

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNA BAĞLI
KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF UYGULAMALARININ
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SİBEL ERYİĞİT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK**

ANKARA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNA BAĞLI
KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF UYGULAMALARININ
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SİBEL ERYİĞİT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK**

ANKARA

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve ilgisini esirgemeyen, tez konumun seçimi, planlanması ve yürütülmesinde eşsiz katkıları olan hocam sayın Prof.Dr Şengül ÖZDEK'e ve bilgi/deneyimlerini aktarmaktan yorulmayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU, Prof. Dr. Fikret AKATA, Prof. Dr. Mehmet ÜNAL, Prof.Dr. Merih ÖNOL, Prof. Dr. Meral OR, Prof. Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof.Dr.Gökhan GÜRELİK,Doç.Dr Onur KONUK, Yrd. Doç. Dr. Ahmet HONDUR, Uzm. Dr. Zeynep AKTAŞ ve Uzm.Dr.Murat HASANREİSOĞLU' na,

yaşamımın en önemli dönemlerinden biri olan bu süreçte bana eşlik eden, acı-tatlı her anı beraber yaşamaktan zevk aldığım, değeri paha biçilemez sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım teknisyen arkadaşlarım, servis ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personeline, bugünlere gelmemde emeği sınırsız muhterem anneme ve babama,ve biricik ablama, ve son dönemde beni sınırsız sevgi ve paylaşımın varlığına yeniden inandıran, tüm yaşamımı sonsuza dek değiştiren ruh eşime, sevgili nişanlıma;

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Kısaltmalar	III
Tabloların listesi	IV
Şekillerin listesi	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Prevelans ve İnsidans.....	3
2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda ve Koroidal Neovasküler Membran gelişiminde Patogenez.....	3
2.2.1 Koroidal Dolaşım ve Koroidal İskemi.....	4
2.2.2 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillariste Yaşa Bağlı Değişiklikler	
2.2.3 Coğrafi Atrofi Gelişimi.....	6
2.2.4 Koroid Neovaskülarizasyonu Gelişimi ve Anjiogenez.....	6
2.2.5 VEGF.....	7
2.2.6 VEGF Reseptörleri.....	7
2.2.7 VEGF Salgılanması.....	8
2.2.8 VEGF-A Fonksiyonları.....	9
2.2.9 Oküler Anjiogenez ve YBMD de VEGF 'in rolü.....	9
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri.....	10
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler.....	10
2.5 Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	11

2.5.1 Drusen.....	11
2.5.2 RPE Değişikliği.....	12
2.5.3 Coğrafik Atrofi.....	12
2.6 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	12
2.7 YBMD’ de Tanı Yöntemleri	13
2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	17
2.8.1 Non neovasküler YBMD’de Tedavi	17
2.8.2 Neovasküler YBMD’de Tedavi	17
2.8.2.1 Laser Fotokoagülasyon	18
2.8.2.2 Fotodinamik Tedavi	18
2.8.2.3 Antianjiojenik Tedavi	19
2.8.2.4 İntravitreal Steroid Uygulamaları.....	25
2.8.2.5 FDT ile kombine Anti-VEGF tedavi.....	26
2.9 İntravitreal anti-VEGF injeksiyonu ile ilişkili komplikasyonlar.....	27
 GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	35
TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR	
ÖZET	
SUMMARY	
ÖZGEÇMİŞ	
SİMGELER VE KISALTMALAR	

ETDRS 'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study'

FFA Fundus Floresein Anjiografi

KNV Koroid Neovaskularizasyonu

OKT Optik Koherens Tomografi

PED Pigment Epitel Dekolmanı

RPE Retina Pigment Epiteli

VEGF Vasküler endotelial büyüme faktörü

YBMD Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

AREDS 'Age Related Eye Disease Study'

MMP Matriks metalloproteinazları

DNA Deoksiribonükleik asid

RNA Ribonükleik asid

C Kompleman

bFGF Temel fibroblast büyüme faktörü

IGF1 İnsülin benzeri büyüme faktörü I

TNF α Tümör nekrozis faktör alfa

TGF β Transforming büyüme faktörü beta

TABLÖLARIN LİSTESİ

Tablo 1 :Aktivite Skorlama Sistemi

Tablo 4.1.1. Hastaların bazı demografik özellikleri

Tablo 4.2.1. İzlem zamanlarında Görme Keskinliği ortancaları (LogMAR)

Tablo 4.2.2. Son kontrol ölçüm zamanlarının sınıflandırılması

Tablo 4.3.1 Takip sürelerine göre ortalama ek enjeksiyon sayıları

Tablo 4.4.1. İzlem zamanlarında Santral Foveal Kalınlık ortancaları (μ)

Tablo 4.5.1. İzlem zamanlarında lezyon boyutu ortancaları (mm^2)

Tablo 4.6.1. Ölçüm zamanlarına göre aktivite skorundaki değişim

Tablo 4.6.2. Hastalık ve durumlara göre Anti-VEGF cevapsızlığı

Tablo 4.6.3 PED varlığına göre Anti-VEGF cevapsızlığı

Tablo 4.8.3.1 PED varlığına göre RPE yırtıkları

Tablo 4.8.3.3. PED varlığı süre koduna göre RPE yırtıkları

ŞEKİLLER

Şekil 4.2.1. Ölçüm zamanlarına göre görme keskinliğinde ölçülen değişim

Şekil 4.4.1. Ölçüm zamanlarına göre Santral Foveal Kalınlık da ölçülen değişim

Şekil 4.5.1. Ölçüm zamanlarına göre lezyon boyutunda ölçülen değişim

Şekil 4.7.1. Ölçüm zamanlarına göre PED'li hastalarda görme keskinliği ortancaları (logMAR)

Şekil 4.7.2. Ölçüm zamanlarına göre PED yüksekliğindeki değişim

Şekil 4.7.3. Ölçüm zamanlarına göre PED çapındaki değişim

Şekil 4.8.2.. RPE yırtığı gelişen gözlerde Görme Keskinliği ortalamaları

Şekil 4.8.3.1 PED yüksekliğinin RPE yırtığı tahmininde kullanımı ROC eğrisi

Şekil 4.8.3.2. PED varlığı süresinin RPE yırtığı tahmininde kullanımı ROC eğrisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ölkelerde 50 yaş ve üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en yaygın sebebini oluşturmaktadır (1,2,3). YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan aselüler depozit birikimi ve/veya retina pigment epiteli-koryokapillaris kompleksinin atrofisi ile karakterize kuru tip ve koroid neovaskülarizasyonu ile seyreden yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır. Neovasküler YBMD tüm olguların %10'unu oluşturmaktadır ancak prognozu kötü olup yasal körlüklerin %80'inden sorumludur(4,5).

YBMD'de bugüne kadar uygulanan ve günümüzde artık önemini ve güncelliğini büyük oranda yitirmiş tedavi seçenekleri arasında submaküler cerrahi, makula translokasyonu, argon laser fotokoagülasyon sayılabilir. Makula translokasyonu ve submaküler cerrahi, nüks ve komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle büyük oranda terk edilmiştir(6,7). Laser fotokoagülasyon, ektrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir; ancak subfoveal lezyonlarda görmeyi büyük oranda etkileyen kalıcı fotoreseptör hasarı olabilmektedir(8,9,10). Subfoveal lezyonlarda retinaya hasarı minimal olan etkin ve güncel tedavi alternatifleri arasında verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) ve VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) antagonisti ajanlar gelmektedir. Vertepor-

fin ile FDT, YBMD' na bağlı özellikle baskın klasik, subfoveal KNV'de görme kaybının yavaşlatılmasında etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi şeklidir. Günümüzde bazı subfoveal lezyonların tedavisinde FDT kullanılmakla birlikte; orta düzeyde görme azalmasını önlemede plaseboya üstün gibi gözükse de görme artışı sağlama ihtimali düşüktür ve bu açıdan VEGF antagonistlerinin gerisinde kalmıştır(11).

Son dekatta YBMD'nin patofizyolojisinde yeni damar oluşumuna yol açan faktörlerin önemli rol oynadığı tespitine dayanarak anjiogenezi bloke etme fikri ortaya atılmıştır(12). Bu düşünce ile anjiogenezi bloke eden farmakolojik ajanlardan steroidler, ve VEGF inhibitörleri klinik çalışmalar çerçevesinde tedavide aktif olarak kullanılmaya başlanmıştır. VEGF inhibitörü ajanlar eksudatif tip YBMD tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında, ranibizumab ve bevacizumab en sık kullanılan ajanlardır. Bizim çalışmamızda kullandığımız anti-VEGF ajanlardan biri olan bevacizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan insan monoklonal antikorudur. Bu ajan YBMD için geliştirilmiş olup, off-label olarak kullanılmaktadır. Bir diğer anti-VEGF ajan olan ranibizumab ise 2006 Haziran ayında neovasküler YBMD tedavisinde kullanım için FDA tarafından onaylanmış bir ajandır. Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan rekombinant insan monoklonal antikor fragmanıdır. Minimal klasik ve okkült lezyonlarda aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonun yapıldığında iki yıl sonunda %33 gözde görme keskinliğinde üç ve daha fazla sıra artışı olduğu; baskın klasik lezyonlarda aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonun yapıldığında bir yıl sonunda %40 gözde görme keskinliğinde üç ve daha fazla sıra artışı olduğu bildirilmiştir(13,14). MARINA(Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasının sonuçları ranibizumabın uzun dönem güvenilirliği açısından da önemli bilgiler vermektedir. İki yıllık MARINA çalışması

sonunda ciddi oküler yan etki insidansı 1,5% olarak belirlenmiştir(13). En ciddi yan etki endoftalmi hastaların 1% inde görülmüştür. ANCHOR çalışmasında da baskın klasik lezyonların ranibizumab uygulanmasına cevabı FDT ile karşılaştırılmıştır.Ranibizumab MARINA çalışmasına benzer şekilde etkin bulunmuş ve FDT ye üstünlüğü gösterilmiştir(14). Sistemik yan etki açısından da Ranibizumabın her ne kadar sistemik yan etkilerin değerlendirilmesi daha zor olsa da oldukça güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bütün bu bilgiler ve gelişmeler ışığında biz bu çalışmada kliniğimizde YBMD'ye bağlı KNV tanısı almış hastaların tedavisinde intravitreal bevacizumab, ranibizumab uygulamalarının etkinliğini ve sıklığını değerlendirmeyi ve bu tedavilerle ilişkili komplikasyonları belirleyebilmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 60 yaş üzerinde görme kaybının en sık sebebidir.

2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Prevelans ve İnsidans

Hastalığın insidansı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır. Framingham çalışmasında YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş üzerinde ise %28 olarak bulunmuştur(15). Beaver Dam çalışmasında erken ve geç YBMD'nin 5 yıllık kümülatif insidansı belirlenmiştir. Erken YBMD'nin 43-54 yaş arasında %3,9 iken 75 yaş üzerinde %22,8 'e yükselmiştir. Geç YBMD'nin insidansı tüm yaş gruplarında %0,9, 75 yaş ve üzerinde % 5,4 olarak saptanmıştır(16).

2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda ve Koroidal Neovasküler Membran gelişiminde Patogenez

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patofizyolojisi günümüzde en çok araştırılan oftalmolojik konulardan biridir. Genetik çalışmalar son dönemde özellikle inflamatuvar patogenez üzerinde durmakta , bazı klinik çalışmalar oksidatif stres üzerinde yoğunlaşmakta

iken, fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki iskemi ve hipoksi patogeneizde önemli rol oynamaktadır(17,18,19,20,21,22). Hipoksi ile indüklenmiş faktör subkoroidal neovasküler membranlarda gösterildi ve hayvanlarda koroidal neovasküler membran oluşturularak vitreus örnekleri incelendiğinde neovaskülarizasyonla korele olacak şekilde yüksek VEGF düzeyleri saptandı(23,24).

1937 yılında Verhoeff ve Grossman ilk kez koroidal dolaşım bozukluğu ile drusen oluşumu arasındaki ilişkiyi tanımladı(25).

2.2.1 Koroidal dolaşım bozukluğu ve koroidal iskemi

Koroid kalınlığı yaşla azalır. Hem yaşa bağlı değişiklikler hem de bazı yapısal koroidal dolaşım problemlerinin yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkisi çokça araştırılmıştır. Bugün koroidal dolaşım zafiyetinin kuru ve yaş tip makula dejenerasyonu patogeneizinde önemli rol oynadığı net olarak bilinmektedir. Hayashi ve de Laey 1985 yılında koroidal neovasküler membranı bulunan 10 hastada FFA ve ICG kullanarak yaptıkları çalışmada koroidal dolaşımın bozuk olduğu veya sınırda (watershed) alanlarda membran geliştiğini gözlemledi(26). Goldberg ve arkadaşları benzer şekilde, yaptıkları ICG çalışmasında koroidal neovaskülarizasyon alanlarının koroidal dolaşımın bozuk olduğu alanlarla uyumlu olduğunu vurguladı(27). 1999 yılında Paulleikhoff ve arkadaşları erken dönem YBMD 'li hastalarda ICG ve FFA 'da koroidal dolumda gecikmeyi gözlemledi(28). Metelitsina ve ark. YBMD'li hastalarda lazer doppler akımölçer ile yaptıkları çalışmada , koroidal dolaşımdaki düşük akımla koroidal neovaskülarizasyon oluşumu ilişkisini saptadı; ek olarak düşük foveal koroidal dolaşım ile foveal koroidal neovaskülarizasyon ilişkisi belirlendi(29).Bu grup ayrıca arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda koroidal dolaşımın bozuk olduğunu ve hipertansiyonun KNV için risk olabileceğini öne sürdü(29). Benzer şekilde; bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar ve sigara içimi ile KNV ilişkisi ortaya kondu(30).

2.2.2 Retina Pigment Epitelinde, Bruch Membranında Ve Koryokapillariste Meydana Gelen Yaşa Bağlı Değişiklikler

a) Retina Pigment Epiteli

İleri yaş ile birlikte, retina pigment epiteli hücrelerinde lipofuksin içeren artık maddeler birikmeye başlar. Granüllerin sayısı yaşla birlikte artar. Artık maddeler, retina pigment epiteli sitoplazmasının 40 yaşında % 8'ini, 80 yaşında ise %19'unu işgal etmektedir(31). Yedinci dekattan sonra retina pigment epiteli bazal membranları kalınlaşmakta, bazal girinti-çıkıntılarının sayısı azalmaktadır. Bu durum, yaşla beraber retina pigment epitelinde artan hücresel stresi göstermektedir(32).

b) Bruch Membranı

Bruch membranının yaşla birlikte kalınlığı ve histolojik yapısı değişmektedir. Bu değişiklikler perifere göre, arka kutupta daha fazla olmaktadır(33). Bruch membranının ekstraselüler matriksinde ve biyofiziksel özelliklerinde meydana gelen dalgalanmalar, retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Kollajenin yıkımı ve yeniden sentezi; yani dönüşümü bozulur(34). Elastin liflerinin sayısı artar ve kalsifikasyon da gözlenebilmektedir. Bruch membranında yaşla birlikte, en çok fosfolipid olmak üzere, yağ asidi ve serbest kolesterol miktarı artmaktadır. Lipid birikimi, makulada perifere göre daha fazla olmaktadır ve bu fark yaşla birlikte artmaktadır(35). Bruch membranında elektron mikroskopik olarak saptanan ilk değişiklikler, veziküllerin, granüler ve filamantöz materyalin birikimidir(36). Retina pigment epiteli bazal membranı ile bruch membranı iç kollajen tabakası arasında bu maddelerin birikimi, klinikte 'drusen' görünümüne yol açmaktadır. Drusen kuru tip YBMD'nin Bruch memb-

ranı düzeyinde sarı-beyaz renkte görülen en önemli bulgusudur. Bruch membranında biriken materyalin retina pigment epiteli kökenli olduğu düşünülmektedir. Bruch membranının difüzyon özellikleri ve koryokapillaris, hücreler arası materyalin temizlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu basamakların herhangi birindeki defekt, anormal madde birikimi ve drusen oluşumu ile sonuçlanmaktadır.

c) Koryokapillaris

Yaşla birlikte, koryokapillarisin yüzey alanında daralma ve sinüzoidal kapillerlerde tübüler sisteme dönüşüm meydana gelmektedir(37). Koryokapillaris düzeyindeki değişiklikler, Bruch membranındaki artık materyalin temizlenmesinin yavaşlamasına katkıda bulunuyor olabilir(38,39).

2.2.3 Coğrafik Atrofi Gelişimi

İleri yaşla birlikte, koryokapillaris yoğunluğu azalır, koryokapillarisin endotel tabakasında yapısal değişiklikler meydana gelir. Kronik oksidatif stres, hücreler arası maddelerinin karşılanamaması ve metabolik bozukluklar sonucu RPE hücreleri atrofiye uğrar, sonuçta fotoreseptör kaybı gelişir(40,41). Klinik olarak coğrafik atrofi görünümü oluşur.

2.2.4 Koroid Neovaskülarizasyonu Gelişimi ve Anjiogenez

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalık ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir(42). Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskü-

larizasyon genellikle diyabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematürite retinopatisi gibi hastalıklarda görülebilmektedir. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, tahmini oküler histoplazmozis, dejeneratif myopi ve anjioid streakse bağlı olabilir(43). Vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu anjiogeneze görülen aşamalardır. Bu süreç, anjiogenetik ve anjiostatik elemanlar oranındaki denge tarafından belirlenmektedir(44). Anjiogenezin ilk basamağı damarlarda dilatasyon ve permeabilite artışıdır. Çevredeki matriksin yıkımı ile birlikte endotel hücreleri göç etmek ve tüpler oluşturmak üzere aktifleşir ve çoğalırlar(45). Tomurcuklanan yeni damarların çevredeki differansiye olmuş peri-endotel hücrelerinden ve matriksden destek aldığı düşünülmektedir. Takiben matürasyon ve yeniden şekillenme ile birlikte yeni bir damar ağı oluşur. Yeni kapillerlerin sağlamlığını perisit ve düz kas hücreleri sağlar(46). Bu süreçte platelet kaynaklı büyüme faktörü etkilidir(47). Kompleks ve bir çok aşaması olan anjiogeneze, pozitif ve negatif etkili birçok dinamik faktörün etkisi ile belli bir denge vardır .

2.2.5 VEGF

VEGF, damar endotel hücrelerine özgü glikoprotein yapısında heparin bağlayan bir maddedir ve büyüme faktörüdür. 45 kiloDalton (kD) büyüklüğündedir. İlk olarak 1980'lerin başında vasküler geçirgenlik faktörü, deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısından izole edilmiştir(48). Vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu

tarihte güçlü bir in vivo neovaskularizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir(49). Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, VEGF olarak adlandırılmıştır.

2.2.6. VEGF Reseptörleri

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde tespit edilmiştir(50). VEGF hücre dışına salgılanır ardından reseptörüne bağlanır(50,53,54). VEGF reseptör 1 (VEGFR1) (Flt – 1), pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır(55). Endotel hücreleri dışında monositler, makrofajlar, perisitler, hemopoietik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur(50). VEGFR2 (Flk-1/ KDR), VEGF – A’nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden esas sorumlu olan reseptördür. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül sisteminin oluşumunu düzenler(55). VEGFR3, esas olarak lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur(51).

2.2.7 VEGF Salgılanması

Retinada, VEGF’in ana kaynağı RPE, müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir(52). Hipoksik yada iskemik durumlar anjiogeneze başlıca zemin hazırlayan olaylardır(56). VEGF – A geninin ekspresyonunda ana düzenleyici faktör hipoksinin indüklediği faktör – 1 (HIF – 1)’dir(57,58). Diğer pekçok büyüme faktörü (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (Interlökin – 1, IL – 1, IL – 6, IL – 8) de VEGF ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir(52,56,59). RPE’nin koryokapillaris damar sistemi ile komşu olan taban kısmında VEGF salgısı, fotoreseptörlerle komşu olan üst kısmına göre

2-7 kat daha fazladır. Bu farklılık hipoksik durumlarda daha da belirginleşir(60). Reaktif oksijen ara ürünleri ve hipoksi, RPE'den VEGF salınımını arttıran en güçlü uyarıcılardır.

2.2.8 VEGF – A Fonksiyonları

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

- Vaskülojeniz, anjiogenez ve lenfanjiogenez düzenler.
- Damar geçirgenliğinde artışa neden olur(61).
- Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir.
- Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar.
- Nöron koruyucu etkileri vardır(62). VEGF'in inaktive edildiği farelerde nörodegeneratif hastalık gelişmiş ve VEGF'in nöron koruyucu etkisinin olduğunu düşünülmüştür(63).
- Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere reseptörleri aracılığıyla bağlanabilir. VEGF reseptörleri inflammatuar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir(64).
- VEGF'in normal retinadaki bütün fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Gözde aşırı ve sürekli VEGF inhibisyonunun VEGF'in bilinmeyen fonksiyonlarını engelleyerek (örnek: endotel hücre devamlılığı için fizyolojik düzey) yan etki oluşturup oluşturmadığı konusu tartışmalıdır(65).

2.2.9. Oküler Anjiogenezde ve YBMD 'de VEGF'in Rolü

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en etkin büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (66) ve eksise edilen KNV

membranlardaki RPE hücrelerinde gösterilmiştir(67,68).Ayrıca YBMD saptanan hastalarda vitreusda VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(69).VEGF, RPE hücrelerinin koryokapillarisin bakan taban kısmından sürekli üretilir, ve koryokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar(70). Hipoksi durumunda tabandan VEGF salınımının ileri derecede arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisde VEGF'in endotelde lökositlerin endotele adezyonunu arttırdığı bulunmuştur. Makrofajların da bu olaya salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan bruch membranı erode ederek katkıda bulundukları ve koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir(71). Başka bir teoriye göre, YBMD hastalarında bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine veya kaybına yol açar. Böylece bruch membranından artıkların temizlenmesi daha zorlaşır.Bu mekanizma hipoksi ile beraber VEGF oluşumunu daha da artıracak ve KNV oluşumu meydana gelecektir(72,73). KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavisi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

Yaş: Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, en önemli risk faktörü yaştır.

Sigara: Sigara kullanımı ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır(74). Sigara kullanımının, oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir(75). Ayrıca bir çalışmada sigara içen erkeklerde eksudatif YBMD gelişiminin içmeyenlere göre 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir(3).

Kardiyovasküler Faktörler: Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat; artırdığı gösterilmiştir(76). Ayrıca kardiyovasküler hastalık YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin önemli olduğu belirtilmiştir(76).

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler

YBMD’ de belirtiler tipik olarak ani görme azlığı, bulanık görme veya metamorfopsidir. Okuma güçlüğü görülebilir. Eksudatif tip YBMD ‘de görme kaybı daha hızlı ilerler.

2.5 Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularının %80’ini kuru tiptedir. Kuru tip YBMD, drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi ile karakterizedir. Erken, orta, ileri olarak 3 evrede incelenebilir. 20’den az sayıda 63-124µm arası drusen varlığı veya pigment değişiklikleri erken YBMD olarak, 20’den fazla 63-124µm arası drusen varlığı veya en az bir tane 125µm drusen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafik atrofi varlığı orta evre YBMD olarak, makula merkezini tutan coğrafik atrofi varlığı ise ileri YBMD olarak adlandırılır(77).

2.5.1 Drusen

Bruch membranı ile RPE tabakası arasındaki hücre dışı birikintilerdir. Klinik olarak, retina altında san-beyaz yuvarlak yapılar olarak görülürler. Klinik olarak drusen, sert, yumuşak, retiküler, kalsifik ve regrese olarak sınıflandırılabilir.

Sert drusen: Genellikle büyüklüğü 63 µm’nin altındadır. Keskin sınırlı, yuvarlak, san-beyaz birikintiler olarak görülürler. Orta yaşı geçkin insanların %83’ünde retinada sert drusenin görüldüğü bildirilmiştir(78). Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmadıkları kabul edilmektedir.

Yumuşak drusen: Sınırları belirsizdir, çoğunlukla 63 µm’den büyüktürler. 1000 µm’den büyük yumuşak drusen, "drusenoid PED" olarak adlandırılır. Büyük yumuşak drusen,

bazal lineer depozitlerle Bruch membranının kalınlaşmasına işaret eder ve bu depozitler plazmadaki suda çözünen moleküllerin difüzyonu için bariyer oluştururlar. Koroid neovaskularizasyonu gelişimi için risk teşkil ederler.

Retiküler psödodrusen: En çok üst temporal arkuat boyunca görülen, sarıbeyaz, sınırları çok net olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen olarak değerlendirilmezler, koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. Retiküler psödodrusenli gözler, koroidal neovaskularizasyonu için risk oluştururlar(79).

Gerileyen/Regrese Drusen: Drusen, üzerindeki RPE bozulduğunda veya atrofiye uğradığında, daha beyaz ve sert bir görünüm alır ve bazen kalsifikasyon oluşabilir. O zaman kalsifiye drusen adını alır.

2.5.2 RPE Değişiklikleri

Fokal RPE hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur ve KNV gelişimi için risk teşkil eder. Yapılan bir çalışmada tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak drusen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur(80).

2.5.3 Coğrafi Atrofi

Coğrafi atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yola açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon veya retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize sınırları belirgin alan olarak tanımlanmıştır. Sensoryel retina ve koryokapillaris atrofi de eşlik eder. YBMD'nin %12-21'inde coğrafi atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişebilmektedir(81). Coğrafi atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açabilmektedir(82,83).

2.6 Yaş tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

YBMD hastalarındaki ciddi görme kayıplarının çoğundan sorumlu olan eksudatif YBMD; subretinal sıvı, intraretinal sıvı, retinal-subretinal veya retina pigment epiteli altı kanama, retina pigment epitel dekolmanı (PED),membran oluşumu, retina pigment epitel yırtığı veya subretinal fibrozis ile sonuçlanabilir.

KNV lezyonu floresein anjiyografik paternine göre klasik veya okkült olarak sınıflandırılır.Klasik KNV; koroid fazında erken dönemde floresans vermeye başlar. Parlak, sınırları belirgin ve geç fazda sızıntı gösteren ve sınırları belirsizleşen hiperfloresans ile karakterizedir.KNV , dantel veya tekerlek şeklinde görüntülenebilir.

Okkült KNV: Anjiyografik olarak fibrovasküler PED veya kaynağı belirsiz geç sızıntı şeklinde görülebilir.

Fibrovasküler PED; RPE'nin düzensiz kabarıklığı ve PED görünümü mevcuttur, anjiyogramın erken döneminde çok sayıda granüler tarzda hiperfloresans görülür, floresans giderek belirginleşir, geç dönemde sızıntı görülür.

Kaynağı belirsiz geç sızıntı; FA'nın geç fazında sınırları belirsiz,lekeli hiperfloresans görülür. Hiperfloresans 2-5 dk sonra geç dönemde belirginleşir. Sızıntının kaynağı olabilecek net bir alan tanımlanamaz.

Klasik KNV lezyonunun yerleşimi foveal avasküler zona (FAZ) en yakın noktasına göre belirlenebilir. Lezyon, lokalizasyonuna göre şu şekilde sınıflandırılır:

1. Extrafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 200 μ veya daha fazla
2. Jukstafoveal: FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μ
3. Subfoveal: FAZ merkezinin sınırları içerisinde

Baskın klasik KNV'de; lezyonun % 50'den fazlası klasik komponentten oluşur.

Minimal klasik KNV'de; klasik komponent lezyonun % 50'sinden daha az bir kısmını

Oluşturur

Okkult KNV:klasik komponent içermez.

Polipoidal koroidal neovaskularizasyon (polipoid KNV) ve retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) sonradan tanımlanan ve YBMD'nin alt grubunda incelenen neovasküler oluşumlardır.

2.7. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı

KNV'den şüphelenilen hastalarda tanı koymak, tedaviyi planlayabilmek ve takip edebilmek için gözdibi muayesinin yanında birtakım yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Floresein anjiografi, KNV tanısı için altın standart yöntemdir, bazı özellikli olgularda indosiyanin yeşili anjiografisi de yararlıdır.

Floresein Anjiografisi:

Hastalara intravenöz olarak floresan madde verilerek yapılan bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz injeksiyon sonrası çekilen ardışık fundus fotoğrafları ile retina damarları ve anormal damar yapıları ile bunlardan meydana gelen sızıntı görüntülenir. Drusenler lipid içeriklerine göre farklı boyanma paterni gösterebilirler. Hiperfloresan drusenlerin düşük lipid içerikleri nedeniyle hidrofilik olduğu ve KNV gelişimi için daha riskli olduğu kabul edilmektedir(84). Hipofloresan drusenler yüksek lipid içerikleri nedeniyle hidrofobiktir. Geniş ve konfluent hipofloresan drusenler RPE dekolmanı için risk oluştururlar(84). KNV'nin anjiografik görünümü yeni damarların lokalizasyonu ve yoğunluğuna bağlıdır. Neovasküler membrana ait damarlar, anjiografinin erken evrelerinde kolayca görülebiliyor ve geç dönemde bu damarlardan sızıntı geliyor ise bu görünüm klasik KNV'ye uymaktadır. Erken evrede 'dantel veya tekerlek' paterni 'izlenebilir. Okkült KNV'de fibrovasküler yapı, araya giren doku tarafından kapatıldığı için damarların floresansı ancak daha geç fazda ve dolaylı olarak görülebilir. Floresein anjiog-

rafideki görünümüne göre okkült KNV'ler daha önce bahsedildiği gibi iki tip-tir.(Fibrovasküler PED ve Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntı)

İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi:Okkült veya klasik membranlarda sınır özellikleri; PED, hemoraji veya hipofloresans nedeniyle ayırt edilemediğinde İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (İSYA) çekilir. İSYA'da kullanılan infrarede yakın uzun dalga boyuna sahip dalgalar, RPE ve koroidden geçebilir ve hemoglobinin tarafından daha az absorbe edilir. İSY, proteine fluoreseine göre daha yüksek oranda bağlanır, bu nedenle lezyondan belirgin sızıntı gözlenmez. İSYA'da KNV için tanımlayıcı kabul edilen bulgular; "hot spot (sıcak nokta)" ve "plak" tır. Hot spot, çapı bir disk çapından daha küçük ve sızıntı yapan aktif lezyona işaret eder; plak ise bir disk çapından büyüktür.

Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT'nin çalışma prensibi B-scan ultrasonografiye benzer ancak OKT'de ses dalgaları yerine, ışık kullanılır ve daha detaylı mikron çözünürlükte görüntüler elde edilir. Işık kaynağından gönderilen ışık, yansıma aynasında referans ve ölçüm ışığı olarak iki farklı ışığa ayrılır.Referans ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze ulaşır.Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti belirlenir.OKT günümüzde, retina ve özellikle makula hastalıklarının tanı ve takibinde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. Non-kontakt, non-invaziv ve tekrar edilebilir bir tekniktir.Retina tabakalarının OKT'deki görüntülerini o tabakanın ışığı yansıtma özellikleri belirler. Çok miktarda aksonal uzantı içeren sinir lifi tabakası ve pleksiform tabaka, ışığı güçlü yansıtır ve OKT'de kırmızı renkte(sıcak

renk) görünür. Nükleer tabakaların ışığı yansıtma gücü daha zayıftır ve mavi-siyah olarak görünürler. Ganglion hücre tabakası, iç ve dış nükleer tabakaların yansıtıcılıkları düşüktür. İç pleksiform tabaka ise orta derecede yansıtıcılık özelliğine sahiptir. Dış pleksiform tabakanın yansıtıcılığı daha yüksektir. RPE tabakasının hemen önündeki yüksek yansıtıcılıktaki ince bölge, fotoreseptör iç ve dış segmentleri arasındaki sınırdır. Bu bölge IS-OS bandı olarak isimlendirilir. Yüksek oranda melanin içeren RPE ve koriokapillaris yüksek yansıtıcılığa sahiptir. Bu iki yapı birbirine çok yakın yerleşimli olduklarından ve yansıtıcılık özellikleri benzer olduğundan dolayı OKT görüntülerinde birbirlerinden ayırt edilemezler. Bruch membranı da OKT kesitlerinde ayrı bir yapı olarak görüntülenemez.

OKT, YBMD tanı ve tedavisinde diğer yöntemlerle birlikte oldukça değerli bir tanı aracıdır. Drusen, OKT’de RPE altındaki yüksek yansıtıcılıktaki bantta düzensizlik, kalınlaşma ve küçük lokalize elevasyonlar şeklinde görülür.

Pigment epitel dekolmanları (PED) OKT görüntülerinde 3 farklı grupta incelenebilir:

- *Seröz PED*: RPE’de geniş tabanlı bir elevasyon olarak ve PED altındaki boşluk hiporeflektan ve siyah olarak görülür. Seröz PED’e retina içi sıvı eşlik ediyorsa bu, fovea bölgesinde kistik yapılar olarak görülebilir veya PED, retina altı sıvı ile beraberse PED kenarlarında, retina altında hiporeflektan boşluklar görülebilir.
- *Fibrovasküler PED*: OKT’de sınırları net olamayan, küçük ve sığ retina-RPE elevasyonuna neden olur. Seröz PED’den farklı olarak PED altındaki boşluk, fibrovasküler proliferasyon nedeniyle orta yansıtıcılıktadır ve mavi-kırmızı alacalı görülür.

- *Hemorajik PED*: PED altındaki boşluğun RPE'ye yakın bölgesi hemoraji nedeniyle orta derecede yansıtıcılık özelliği gösterir ve sınırlar seröz PED'deki gibi net olarak ayırt edilemez. Bunun altında ise düşük yansıtıcılıkta bir boşluk bulunur. Koroid neovaskülarizasyonunda, OKT kesitlerinde RPE ve koriokapillarisini temsil eden yüksek yansıtıcılıktaki bantta lokalize kalınlaşma ve retina içine doğru ilerlemiş genişleme izlenir. KNV yapısında fibröz komponent yoğun ise daha parlak görünüm ve altında kalan dokularda daha fazla gölgelenme meydana gelir.

OKT bulgularına bakarak bir KNV lezyonunun aktif olup olmadığını değerlendirmeye yardımcı olan üç parametre vardır. Bunlar;

- 1.Subretinal ve intraretinal sıvı birikimleri
- 2.Subretinal ve intraretinal hemorajiler
3. Fibrozis

Sıvı mevcudiyeti ve hemorajiler lezyonun aktif olduğuna işaret ederken, fibrozis çoğunlukla aktivitenin düşük olduğunu gösterir.

2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi

2.8.1 Non neovasküler YBMD'de tedavi

Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Koruyucu bazı tedaviler öne sürülmüştür. AREDS(Age Related Disease Study,Clinical Trial 4-1) çalışmasında, yaygın drusen veya 125 mikrondan büyük drusen ya da coğrafik atrofi mevcudiyetinde ya da bir gözde ileri YBMD gelişimi durumunda, (500 mg)vitamin C, (400 IU) vitamin E,(15 mg) beta karoten ve çinko alımı önerilmektedir (85).AREDS 2 çalışması ise lutein , zexsanthin (10 mg lutein and 2 mg zeaxanthin) ve omega-3 kulla-

nının ileri YBMD gelişimini önlemedeki etkisini araştırma üzerine kurulmuş bir çalışma olup 2013 yılında tamamlanması planlanmaktadır.

2.8.2 Neovasküler YBMD’de tedavi

Neovasküler YBMD’de bugün için geçerliliğini koruyan tedavi seçenekleri, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi , antianjiojenik tedavi ve kombine tedavilerdir.

2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon

Uzun zaman önce eksudatif tip YBMD’de etkisi kanıtlanmış tek tedavi olarak kullanılmıştır.Lazerin etkinliğini değerlendiren en geniş ve güvenilir çalışma Makuler Fotokoagülasyon çalışmasıdır.Bu çalışmada, lazer ile tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 5 yıl içinde en az 6 sıra görme kaybı oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (86). Yeni gelişen lezyon tedavi edildikten sonra, gözlerin %13’ünde lezyonun sebat ettiği, %31’inde de 2 yıl içinde nüksler gelişebildiği görülmüştür (87). Laser fotokoagülasyon sonrası, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtıkları, ve lazerin kendi termal etkisine bağlı retinal hasar görülebilmektedir. Tedavinin sadece sınırları belirgin KNV’de etkili olması, lasere bağlı görme kaybı gelişebilmesi, tedavi sonrası nüks oranının yüksek olması bu tedavinin kısıtlılıkları olarak sayılabilir ve büyük oranda bu tedavinin bırakılması ile sonuçlanmıştır.Günümüzde Laser fotokoagülasyon çoğunlukla ektrafoveal KNV tedavisinde uygulanmaktadır.

2.8.2.2 Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfirin , sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT ‘de fotosensitizan ajan olarak etki etmektedir. FDT, verteporfinin intra-

venöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda kırmızı laser ışını uygulanması şeklinde bir protokoldür. Verteporfinin % 5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmesinin ardından solüsyon 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya, uygulanacak doz 6 mg/m² olacak şekilde hesap edilmektedir. Verteporfin, filtreli bir pompa yardımı ile dakikada 3ml olacak şekilde geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser enjeksiyondan 15 dakika sonra uygulanmaktadır. Verteporfin kanda plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle koroidal neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser uygulanması, reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanır. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasarına yol açar ve lökotrien – siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vazoaktif birçok maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Nihayetinde , vasküler oklüzyon gelişir. Verteporfinin tamamına yakını fekal yoldan, % 0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfin metabolizması yavaşlar. Verteporfinin sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavi uygulanmasının ardından 7 gün içerisinde en az 4 sıra görme kaybı olması) FDT yapılan hastaların % 1-4 'ünde görülebilmektedir. Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Porfirisi olan hastalarda ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensitivitesi olan hastalarda verteporfinin uygulanması kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar sınıfındadır. Pediatrik yaş grubunda kullanımı ile ilgili net bilgiler yoktur.

FDT'nin, eksudatif tip YBMD'de subfoveal yerleşimli KNV'de etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiş ve tedavi için standart protokoller belirlenmiştir (88).

2.8.2.3 Antianjiojenik tedavi

Antianjiojenik tedavide halen kullanılmakta olan ve görme keskinliğinde artış sağlayabilen ajanlar, KNV gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülen VEGF'i hedeflemektedirler.

Ranibizumab: İnsanlaştırılmış fare anti VEGF antikorunun yalnızca Fab fragmenti içeren parçasıdır. Molekül büyüklüğü tam antikordan daha küçüktür ve bu nedenle retinanın tüm katlarına penetrasyonunun daha iyi olabileceği düşünülmüştür(89). Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, CA, USA) Ocak 2006'da Amerika'da ve Mart 2008'de Türkiye'de onay almıştır. Birçok çalışmada, intravitreal ranibizumab enjeksiyonuyla görme keskinliğinde artış elde edildiği ve 1-2 yıl süre ile görmenin korunduğu bildirilmiştir. Ranibizumab, fare monoklonal antikorunun rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli hücrelerinde üretilmiş ve insanlara uyarlanmış bir parçasıdır. Tüm VEGF-A izoformlarının non-selektif ve etkin inhibitörüdür.

Ranibizumabın eksudatif tip YBMD tedavisindeki güvenilirliği ve etkinliği çok merkezli, randomize, kontrollü, çift-kör ve prospektif iki büyük çalışma ile incelenmiştir. Bunlar; MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) ve ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) çalışmalarıdır.

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

Çalışması: Subfoveal okkült veya minimal klasik, primer veya rekürren KNV'li 716 hasta aylık 0.3 mg veya 0.5 mg intravitreal ranibizumab veya sham injeksiyon uygulanacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Çalışmanın ilk 12 ayının sonunda 0.3 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastaların % 94.5'inde; 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilenlerin % 94.6'sında; sham injeksiyon ile tedavi edilenlerin ise % 62.2'sinde 15 harften daha az görme kaybı olduğu görülmüştür. Enjeksiyon uygulanan grupların bir kısmında çarpıcı şekilde 15 harften fazla kazanç elde edilmiştir. Onbeş harften daha fazla görme artışı; 0.3 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastaların % 24.8'inde; 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilenlerin % 33.8'inde ve sham injeksiyon yapılanların ise % 5'inde sağlanmıştır. Ortalama harf kazancı on ikinci ayda 0.3 mg ranibizumab ile tedavi edilen grupta 6.5 harf; 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen grupta 7.2 harf olarak saptanmıştır; sham injeksiyon yapılan grupta ise ortalama 10.4 harf azalma görülmüştür. İkinci yılın sonunda görme keskinliğinde sağlanan artış ranibizumab grubunda korunmuştur. Sahte injeksiyon grubunda ise görme keskinliği azalmaya devam etmiş ve ortalama 14.9 harf kaybı görülmüştür. İki yılın sonunda yan etkiler incelendiğinde hastaların % 1'inde endoftalmi, % 1.3'ünde ağır üveit, % 0.4'ünde retinal yırtık ve % 0.2'sinde injeksiyona bağlı lens hasarı görülmüştür(90).

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

Subfoveal predominant klasik KNV lezyonlarında FDT ile ranibizumab

tedavisini bire bir karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör bir Faz 3 çalışmadır. Çalışma kapsamına alınan 423 hasta aylık 0.3mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile birlikte sahte FDT, 0.5 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile birlikte sahte FDT ve sahte enjeksiyon ile birlikte gerçek FDT alacak şekilde 3 gruba ayrılmışlardır. İlk 12 ayın sonunda 0.3 mg ranibizumab grubundaki hastaların % 94.3'ünde; 0.5 mg ranibizumab grubundakilerin % 96.4'ünde; FDT grubundakilerin ise % 64.3'ünde 15 harften daha az görme azalması görülmüştür. Görme keskinliğinde en az 15 harf artış; 0.3 mg ranibizumab grubundaki hastaların % 35.7'sinde, 0.5 mg ranibizumab grubundakilerin % 40.3'ünde, FDT grubundakilerin ise sadece % 5.6'sında sağlanmıştır. İlk oniki ayın sonunda ortalama harf artışı 0.3 mg ranibizumab grubunda 8.5 harf ve 0.5 mg ranibizumab grubunda ise 11.3 harf olarak belirlenmiş; FDT grubunda ise ortalama 9.5 harf kaybı meydana gelmiştir(91).

ANCHOR çalışmasının 2 yıllık sonuçlarına baktığımızda 2. yıl sonunda 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab grubundaki hastalarda 15 harften daha az görme kaybı görülme oranı her iki tedavi dozu için de % 90 iken; FDT grubundaki hastalarda % 66 olarak saptanmıştır. Onbeş harf veya daha fazla görme artışı 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 34 ve % 41'inde; FDT ile tedavi edilenlerin ise % 6'sında görülmüştür. İkinci yılın sonunda 0.3 mg ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 8.1 harf; 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilenlerde ortalama 10.7 harf görme artışı olurken; FDT uygulananlarda ortalama 9.8 harf görme azalması meydana gelmiştir(92). Yan etki profiline baktığımızda MARINA çalışmasına benzer şekilde , Ranibizumab ile tedavi edilen hastaların %

1.1'inde endoftalmi, % 0.4'ünde ağır üveit görülmüştür(91). Sistemik yan etkiler açısından her iki ranibizumab dozu arasında farklılık saptanmamıştır. Tromboembolik olay görülme sıklığı; 0.3 mg ranibizumab grubunda % 4.4 ; 0.5 mg ranibizumab grubunda % 5.0; FDT grubunda ise % 4.2 olarak belirlenmiştir. Fatal olmayan serebrovasküler olaylar 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab ve FDT gruplarında sırasıyla % 2.2, % 0 ve % 1.4 sıklıkta görülmüştür(92).

PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) Çalışması:

Bu çalışmada eksudatif YBMD'li hastaların ranibizumab tedavisine cevabı ve primer OKT ile değerlendirmenin eksudatif YBMD tedavisi için kılavuz olarak kullanılıp kullanılmayacağı , iki yıl süreyle, toplam kırk hasta üzerinde incelenmiştir. İlk 3 ay boyunca hastalara aylık ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve bu hastalar, ayda bir OKT ile, 3 ayda bir FA ile takip edilmiştir. OKT ile değerlendirilen santral retinal kalınlıkta 100 m ve üzerinde artış varsa, OKT'de sıvı artışı ile birlikte görme keskinliğinde en az 5 harf azalma varsa, yeni gelişen klasik neovaskularizasyon veya maküler hemoraji varsa ranibizumab enjeksiyonu yinelenmiştir. Bu tedavi ile ilk on iki ayın sonunda görme keskinliğinde ortalama 9.3 harf artışı elde edilmiştir. Hastaların % 95 inde görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon sağlanmıştır(93).

Bevacizumab: Avastin; Genentech Inc. South San Francisco, CA. Tüm VEGF izoformlarını inhibe eden, 2004 yılında esas olarak kolorektal kanser tedavisi için FDA onayı almış bir monoklonal antikordur. Bevacizumabın daha uzun molekül yapısı nedeniyle vitreus içindeki yarı ömrü ranibizumaba kıyasla daha uzundur.

Bevacizumab, KNV tedavisinde ilk olarak Michels ve ark. Tarafından sistemik kullanım ile denenmiştir(94). Michels ve ark. 12 haftalık, kontrol grubu olmayan bir çalışmada bevacizumabı intravenöz olarak uygulamışlar ve ; görme keskinliği ve neovasküler lezyonların OKT ve FA bulgularında çarpıcı değişiklikler görmüşlerdir. Ancak bu tedavi ile hastaların kan basınçlarında ortalama 12 mmHg artış görülmüştür. Bu ciddi sistemik yan etki, araştırmacıları bevacizumabı intravenöz olarak uygulamaktan uzaklaştırmış ve intravitreal olarak uygulama ön plana çıkmıştır.Bunun akabinde YBMD'ye sekonder KNV tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulamasını araştıran birçok çalışma ardı ardına yayınlanmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde intravenöz bevacizumab uygulamasıyla görülen sistolik kan basıncı artışı meydana gelmemiştir.. Hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalarda bevacizumab kullanımıyla ilişkili spesifik bir toksisite tanımlanmamıştır. Manzano ve ark. (95) 5 mg dozda bevacizumab injekte ettikleri tavşan gözlerinde ERG paterninde patoloji saptamamışlardır. Bakri ve ark. (96) bevacizumab injekte edilen tavşanların retinalarının histolojik kesitini incelemişler ve normal kontrol grubu ile herhangi bir histolojik farklılık saptamamışlardır..Bevacizumab düşük maliyeti nedeniyle bir çok klinisyen tarafından ranibizumaba alternatif olarak kullanılmaktadır.Bu iki molekülü CATT (Comparison of age-related macular degeneration treatments trials) çalışması doz ,etkinlik ve uygulama sıklığı açısından karşılaştıran en güvenilir çalışmadır.

CATT (Comparison of age-related macular degeneration treatments trials)

çalışması:Bu çalışmada ranibizumab ve bevacizumabın etkinlik ve güvenilirlik açısından araştırıldı.4 grup oluşturuldu; 1.gruba aylık ranibizumab enjeksiyo-

nu,ikinci gruba aylık bevacizumab enjeksiyonu,3.gruba gerektiğinde ranibizumab enjeksiyonu,4.gruba gerektiğinde bevacizumab enjeksiyonu uygulandı.1 yıllık sonuçlar şu şekilde açıklandı;15 harften daha az kayıp; aylık bevacizumab uygulanan grupta %94,aylık ranibizumab uygulanan grupta %94,4;gerektiğinde ranibizumab uygulanan grupta %95,4;gerektiğinde bevacizumab uygulanan grupta %91.5 hastada gözlendi.36 haftanın sonunda 15 harften fazla kazanç %24,9 ile %34,2 oranları arasında 4 grupta da elde edildi.Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.Bu çalışma bevacizumabın da ranibizumab kadar etkin olduğunu ispatlamış oldu(97).

Pegaptanib: Pegaptanib, iki 20 kD. polietilen glikol birimine kovalent bağlı bir RNA aptameridir. Pegaptanib, VEGF’in 165 amino asitlik izoformuna bağlanır ve VEGF’ in reseptörlerine bağlanmasına engel olur. Klasik ve okkült YBMD’ye bağlı KNV tedavisinde intravitreal olarak göz içine uygulandığında görme düzeyinde düşmeyi engellemektedir. Altı haftada bir intravitreal pegaptanib uygulanarak izlenen olguların %70’inde 1 yıl içinde 15 harf ‘ten az görme kaybı görülürken, kontrol grubunun %55’inde 15 harf’ten az görme kaybının geliştiği izlenmiştir.(98)İki yıl takip sonunda ,birinci yıldan sonra pegaptanib grubunun %7’ sinde, tedavi uygulanmayan grubun %14’ünde en az 15 harf görme kaybı geliştiği saptanmıştır(99).

2.8.2.4 YBMD Tedavisinde İntravitreal Steroid Uygulamaları:

YBMD tedavisinde intravitreal olarak uygulanan steroidler triamsinolon ve dexametazon’dur.Triamsinolon glukokortikoid ailesinden sentetik bir steroiddir.Triamsinolon yaygın olarak oftalmolojide anti-inflamatuar bir ajan olarak int-

ravitreal uygulanmaktadır.Triamsinolononun etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir:

- 1)Endotel hücrelerindeki vasküler geçirgenliği azaltır.
- 2)İnterselüler adezyon molekülü olan ICAM-1'in ekspresyonunu azaltır(100).
- 3)Wang ve ark. yaptıkları bir çalışmada matriks metalloproteinaz seviyesini azalttığını saptadılar(100).
- 4) Ciulla ve ark. tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada lazerle indüklenen koroidal neovaskülarizasyon gelişimini triamsinolonun azalttığını saptadılar(100). Triamsinolon sonuç olarak retinada sıvı emilimini kolaylaştırır ve inflamatuvar süreci baskılar.

Triamsinolonun intravitreal uygulananımı monoterapi olarak anti-VEGF ajanlar kullanıma girmeden önce uygulanmaktaydı(101,102). Ancak monoterapi olarak çok etkin bulunmadı.Ardından Triamsinolon daha yaygın olarak aditif etki sağlayabilmek için FDT ve anti-VEGF tedavilere kombine olarak kullanılmaya başlandı. Özellikle anti-VEGF' ler ile kombine kullanımı ile anti-VEGF uygulama sıklığında azaltma sağladığı, aditif etki gösterdiği ve özellikle anti-VEGF tedaviye dirençli olgularda ek tedavi şeklinde akılda tutulması gereken bir seçenek olduğu bir çok çalışmada gösterildi(103,104,105).

2.8.2.5: FDT ile Kombine Anti-VEGF Tedavi

ANCHOR çalışması YBMD'ye bağlı baskın klasik KNV'si olan hastalarda FDT ve anti-VEGF uygulamasının etkinliğini karşılaştıran bir çalışma olarak; aylık anti-VEGF uygulamalarının görsel ve anatomik sonuçlarını FDT ye üstün olarak belirledi. Anti-VEGF uygulamaları FDT'nin yerini büyük oranda aldı. Ancak an-

ti- VEGF uygulamasının sıklığını azaltmak, anti-VEGF' lerin olası yan etkilerinden uzaklaşmak ve anti-VEGF lere cevap vermeyen olgularda kombine tedaviler iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. FOCUS çalışmasında standart FDT'yi takiben 1 hafta sonra 0.5 mg ranibizumab verilmiş, 12.ay sonunda tek başına FDT ile kıyaslandığında vizyon stabilizasyonu % 68'e karşın %91 bulunmuştur. Kombinasyon tedavisinde ortalama 3 sıralık görme keskinliğinde artış olurken, FDT monoterapisinde bu %5 düzeyinde kalmıştır(106). Ayrıca kombine FDT ve anti-VEGF tedavisinin etkinliğini, aylık anti-VEGF enjeksiyonu ile karşılaştıran çalışmalar şu an halen devam etmektedir. SUMMIT çalışmasının amerika ayağını DENALI çalışması oluşturmakta iken Avrupa ayağını ise MONT BLANC çalışması oluşturmaktadır. MONT BLANC çalışmasının ilk 12 aylık sonuçlarına göre; kombine tedaviyle 12 ayın sonunda elde edilen harf kazancı, aylık 0,5 mg ranibizumab (ilk 3 ay yükleme sonrasında gerektiğinde tedavi) tedavisiyle elde edilen harf kazancı ile yakındı. Tedavisiz kalan süreler karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı(107).

2.9 İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile ilişkili yan etkiler ve komplikasyonlar:

Oluşan yan etkiler sistemik yan etkiler ve oküler yan etkiler olarak iki grupta incelenebilir. Bevacizumab intravenöz olarak enjekte edildiğinde karşılaşılabilecek en önemli sistemik yan etkiler hipertansiyon ve tromboembolik olaylardır. Bevacizumab ile ilişkili sistemik yan etkiler literatürde şöyle sıralanmıştır; gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, arteriel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, proteinüri, ağrı, diare, halsizlik, löko-

peni. İnternet üzerinden yapılan bir araştırmada 12 ülkeden 70 merkezde uygulanmış olan 7113 intravitreal bevacizumab injeksiyonu (5228 hasta) incelenmiştir. İnteravitreal bevacizumab injeksiyonu sonrası görülebilen sistemik komplikasyonların görülme sıklığı % 0.21'den az olarak bildirilmiştir(108). İnteravitreal bevacizumab injeksiyonu ile ilişkili olabilecek sistemik komplikasyonlar;

- Kan basıncında orta derecede artış
- Geçici iskemik atak
- Serebrovasküler olay
- Ölüm olarak açıklanmıştır(108).

İnternet üzerinden yapılan başka bir araştırmada intravitreal bevacizumab injeksiyonu yapılmış olan 4576 hastada gelişen oküler yan etkiler % 0.14 üveitik reaksiyon, % 0.01 santral retinal arter tıkanıklığı, % 0.06 retina pigment epitel yırtığı ve % 0.06 subretinal hemoraji olarak açıklanmıştır(109).

SAILOR (Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD) Çalışması:

Ranibizumabın YBMD'ye sekonder gelişen KNV lezyonlarının tedavisinde güvenilirliliğini inceleyen çok merkezli ve randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada 0.5 mg ranibizumab injeksiyonunun 0.3 mg ranibizumab injeksiyonuna göre daha yüksek oranda arteriel tromboemboli riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(110).

CATT çalışmasında saptanan yan etkiler:

1.yılın sonunda,1185 hastanın 24'ü (2.0%) öldü.Ranibizumab aylık uygulanan grupta %1,3, bevacizumab aylık uygulanan grupta %1,4 oranında ölüm saptandı.

Bevacizumab ve ranibizumab uygulanan hastalar arasında arteriotrombotik olay gelişme oranı iki grupta benzer ve %2 olarak belirlendi. Venöz trombotik olay gelişme oranı istatistiksel olarak diğer gruplarla arasında anlamlı fark olmasa da en çok (1,4%) bevacizumab aylık uygulanan grupta saptandı. Endoftalmi ranibizumab uygulanan grupta %0,04 , bevacizumab uygulanan grupta %0,07 oranında görüldü. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Üveit, retina dekolmanı, oküler ven oklüzyonu, retinal yırtık iki grupta benzer oranda ve %1'in altında görüldü(97).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (LUT 07/47-34). Etik kurul izni alındıktan sonra GÜTF Göz Polikliniğinde 2007-2012 tarihleri arasında eksudatif YBMD tanısıyla kliniğimizde intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış hastalar arasından aşağıdaki kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1-Retina kliniğimizde eksudatif YBMD tanısı almış ve intravitreal ranibizumab ve/veya bevacizumab uygulanmış hastalar,
- 2- 50 yaş ve üzerindeki hastalar,
- 3- Çalışmaya dahil edilme süresinden önce eksudatif tip YBMD için intravitreal anti-VEGF, FDT, TTT veya intravitreal steroid tedavi almamış olan hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1-Çalışmaya dahil edilen gözünde klinik olarak önemli düzeyde katarakt bulunan, ileri düzeyde glokomatöz hasarı olan, görmeyi etkileyecek düzeyde ileri korneal hastalığı

olan, diğ er retinal vasküler hastalıkları olan, vitrektomi operasyonu ge çirmiş olan, trabekülektomi operasyonu ge çirmiş olan hastalar,

2-Takip s uresi 6 aydan kısa olan hastalar,

3-Çalışmaya dahil edilme s uresinden önce eksudatif tip YBMD için intravitreal anti-VEGF, FDT, TTT veya intravitreal steroid tedavisi almış olan hastalar,

4-Masif hemorajik retina dekolmanı olan, vitreus hemorajisi olan veya FFA'da değerlendirilen lezyon boyutunun %50'den fazlasını hemorajinin veya skarın oluşturduğu hastalar,

5-Görme düzeyi 20/800 seviyesinin altında olanlar,

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından aşağıdaki bilgiler dökümante edildi:

- Yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar ve sigara kullanımı oranları analiz edildi.
- İlk muayenede; görme keskinliği, FFA'da KNV tipi, OKT'de santral fovea kalınlığı, PED varlığı değerlendirildi.
- Her kontrolde görme, TO  l  m , fundus muayenesinde hemoraji varlığı ve OKT'deki ölçümler tekrarlandı.
- PED tespit edilen hastalarda yükseklik ve çap belirlendi.
- Hastaların ortalama takip süreleri belirlendi.
- Toplam enjeksiyon sayıları (ranibizumab, bevacizumab, FDT ile kombine anti-VEGF tedavi, steroid ile kombine anti-VEGF tedavi) ve tedavi aralıkları tespit edildi.
- Takip sürelerine göre 3.ay, 8.ay, 12.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay, 60.ay görme keskinliği ve OKT bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldı.

- Hastalar takiplerde görme keskinliği, oftalmolojik muayene, OKT bulguları ve FFA bulguları ile değerlendirilerek aktivite skoru belirlendi.
 - Aktivite skorlaması lezyonun aktifliğini ve tedaviye olan gereksinimini objektif olarak belirlememize yardımcı olmaktadır. Temel beş parametre üzerinden değerlendirilme yapılmaktadır. Bunlar;
 - OKT’de subretinal veya intraretinal sıvı varlığı,
 - Lezyonla ilişkili hemoraji varlığı,
 - FFA’da lezyonun boyanma paterni,
 - Lezyon boyutlarındaki değişim,
 - Görmedeki objektif ve sübjektif değişim,

FFA’daki lezyon boyanma paterni dışındaki değerlendirmeler parametredeki değişim belirlenerek (azalma, başlangıç veya aynı, artma) numara vermek suretiyle yapılmaktadır. Değerlendirmenin sonunda numaralar toplanarak aktivite skor puanı belirlenmektedir. Aktivite skoru 0 ile 14 arasında değişim göstermektedir. 6-7’den yüksek belirlenen aktivite skor puanı yeniden tedavi için yol göstericidir.(TABLO 1)

TABLO 1 :AKTİVİTE SKORLAMA SİSTEMİ

PARAMETRE	GRADELEME	SKOR
KLİNİK DEĞERLENDİRME (Lezyonla ilişkili hemorajinin miktarı)	Hemoraji yok	0
	Azalmış	1
	Aynı	2
	Artmış	3
OKT Subretinal sıvı / retinal kalınlık / PED	Yok	0
	Azalmış	1
	Aynı	2
	Artmış	3
FA Boyanma paterni	Boyanma yok	0
	Skar Boyanması	1

	Lezyonla ilgili parlak boyanma	2
	Geç sızıntı	3
LEZYON BOYUTU FA	azalmış	0
	aynı	1
	Minimal artış (<5/4 den az)	2
	Belirgin artış (>5/4 den fazla)	3
GÖRME DEĞER- LENDİRİLMESİ	OBJEKTİF	
	Artmış	0
	Aynı	1
	Azalmış	2
	SUBJEKTİF	
	Artmış	0
	Aynı	1
	Azalmış	2

- Anti-VEGF tedaviye başladıktan sonra tedaviye olan cevap aktivite skoru ile takiplerde değerlendirildi ve en az 3 anti-VEGF enjeksiyondan sonra aktivite skorunda azalma olmaması (artma olması veya aynı kalması) durumunda tedaviye cevapsız kabul edildi.
- Başlangıç lezyon tipi, yaş, ek sistemik hastalık varlığı ve PED varlığının anti-VEGF tedaviye olan cevap üzerindeki etkisi incelendi.
- Tedaviye cevapsız olan hastalara uygulanmış olan tedaviler kaydedildi.
- Tedaviye cevap vermeyen hastaların ortak karakteristikleri (Başlangıç görme düzeyi, sistemik hastalık varlığı, başlangıç lezyon boyutları yaş vb.) incelendi.
- Anti-VEGF uygulanması ile ilişkili gelişen oküler ve sistemik komplikasyonlar kaydedildi.

- Oküler: endoftalmi, ciddi üveitik reaksiyon, intraoküler basınç artışı, katarakt gelişimi, intraoküler hemoraji, retina dekolmanı, RPE yırtığı gelişim oranları gibi komplikasyonların oranı belirlendi.
- PED’li hastalarda RPE yırtık gelişim oranı, RPE yırtık gelişimine zemin hazırlayabilecek durumlar irdelendi.
- Sistemik: Myokard enfarktüsü, tromboembolik olaylar, inme, hipertansiyon gelişimi oranları değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler:

Hasta kayıtlarından elde edilen bilgilerden ölçüm değerlerinin (yaş, görme keskinliği, takip zamanı vb) normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Yaş ve RPE yırtığındaki görme keskinliği dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde normal dağılıma uyan yaş ve RPE yırtığındaki görme keskinliği değişkenleri için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan diğer ölçüm değişkenleri için ise ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik - ÇAG, Interquartile Range - IQR) değerleri kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin (cinsiyet, lezyon türü, etyoloji, RPE yırtığı varlığı vb) gösteriminde sayı ve yüzde kullanıldı. Uygun değişkenler arasında çapraz tablolar oluşturuldu.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar (lezyon türü – PED varlığı, cevapsızlık-lezyon türü yada cevapsızlık- PED varlığı vb) ki-kare, ki-kare fisher’s exact yada ki-kare en çok olabilirlik oranı (likelihood ratio) ile karşılaştırıldı.

Tedavi etkinliğini belirleyebilmek için tedavi sonrası ile tedavi öncesi arasında görme keskinliğinde gözlenen değişimin anlamlılığı Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı.

Görme keskinliğindeki, PED yüksekliği ve çapındaki zamana göre değişimi inceleyebilmek için Friedman tekrarlı ölçümlerde non-parametrik varyans analizi uygulandı. Farklılık bulunduğu farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığını belirleyebilmek için Bonferroni* düzeltmeli Wilcoxon testi post-hoc ikili karşılaştırmalar için kullanıldı.

¹ **Bonferroni düzeltmesi:** Kruskal-Wallis testi sadece 3 lezyon türü arasında görme keskinliği açısından anlamlı farklılık olduğunu gösterir. Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı konusunda herhangi bir bilgi vermez. Farklı olan grubu belirleyebilmek için üç lezyon türü kendi aralarında ikili olarak karşılaştırılmak zorundadır. Minimal Klasik - Okkult, Minimal Klasik-Predominant Klasik ve Okkult-Predominant Klasik karşılaştırmaları yapılmalıdır. Ancak yapılan her ikili karşılaştırma işlemi sonucunda 0.05 oranında hata yapma olasılığı vardır. Bu durumda yapılabilecek toplam hata miktarı araştırma başında belirlenen 0.05 düzeyini aşacaktır (yaklaşık 0.14 gibi). Buna engel olmak için planlanan hata miktarının (0.05) yapılan ikili karşılaştırma sayısına (3 karşılaştırma) bölünmesi ile yeni kritik yanılma düzeyi belirlenir ($0.05/3=0.01666=0.017$). Yapılan bu düzeltme işlemi Bonferroni düzeltmesi olarak adlandırılır

RPE yırtığı olan hastalarda görme keskinliğindeki değişimi incelemek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measure) uygulandı.

PED yüksekliği ve PED varlığı süresinin RPE yırtıklarını tahmin etmede kullanılabilirliğini belirlemek için ROC analizi yapıldı, eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

Kategorik değişkenler arasındaki risk artışı görebilmek için mümkün olan durumlarda Odds Ratio (OR) değeri ve %95 güven aralıkları belirlendi.

Tüm istatistiksel analizler ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chiccano, IL., USA) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda Bonferroni düzeltmesi yapıldığında $p<0.017$, diğer tüm karşılaştırmalarda $p<0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Araştırma yaşları 51-91 arasında değişirken ortalama 72.1 ± 7.5 yıl olan toplam 226 hasta kaydı üzerinde retrospektif olarak yürütülmüştür. 97'si (%49.2) erkek ve 100'ü (%50.8) kadın olmak üzere toplam 197 hastanın 226 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1.1 Ek hastalıklar: Hastalarımızın sistemik hastalıkları, psö dofaki durumu ve sigara kullanımı gibi özelliklerini içeren demografik özellikleri Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1. Hastaların bazı demografik özellikleri

Değişkenler	Var		Yok	
	N	%	N	%
DM	30	15.2	167	84.8
HT	79	40.1	118	59.9
ASKH	19	9.6	178	90.4
PSAKGİL	29	14.7	168	85.3
SİGARA	11	5.6	186	94.4

4.1.2 Hastaların başlangıç lezyon tipi özellikleri: Tedavi edilen 226 gözün 155'i (%68.6) gizli, 44'ü (%19.5) baskın klasik ve 27'si (%11.9) minimal klasik lezyon özelliği göstermektedir. Tedavi edilen gözlerin 132'sinde (%58.4) PED varlığı izlenirken, 94'ünde (%41.6) PED izlenmedi. PED varlığı gözlenen gözlerdeki PED'lerin özellikleri incelendiğinde; 111'inin Fibrovasküler, 2'sinin hemorajik ve geri kalan 19'unun ise seröz PED oldukları görüldü.

4.2 Görme Keskinliği

Hastalarımızın başlangıç (preenjeksiyon: 0. ay), 3. ay (3. enjeksiyondan “yükleme anti-VEGF” 1 ay sonra), ve en az 6 ay olmak üzere yapılan son takipte, elde edilen görme keskinlikleri Tablo 4.2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1. İzlem zamanlarında Görme Keskinliği ortancaları (LogMAR)

İzlem Zamanı	En az – En çok	Ortanca (ÇAG)*
Başlangıç (Tedavi öncesi)	0.10-1.60	0.70 (0.60)
3.ay (3 enjeksiyondan 1 ay sonra)	0.00-1.60	0.50 (0.70)
Son takip (en az 6 ay sonrası)	0.00-1.90	0.70 (0.60)

* ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Görme keskinliğinde zamana göre oluşan değişimler arasındaki farklılıklar incelendi. Yapılan analiz sonuçlarına göre en az bir ölçüm zamanı ortancası diğerlerinden istatistiksel olarak da anlamlı miktarda farklı bulundu ($\chi^2=84.366$; $p<0.001$). Farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testine başvuruldu.

Başlangıç ile 3. ay (3. enjeksiyondan “yükleme anti-VEGF” 1 ay sonra), 119 gözde (%52.7) görme keskinliği en az bir sıra (5 harf) artarken, 17’sinde (%7.5) en az bir sıra(5 harf) azalmış ve 90’ında (%39.8) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre 3. enjeksiyon zamanında gözlenen görme keskinliği artışı istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($Z=7.966$; $p<0.001$).

Başlangıç ile son kontrol arasındaki değişim incelendiğinde; 100 gözde (%44.3) görme keskinliği artarken, 71’inde (%31.4) azalmış ve 55’inde (%24.3) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen görme keskinliği değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($Z=1.582$; $p=0.114$).

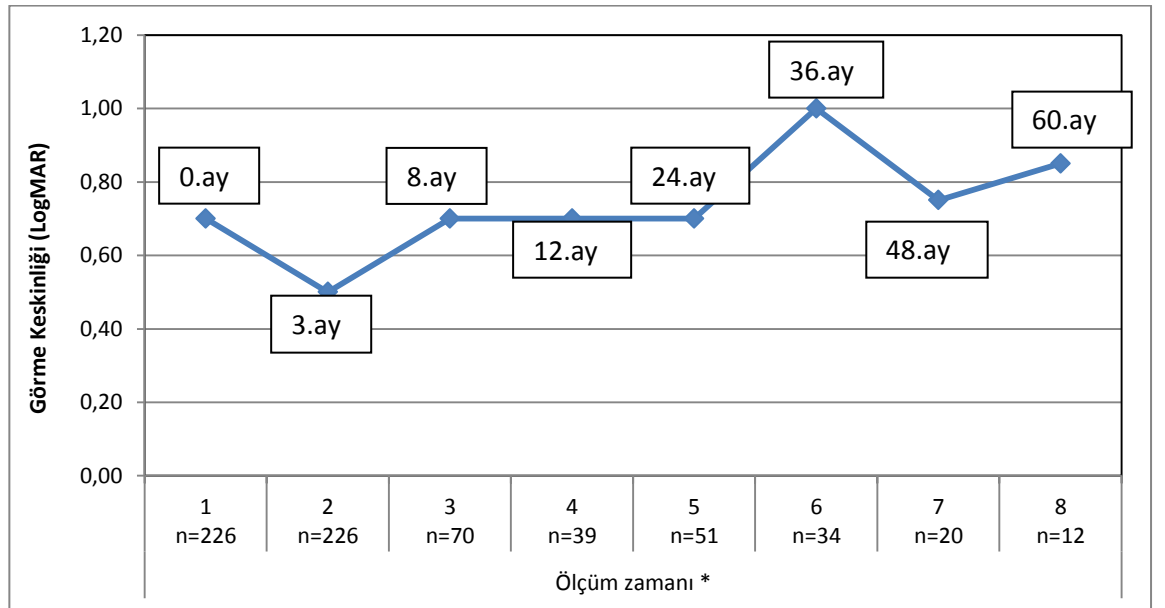
3.ay ile son kontrol arasındaki değişim incelendiğinde; 7 gözde (%3.1) görme keskinliği artarken, 77’sinde (%34.1) azalmış ve 142’sinde (%62.8) ise 3.aya göre herhangi bir görme keskinliği değişimi olmamıştır.3.aya göre son kontrolde gözlenen görme keskinliği düşüşü istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=7.389$; $p<0.001$).

Hastaların son kontrolleri en az 6 ay sonra olmak üzere toplam 60 aylık bir periyotta incelendi. Hastaların gözlem süreleri iki ölçüm zamanı arasındaki dilimi alt ve üst ölçüm sürelerine eşit dağılacak şekilde Tablo 4.2.2'deki gibi yeniden sınıflandırıldı.

Tablo 4.2.2. Son kontrol ölçüm zamanlarının sınıflandırılması

Ölçüm zamanı	Sınıfı
Enjeksiyon öncesi	0
3. enjeksiyondan 1 ay sonra	3.ay
6 – 9 ay	8.ay
10 – 18 ay	12.ay
19 – 30 ay	24.ay
31 – 42 ay	36.ay
43 – 54 ay	48.ay
55 – 60 ay	60.ay

Yapılan bu sınıflamaya göre enjeksiyondan önce yapılan ilk görme keskinliği ölçümü ile son kontrolde yapılan görme keskinliği ölçümündeki değişimleri daha rahat izleyebilmek amacı ile Şekil 4.2.1 hazırlandı.



Şekil 4.2.1. Ölçüm zamanlarına göre görme keskinliğinde ölçülen değişim

*: Ölçüm zamanlarının açılımı için bakınız Tablo 4.2.2.

Grafikteki değerler LogMAR cinsindendir. Bu nedenle değerlerde gözlenen artış, görme keskinliğinde azalış olarak yorumlanmalıdır.

4.3 Tedavi Sayıları

Toplam 226 göze uygulanan enjeksiyon sayısı 1294 olarak belirlendi. Bu enjeksiyonların 720 tanesi ranibizumab ve 574 tanesi bevacizumab idi. Toplamda bakıldığında ortalama $22,48 \pm 15,92$ ay takip süresince hasta başına düşen enjeksiyon sayısı $5,7 \pm 2,6$ olarak belirlendi. İlk 3 dozdan sonra gerektiğinde tedavi sürecinde ortalama hasta başına düşen enjeksiyon sayısı $2,7 \pm 2,1$ olarak saptandı.

Takip sürelerine göre ilk 3 dozdan sonra gerektiğinde tedavi sürecinde ortalama hasta başına düşen ek enjeksiyon sayıları aşağıdaki gibi belirlendi.

Takip süresi	Ortalama ek enjeksiyon sayıları
6 – 9 ay	1,3
10 – 18 ay	2,5
19 – 30 ay	3,4
31 – 42 ay	4,4
43 – 54 ay	6,5
55 – 60 ay	7,7

Tablo 4.3.1 Takip sürelerine göre ortalama ek enjeksiyon sayıları

4.4. Santral Foveal Kalınlık (OKT ölçümü)

Hastalarımıza yapılan tedavi öncesinde 0.ay (başlangıçta), 3.ay ve en az 6 ay olmak üzere farklı zamanlarda yapılan son takipte, toplam 225 gözden ölçülen SFK değerleri Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.1. İzlem zamanlarında Santral Foveal Kalınlık ortancaları (μ)

İzlem Zamanı	En az – En çok	Ortanca (ÇAG)*
Başlangıç (Tedavi öncesi)	120 – 950	280 (120)

3. ay (3.enjeksiyondan 1 ay sonra)	75 – 950	180 (70)
Son takip (en az 6 ay sonrası)	43 - 1000	150 (80)

* ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

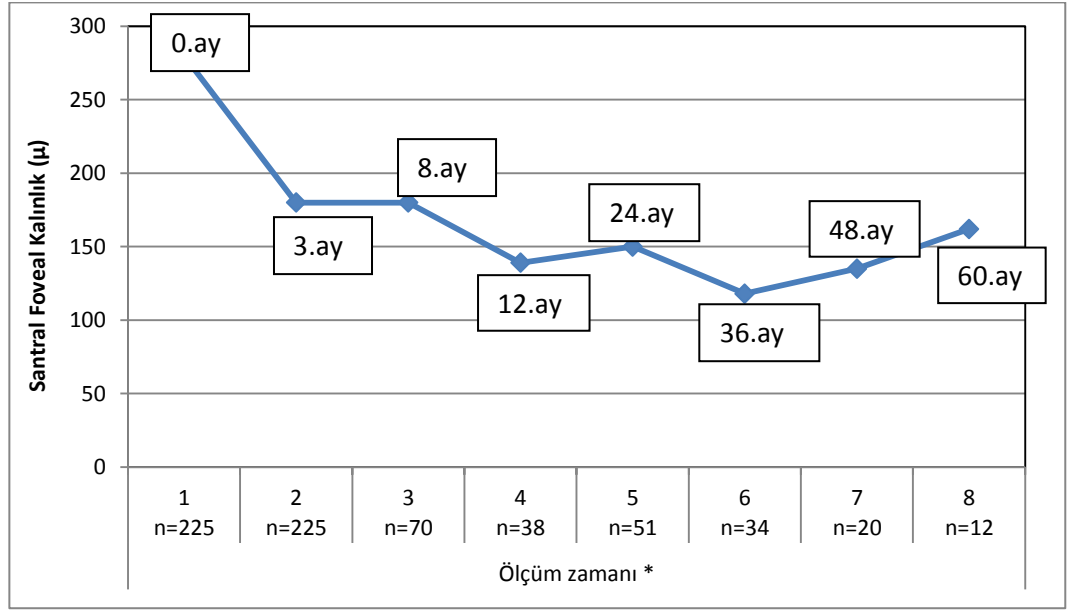
SFK ölçümlerinde zamana göre oluşan değişimler arasındaki farklılıklar incelendi. Yapılan analiz sonuçlarına göre en az bir ölçüm zamanı ortancası diğerlerinden istatistiksel olarak da anlamlı miktarda farklı bulundu($\chi^2=262.999$; $p<0.001$). Farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testine başvuruldu.

Başlangıç ile 3.ay arasındaki Santral foveal kalınlık değişimi incelendiğinde; 183 gözde (%81.3) santral foveal kalınlık azalırken, 9’unda (%4.0) artmış ve 33’ünde (%14.7) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre 3.ayda gözlenen SFK azalışı istatistiksel olarak da önemlidir ($Z=11.471$; $p<0.001$).

Başlangıç ile son kontrol arasındaki SFK değişimi incelendiğinde; 197 gözde (%87.6) SFK azalırken, 18’inde (%8.0) artmış ve 55’inde (%24.3) ise SFK’da değişim olmamıştır. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen SFK’ daki değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($Z=11.495$; $p<0.001$).

3.ay ile son kontrol arasındaki SFK değişimi incelendiğinde; 111 gözde (%49.3) SFK azalırken, 29’unda (%12.9) artmış ve 85’inde (%37.8) ise 3. aya göre değişim olmamıştır. 3.aya göre son kontrolde gözlenen SFK düşüşü istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=5.934$; $p<0.001$).

Bölüm 4.2’de açıklanan sınıflamaya göre enjeksiyondan önce yapılan ilk Santral Foveal Kalınlık ölçümü ile son kontrolde yapılan Santral Foveal Kalınlık ölçümündeki değişimleri daha rahat izleyebilmek amacı ile Şekil 4.4.1 hazırlandı.



Şekil 4.4.1. Ölçüm zamanlarına göre Santral Foveal Kalınlık da ölçülen değişim

*: Ölçüm zamanlarının açılımı için bakınız Tablo 4.2.2.

4.5. Lezyon Boyutu

Hastalarımıza yapılan IV enjeksiyon öncesinde (başlangıçta), 3 enjeksiyon (4. Ay) sonrasında ve en az 6 ay olmak üzere farklı zamanlarda yapılan son takipte, toplam 226 gözden ölçülen lezyon boyutu değerleri Tablo 4.5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1. İzlem zamanlarında lezyon boyutu ortancaları (mm²)

İzlem Zamanı	En az – En çok	Ortanca (ÇAG)*
Başlangıç (Tedavi öncesi)	0.7 – 56.4	9.9 (10.2)
3.ay (3.enjeksiyondan 1 ay sonra)	0.3 – 56.0	9.0 (10.0)
Son takip (en az 6 ay sonrası)	0.2 – 53.0	9.3 (11.2)

* ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Lezyon boyutu ölçümlerinde zamana göre oluşan değişimler arasındaki farklılıklar incelendi. Yapılan analiz sonuçlarına göre en az bir ölçüm zamanı ortancası diğerlerinden istatistiksel olarak da anlamlı miktarda farklıdır ($\chi^2=145.540$; $p<0.001$). Farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testine başvuruldu.

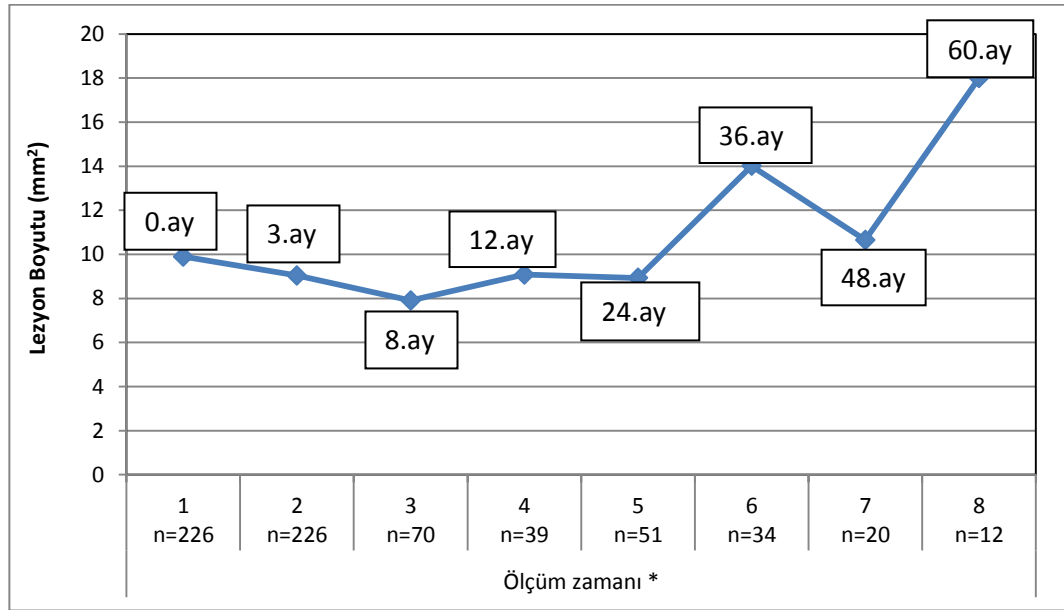
Başlangıç ile 3.ay arasındaki lezyon boyutu değişimi incelendiğinde; 169 gözde (%74.8) lezyon boyutu azalırken, 13’ünde (%5.7) artmış ve 44’ünde (%19.5) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre 3.ayda gözlenen lezyon boyutu azalışı istatistiksel olarak da önemlidir ($Z=9.189$; $p<0.001$).

Başlangıç ile son kontrol arasındaki lezyon boyutu değişimi incelendiğinde; 151 gözde (%66.8) lezyon boyutu azalırken, 52’sinde (%23.0) artmış ve 23’ünde (%10.2) ise lezyon boyutunda değişim olmamıştır. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen lezyon boyutundaki değişim istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=3.769$; $p<0.001$).

3. ay ile son kontrol arasındaki lezyon boyutu değişimi incelendiğinde; 44 gözde (19,46%) lezyon boyutu azalırken, 58’inde (%25,66) artmış ve 124’ünde

(%54,86) ise 3.ay sonrasına göre değişim olmamıştır. 3.ay göre son kontrolde gözlenen lezyon boyutu artışı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=3.961$; $p<0.001$).

Bölüm 4.2’de açıklanan sınıflamaya göre enjeksiyondan önce yapılan ilk lezyon boyutu ölçümü ile son kontrolde yapılan lezyon boyutu ölçümündeki değişimleri daha rahat izleyebilmek amacı ile Şekil 4.4.1 hazırlandı.



Şekil 4.5.1. Ölçüm zamanlarına göre lezyon boyutunda ölçülen değişim

*: Ölçüm zamanlarının açılımı için bakınız Tablo 4.2.2.

4.6 Anti-VEGF’e alınan Cevap

Araştırma kapsamında incelenen hasta dosyalarında anti-VEGF cevapları özellikle dikkate alındı. Anti-VEGF cevabı / cevapsızlığı üzerinde etken olabileceği bilinen ya da düşünülen tüm parametrelerin anti-VEGF cevabı üzerindeki etkileri araştırıldı. Anti-VEGF tedaviye cevap aktivite skorundaki değişim üzerinden belirlendi. Aktivite skorunda değişim olmaması veya artma olması durumu cevapsızlık olarak tanımlandı. Hastaların aktivite skorlarındaki değişim incelendi ve aşağıdaki tabloda özetlendi.

İzlem Zamanı	En az – En çok	Ortanca (ÇAG)*
Başlangıç (Tedavi öncesi)	7 – 12	7.0 (6.2)
3. ay (3. enjeksiyondan 1 ay sonra)	1 – 14	4,0 (7.0)
Son takip (en az 6 ay sonrası)	1 – 14	4.0 (6.2)

Şekil 4.6.1. Ölçüm zamanlarına göre aktivite skorundaki değişim

Tedavi edilen gözlerden 182’sinde (%80.5) Anti-VEGF tedaviye cevap saptanırken, 44 hasta (%19.3) Anti-VEGF tedaviye cevapsız olarak belirlendi.

Anti-VEGF tedaviye cevapsız gözlerin 6’sında (%13.6) DM mevcut iken, 12’sinde (%27.3) HT saptandı. 3’ünde (%6.8) ASKH hastalığı varken, 6’sının (%13.6) PSAKGİL olduğu ve sadece 1’inde (%2.3) ise sigara kullanımı olduğu belirlendi.

Anti-VEGF tedavisine olumsuz yanıt aldığımız 44 hastadan 27’sinde (%61.4) DM, HT, ASKH kronik hastalıkları ya da PSAKGİL durumu veya sigara kullanımı yoktu. Olumsuz yanıt alınan hastalardan 12’sinde (%27.3) yukarıda sayılan hastalık veya durumlardan en az birisi mevcut iken, 2 (%4.5) hastamızda yukarıdaki hastalık veya durumlardan ikisi birden varken, 3 (%6.8) hastamızda ise 4 hastalık veya durum mevcuttu.

Anti-VEGF cevapsızlığı üzerinde olumsuz etkiye sahip hastalık veya durumları belirleyebilmek amacı ile yapılacak değerlendirme için hiçbir hastalık veya durumu olmayan 27 hasta, sadece tek hastalık veya durumu olan 12 hasta olmak üzere toplam 39 hasta incelemeye alındı. Birden fazla hastalığı ya da durumu olan 5 hasta ise

hangi hastalık veya durumun anti-VEGF cevapsızlığı üzerinde etkili olduğunun belirlenmesini zorlaştıracığı için değerlendirme dışında bırakıldı.

Anti-VEGF cevapsızlığı üzerinde etken olabileceği düşünülen ek hastalık ve durumlar ile Anti-VEGF cevap arasındaki ilişki tek tek incelendi. Sonuçlar Tablo 4.6.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.6.2. Hastalık ve durumlara göre Anti-VEGF cevapsızlığı

Hastalıklar / Kısıtlar		Anti-VEGF cevapsızlığı		Test İstatistiği	
		Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	P
DM	–	132 (77.6)	38 (22.4)	0.016	0.900
	+	4 (80.0)	1 (20.0)		
HT	–	93 (75.0)	31 (25.0)	1.810	0.179
	+	43 (84.3)	8 (15.7)		
ASKH	–	131 (77.1)	39 (22.9)	2.563	0.109
	+	5 (100.0)	0 (0.0)		
PSAKGİL	–	130 (78.3)	36 (21.7)	Fisher’s Exact	0.419
	+	6 (66.7)	3 (33.3)		
Sigara	–	133 (77.3)	39 (22.7)	1.528	0.216
	+	3 (100.0)	0 (0.0)		

İncelenen tüm hastalık veya durumların anti-VEGF cevapsızlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

Anti-VEGF cevapsızlığı olan hastalarımızın yaşları 61–83 arasında değişirken, yaş ortancası 70.0 (ÇAG=10.3) yıl olarak belirlenmiştir. Anti-VEGF tedaviye cevap veren hastaların yaşları ise 51–91 aralığında değişmektedir ve ortanca yaş 73.0 (ÇAG=10.0) yıl olarak hesaplanmıştır. Anti-VEGF cevapsızlığı hastaların yaşına göre istatistiksel olarak önemli kabul edilebilecek bir farklılık göstermemektedir ($Z=1.563$; $p=0.118$).

Anti-VEGF cevapsızlığı ile ilk görme keskinliği arasındaki ilişki incelendi. Anti-VEGF cevapsızlığı olan hastaların ilk görme keskinliği (logMAR cinsinden) 0.10 – 1.60 birim arasında değişirken ortancası 0.70 (ÇAG=0.60) birim olarak bulunmuştur. Anti-VEGF tedaviye cevap veren hastaların ilk görme keskinlikleri ise 0.10 – 1.60 birim arasında değişirken ortalama ilk görme keskinliği 0.80 (ÇAG=0.50) birim olarak hesaplanmıştır. Anti-VEGF cevapsızlığına göre ilk görme keskinliği ortancaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=2.022$; $p=0.043$). Anti-VEGF cevapsızlığı olan hastaların ilk görme keskinliği ortancası Anti-VEGF tedaviye cevap veren hastalara göre daha düşüktür. Sonuçlar log-MAR cinsinden olduğundan, Anti-VEGF tedaviye cevap veren hastaların diğer hastalara göre daha düşük ilk görme keskinliğine sahip oldukları ortaya çıkmıştır.

PED varlığı gözlenen 132 hastanın 32'sinde (%24.2) anti-VEGF cevapsızlığı gözlenirken, PED olmayan 94 hastanın 12'sinde (%12.8) Anti-VEGF cevapsızlığı vardır (Tablo 4.5.2). PED varlığına göre Anti-VEGF cevapsızlığında hesaplanan oran farklılığı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($\chi^2=4.162$; $p=0.032$). PED bulunan hastalarda Anti-VEGF tedaviye olan cevapsızlık daha yüksek oranda bulunmuştur. Diğer tüm etkenlerin (yaş, cinsiyet vb.) sabit tutulduğu varsayıldığında PED olan hastalarda Anti-VEGF cevapsızlık olasılığı PED olmayan hastalara göre OR=2.2 kat (%95 Güven aralığı: 1.1 – 4.5) daha fazladır.

Tablo 4.6.3 PED varlığına göre Anti-VEGF cevapsızlığı

	Anti-VEGF cevapsızlığı		Test İstatistiği	
	Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	P
PED				
Yok	82 (87.2)	12 (12.8)	4.612	0.032
Var	100 (75.8)	32 (24.2)		

Lezyon tipine göre Anti-VEGF cevapsızlığı incelendiğinde; gizli lezyona sahip hastalarda Anti-VEGF cevapsızlık oranı %21.9 (n=34) iken, baskın klasik lezyon tipinde %13.6 (n=6) ve minimal klasik lezyona sahip hastalarda ise %14.8 (n=4) olarak hesaplanmıştır. Lezyon tipine göre Anti-VEGF cevapsızlık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek farklılık yoktur ($\chi^2=1.929$; $p=0.381$).

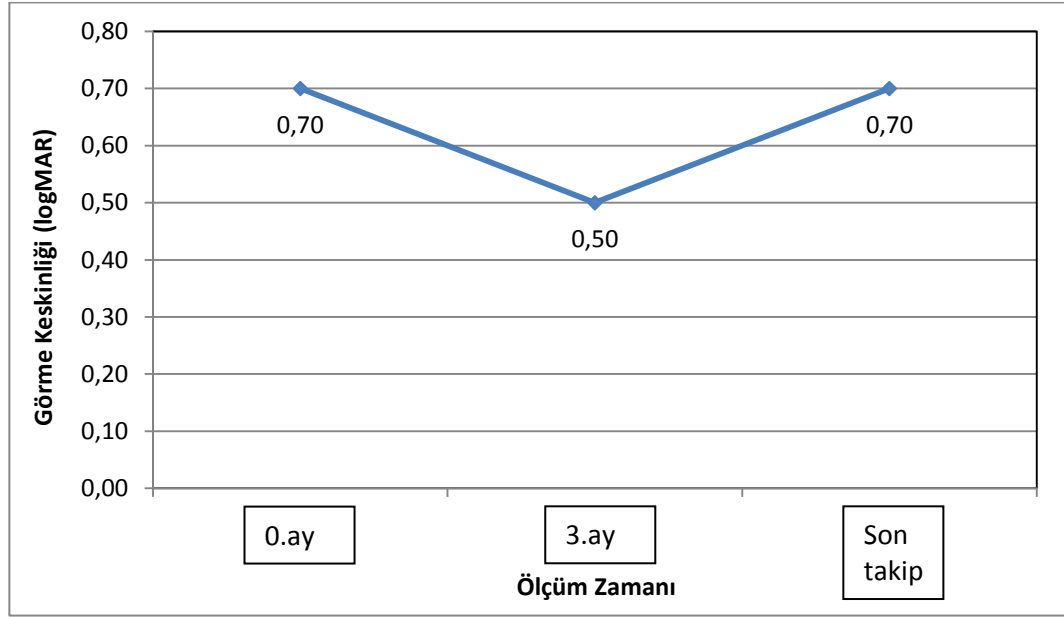
4.7. PED’li Hastalarda Tedaviye Yanıt

PED varlığı gözlenen 132 (%58.4) hastanın tedaviye verdikleri yanıtlar, görme keskinliğindeki değişim, PED yüksekliği ve PED çapındaki değişim olmak üzere 3 parametre üzerinden incelendi.

4.7.1. PED ’li Hastalarda Görme Keskinliğindeki Değişim

PED’li hastalarda ilk görme keskinliği (logMAR cinsiden) 0.10–1.60 aralığında değişirken ilk görme keskinliği ortancası 0.70 (ÇAG=0.60) birim olarak hesaplanmıştır. Uygulanan Anti-VEGF tedavisinin 3. dozundan sonra görme keskinliği 0.00–1.60 (ortanca 0.50, ÇAG=0.70) birim aralığında değişirken tedavi sonrasındaki görmek keskinliği 0.00–1.90 (ortanca 0.70, ÇAG=0.60) birim aralığında değişmiştir.

Uygulanan Anti-VEGF tedavi görme keskinliği üzerinde istatistiksel olarak da anlamlı bir etkiye sahiptir ($\chi^2=38.180$; $p<0.001$). En az bir ölçüm zamanında görme keskinliği ortancası diğer ölçüm zamanlarından farklıdır (Şekil 4.7.1.1).



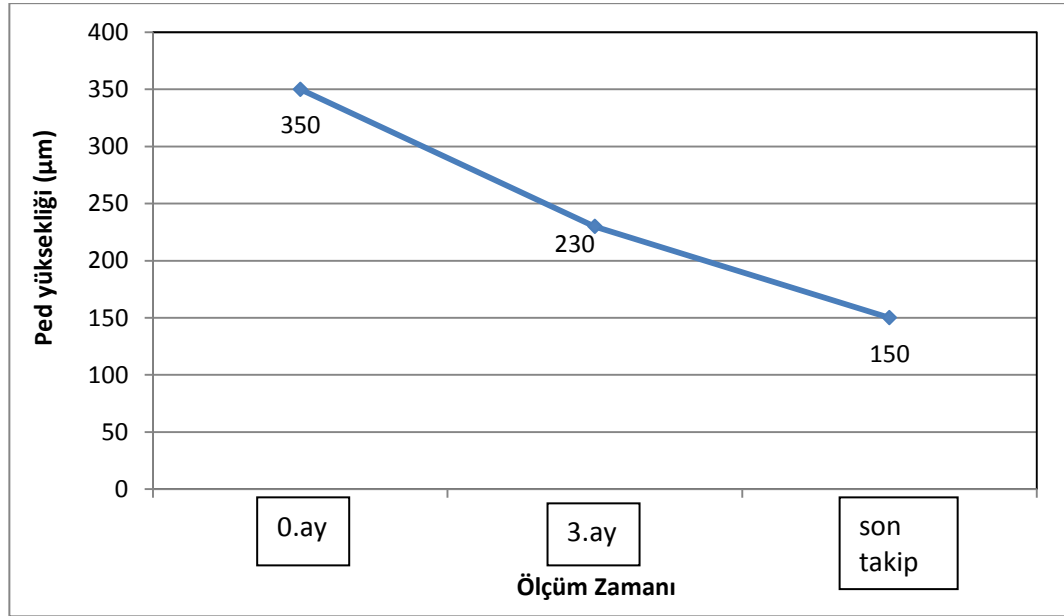
Şekil 4.7.1. Ölçüm zamanlarına göre PED'li hastalarda görme keskinliği ortancaları (logMAR)

Ölçüm zamanlarındaki görme keskinliği farklılığının hangi zamandan kaynaklandığını bulabilmek amacı ile Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi ile post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldı. İlk görme keskinliği ile 3. ay görme keskinliği ($Z=5.269$; $p<0.001$) ve 3.ay görme keskinliği ile son takip görme keskinliği ($Z=5.988$; $p<0.001$) arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı iken, ilk görme keskinliği ile son takip görme keskinliği ortancası arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($Z=0.583$; $p=0.560$). Uygulanan Anti-VEGF tedavi ile 3.ay görme keskinliği artarken, son takipte tedavi öncesi durumuna dönmektedir.

4.7.2. PED Yüksekliğindeki Değişim

Anti-VEGF tedavisi öncesinde PED yüksekliği 50–1300 μm iken ortancası 350 ($\text{ÇAG}=275$) μm olarak belirlenmiştir. 3.ayda PED yüksekliği ortancası 230 ($\text{ÇAG}=350$) μm 'ye (en az 0, en çok 900 μm) düşerken, son takipte bu düşüşün sürdüğü ve PED yükseliği ortancasının 150 ($\text{ÇAG}=250$) μm 'ye (en az 0, en çok 1000 μm) düştüğü görülmüştür.

Uygulanan Anti-VEGF tedavi PED yüksekliği üzerinde istatistiksel olarak da anlamlı bir etkiye sahiptir ($\chi^2=152.222$; $p<0.001$).En az bir ölçüm zamanında PED yüksekliği ortancası diğer ölçüm zamanlarından farklıdır (Şekil 4.7.2.)



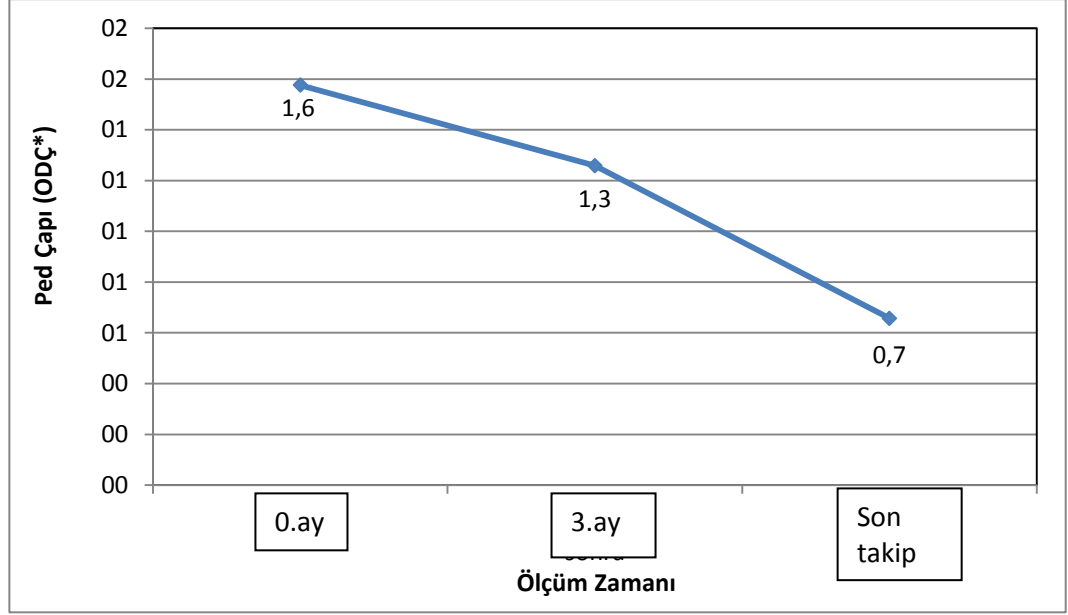
Şekil 4.7.2. Ölçüm zamanlarına göre PED yüksekliğindeki değişim

PED yüksekliğindeki farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığı post-hoc ikili karşılaştırmalar ile araştırıldığında; ilk ölçüm ile 3. ay ($Z=7.930$; $p<0.001$), ilk ölçüm ile tedavi sonrası ölçüm ($Z=8.762$; $p<0.001$) ve 3.ay ile tedavi sonrası ölçümlerin ($Z=5.837$; $p<0.001$) tamamlanmasında PED yükseklik ortancaları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Uygulanan Anti-VEGF tedavi PED yüksekliğini azaltmakta etkilidir.

4.7.3. PED Çapındaki Değişim

Anti-VEGF tedavisi öncesinde PED çapı 1-3 Optik Disk Çapı (ODÇ) birim iken ortancası 1 (ÇAG=0) ODÇ olarak belirlenmiştir. 3.ayda PED çapı ortancası 1(ÇAG=1) ODÇ'ye (en az 0, en çok 3 ODÇ) olurken, tedavi sona erdirildiğinde PED çapı ortancasının 1 (ÇAG=1) ODÇ olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan Anti-VEGF tedavi PED çapı üzerinde istatistiksel olarak da anlamlı bir etkiye sahiptir ($\chi^2=10.889$; $p=0.004$). En az bir ölçüm zamanında PED çapı ortancası diğer ölçüm zamanlarından farklıdır (Şekil 4.7.3.).



Şekil 4.7.3. Ölçüm zamanlarına göre PED çapındaki değişim ODÇ*: Optik Disk Çapı (Ortancalar değişimi tam olarak gösteremedinden aritmetik ortalamalar kullanılmıştır)

PED çapındaki farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığı post-hoc ikili karşılaştırmalar ile araştırıldığında; ilk ölçüm ile 3.ay ($Z=2.121$; $p=0.034$), ilk ölçüm ile tedavi sonrası ölçüm ($Z=3.307$; $p=0.001$) ve 3. ay ile tedavi sonrası ölçümlerin ($Z=2.623$; $p=0.009$) zamanında PED çapı ortancaları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Uygulanan Anti-VEGF tedavi PED çapını azaltmakta etkilidir.

4.8. RPE Yırtıkları

RPE yırtığı toplam 30 hastanın 30 gözünde (%13, 2) izlenmiştir. Bunlardan 28'inin (tüm RPE yırtıklarının %93,3'ü) anti-VEGF ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. RPE yırtığına ilişkin göstergeler ve bunlar üzerinde etkili olabilecek faktörler incelenmiştir.

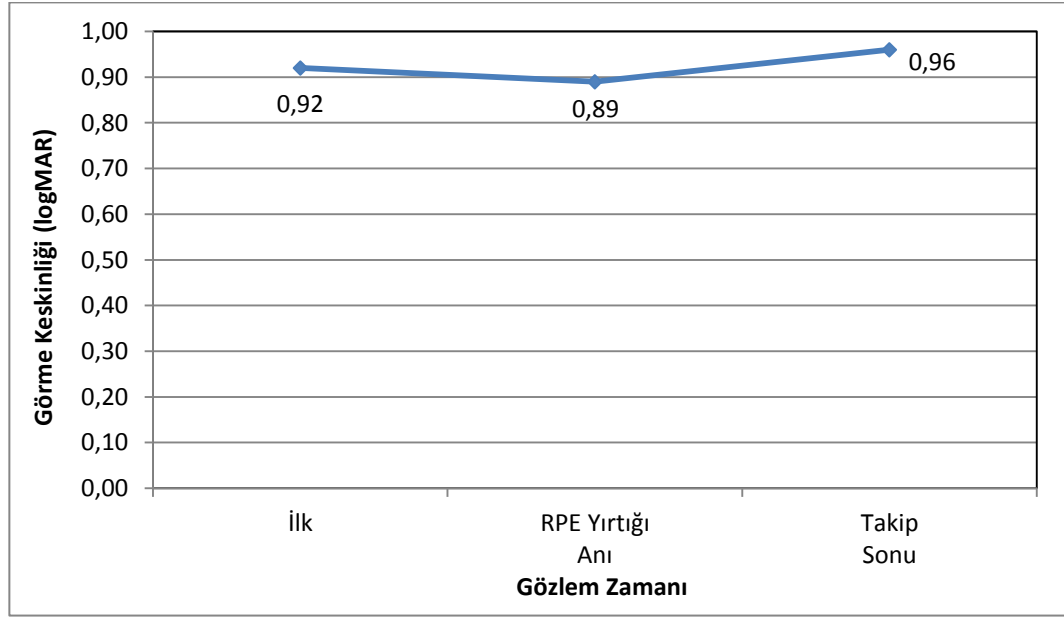
4.8.1. RPE Yırtığı Nedenleri

RPE yırtığı saptanan 30 hastadan 14'inde (%46,6) ranibizumab sonrası RPE yırtığı olduğu belirlenmiştir. Bevacizumab uygulaması sonrası 14 (%46,6) hastada RPE yırtığı meydana gelirken, 2 (%6,6) hastada ise spontan RPE yırtığı olduğu izlenmiştir. Spontan olarak geliştiği saptanan RPE yırtığı hastaları değerlendirme dışı tutulmuştur. Anti-VEGF ile ilişkili RPE yırtığı olan olan 28 hasta üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. RPE yırtığı gelişen hastalar yırtık gelişiminden sonra ortalama $20,66 \pm 14,4$ ay takip edilmiştir. Yırtık gelişiminden sonra takip süresince hastalara ortalama $4,07 \pm 2,9$ enjeksiyon yapılmıştır. Yırtık bütün hastalarda son anti-VEGF uygulamasından sonra 1 ay içinde saptanmış olup 26 hastada ilk anti-VEGF uygulaması sonrası 1 hastada 2. Anti-VEGF uygulaması sonrası, 1 hastada da 9. Anti-VEGF uygulaması sonrası RPE yırtığı gelişimi gözlenmiştir.

4.8.2. RPE Yırtığı Olan Hastalarda Görme Keskinliğindeki Değişim

RPE yırtığı gelişen hastaların ilk görme keskinliği ortalaması (logMAR cinsinden) $0,92 \pm 0,49$ birim iken, RPE yırtığı sonrasında görme keskinlikleri $0,89 \pm 0,41$ birim ve son takipte görme keskinliği ortalamaları ise $0,96 \pm 0,45$ birim olarak hesaplanmıştır.

Görme keskinliğinde RPE yırtığına bağlı değişim incelendiğinde; tüm zamanlarda görme keskinliği ortalamalarının istatistiksel olarak benzer olduğu ($F=0,261$; $p=0,613$) görüldü (Şekil 4.8.2).



Şekil 4.8.2.. RPE yırtığı gelişen gözlerde Görme Keskinliği ortalamaları

4.8.3. RPE Yırtığı ve PED İlişkisi

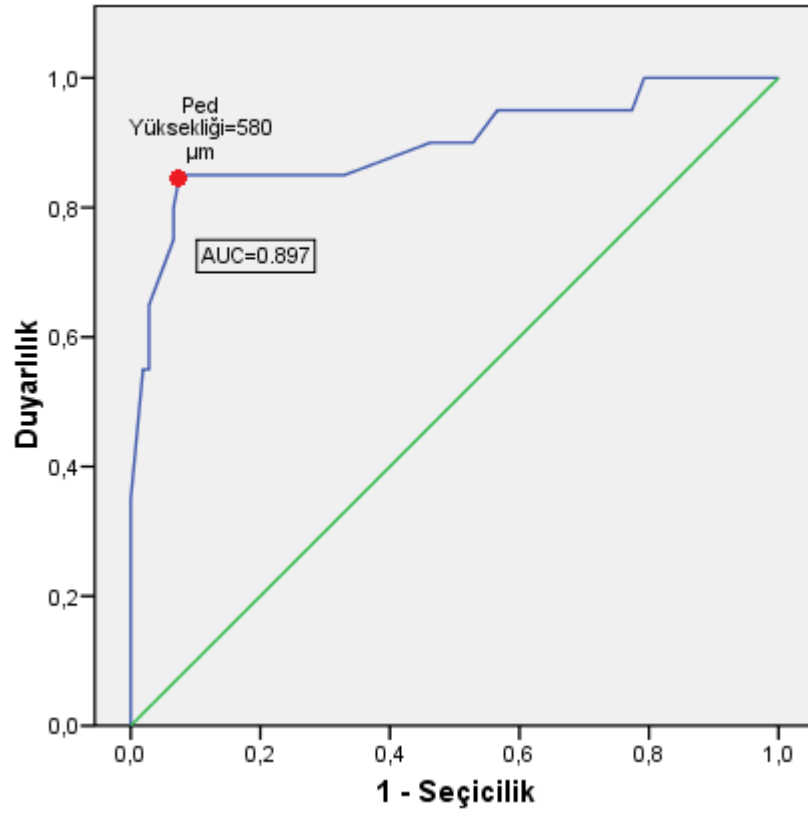
PED gözlenen 132 hastanın 26'sında (%19.7) RPE yırtığı gözlenirken, PED olmayan 94 hastanın 2'sinde (%2.1) RPE yırtığı gözlenmiştir (Tablo 4.7.3). PED varlığına göre RPE yırtığı oluşma oranları arasında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=15.613$; $p<0.001$). PED gözlenen hastalarda daha yüksek oranla RPE yırtığı oluştuğu görülmüştür. Diğer tüm etkenlerin (yaş, cinsiyet vb.) sabit tutulduğu varsayıldığında gözünde PED olan hastalarda RPE yırtığı oluşması olasılığı gözünde PED olmayan hastalara göre OR=11.3 kat (%95 Güven aralığı: 2.6 – 48.8) daha fazladır.

Tablo 4.8.3.1 PED varlığına göre RPE yırtıkları

PED	RPE Yırtığı		Test İstatistiği	
	Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	p
Yok	92 (97.9)	2 (2.1)	15.613	<0.001
Var	106 (80.3)	26 (19.7)		

RPE yırtığı olan hastalarda tedavi başlangıcındaki PED yüksekliği en az 230 μm iken en çok 1300 μm ve ortancası 850 (ÇAG=248) μm olarak belirlenmiştir. RPE yırtığı olmayan hastalarda ise bu değerler en az-en çok 0-850 μm ve ortancası 320 (ÇAG=196) μm şeklinde belirlenmiştir. PED yüksekliği RPE yırtığı gelişiminde anlamlı bir faktör olarak belirlenmiştir. ($Z=5.635$; $p<0.001$). RPE yırtığı gelişen hastaların PED yüksekliği ortancası RPE yırtığı gelişmeyen hastalara göre daha yüksektir.

RPE yırtığı oluşumunda kritik PED yüksekliğinin ne olduğunu belirleyebilmek amacı ile ROC eğrisi oluşturuldu. Kurulan ROC eğrisinde, RPE yırtığını tahmin etmede oldukça başarılı sonuçların elde edilebileceği görüldü. Buna göre diğer tüm etkenler sabit tutulduğunda sadece PED yüksekliğinin RPE yırtığına neden olma olasılığını %85 duyarlılık ve %92 seçicilik ile belirleyebilmek mümkün olabilmektedir. RPE yırtığı oluşumunda PED yüksekliğinin kritik değeri 580 μm olarak belirlenmiştir. Oluşturulan ROC modelinin doğru tahminini etkileyen eğri altında kalan alan Area Under Curve) $AUC=0.897$ (%95 güven aralığı : 0.803 – 0.992) olarak belirlenmiştir ve ROC eğrisi ile yapılan tahmin yazı-turadan (AUC 'nin 0.50'den) farklılığı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.8.3.1).



Şekil 4.8.3.1 PED yüksekliğinin RPE yırtığı tahmininde kullanımı ROC eğrisi (AUC=0.897; $p<0.001$).

ROC analizi sonucunda RPE yırtığı oluşumunda etkili kesim noktası olarak belirlenen PED yüksekliği (<580 µm) değerine göre PED yüksekliği kod adında yeni bir değişken oluşturuldu ve PED yüksekliği ≤580 µm olanlar bir grup, PED yüksekliği >580 µm olanlar ise ikinci grup olarak yeniden tanımlandı. PED yüksekliği koduna göre RPE yırtığı oluşma oranları Tablo 4.8.3.2’te gösterilmiştir.

Tablo 4.8.3.2. PED yüksekliği koduna göre RPE yırtıkları

PED yüksekliği	RPE Yırtığı		Test İstatistiği	
	Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	p
≤580 µm	98 (97.0)	3 (3.0)	63.463	<0.001
>580 µm	8 (32.0)	17 (68.0)		

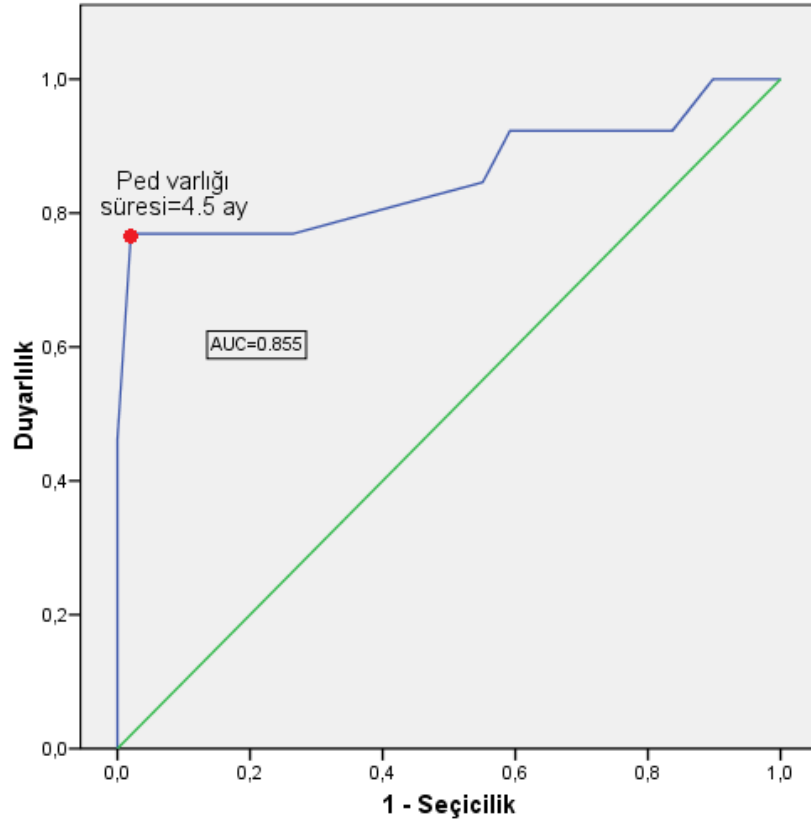
Yapılan PED yüksekliği sınıflamasına göre RPE yırtığı görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı miktarda farklılık göstermektedir ($\chi^2=63.463$; $p<0.001$).

Diğer tüm etkenler sabir tutulduğunda PED yüksekliğinin 580 µm'den büyük olması RPE yırtığı oluşması riskini ≤ 580 µm olmasına göre OR=69.4 kat (%95 güven aralığı: 16.7 – 288.1) arttırmaktadır.

PED yükseliğinin RPE yırtığı üzerinde anlamlı etkisinin olduğu ortaya konulduktan sonra, PED varlığı süresinin RPE yırtığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmamayaacağı sorusuna cevap arandı ve PED varlığı süresi ile RPE yırtığı arasındaki ilişki incelendi.

Anti-VEGF ilişkili RPE yırtığı gelişen hastalarda PED en az 2, en çok 12 aydır var iken ortanca PED varlığı süresi 4 (ÇAG=3) ay olarak belirlenmiştir. RPE yırtığı olmayan hastalarda ise bu değerler en az-en çok 4–24 ay ve ortancası 8 (ÇAG=3) ay şeklinde belirlenmiştir. PED varlığı süresi RPE yırtığı oluşumu üzerinde anlamlı bir etki göstermektedir ($Z=3.951$; $p<0.001$). RPE yırtığı gelişen hastaların PED varlığı süresi ortancası RPE yırtığı gelişmeyen hastalara göre daha az olarak saptanmıştır.

RPE yırtığı oluşumunda kritik PED varlığı süresinin ne olduğunu belirleyebilmek amacı ile ROC eğrisi oluşturuldu. Kurulan ROC eğrisinde, RPE yırtığını tahmin etmede oldukça başarılı sonuçların elde edilebileceği görüldü. Buna göre diğer tüm etkenler sabir tutulduğunda sadece PED varlığı süresinin RPE yırtığına neden olma olasılığını %77 duyarlılık ve %98 seçicilik ile belirleyebilmek mümkün olabilmektedir. RPE yırtığı oluşumunda PED varlığı süresinin kritik değeri 4.5 ay olarak belirlenmiştir. Oluşturulan ROC modelinin doğru tahminini etkilen eğri altında kalan alanı (Area Under Curve) AUC=0.855 (%95 güven aralığı : 0.703 – 1.000) olarak belirlenmiştir ve ROC eğrisi ile yapılan tahmin yazı-turadan (AUC'nin 0.50'den) farklılığı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.8.3.2).



Şekil 4.8.3.2. PED varlığı süresinin RPE yırtığı tahmininde kullanımı ROC eğrisi (AUC=0.855; $p<0.001$).

ROC analizi sonucunda RPE yırtığı oluşunda etkili kesim noktası olarak belirlenen PED varlığı süresi (<4.5 ay) değerine göre PED varlığı süre kod adında yeni bir değişken oluşturuldu ve PED varlığı süresi ≤ 4.5 ay olanlar bir grup, PED varlığı süresi >4.5 ay olanlar ise ikinci grup olarak yeniden tanımlandı. PED varlığı süresi koduna göre RPE yırtığı oluşma oranları Tablo 4.8.3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.3.3. PED varlığı süre koduna göre RPE yırtıkları

PED varlığı süresi	RPE Yırtığı		Test İstatistiği	
	Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	p
≤ 4.5 ay	1 (9.1)	10 (90.9)	Fisher’s Exact	<0.001
>4.5	48 (94.1)	3 (5.9)		

Yapılan PED varlığı süre sınıflamasına göre RPE yırtığı görülme oranları istatistiksel olarak da anlamlı miktarda farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Diğer tüm

etkenler sabir tutulduğunda PED varlığı süresinin 4.5 aydan küçük olması RPE yırtığı oluşması riskini 4.5 aydan büyük olmasına göre OR=166.7 kat (%95 güven aralığı: 15.2 – 1000) arttırmaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Biz bu çalışmada eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda anti-VEGF uygulamalarının sonuçlarını ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyonları belirleyebilmeyi amaçladık. Eksudatif YBMD tedavisi için ranibizumab ve bevacizumab ile ilgili bugüne kadar yapılan en geniş ve önemli çalışmalar: ANCHOR, MARINA, PrONTO ve CATT (91,92,93,99) çalışmalarıdır. Çalışmalarda tedavi sonucunda fonksiyonel sonuçlar için GK, anatomik sonuçlar için OKT bulguları ve lezyon boyutları kullanılmıştır.

Biz bu çalışmada eksudatif tip YBMD’de anti-VEGF uygulanan hastalarda anatomik(OKT bulguları ve Lezyon boyutları) ve görsel sonuçların (GK değişimi) yanında, farklı olarak :

- Cevapsızlık oranını,
- PED’li olguların anti-VEGF cevabı,
- RPE yırtığı gelişim oranını ve yırtık gelişimi için risk faktörlerini belirledik.

Ortalama takip süremiz bu çalışmada $22,5 \pm 15,9$ aydır. Görme keskinliği değişim durumumuza baktığımızda başlangıç ile 3. ay (3. enjeksiyondan “yükleme anti-VEGF” 1 ay sonra), 119 gözde (%52.7) görme keskinliği en az bir sıra (5 harf) artarken, 17’sinde (%7.5) en az bir sıra(5 harf) azalmış ve 90’ında (%39.8) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre 3. ayda görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır. ($Z=7.966$; $p<0.001$). 3.ay ile son kontrol arasındaki değişim

incelendiğinde; 7 gözde (%3.1) görme keskinliği artarken, 77'sinde (%34.1) azalmış ve 142'sinde (%62.8) ise 3.aya göre herhangi bir görme keskinliği değişimi olmamıştır.3.aya göre son kontrolde görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. ($Z=7.389$; $p<0.001$). Başlangıç ile son kontrol arasındaki değişim incelendiğinde; 100 gözde (%44.3) görme keskinliği artarken, 71'inde (%31.4) azalmış ve 55'inde (%24.3) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Başlangıca göre son kontrolde görme keskinliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. ($Z=1.582$; $p=0.114$).Büyük prospektif çalışmalara baktığımızda görme keskinliği stabilizasyonu 15 harf veya daha az kayıp olarak tanımlanmış ve bu oranlar %91-93,3 arasında değişmektedir.(90,91,93,99)Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde 15 harf ve daha az kayıp gösteren hasta yüzdesi %81 olarak bulunmuştur.Bu büyük prospektif çalışmalarda 15 harf ve daha fazla harf kazanma yüzdesi %33-41 arasında değişmekteyken bizim çalışmamızda %26,5 olarak saptanmıştır.Görme keskinliği stabilizasyonu ve artışında prospektif çalışmalardan bir miktar daha geride kalmamız daha geniş görme düzeyi aralığındaki(20/800 ve üstü) hastaları dahil etmemizle ve retrospektif bir çalışma olması dolayısıyla hasta kontrol ve takibinde prospektif çalışmalardan bir miktar daha geride kalmamızla açıklanabilir.Nitekim tedavi sayılarını bu çalışmalarla kıyasladığımızda bizim tedavi protokolümüze benzer(3 aylık yükleme sonrası gerektiğinde tedavi) PrONTO çalışmasında ortalama 24 ayda enjeksiyon sayısı 9,9 iken bizim çalışmamızda ortalama 22 aylık süreçte enjeksiyon sayısı 5,7 olarak bulunmuştur(93).Yine PRN tedavi protokolünü uygulayan CATT çalışmasında 24 aylık süreçte tedavi sayıları ranibizumab uygulanan hastalarda 12,6; bevacizumab uygulanan hastalarda 14,1 olarak saptandı. Bizim çalışmamız 5.7 ortalama ile CATT çalışmasından da bir miktar geride kalmıştır.

Bu çalışmada santral foveal kalınlık değişimlerine baktığımızda; başlangıç ile 3.ay arasındaki Santral foveal kalınlık değişimi incelendiğinde; 183 gözde

(%81.3) santral foveal kalınlık azalırken, 9'unda (%4.0) artmış ve 33'ünde (%14.7) ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir. başlangıca göre 3.ayda gözlenen SFK azalışı istatistiksel olarak da önemli bulunmuştur. ($Z=11.471$; $p<0.001$). 3.ay ile son kontrol arasındaki SFK değişimi incelendiğinde; 111 gözde (%49.3) SFK azalırken, 29'unda (%12.9) artmış ve 85'inde (%37.8) ise 3. aya göre değişim olmamıştır. 3.aya göre son kontrolde gözlenen SFK düşüşü istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=5.934$; $p<0.001$).

Başlangıç ile son kontrol arasındaki SFK değişimi incelendiğinde; 197 gözde (%87.6) SFK azalırken, 18'inde (%8.0) artmış ve 55'inde (%24.3) ise SFK'da değişim olmamıştır. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen SFK' daki değişim istatistiksel olarak da anlamlı ($Z=11.495$; $p<0.001$) saptanmıştır. Yani başlangıç, 3.ay ve son takipte santral foveal kalınlıktaki azalış devam etmiştir. Başlangıç ve son kontrolde santral foveal kalınlıkta ortalama 130μ azalış saptanmış olup bu azalış PrONTO çalışmasında ortalama 212μ olarak bulunmuştur (93). Lezyon boyutlarındaki değişime baktığımızda 3.ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış [$9,9(10,2)$ - $9,0(10,0)$ ($Z=9.189$; $p<0.001$)], 3.aydan sonra son kontrolde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. [$9,0(10,0)$ - $9,3(11,2)$ ($Z=9.189$; $p<0.001$)]. Yani üç aydan sonra gerektiğinde tedavi döneminde lezyon boyutu artışı anti-VEGF tedaviye rağmen artmaya devam etmiştir. Bu PRN döneminde tedavi sayısının bir miktar geride kalmasıyla veya iki yılı aşkın süre takip edilen hastalarda eksudatif YBMD'nin doğal seyrinden dolayı (lezyon boyutu hesaplanırken atrofik alanlar ve skar alanları da dahil ediliyor) atrofi ve skar alanlarının genişlemesiyle açıklanabilir. [iki yılı aşkın süre takip edilen hasta sayısı 54 ve bu hastaların lezyon boyutu ortalamaları $10,2(10,0)$ olarak hesaplanmıştır.]

Bu çalışmada literatürde fazla yer almayan ve tanım, tedavi ve takip ile ilgili net tanımlamaların olmadığı anti-VEGF cevapsızlığı üzerinde özellikle durduk. Biz

çalışmamızda cevapsızlığı 3 doz anti-VEGF tedavi uygulanması sonrası aktivite skorunda değişme olmaması ve artma olması olarak tanımladık. Tüm hastalarımızın aktivite skor puanlarını ve tedavi sonrası değişimlerini belirledik. Tüm hastalarda aktivite skor puanlarının ortancalarına baktığımızda başlangıçta 7.0(en az:7-en çok:14) iken, 3.ayda 4(en az:1-en çok:14) ve son takipte 4(en az:1 –en çok 14) olarak hesaplandı. Cevapsız hastalarda ise aktivite skor ortancaları başlangıç 7.0(en az:7-en çok:12),3.ayda 8,0(en az:7-en çok 14) ve son takipte 5,0(en az:1-en çok:14) olarak hesaplandı. Tedavi edilen gözlerden 182'sinde (%80.5) Anti-VEGF tedaviye cevap saptanırken, 44 hasta (%19.3) Anti-VEGF tedaviye cevapsız olarak belirlendi. Cevapsızlık ile ilgili literatürde farklı cevapsızlık tanımları ve farklı oranlar var.. Anja Lux ve ark. cevapsızlığı anti-VEGF tedaviye rağmen görme keskinliğinde sabit kalma veya artma olmaması olarak tanımladılar ve oranı %45 olarak belirlediler. İleri yaşı, başlangıç okuma kabiliyetinin düşük olmasını ve başlangıç lezyon boyutunun büyük olmasını cevapsızlığa etki eden faktörler olarak tanımladılar (111). Rosenfeld ve ark. cevapsızlığı MARINA ve ANCHOR çalışmalarında 24 ayın sonunda 15 veya daha fazla harf kaybı olarak tanımladılar ve cevapsızlık oranını %9 olarak belirttiler (112). İleri yaş, büyük lezyon boyutu ve başlangıç yüksek görme düzeyinin cevapsızlık ile ilişkili olduğunu saptadılar. Biz çalışmamızda cevapsızlık düzeyini aktivite skor sistemi üzerinden %19,3 olarak belirledik ve başlangıç görme keskinliği ve PED varlığı ile cevapsızlık arasında ilişki bulduk. Bizim çalışmamızda yaş ve başlangıç lezyon çapı ile cevapsızlık arasında ($Z=1.563$; $p=0.118$). istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. PED varlığı gözlenen 132 hastanın 32'sinde (%24.2) anti-VEGF cevapsızlığı gözlenirken, PED olmayan 94 hastanın 12'sinde (%12.8) Anti-VEGF cevapsızlığı tespit ettik. PED bulunan hastalarda Anti-VEGF tedaviye olan cevapsızlığı daha yüksek oranda bulduk. ($\chi^2=4.162$; $p=0.032$). Diğer tüm etkenlerin (yaş, cinsiyet vb.) sabit tutulduğu varsayıldığında PED olan

hastalarda Anti-VEGF cevapsızlık olasılığı PED olmayan hastalara göre OR=2.2 kat (%95 Güven aralığı: 1.1 – 4.5) daha fazla idi. Literatüre baktığımızda PED varlığının cevapsızlık üzerine etkisini araştıran benzerbir çalışma yok. Ancak Gallemore RP, ve Nguyen 2008 yılında yayınladıkları bir makalede 13 anti-VEGF cevapsız olgunun hepsinin fibrovasküler PED’li vakalar olduğunu vurgulamışlardı(113). Biz çalışmamızda bu 44 cevapsız gözden 19 tanesine steroid ile kombine anti-VEGF tedavi, 21 göze PDT ile kombine anti-VEGF tedavi, 4 göze ise üçlü Kombine tedavi (PDT+steroid+anti-VEGF) uyguladık. Bu 44 cevapsız olgunun görme keskinliği değişimleri başlangıçta 0,68 logMAR, 3.ayda 0,72, son takipte 0,91logMAR olarak belirlendi. ($\chi^2=3.540$ P>0,05). Görme keskinliği stabilizasyonunun bu 44 olguda sağlandığı görüldü. Literatüre baktığımızda da cevapsız olgularda benzer kombine tedavilerin klinisyenler tarafından uygulandığını görüyoruz. Gallemore RP ve ark. 2008 yılında yayınladıkları bir makalede cevapsız bir grup hastaya PDT ve steroidle birlikte anti-VEGF tedavi (üçlü kombine tedavi) uygulayarak bu cevapsız hastalarda bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde ettiler(114).

PED’li olguları detaylı incelediğimizde PED varlığı gözlenen 132 (%58.4) hastanın tedaviye verdikleri yanıtlar, görme keskinliğindeki değişim, PED yüksekliği ve PED çapındaki değişim olmak üzere 3 parametre üzerinden incelendi. PED’li hastalarımızın oranını %58,4 olarak belirledik, literatüre baktığımızda PED oranının literatürle benzer olduğunu görüyoruz. 2002 yılında PED’li hastalarla ilgili bir derlemede tüm YBMD olgularının %63,3 kadarını PED’li olguların oluşturduğu belirtilmişti (115).

Bizim çalışmamızda; PED’li hastalarda ilk görme keskinliği (logMAR cinsiden) ortancası 0.70 (ÇAG=0.60); 3.ayda 0.50,(ÇAG=0.70) birim iken tedavi sonrasındaki görme keskinliği 0.70, (ÇAG=0.60) olarak değişmiştir. İlk görme keskinliği

ile 3. ay görme keskinliği ($Z=5.269$; $p<0.001$) ve 3.ay görme keskinliği ile son takip görme keskinliği ($Z=5.988$; $p<0.001$) arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı iken, ilk görme keskinliği ile son takip görme keskinliği ortancası arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($Z=0.583$; $p=0.560$). PED çapı ($\chi^2=10.889$; $p=0.004$) ve yüksekliğinde ($Z=8.762$; $p<0.001$) başlangıç ile son takipte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış olup bu azalma görme keskinliğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Ach ve ark. 28 fibrovasküler PED'li olguyu 6-8 haftada bir bevacizumab ile tedavi etmiş; 14 gözde (53.8%) PED boyutları azalmış ($372\pm150.5\ \mu\text{m}$ to $290.3\pm189\ \mu\text{m}$), PED 1 olguda tamamen gerilemiş ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde görme keskinliği stabil seyretmiştir(116). Lommatzch ve ark. 328 vaskülarize seröz PED'li olguyu intravitreal bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib sodium, veya PDT ile kombine intravitreal triamsinolon (IVTA) gibi 4 farklı tedavi protokolü ile tedavi etmiş; PED yüksekliği, en çok ranibizumab uygulanan grupta olmak üzere tüm gruplarda düşmüş ancak görme keskinliği ranibizumab uygulanan grupta stabil seyretmiştir ve görme keskinliği ile PED yüksekliğinin azalması arasında değil de santal foveal kalınlıktaki azalma arasında ilişki bulunmuştur(117). Chen ve ark. benzer şekilde diğer tedavilere(PDT, pegaptanib, lazer fotokoagülasyon) cevapsız fibrovasküler PED'li 10 hastayı 4-6 haftada bir bevacizumab ile tedavi etmiş ve 12 aylık takip sonunda görme keskinliğinde artış elde edebilmiş ancak bunu PED yüksekliği ile ilgili değil de intraretinal sıvı azalması ile ilişkili bulmuştur(118).

Bu çalışmada saptadığımız oküler ve sistemik komplikasyon oranlarına baktığımızda endoftalmi 2 olgu; %0,88, ciddi üveitik reaksiyon: 1 olgu :%0,44% intraoküler basınç artışı: 1 olgu: %0,44; katarakt gelişimi: 1 olgu: %0,44 olarak belirlenmiştir. Sistemik komplikasyon oranlarımıza baktığımızda ;myokard enfarktüsü: 1 olgu : %0,44 Arteriotrombotik olaylar(inme): 1 olgu: 0,44 %; hipertansiyon gelişimi : 2 olguda : %0,88

izlenmiştir. Sistemik komplikasyon oranlarımız retrospektif bir çalışma olması dolayısıyla çok doğru bir değer yansıtmayabilir. Komplikasyon oranlarımızı genel olarak literatürle kıyasladığımızda benzer olduğunu ve bevacizumab ve ranibizumabın güvenli ve tolere edilebilir ilaçlar olduğunu söyleyebiliriz (91,93,99).

Komplikasyonlardan anti-VEGF ile ilişkili RPE yırtığı gelişimini daha ayrıntılı incelemiştik. RPE yırtığı toplam 30 hastanın 30 gözünde (%13, 2) izlendi ve bunlardan 28'inin (tüm RPE yırtıklarının %93,3'ü) anti-VEGF ile ilişkili olduğu düşünüldü. PED'li olgularda anti-VEGF ile ilişkili RPE yırtığı gelişim oranı %19,6 (26/132) olarak belirlendi. RPE yırtığı gelişimi için literatüre baktığımızda bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumab ile ilişkili olabileceği bildirilmiş(119-127). RPE yırtığı gelişim oranı ise %6-27 arasında değişik oranlarda bildirilmekte. 164 vaskülarize PED'li olgunun ranibizumab ile tedavi edildiği retrospektif bir çalışmada RPE yırtığı gelişim oranı %6 olarak belirlendi. 1280 hastalık başka bir retrospektif çalışmada bevacizumab ile tedavi edilen 125 vaskülarize PED'li hastada RPE yırtığı gelişim oranı %16,8 olarak belirlendi(128). Prospektif, 74 vaskülarize seröz PED'li olgunun bevacizumab ile tedavi edildiği bir çalışmada ise 13(%18) olguda RPE yırtığı geliştiği gözlemlendi. Bizim çalışmamızda bu oran %19,6 idi.

RPE yırtığı gelişimi için predispozan faktörlere baktığımızda PED yüksekliğinin RPE yırtığı gelişme riskini arttırdığı değişik çalışmalarda bildirilmiş. Chan ve ark. yaptıkları bir çalışmada RPE yırtığı gelişen hastalarda PED yüksekliği ortalamasını 648μ olarak belirlediler ve PED yüksekliği ortalaması RPE yırtığı gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. ($648.9 \pm 245.0 \mu$ ve $338.1 \pm 201.6 \mu$) Biz de çalışmamızda PED yüksekliğini RPE yırtığı gelişiminde anlamlı bir faktörü olarak belirledik ($Z=5.635$; $p<0.001$) ve RPE yırtığı gelişen hastaların PED yüksekliği ortancasının RPE yırtığı gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca RPE yırtığı oluşumunda

kritik PED yüksekliğinin ne olduğunu belirleyebilmek amacı ile ROC eğrisi oluşturarak kurulan ROC eğrisinde, diğer tüm etkenler sabit tutulduğunda sadece PED yüksekliğinin RPE yırtığına neden olma olasılığını %85 duyarlılık ve %92 seçicilik ile belirleyebilmek mümkün oldu ve RPE yırtığı oluşumunda PED yüksekliğinin kritik değerini 580 µm olarak belirledik. Literatürde bu şekilde benzer bir çalışmaya ve böyle bir bir değere rastlamadık ve diğer tüm etkenler sabit tutulduğunda PED yüksekliğinin 580 µm'den büyük olmasının RPE yırtığı oluşması riskini ≤ 580 µm olmasına göre OR=69.4 kat (%95 güven aralığı: 16.7 – 288.1) arttırdığını bulduk.

RPE yırtığı gelişen hastalarda ortak özelliklere detaylı baktığımızda yırtık gelişen hastaların çoğunda PED varlığı süresi yırtık olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha azdı. Literatürde RPE yırtığı gelişimi ile PED varlığı süresi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yok. Bizim çalışmamızda anti-VEGF ilişkili RPE yırtığı gelişen hastalarda PED en az 2, en çok 12 aydır var iken ortanca PED varlığı süresi 4 (ÇAG=3) ay idi ve RPE yırtığı olmayan hastalarda ise bu değerler en az-en çok 4–24 ay ve ortancası 8 (ÇAG=3) ay idi. (Z=3.951; p<0.001). RPE yırtığı gelişen hastaların PED varlığı süresi ortancası RPE yırtığı gelişmeyen hastalara göre daha az olarak saptandı. Ardından RPE yırtığı oluşumunda kritik PED varlığı süresinin ne olduğunu belirleyebilmek amacı ile ROC eğrisi oluşturuldu ve RPE yırtığı oluşumunda PED varlığı süresinin kritik değeri 4.5 ay olarak belirlendi. PED varlığı süresi 4,5 aydan kısa olan hastalarda tedavi ile ilişkili RPE yırtığı gelişme ihtimalini 166 kat daha yüksek olarak belirledik. Bunu RPE yırtığı gelişimi mekanizması olarak anti-VEGF yapıldıktan sonra anti-VEGF tedaviye duyarlılığı daha yüksek olan yeni gelişen PED ve KNV kompleksinin (kısa süreli) kontrakte olarak RPE tabakasını çekmesi olarak açıkladık.

Genel olarak çalışmamızın sonuçlarına bakarsak; YBMD tedavisinde Anti-VEGF tedavinin ilk 3 doz yükleme sonrasında gerektiğinde uygulanımı etkili, %45 hastada GK

artırabilen ve komplikasyon oranının düşük olmasıyla tolere edilebilir bir tedavi şeklidir. PED’li olgularda diğer olgulara göre cevapsızlık oranı ve tedavi ile ilişkili RPE yırtığı oluşma ihtimali daha yüksektir. Tedaviye cevapsız hastalarda alternatif kombine tedaviler (PDT, steroid) görme keskinliğini stabilize etmede etkili olabilir ve RPE yırtığı gelişimi PED varlığı, yüksekliği ve süresi ile ilişkili olup; 580m’dan daha büyük PED yüksekliğine sahip hastalarda yırtık gelişme ihtimali 69 kat daha yüksek ve PED varlığı süresi 4,5 aydan kısa olan hastalarda tedavi ile ilişkili RPE yırtığı gelişme ihtimali 166 kat daha yüksektir.

KAYNAKLAR

- 1.Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 1988;32:375 - 413.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness.JAMA. 2004;291:1900 - 1901.
3. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. Invest

Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:182 - 191.

4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:367 - 374.

5. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1640 - 1642.

6. Macular Photocoagulation Study Group. Argon photocoagulation⁸. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes Submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):387-407

7. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug; 128(2): 135-46

8. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep; 109(9): 1220-31

9. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group.

Arch Ophthalmol. 1991 Aug;109(8):1 109-14

10. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular

Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1993 Sep; 111(9): 1200-9

11. Tatar O, Adam A, Shinoda K, Yoeruek E, Szurman P, Bopp S, Eckardt C, Bartz- Schmidt KU, Grisanti S. Influence of verteporfin photodynamic

therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes

secondary to age- related macular degeneration. Retina. 2007 Jul-

Aug;27(6):713-23

12. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol

2005;40:352 - 368.

13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al: Marina Study Group. Ranibizumab for neovasküler age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:

1419-1531

14. Brown DM, Michels M, Keiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR

Study Group: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two year results of the

ANCHOR study. Ophthalmology 2009; 116: 57-65

15. Leibowitz HM. Krueger DE ve ark. The Framingham Eye Study

Monograph: An Ophthalmological and Epidemiological Study of

Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration and

Visual Acuity in a General Population of 2631 Adults, 1973-75. Surv

Ophthalmol. 1980; 24: 335-610

16. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.

Ophthalmology. 1997 Jan; 104(1): 7-21

17. Algvere, P.V., Marshall, J., Seregard, S., 2006. Age-related maculopathy and the

impact of blue light hazard. Acta Ophthalmol. Scand. 84, 4e15.

18. Bressler, S.B., 2009. Introduction: understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. Ophthalmology 116 (10 Suppl), S1eS7.

19. Campochiaro, P.A., 2004. Ocular neovascularisation and excessive vascular permeability. Expert Opin. Biol. Ther 4, 1395e1402.

20. Ding, X., Patel, M., Chan, C.C., 2009. Molecular pathology of age-related macular

degeneration. Prog. Retin. Eye Res. 28, 1e18

21. Curcio, C.A., Johnson, M., Huang, J.D., Rudolf, M., 2009. Aging, age-related macular

degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Prog. Retin. Eye Res. 28, 393e422.

22. Feigl, B., 2009. Age-related maculopathy e linking aetiology and pathophysiological

changes to the ischaemia hypothesis. Prog. Retin. Eye Res. 28, 63e86.

23. Aiello, L.P., Northrup, J.M., Keyt, B.A., Takagi, H., Iwamoto, M.A., 1995. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.* 113, 1538e1544.
24. Dorey, C.K., Aouididi, S., Reynaud, X., Dvorak, H.F., Brown, L.F., 1996. Correlation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor with extraretinal neovascularization in the rat. *Arch. Ophthalmol.* 114, 1210e1217.
25. Verhoeff, F.H., Grossman, H.P., 1937. The pathogenesis of disciform degeneration of the macula. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 35, 262e294.
26. Hayashi, K., de Laey, J.J., 1985. Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. *Ophthalmologica* 190, 30e39.
27. Goldberg, M.F., Dhaliwal, R.S., Olk, R.J., 1998. Indocyanine green angiography patterns of zones of relative decreased choroidal blood flow in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg. Lasers* 29, 385e390.
28. Pauleikhoff, D., Spital, G., Radermacher, M., Brumm, G.A., Lommatzsch, A., Bird, A.C., 1999. A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch. Ophthalmol.* 117, 1353e1358.
29. Metelitsina, T.I., Grunwald, J.E., DuPont, J.C., Ying, G.S., 2006. Effect of systemic

hypertension on foveolar choroidal blood flow in age related macular degeneration.

Br. J. Ophthalmol. 90, 342e346.

30. Feigl, B., 2009. Age-related maculopathy e linking aetiology and pathophysiological

changes to the ischaemia hypothesis. Prog. Retin. Eye Res. 28, 63e86.

31. Claver CC, Wolfs RC, Assink JJ., ve ark. Genetic risk of age-related maculopathy: population based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998; 116: 1646-1651.

32. Van de Schaft TL, Bruijn WC, Mooy CM., ve ark. Is basal laminar drusen unique for age-related macular degeneration? Arch Ophthalmol 1991; 109: 420-425.

33 Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration: histopathological studies. Ophthalmology 1993; 100: 1519-1535.

34. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, ve ark. Morphometric analysis of

Bruch's membrane, the choriocapillaris, the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 2857-2864.

35. Karwatowski WWS, Jeffries TE, Duance VC., ve ark. Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age-related changes in the structural collagens.

Br J Ophthalmol 1995; 79: 944-952.

36. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J., ve ark. Correlation between lipids extracted from Bruch' membrane and age. Ophthalmol 1993; 100: 47-51.

37. Marshall GE, Konstas AGM, Reid GG., ve ark. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposit in the human macula. Br J Ophthalmol 1992; 76: 607-614.
38. Olver J, Pauleikhoff D, Bird A. Morphometric analysis of age changes in the choriocapillaris. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 47.
39. Vranka JA, Johnson E, Zhu X., ve ark. Discrete expression and distribution pattern of TIMP-3 in the human retina and choroid. Curr Eye Res 1997; 16: 102-110.
40. Green WR, Key S. Senile macular degeneration: A histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc. 1977;75:180-254
41. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of Geographic Atrophy of Retinal Pigment Epithelium. Eye. 1988;2:552-77
42. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. Histol Histopathol 1994;9:807 - 843.
43. D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3974 - 3979.
44. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. Int Rev Immunol 2002;21:33 - 49.
45. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res 2001;49:507 - 521.
46. Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study. Exp Mol Pathol 1970;13:51 - 65.

47. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol* 2001;153:543 – 553
48. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983 - 985.
49. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, Crisp T, Fiddes JC, Abraham JA. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1198 - 1206.
50. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med* 2005;777 - 794.
51. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660 - 668.
52. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;19:335 - 344.
53. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress *Endocr Rev* 2004;25:581 - 6111.
54. Robinson CS, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-865.

55. Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res* 2006; 83:1005 - 1016.
56. Tong JP, Yao YF: Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: A need for balanced expressions. *Clin Biochem* 2006;39:267 - 276,.
57. Arjima O, Nikinmaa M. Oxygen- dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006;83:473 - 483.
58. Ozaki H, Yu AY, Della N, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:182 - 189.
59. Lin RC, Rosenfeld PJ: Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117 - 137.
60. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner chorio capillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421- 428.
61. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule- 1(ICAM-1). *Am J Pathol* 2000;156:1733 - 1739.
62. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor:

direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2000;97:10242 - 10247.

63. Oosthuyse B, Moons L, S torkebaum E,, et al. Dilatation of the hypoxia- response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. Nat Gene 2001;28:131-138.

64. Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. Exp Cell Res 2006;312:527 - 537.

65. Lu M, Adamis AP. Molecular biology of choroidal neovascularization. Ophthalmol Clin N Am 2006;19:323 - 334.

66. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997;81:154 - 162.

67. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1929 - 1934.

68. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:855 - 868.

69. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of

patients with subretinal neovascularisation. Br J Ophthalmol 1996;80:363-366.

70. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. J Cell Biol 1998;140:947 - 959.

71. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol 1999;155:421 - 428.

72. Holz FG, Sheridah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. Arch Ophthalmol 1994;112:402 - 406.

73. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:2857 - 2864.

74. Leibowitz HM. Krueger DE ve ark. The Framingham Eye Study Monograph: An Ophthalmological and Epidemiological Study of Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration and Visual Acuity in a General Population of 2631 Adults, 1973-75. Surv Ophthalmol. 1980; 24: 335-610

75. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular

Degeneration. Arch Ophthalmol. 2004; 122:598-614

76. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML., ve ark. Age-related macular degeneration

is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. Am J Epidemiol. 1995; 142: 404-409.

77. Klein R, Davis MD, Magli YL., ve ark. The Wisconsin age-related maculopathy

grading system. Ophthalmology. 1991; 98: 1128-1134.

78. Coffey AJ, Brownstein S The prevalence of macular drusen in postmortem eyes.

Am J Ophthalmol. 1986 Aug 15; 102(2):164-71.

79. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, lyengar SK, Klein BE. The epidemiology of

retinal reticular drusen. Am J Ophthalmol. 2008 Feb;145(2):317-326. Epub 2007 Nov 28.

80. Bressler SB, Maguire MG ve ark . Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1990 Oct; 108(10): 1442-

81. Sunness JS, Applegate CA., Haselwood D., ve ark. Fixation patterns and reading

rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. Ophthalmology. 1996; 103: 1458-1466.

- Sunness JS, Rubin GS., Applegate CA., ve ark. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1677-1691.
82. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye*. 1988; 2: 552-577.
83. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium.
84. 7. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Sixth Edition, China: Elsevier Limited, 2007:629-644.
85. Age Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial of High-Dose Supplementation with Vitamins C and E and Beta Carotene and Zinc for Age Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No 8. *Arch Ophthalmol*. 2001; 19:1417-1436
86. 107. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Fiveyear results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1994 Apr;112(4):500-9.
87. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1994 Apr; 112(4): 489-99
88. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in Age-related Macular Degeneration with verteporfin. TAP
89. Dugel PU. Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases. *Int Ophthalmol Clin*. 2006 Fall;46(4):131-40.
90. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study

Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*.

2007;125:1460-1469.

91. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular

degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*.

2007;144:850-857.

92. Heier JS. Ranibizumab: Two-year ANCHOR study: The ANCHOR study of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic subfoveal CNV secondary to AMD: Two-year results. In *AAO 2007: 9-10 November 2007; Retina*

93. Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2008; 222:321-323.

94. Holz Frank G, Spaide Richard F. *Medical Retina*. Berlin: Springer, 2007: 35-108.

95. 32. Manzano RPA, Peyman GA, Khan P, Kivılcım M. Testing intravitreal toxicity of

bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006; 26:257-261.

96. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS, Marler RJ. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142:162- 164.
97. D. F. Martin, M. G. Maguire, G. S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, and G. J. Jaffe, “Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration,” *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 20, pp. 1897–1908, 2011.
98. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16
99. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1508-21
100. Lekha Gopal, DNB, FRCSEd, Use of intravitreal Injection of triamcinolone acetonide in the treatment of age related macular degeneration. *Indian Journal Of Ophthalmology*. 2007;55:431-5
101. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244–250.
102. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667–673.

103. Colucciello M. Intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate combination therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration. Short-time optical coherence tomography results. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24.
104. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab combined with intravitreal triamcinolone for therapy-resistant exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26: 207–211.
105. Koss MJ, Scholtz S, Haeussler-Sinangin Y, Singh P, Koch FH. Combined intravitreal pharmacotherapy in patients with occult choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2010;224: 72–78.
106. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in Age Related Macular Degeneration- focus on clinical application of verteporfin PDT. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 483 - 495.
107. Michael Larsen MD. Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration Twelve-month MONTBLANC Study Results
108. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 1344-1349.
109. Goverdhan SV and Lochhead J. Submacular haemorrhages after intravitreal bevacizumab for large occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 2008;92:210-212.
110. Hughes MS, Sang DN. New combination approaches explored for AMD management. *Retina Today*. 2007;6:14-1

111. Anja Lux et al. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmology* 2007 [2](#)
112. Philip J. Rosenfeld et al. Characteristics of Patients Losing Vision after 2 Years of Monthly Dosing in the Phase III Ranibizumab Clinical Trials *OPHTHALMOLOGY* 2011.
113. Gallemore RP, and Nguyen D. When Anti-VEGF Treatment Fails. Retina specialists are charting new territory and learning how to spot and react to failed anti-VEGF therapy. *Review of Ophthalmology*, 2008.
114. Triple therapy for non-responder cases: Gallemore RP et al. *Review of Ophthalmology*, 2008
115. Retinal Pigment Epithelial Detachments in AMD Informa Healthcare USA, Inc. natural course and pathogenetic implications. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2002; 240(7):533–538.
116. Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M, Kretz FT, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2010; 30(9):1420–1425.
117. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye*. 2009; 23:2163–2168.
118. Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27(4):445–450.

119. Singh RP, Sears JE. Retinal pigment epithelial tears after pegaptanib injection for exudative age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2006; 142(1):160-162.
120. Chang LK, Flaxel CJ, Lauer AK, Sarraf D. RPE tears after pegaptanib treatment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27(7):857-863.
121. Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; 90(9):1207-1208.
122. Nicol F, Ghiglione D, Calabria G. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *European Journal of Ophthalmology*. 2006; 16(5):770-773.
123. Shah CP, Hsu J, Garg SJ, Fischer DH, Kaiser R. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *American Journal of Ophthalmology*. 2006; 142(6):1070-1072.
124. Spandau UH, Jonas JB. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2006; 142(6):1068-1070.
125. Gelissen F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-

related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006; 84(6):833-834.

126. Lee GK, Lai TY, Chan WM, Lam DS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2007; 245(8):1225-1227.

127. Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS. Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2007; 143(3):504-505.

128. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, et al. Optical coherence tomography measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*. 2010;30(2):203-211.

ÖZET

EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNA BAĞLI KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL AN- Tİ-VEGF UYGULAMALARININ SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARI: KLİ- NİK ÇALIŞMA

Bu çalışmada eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde en güncel ve etkin tedavi olduğu düşünülen intravitreal anti-VEGF uygulamalarının klinik sonuçlarını ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyonları belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca buna ek olarak cevapsızlık oranı, PED'li hastaların anti-VEGF cevabı, RPE yırtığı gelişim oranı ve yırtık gelişimi için predispozan faktörleri bulmak amaçlandı. Çalışma retrospektif olarak 197 hastanın (226 göz) dosya kayıtları incelenerek yürütüldü. Çalışmaya 2007-2012 tarihleri arasında retina kliniğimizde eksudatif YBMD tanısı almış ve intravitreal ranibizumab ve/veya bevacizumab uygulanmış , 50 yaş ve üzerindeki, ve çalışmaya dahil edilme süresinden önce eksudatif tip YBMD için herhangi bir tedavi almamış olan hastalar dahil edildi. Hastaların ortalama takip süreleri, toplam enjeksiyon sayıları (ranibizumab, bevacizumab, FDT ile kombine anti-VEGF tedavi, steroid ile kombine anti-VEGF tedavi) tedavi aralıkları, takip sürelerine göre 3.ay, 6-9.ay, 10-18.ay, 19-30.ay, 31-42.ay, 43-54 ay, 55-

60 ay görme keskinliği ve OKT bulguları başlangıçtaki bulgularla karşılaştırıldı. Anti-VEGF tedaviye cevapsızlık oranı, PED'li hastaların oranı ve bu iki gruba ilişkili klinik sonuçlar ve demografik özellikler irdelendi. Başlangıç ile 3. enjeksiyon zamanı arasındaki değişim incelendiğinde; 119 gözde (%52.7) görme keskinliği artarken, 17'sinde (%7.5) azaldı ve 90'ında (%39.8) ise herhangi bir değişim gözlenmedi.($Z=7.966$; $p<0.001$). Başlangıç ile son kontrol arasındaki değişim incelendiğinde; 100 gözde (%44.3) görme keskinliği artarken, 71'inde (%31.4) azaldı ve 55'inde (%24.3) ise herhangi bir değişim gözlenmedi.($Z=1.582$; $p=0.114$). Tedavi edilen gözlerden 182'sinde (%80.5) anti-VEGF tedaviye cevap saptanırken , 44'ünde (%19.3) anti-VEGF tedaviye cevapsızlık saptandı.(Cevapsızlık aktivite skoru sistemi ile belirlendi). PED varlığı gözlenen 132 hastanın 32'sinde (%24.2) anti-VEGF cevapsızlığı gözlenirken, PED varlığı olmayan 94 hastanın 12'sinde (%12.8) Anti-VEGF cevapsızlığı mevcuttu. PED varlığına göre Anti-VEGF cevapsızlığı oran farklılığı istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($\chi^2=4.162$; $p=0.032$).Ayrıca PED varlığı gözlenen 132 hastanın 22'sinde (%16.6) RPE yırtığı gözlenirken, PED olmayan 94 hastanın 2'sinde (%2.1) RPE yırtığı gözlenmiştir.($\chi^2=15.613$; $p<0.001$). Bu çalışmada anti-VEGF tedavi eksudatif tip YBMD 'de etkili ve güvenilir bir tedavi olmakla birlikte cevapsızlık oranı 19,3% olarak belirlenmiştir. PED'li olan hastalarda cevapsızlık oranı daha fazla olarak belirlenmiş ve , PED varlığının anti-VEGF tedaviyle ilişkili RPE yırtığı gelişimde önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

SUMMARY

LONG TERM RESULTS OF ANTI-VEGF THERAPY IN SUBFOVEAL CHOROÏDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Aim: To evaluate the long term results of anti-VEGF therapy in subfoveal choroidal neovascularization due to age related macular degeneration.

The medical records of 226 eyes with neovascular AMD treated with intravitreal anti VEGFs (bevacizumab or ranibizumab) were retrospectively analyzed. The visual and anatomical (OCT) prognosis of the cases and complication rates after treatment were determined. Inclusion criteria were new-onset neovascular AMD with minimum follow-up of 6 months. Visual results at beginning, after loading with anti-VEGF injections, and at last visit; anatomical results; santral foveal thickness and PED dimensions and changes during treatment were determined.

Rate of CNV with PED among all NAMD, types of PED, rate of non-responders and baseline characteristics, rate of RPE tear formation in CNV with PED and rate of non responders in CNV with PED were also determined.

Visual acuities were examined with ETDRS and Snellen charts and converted to logMAR units. The median of BCVA logMAR in eyes was 0,70 at beginning, which decreased significantly to 0,50 ($p<0,001$) at after loading treatment and increased significantly to 0,70 at the last visit ($p<0.001$).

Visual acuity was increased 44.3% of eyes and decreased 31,4% of eyes at last visit according to the beginning. 44/226 eyes (19,4%) were assessed to be non-responder to anti-VEGF treatment. The nonresponder rate in eyes with PED was 32/132 eyes (24,2%) and without PED was 12/94 eyes 12% which was significantly less. ($P=0,032$) 19/32 (59,3%) eyes which defined as non-responder to anti-VEGF treatment (after at least three anti-VEGF injections), PDT was applied combine with anti-VEGF. 8/19 (42,1%) eyes of

these patients which applied PDT, had good visual and anatomical results. The median of BCVA logMAR in eyes with PED was 0,70 at beginning, which decreased significantly to 0,50 ($p<0,001$) at after loading treatment and increased significantly to 0,70 at the last visit ($p<0.001$). The median of PED height was 350 μ m at beginning, which decreased significantly to 230 μ m after loading treatment and to 150 μ m at the last visit ($\chi^2=152.222$; $p<0.001$). Rate of ocular and systemic side effects was under 1%. Only rate of RPE Tear formation was 13.2%. RPE tear formation and non-respondents to anti-VEGFs are more prevalent significantly in cases with PED. PED height and precence time of PED are predictor factors for RPE tear formation.