edildiği iki ayrı çalışmada ilk yıl için bildirilen 5,4 (154) ve 5,8 (155) enjeksiyon sayıları çalışmamızda elde edilen verileri destekler niteliktedir. Bu çalışmalar da sonraki yıllar için ortalama 4,1 (154) enjeksiyon sayısı bildirilmiş olup çalışmamızın ikinci ve üçüncü yıllarında tespit edilen enjeksiyon sayılarından (3,33± 1,58, 2,57 ± 1,65) yüksektir.

Türkiye Bosphorus Retina Study Group (BRSG) tarafından, Marmara bölgesini kapsayan çok merkezli retrospektif bir çalışmanın 1 numaralı raporu ile bildiren gerçek yaşam verilerine göre 783 hastanın 880 gözü incelenmiş ve 1 yıllık takip ve tedavi süreci sonunda ortalama 6,9 vizit, 4,1 enjeksiyon ile yaklaşık 5 harflik kazanç sağlandığı ve % 88,1 hastanın görsel açıdan stabil kaldığı bildirilmiştir (156). Çalışmamızın ilk yılında ortalama 8,64 vizit, 5,64 enjeksiyon ile yaklaşık 6 harflik kazanç sağlanmış ve % 94,2 hasta görsel açıdan stabil kalmıştır. Çalışmamızda BRSG tarafından bildirilen Türkiye verilerinin üzerinde takip ve tedavi sıklığı ile benzer görsel kazanım sağlandığı izlenmiştir.

Çalışmamızda 12. ay, 24. ay, 36. ay verilerine göre görsel olarak stabil hasta oranları sırasıyla ranibizumab grubunda % 90,9, % 84,8, % 78,8 iken aflibersept grubunda % 97,2, % 94,4, % 91,7 olarak tespit edilmiştir ve bu değerlerden ranibizumab grubuna ait olanlar VIEW çalışmasındakilere göre düşük kalırken (52.hf: % 94,4, 96.hf: % 91,6) aflibersept grubuna ait olanlar yüksektir (52.hf: % 95,3, 96.hf: % 92,4). VIEW çalışmasında 15 harf ve üzerinde kazanımı olan hasta oranları 52. haftada aylık ranibizumab grubunda %32,4 iken iki aylık aflibersept grubunda % 30,9 olarak saptanmıştır. 96. haftaya gelindiğinde bu oranlar gruplarda sırasıyla %31,6 ve %33,4 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın verileri incelendiğinde 15 harf ve üzeri kazanımı olan hasta oranları ranibizumab ve aflibersept gruplarında 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla % 15,2, % 12,1, % 15,2 ve % 19,4, % 13,9, % 13,9 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar VIEW çalışmasına göre düşük kalırken, 2018 yılında Portekiz' den bildirilen tek merkezli, retrospektif bir gerçek yaşam çalışmasında verilen oranların (% 3,3, % 7,1) üzerinde kalmaktadır (152). Bu durumun, randomize kontrollü çalışmalarda hastalara ilk yıl yapılan ortalama intravitreal enjeksiyon sayısının gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalara göre daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tip 1 KNV, Tip 3 KNV ve Miks Tip KNV grupları kendi içlerinde ranibizumab ve aflibersept tedavileriyle benzer görsel prognoz gösterirken, örneklem büyüklüğü küçük olsa da Tip 2 KNV olan hastalarda aflibersept tedavisi, 3 yükleme enjeksiyonu ile birlikte sağladığı yaklaşık 4 sıralık görme artışını 36 aylık takip sürecinde koruyarak ranibizumab tedavisine üstünlük göstermiştir.

VIEW 1 çalışmasında başlangıç santral makula kalınlıkları (SMK) aylık ranbizumab grubunda 315,3±108,3 µm ve 2 ayda bir 2 mg aflibersept yapılan grupta 324,4±111,2 µm iken 52 hafta sonunda SMK değerleri bu gruplarda sırasıyla 116,8±109 µm ve 128±108 µm azalmıştır. VIEW 2 çalışmasında ise başlangıç SMK değerleri aylık ranbizumab grubunda 325,9±110,9 µm ve 2 ayda bir 2 mg aflibersept yapılan grupta 342,6±124 µm iken 56 hafta sonunda her iki grupta da SMK sırasıyla 138,5±122,2 µm ve 149,2±119,7 µm azalmıştır. Aynı çalışmanın 96 hafta sonuçlarına bakıldığında 56 hafta sonuçlarına göre SMK sırasıyla ortalama 10 µm ve 6 µm daha azalmıştır. Abdin ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 12 aylık takip sonunda başlangıca göre SMK' nın ranibizumab grubunda ortalama 69,3 µm, aflibersept grubunda 74,8 µm azaldığı bildirilmiştir (146). Ülkemizde BRSG tarafından yapılan bir çalışmada da ranibizumab ve aflibersept alan hastalar bütün olarak değerlendirilmiş ve başlangıçta ortalama 395±153 µm olan SMK'nın 12 ay sonunda ortalama 63 µm azaldığı bildirilmiştir (156). Çalışmamızda ranibizumab grubundaki ortalama SFK 387,48 ± 161,26 µm' den 36. ay sonunda 266,85 ± 124,94 µm' ye gerilerken, aflibersept grubunda 389,44 ± 147,06 µm' den 292,28 ± 117,63 µm' ye gerilemiştir.

Yaş Tip YBMD hastalarında anti VEGF ajanların etkinliğini araştıran ve ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrasında PRN rejimi ile tedaviye devam edilen randomize kontrollü ve retrospektif gözlemsel çalışmalarda ilk üç yükleme enjeksiyonu sonrası EİDGK artışı ve SMK incelmesinin en yüksek düzeyde olduğu, takip eden aylarda kazanımların giderek azaldığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda harf kazanımının SMK incelmesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmişken, bu korelasyonun izlenmediği gruplarda YBMD progresyonu, RPE yırtığı yada fibrozis gelişimi bildirilmiştir (138,157). Çalışmamızda ranibizumab grubundaki SFK azalması (120,63 ± 131,69 µm) literatüre benzerdir. Aflibersept grubundaki SFK azalması (97,16 ± 131,48 µm) ise randomize kontrollü çalışmalardaki (RKÇ) değerlerin

altında kalmakla birlikte BRSG tarafından bildirilen retrospektif gerçek yaşam verilerinden üstündür.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda elde edilen başlangıç SFK değerlerinin hem ölçüldüğü hem de sonraki yıllarda ölçülen EİDGK değerleri ile negatif korele olduğu izlenmiştir ve bu durum başlangıç makula kalınlıklarının, ilerleyen aylardaki görsel sonuçları öngörmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

36. ay kontrollerinde, başlangıçta intra ve/veya subretinal sıvısı olan hasta oranlarında azalma izlenmemesi takip ve tedavi sıklığımızın kuru retina sağlamak için yeterli olmadığını göstermektedir. Bu durumun, uzun dönemde retinal katmanlar arasında biriken sıvı miktarında meydana gelen dalgalanmaya bağlı oluşan hasarı arttırarak yükleme enjeksiyonları ile elde edilen görsel kazanımların kaybına sebebiyet verebileceğini düşünmekteyiz.

Xu ve ark. tarafından 91 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında %55,3 oranında coğrafik atrofi gelişimi bidirilmiş olup, Tip 1 KNV olan grupta coğrafik atrofi gelişme riskinin diğer KNV tiplerine göre daha az olduğu bildirilmiştir (158). Yine Abdelfattah ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MA oranı %59,3 olarak bildirilmişken, Mantel ve ark tarafından iki prospektif çalışmanın post hoc analizinin yapıldığı bir yayında başlangıçta % 38,2 oranında bildirilen MA, iki yıl sonunda %53,2 oranında bildirilmiştir. ANCHOR, MARINA ve HORIZON çalışmalarında ranibizumab tedavisi ile takip edilen YBMD hastalarının yedi yıllık sonuçlarını bildiren SEVEN-UP çalışmasında, MA oranlarının 7 yıllık takip sürecinde % 98' e çıkabileceği bildirilmiştir (159). Çalışmamızın başlangıcında 69 gözün 19 (%27,5)' unda atrofi izlenirken, 3. yıl sonuna gelindiğinde 69 gözün 22 (%31,9)' sinde atrofi izlenmiştir ve bu oran önceki çalışmalarda verilen oranların altında kalmaktadır. Bu durumun bizim hasta grubumuzun önceki çalışma grubuna göre yaklaşık 5 yaş daha genç olmasına ve/veya ortalama 5,86 enjeksiyon daha az yapılmış olmasına bağlı olabilir. Önceki çalışmalardan farklı olarak 36 aylık takip sürecinde atrofi en az miks tip KNV (%14,3) ve tip 1 KNV grubunda (%18,8) görülürken, tip 3 KNV ve tip 2 KNV'de sırasıyla %36,8 ve %45,5 oranlarında görülmüştür. Miks Tip KNV grubunda atrofinin az görülmesinin sebebi bu gruptaki

hasta sayısının azlığı ve hastaların çoğunluğuna baskın olarak tip 1 KNV komponentinin eşlik etmesi olabilir. Tip 1 KNV grubunda atrofinin az olması SRS birikimi olan bu tipte sıvı azalması ile ile birlikte ortaya çıkan progresyon azalması olabilir. Tip 2 KNV grubunda membranın subretinal yerleşimi nedeniyle, her aktivasyonda dış retina katmanları ve RPE düzeyinde meydana gelen harabiyet atrofinin çok görülmesine neden olabilir. Tip 3 KNV grubunda ise atrofinin çok olması RAP lezyonlarının retinanın tüm katmanlarına yayılarak hasar vermesi ve aynen diabetik retinopatide olduğu gibi vasküler progresyon izlenmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda başlangıçta MA olan 19 gözün MA alanlarındaki ortalama artış 2. yılda (2,11 ± 2,25 mm^2) ve 3. yılda (2,19 ± 1,68 mm^2) , 1. yıla (0,97 ± 0,76 mm^2) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, Abdelfattah ve ark. tarafından bevasizumab, ranibizumab ve aflibesept enjeksiyonu yapılmakta olan YBMD hastalarının iki yıllık takip verilerini içeren bir çalışmada MA atrofi alanındaki artış ilk yılda (1,21 ± 1,59 mm^2), ikinci yıla (0,6 ± 0,89 mm^2) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (160).

Mantel ve ark., Sayanagi ve ark. ve Gillies ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi ilaç tipi ve toplam enjeksiyon sayısı ile MA gelişme oranları ve MA alanının artış hızları arasında ilişki gösterilememiştir(161–163). Bu durum MA gelişiminin YBMD hastalığının doğal seyriyle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda başlangıçta %53,6 oranında SHRM izlenmiş ve 36 ay sonunda SHRM %91,89 oranında sebat ederken SHRM olan gözlerin oranı %49,3' e gerilemiştir. Willoughhby ve ark. tarafından ranibizumab veya bevasizumab enjeksiyonları yapılarak takip edilen hastalarda başlangıçta çalışmamıza göre daha yüksek oranda SHRM (%77) bildirilirken, bu oran 104 hafta sonuçlarına göre % 54' e gerileyerek bizim oranlarımıza yaklaşmaktadır (164). Yine aynı çalışmada SHRM' si sebat eden grupta %64, SHRM'i düzelen grupta ise % 31 oranında skar gelişirken çalışmamızda da benzer şekilde SHRM' si sebat eden grupta %64,7, SHRM'i düzelen grupta %33,3 oranlarında skar gelişimi izlenmiştir. Glenn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 2 yıllık süreçte çalışmamızda olduğu gibi SHRM' si

olmayan hastalarda ortalama EİDGK değerlerinin SHRM' si olan gruptan üstün olduğu tespit edilmiştir (165).

SEVEN-UP çalışmasının 2016 yılında yayınlanan posthoc analizinde 7 yıllık takip verisi olan, 48 hastadan 17 (%35,4)' sinde yaş tip YBMD her iki gözde izlenmiş ve başlangıçta diğer gözünde yaş tip YBMD olmayan 31 (%64,6) hastanın 15 (%48,3)' inde diğer gözde 7 yıl içinde yaş tip YBMD geliştiği bildirilmiştir (166). Lee ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada diğer gözde yaş tip YBMD gelişme insidansı 2 yılda %10,4, 5 yılda %20,9 olarak bildirilmiştir (167). Parikh ve ark. tarafından yapılan ve 96 haftalık takip verilerine dayanan bir çalışmada diğer gözde yaş tip YBMD gelişme insidansı %24 olarak bildirilmiştir (147). Fasler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da diğer gözde yaş tip YBMD gelişme insidansı 1.yılda %21, 2.yılda %32 olarak bildirilmiştir (168). Yine aynı çalışmada diğer göz tutulumunun olduğu median süre 71 (ÇAD:27-147) hafta olarak bildirilmiştir. Bochicchio ve ark. tipik KNV olan ve RAP olan hastaları ayrı ayrı değerlendirmiş ve yaş tip YBMD gelişme insidanslarını ilk 3 yıl için sırasıyla tipik KNV grubunda %1, %2, %8 olarak bildirirken, RAP grubunda %0, %10, %38 olarak bildirmiştir ancak RAP grubu diğer gruptan ortalama 4 yaş daha büyüktür (148). Parikh ve Fasler diğer göz tutulumu açısından tedaviye başlangıç yaşının önemini vurgulamışlardır ve Fasler tarafından diğer gözde iki yıl içinde tutulum riski 60 yaş öncesi %20, 80 yaş sonrası ise %40 olarak bildirmiştir (147,168). Çalışmamızda ise başlangıçta diğer gözünde yaş tip YBMD olmayan 33 hastanın, 2 (%6,0)' sinde ilk yıl içinde, 3 (%9,0)' ünde ikinci yıl içinde ve 6 (%18,1)' sında üçüncü yıl içinde olmak üzere toplam 11 (%33,3) hastanın diğer gözünde yaş tip YBMD gelişmiştir. Hastalarımızın yaş ortalamasının diğer çalışmalarda bildirilenlerden yaklaşık 2 ile 6 yıl büyük olduğu da düşünüldüğünde önceki çalışmalarda diğer gözde yaş tip YBMD gelişme insidansı için tespit edilen aralıklarla uyumlu veriler elde ettiğimiz görülmektedir. Fasler ve ark. tarafından Moorfields YBMD Veritabanı taranarak yapılan bir çalışmada bildirilenin aksine çalışmamızda, diğer gözde yaş tip YBMD gelişiminde median süre yaklaşık 9 ay uzun olarak [27 (min-maks; 9-34) ay] olarak tespit edilmiştir. Başlangıçta diğer gözünde yaş tip YBMD olan hastalar (78,75±6,46) diğer gruptan (75,15±7,62) ortalama 3,5 yaş büyüktür ve bu durum önceki çalışmalardaki

bulguları destekler nitelikte olup, diğer gözde yaş tip YBMD gelişimde tedaviye başlangıç yaşının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kullanılan Heidelberg Spectralis OCT+HRA cihazının özelikle RPE düzeyinde bozulma olan hastalarda hatalı segmentasyon yaptığı izlendiğinden bu hatalar manuel segmentasyon ile düzeltilmiştir. Çalışmamızın ana eksikliği retrospektif yapıda olması ve tek bir merkezden küçük bir hasta grubu içeriyor olmasıdır. Heidelberg Eye Explorer yazılımı ile makular atrofi sınırları manuel işaretlenerek yapılan alan hesaplamaları çalışmamızın diğer eksikliklerindendir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaş Tip YBMD hastalarına uygulanmakta olan ranibizumab ve aflibersept tedavileriyle 36 aylık takip süreci içerisinde harf kazanımları ve bu kazanımları koruma yönünden randomize kontrollü çalışmaların altında sonuçlar alınsa da şiddetli görme kaybını engelleme yönünden, bu çalışmalara benzer veya üstün sonuçlara ulaşmanın mümkün olduğu görülmüştür.

Ranibizumab ve aflibersept tedavileriyle her iki grupta benzer enjeksiyon ve vizit sayıları ile benzer görsel ve anatomik sonuçlar alınmıştır. Her iki grupta da ilk üç yükleme enjeksiyonu ile elde edilen EİDGK' nin, 36. ay EİDGK ile orta derecede pozitif korele olarak izlenmesi bu tedavilerin uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını öngörmede yükleme enjeksiyonları sonrasında elde edilen sonuçların önemini ortaya koymaktadır.

Erken dönemde hastaların tedaviye anatomik cevaplarını öngörmek için en önemli faktörün başlangıç SFK değerleri olduğu, fonksiyonel cevaplarını öngörmek için ise başlangıç EİDGK olduğu değerlendirilmiştir.

Aflibersept tedavisi uzun dönemde (36 ay) harf kazanımlarını koruma açısından ranibizumab tedavisine üstündür.

Aflibersept tedavisi ile elde edilen harf kazanımları ilk üç yükleme dozundan sonra 12. aya kadar artış gösterirken ranibizumab tedavisi ile ilk üç yükleme dozundan sonra azalmaya başlamıştır.

Özellikle Tip 2 KNV olan hastalarda harf kazanımı ve bu kazanımları koruma açısından aflibersept tedavisinin tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

PRN tedavi rejimi ile her ay enjeksiyon yapmanın getirdiği klinik yük ve tedavi maliyeti azaltılmış olsa da takip aralıklarının hasta yoğunluğuna bağlı olarak uzaması tedavi başarısını düşürmektedir. Bu bilgiyle uyumlu olarak 36. ay kontrollerinde, başlangıçta intra ve/veya subretinal sıvısı olan hasta oranlarımızda azalma izlenmemesi takip ve tedavi sıklığımızın kuru retina sağlamak için yeterli olmadığını göstermektedir.

Ortalama nüks süreleri değerlendirildiğinde kuru retina sağlamak için ranibizumab veya aflibersept tedavisi alan hastaları yükleme enjeksiyonlarından sonraki ilk iki yıl en fazla 10-12 hafta arayla üçüncü yıl ise 14-16 hafta arayla kontrol etmek uygun olur.

MA gelişimi ve MA alanlarındaki artış hızı açısından ranibizumab ve aflibersept tedavileri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

MA en çok Tip 2 KNV, en az Miks Tip KNV gruplarında izlenmiştir.

İlk nüks süresi ile 36. ay makular atrofi alanı arasında izlenen orta derece pozitif korelasyon hastalığın eksudatif özelliğindeki azalmanın makular atrofi alanının genişlemesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Makula bölgesinde skar gelişimi açısından ranibizumab ve aflibersept tedavileri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Diğer gözünde de yaş tip YBMD olan hastaların, olmayanlara göre anlamlı derecede yaşlı olması ve ilk nüks sürelerindeki uzamaya bağlı olarak, ilk yıl ihtiyaç duyulan enjeksiyon sayısı azalmıştır. Bu durum artan yaşın, yaş tip YBMD gelişimi açısından en önemli risk faktörü olduğu bilgisini pekiştirmektedir.

Çalışmamızda kantitatif ölçümler için kullanılan Heidelberg Spectralis OCT+HRA cihazının hatalı segmentasyon yaptığı durumları ve manuel ölçümün doğurduğu varyasyonları azaltmak açısından daha gelişmiş otomatize yazılımlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve takip sürecinin 36 ay ile sınırlı olması göz önüne alındığında, özellikle makular atrofi ve skar gelişimi gibi uzun dönemde ortaya çıkmakta olan anatomik durumlara, ranibizumab ve aflibersept tedavilerinin etkilerini en iyi şekilde ortaya koymak için çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız tüm sınırlamalarına rağmen yaş tip YBMD hastalarına uygulanan ranibizumab ve aflibersept tedavilerine ait gerçek yaşam verilerinin literatüre kazandırılmasını sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. The Eye Disease Prevalence Research Group. Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the UnitedStates. Arch Ophthalmol [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Jul 24];122(4):477. Available from: http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archopht.122.4.477

2. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology [Internet]. 1991 Jul [cited 2019 Jul 24];98(7):1128–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843453

3. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Jul 24];108(4):697–704. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297486

4. Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol [Internet]. 2001 Oct [cited 2019 Jul 24];85(10):1153–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567955

5. AGK. A. Yaş tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidans. Güncel Retin Derg. 2017;3:161–6.

6. Kanski, Jack; Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology 8th Edition. 2016.

7. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol [Internet]. [cited 2019 Jul 24];48(3):257–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12745003

8. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al.

The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2005 Nov [cited 2019 Jul 25];123(11):1484–98. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286610

9. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Jul 25];120(4):844–51. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016164201201055X

10. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol [Internet]. [cited 2019 Jul 25];32(6):375–413. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457955

11. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. Ophthalmology [Internet]. 1993 Oct [cited 2019 Jul 25];100(10):1519–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692366

12. Freund, K. Bailey, MD; Sarraf, David, MD; Mieler, William F., MD; Yannuzzi, Lawrence A. M. The Retina Atlas. In: Elsevier Inc. 2017. p. 1200.

13. Yang X-L. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. Prog Neurobiol [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Jul 17];73(2):127–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201037

14. Santos-Carvalho A, Álvaro AR, Martins J, Ambrósio AF, Cavadas C. Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection. Prog Neurobiol [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Jul 17];112:70–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184719

15. Vanderah TW, Gould DJ, Preceded by (work): Nolte J. Nolte's the human brain : an introduction to its functional anatomy.

16. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. 2014. 419–422 p.

17. O'Dwyer PA AY. Temel Göz Hastalıkları. 2015. 633–652 p.

18. Remington LA. Clinical Anatomy of the Visual System. Clinical Anatomy of the Visual System. 2005.

19. Marmor MF WT. The Retinal Pigment Epithelium [Internet]. Vol. x. 1998 [cited 2019 Jul 17]. 3–9 p. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091424

20. Marmor MF WT. The retinal pigment epithelium in health and disease. [Internet]. Vol. x, Current molecular medicine. 1998 [cited 2019 Jul 17]. 651–668 p. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091424

21. Angevine JB, Bodian D, Coulombre AJ, Edds M V., Hamburger V, Jacobson M, et al. Embryonic vertebrate central nervous system: Revised terminology. Anat Rec. 1970;

22. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. Invest Ophthalmol. 1972;

23. WOLTER JR. The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. Am J Ophthalmol [Internet]. 1955 Nov [cited 2019 Jul 17];40(5)Pt 2:88–100. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13845784

24. WOLTER JR. Glia of the human retina. Am J Ophthalmol [Internet]. 1959 Nov [cited 2019 Jul 17];48(5)Pt 2:370–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13845784

25. Wolter JR. The Cells of Remak and the Astroglia of the Normal Human Retina. Vol. 53. p. 832.

26. Castellano B, González B N-SM. Understanding Glial Cells. Understanding Glial Cells. Springer Science & Business Media; 2012.

27. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Jul 17];20(6):799–821. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587918

28. VRABEC FR. MICROGLIA IN THE MONKEY AND RABBIT RETINA. J

Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 1970 Apr [cited 2019 Jul 17];29(2):225–40. Available from: https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/00005072-197004000-00004

29. Provis JM, Diaz CM, Penfold PL. Microglia in human retina: a heterogeneous population with distinct ontogenies. Perspect Dev Neurobiol. 1996;

30. Ahmadieh H, Moradian S, Malihi M. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab. Int Ophthalmol. 2005;

31. Hogan MJ, Alvarado JA WJ. Histology of the human eye an atlas and textbook Michael J. Hogan, Jorge A. Alvarado, and Joan Esperson Weddell. Philadelphia: Saunders; 1971. 508–519 p.

32. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2007 Feb [cited 2019 Jul 24];245(2):215–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139490

33. Krebs W, Krebs IP. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. Am J Anat [Internet]. 1989 Mar [cited 2019 Jul 24];184(3):225–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2750678

34. WOLTER JR. Histologic character of connection between Bruch's membrane and choriocapillaris of human eye; a study with silver carbonate technique. AMA Arch Ophthalmol [Internet]. 1955 Feb [cited 2019 Jul 24];53(2):208–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13227682

35. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Progress in Retinal and Eye Research. 2010.

36. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid : Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. Springer New York; 1991. 160 p.

37. Giebe S, Cockcroft N, Hewitt K, Brux M, Hofmann A, Morawietz H, et al.

Cigarette smoke extract counteracts atheroprotective effects of high laminar flow on endothelial function. Redox Biol [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 24];12:776–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432984

38. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, Demets DL. The beaver dam eye study: The relation of age-related maculopathy to smoking. Am J Epidemiol. 1993;

39. Kunchithapautham K, Atkinson C, Rohrer B. Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. J Biol Chem [Internet]. 2014 May 23 [cited 2019 Jul 24];289(21):14534–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711457

40. Suñer IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine Increases Size and Severity of Experimental Choroidal Neovascularization. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2004;

41. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Jul 24];13(3):171–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011686

42. Park G Bin, Kim D. Cigarette smoke-induced EGFR activation promotes epithelial mesenchymal migration of human retinal pigment epithelial cells through regulation of the FAK-mediated Syk/Src pathway. Mol Med Rep [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jul 24];17(3):3563–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286114

43. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Jul 24];90(1):75–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361672

44. SJ R. Retina. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Inc; 2005.

45. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol [Internet]. 1995 Aug 15 [cited 2019 Jul 24];142(4):404–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7625405

46. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1992;

47. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. Arch Ophthalmol. 2001;

48. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1982 Apr [cited 2019 Jul 24];100(4):571–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7073566

49. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1984 Nov 1;102(11):1640–2. Available from: http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=635292%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6208888

50. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. Ophthalmology [Internet]. 1996 Aug [cited 2019 Jul 24];103(8):1241–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8764794

51. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Johnson LJ, Dalton DS, Fisher ME, Huang G-H, et al. Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 24];135(12):1417–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145549

52. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Jul 24];119(8):1191–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483088

53. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HRF, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol [Internet]. 2004 Apr [cited 2019 Jul 24];137(4):615–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059698

54. Chang K-H, Hsu P-Y, Lin C-J, Lin C-L, Juo S-HH, Liang C-L. Traffic-related air pollutants increase the risk for age-related macular degeneration. J Investig Med [Internet]. 2019 Aug 19;jim-2019-001007. Available from: http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jim-2019-001007

55. EY B. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Risk Faktörleri 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina " Güncel Tanı ve Tedavi". In Ankara, Türkiye; 2008.

56. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL, Friedman DS, Klein R, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2003 Nov [cited 2019 Jul 24];121(11):1621–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609922

57. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey - Northwestern Scholars - SciVal Experts 4.5. Ophthalmology. 1999;

58. Cheung CMG, Ong PG, Neelam K, Tan PC, Shi Y, Mitchell P, et al. Six-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration in Asian Malays: The Singapore Malay Eye Study. Ophthalmology. 2017;

59. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of

age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Jul 24];123(3):321–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767473

60. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2019 Jul 24];308(5720):385–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761122

61. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet [Internet]. 2012 May;379(9827):1728–38. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612602827

62. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology [Internet]. 2007 Feb [cited 2019 Jul 24];114(2):253–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270675

63. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1998 Apr [cited 2019 Jul 24];116(4):506–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565051

64. Rappoport D, Goldberg M, Bukelman A, Katz H, Goldberg L, Pollack A. [PHACOEMULSIFICATION IN EYES WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)]. Harefuah [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Jul 24];156(2):79–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28551897

65. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. Ophthalmology [Internet]. 1996 Oct [cited 2019 Jul 24];103(10):1546–54. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874425

66. Baatz H, Darawsha R, Ackermann H, Scharioth GB, de Ortueta D, Pavlidis M, et al. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Jul 24];49(3):1079–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326733

67. Klein R, Klein BEK, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Jul 24];120(11):1551–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427071

68. Ehmann DS, Ho AC. Cataract surgery and age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Jul 24];28(1):58–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684293

69. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: The Beijing eye study. Br J Ophthalmol. 2006;

70. J J Wang; P Mitchell; W Smith. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:2167–71.

71. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 1989 Aug [cited 2019 Jul 25];30(8):1691–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2759786

72. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 1984 Feb [cited 2019 Jul 25];25(2):195–200. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6698741

73. Kozlowski MR. RPE cell senescence: a key contributor to age-related macular

degeneration. Med Hypotheses [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Jul 25];78(4):505–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296808

74. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med [Internet]. 2012 Aug [cited 2019 Jul 25];33(4):295–317. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542780

75. Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? Mol Aspects Med. 2012;

76. Friedrichson T, Kalbach HL, Buck P, van Kuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. Curr Eye Res [Internet]. 1995 Aug [cited 2019 Jul 25];14(8):693–701. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529405

77. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 1992 Dec [cited 2019 Jul 25];33(13):3497–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464495

78. Beatty S, Koh H, Phil M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2000;

79. Feigl B. Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Jul 25];28(1):63–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070679

80. Lutty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. Mol Vis. 1999;

81. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. Cell Mol Life Sci [Internet].

2016 May [cited 2019 Jul 25];73(9):1765–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852158

82. Bae H, Puranik AS, Gauvin R, Edalat F, Carrillo-Conde B, Peppas NA, et al. Building vascular networks. Sci Transl Med [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2019 Jul 25];4(160):160ps23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152325

83. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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;

84. Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Arch für Opthalmologie. 1855;

85. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology [Internet]. 1992 Jun [cited 2019 Jul 25];99(6):933–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630784

86. Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura T, Yokota N, Saito T, et al. Influence of Age on Clock Gene Expression in Peripheral Blood Cells of Healthy Women. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2010 Jan 1;65A(1):9–13. Available from: https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glp160

87. Hudson N, Celkova L, Hopkins A, Greene C, Storti F, Ozaki E, et al. Dysregulated claudin-5 cycling in the inner retina causes retinal pigment epithelial cell atrophy. JCI Insight [Internet]. 2019 Aug 8;4(15). Available from: https://insight.jci.org/articles/view/130273

88. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye (Lond) [Internet]. 1988 [cited 2019 Jul 25];2 (Pt 5):552–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476333

89. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1984 Nov [cited 2019 Jul 24];102(11):1640–2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6208888

90. Maguire MG. More pieces for the age-related macular degeneration puzzle. Ophthalmology [Internet]. 1997 Jan [cited 2019 Jul 25];104(1):5–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022097

91. Schatz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. Ophthalmology [Internet]. 1989 Oct [cited 2019 Jul 25];96(10):1541–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2587050

92. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Jul 25];106(9):1768–79. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485549

93. Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Am J Ophthalmol [Internet]. 1986 Nov 15 [cited 2019 Jul 25];102(5):621–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777083

94. Martin. D, Maguire. M YG. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med [Internet]. 2011 May 19;364(20):1897–908. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1102673

95. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology [Internet]. 2012 Jul;119(7):1399–411. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642012003582

96. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer 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 [Internet]. 2013 May;120(5):1046–56. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642012009864

97. Mathew R, Pefkianaki M, Kopsachilis N, Brar M, Richardson M, Sivaprasad S. Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2014;231(3):153–9.

98. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2014;158(4):769-779.e2.

99. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sarraf D. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. In: Developments in Ophthalmology [Internet]. S. Karger AG; 2016. p. 45–51. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/442776

100. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J, Green WR. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1992 Jun [cited 2019 Jul 25];110(6):827–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1375826

101. Stephen J. Ryan. Retina Fifth Edition. 2013. 100 p.

102. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. Surv Ophthalmol [Internet]. [cited 2019 Jul 25];52(3):227–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17472800

103. Göbel AP, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Holz FG. Imaging geographic atrophy in age-related macular degeneration. Ophthalmologica [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 25];226(4):182–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865677

104. Benhamou N, Messas-Kaplan A, Cohen Y, Gaudric A, Souied EH, Soubrane

G, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with OCT 3. Am J Ophthalmol. 2004 Aug;138(2):294–6.

105. Koh AH, Chen J, Chen S, Chen Y, Giridhar A, Iida T, et al. POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY Evidence-Based Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment ON BEHALF OF THE EXPERT PCV PANEL; LEE.

106. Alkin Z, Perente I, Ozkaya A, Alp D, Agca A, Aygit ED, et al. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Clin Ophthalmol. 2014 Apr 5;8:685–90.

107. Christakis PG, Fine HF, Wiley HE. The Diagnosis and Management of Macular Telangiectasia. Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin. 2019 Mar 19;50(3):139–44.

108. Zhang H, Liu ZL, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: Results of a 1-year prospective trial. Am J Ophthalmol. 2012;153(2).

109. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jul;51(7):3721–5.

110. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 2014;121(3):682-692.e2.

111. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2009.

112. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems.

Am J Ophthalmol [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Jul 25];149(1):18–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103039

113. Serra Arf. Tanı Yöntemleri: Optik Kohorens Tomografi, Mikroperimetri, Elektrofizyoloji. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı. Türkiye Klin. 2015;8(1):38–43.

114. Tamura H, Tsujikawa A, Otani A, Gotoh N, Sasahara M, Kameda T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy appearing as classic choroidal neovascularisation on fluorescein angiography. Br J Ophthalmol [Internet]. 2007 Sep 1;91(9):1152 LP – 1159. Available from: http://bjo.bmj.com/content/91/9/1152.abstract

115. Coscas G, Yamashiro K, Coscas F, De Benedetto U, Tsujikawa A, Miyake M, et al. Comparison of exudative age-related macular degeneration subtypes in Japanese and French patients: Multicenter diagnosis with multimodal imaging. Am J Ophthalmol. 2014;158(2).

116. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. Br J Ophthalmol [Internet]. 1995 May [cited 2019 Jul 25];79(5):407–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7612549

117. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. Vision Res [Internet]. 1992 Jan [cited 2019 Jul 25];32(1):105–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1502795

118. Schmitz-Valckenberg S1, Jorzik J, Unnebrink K HF. Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240(2):73–8.

119. Delori FC, Fleckner MR, Goger DG, Weiter JJ, Dorey CK. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Jul 25];41(2):496–504. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10670481

120. ARED. Design implications. AREDS report no. 1. Control Clin Trials. 1999;

121. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). Ophthalmology [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Jul 25];119(11):2282–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22840421

122. 34. TOD Nisan Kursu Maküla Hastalıkları Kurs Kitabı. 2014.

123. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Jul 25];280(6):C1358-66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350730

124. Shih S-C, Ju M, Liu N, Smith LEH. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. J Clin Invest [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Jul 25];112(1):50–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12840058

125. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Mönting J, Zirrgiebel U, et al. VEGF-A VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: Relationship to retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 2008;

126. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997;

127. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Third-year safety results of the VEGF inhibition study in ocular neovascularisation (VISION) trial. Br J Ophthalmol. 2008;

128. Tıbbi Retina “Güncel Yaklaşımlar.” Gazi Göz Vakfı; 2015.

129. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina [Internet]. [cited 2019 Jul 25];26(5):495–511. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770255

130. Stewart MW. Aflibercept (VEGF trap-eye): The newest anti-VEGF drug. British Journal of Ophthalmology. 2012;

131. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology [Internet]. 2007 Feb [cited 2019 Jul 25];114(2):246–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270674

132. D.M. B, M. M, P.K. K, J.S. H, J.P. S, T. I, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009;

133. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. Am J Ophthalmol [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Jul 25];150(3):315-324.e1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598667

134. 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;

135. Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2016;

136. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;

137. Thai H-T, Veyrat-Follet C, Vivier N, Dubruc C, Sanderink G, Mentré F, et al. A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 Jul 25];72(3):402–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575034

138. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;

139. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. Ophthalmology. 2016;

140. 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 Res Int. 2014;

141. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. Ophthalmology [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Jul 25];117(11):2134–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591490

142. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol [Internet]. 2019 Nov 11;bjophthalmol-2019-314422. Available from: http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2019-314422

143. 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;

144. Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. Eye [Internet]. 2017;31(12):1697–706. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.143

145. Lee AY, Lee CS, Egan CA, Bailey C, Johnston RL, Natha S, et al. UK AMD/DR EMR REPORT IX: Comparative effectiveness of predominantly as

needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. Br J Ophthalmol. 2017 Dec 1;101(12):1683–8.

146. Abdin AD, Suffo S, Asi F, Langenbucher A, Seitz B. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept following treat and extend protocol for neovascular age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 May 29;

147. Parikh R, Avery RL, Saroj N, Thompson D, Freund KB. Incidence of New Choroidal Neovascularization in Fellow Eyes of Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. JAMA Ophthalmol. 2019 Aug 1;

148. Bochicchio S, Xhepa A, Secondi R, Acquistapace A, Oldani M, Cigada M V., et al. The Incidence of Neovascularization in the Fellow Eye of Patients with Unilateral Choroidal Lesion: A Survival Analysis. Ophthalmol Retin. 2019 Jan;3(1):27–31.

149. Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 May 1;255(5):913–21.

150. Szabo SM, Hedegaard M, Chan K, Thorlund K, Christensen R, Vorum H, et al. Ranibizumab vs. aflibercept for wet age-related macular degeneration: network meta-analysis to understand the value of reduced frequency dosing. Curr Med Res Opin. 2015 Oct 20;31(11):2031–42.

151. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. Br J Ophthalmol [Internet]. 2008 May [cited 2019 Jul 21];92(5):667–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356264

152. Providência J, Rodrigues TM, Oliveira M, Bernardes J, Marques JP, Murta J, et al. Real-World Results of Aflibercept versus Ranibizumab for the Treatment of Exudative AMD Using a Fixed Regimen. Biomed Res Int. 2018;2018.

153. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al.

Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. Br J Ophthalmol [Internet]. 2013;97(9):1161–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850682

154. Brynskov T, Munch IC, Larsen TM, Erngaard L, Sørensen TL. Real-world 10-year experiences with intravitreal treatment with ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol [Internet]. 2019 Jul 8;aos.14183. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.14183

155. Gerding H, Hefner L, Timmermann M, Hurtikova K, Somfai G. TEN-YEAR RESULTS OF WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION ANTI-VEGF TREATMENT [Internet]. Vol. 60, Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2019. Available from: https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2740830

156. Özkaya A, Karabaş L, Alagöz C, Alkın Z, Artunay Ö, Bölükbaşı S, et al. Real-world outcomes of anti-vegf treatment for neovascular age-related macular degeneration in Turkey: A multicenter retrospective study, bosphorus retina study group report no: 1. Turkish J Ophthalmol. 2018 Oct 1;48(5):232–7.

157. 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. Am J Ophthalmol [Internet]. 2009 Jul;148(1):43-58.e1. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939409001020

158. XU, Luna Mrejen S, Jung JJ, Gallego-pinazo R, Thompson D, Marsiglia M, Bailey Freund K. GEOGRAPHIC ATROPHY IN PATIENTS RECEIVING ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Vol. 35, RETINA. 2015.

159. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SVR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from

the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: The SEVEN-UP study. Am J Ophthalmol. 2015 May 1;159(5):915-924.e2.

160. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Sadda SR. Progression of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing antivascular endothelial growth factor therapy. Retina. 2016 Oct 1;36(10):1843–50.

161. Mantel I, Zola M, De Massougnes S, Dirani A, Bergin C. Factors influencing macular atrophy growth rates in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept according to an observe-and-plan regimen. Br J Ophthalmol. 2018;1–6.

162. Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato S, et al. Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;

163. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (the RIVAL study). Ophthalmology. 2019 Aug;

164. Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE, et al. Subretinal Hyperreflective Material in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2015 Sep 1;122(9):1846-1853.e5.

165. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2019 Feb 1;126(2):252–60.

166. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). Ophthalmology. 2016 Jun 1;123(6):1269–77.

167. Lee J, Choi S, Lee CS, Kim M, Kim SS, Koh HJ, et al. Neovascularization in Fellow Eye of Unilateral Neovascular Age-related Macular Degeneration According to Different Drusen Types. Am J Ophthalmol. 2019 Dec;208:103–10.

168. Fasler K, Fu DJ, Moraes G, Wagner S, Gokhale E, Kortuem K, et al. Moorfields AMD database report 2: Fellow eye involvement with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2019;

EK-1

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/05/2019-E.16389

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926-050.03.04
Konu : Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu (19/72)

Sayın Doç. Dr. Murat SÖNMEZ

Kurulumuzda değerlendirmek üzere sunduğunuz 19/72 kayıt numaralı, ***"Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Aflibersept ve Ranibizumab Tedavilerinin Uzun Dönem Görsel ve Anatomik Sonuçlara Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi"*** başlıklı proje önerisi kurulumuzun 03.05.2019 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur. İlgi kurul kararı Ek'te sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Ek: Kurul Kararı

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0216 346 36 38 Faks0216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Büşra KOPMAZ
Unvanı: Sekreter

EK-7

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Şükrü SEVİNÇLİ

Doğum Tarihi ve Yeri: 31.05.1988 - Kadıköy

Medeni Durumu: Evli

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Selimiye Mah. Tıbbiye Cad. Üsküdar / İstanbul

Telefon: 0539 620 3223

E-posta: sevincli-sukru@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı:

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi - 2012

Görev Yerleri:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Servis Şefliği,

TSK Hava Kuvvetleri Komutanlığı,

GATA Stajyer ve Kurslar Birlik Komutanlığı

Dernek Üyelikleri:

Türk Oftalmoloji Derneği

Yabancı Diller:

İngilizce