

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**EKSÜDATİF YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB'IN UZUN DÖNEMDE
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr MELİH PARLAK

İZMİR - 2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**EKSÜDATİF YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB'IN UZUN DÖNEMDE
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASINA ETKİSİ**

DR. MELİH PARLAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

PROF DR FERİT HAKAN ÖNER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2012

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde bana yol gösteren, hoşgörölü ve yardımsever kişiliğıyle bilimsel ve cerrahi deneyimlerini paylaşan tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Ferit Hakan Öner'e sonsuz minnet duygularımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum ve huzur içinde çalıştığım, zorlukları, hüznleri ve sevinçleri paylaştığım değerli uzmanlık öğrencisi hekim arkadaşlarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Oğlum Çınar ve eşim Özlem'e sevgi, saygı ve anlayışları için ayrıca teşekkür ederim.

Melih Parlak
İzmir, 25.01.2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
RESİMLER, ŞEKİLLER, TABLOLAR.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
BÖLÜM 1.1. ÖZET.....	1
BÖLÜM 1.2. SUMMARY.....	3
BÖLÜM 2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
BÖLÜM 3. GENEL BİLGİLER	
Maküla Anatomi, Histoloji.....	6
Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu.....	8
Epidemiyoloji.....	8
Sınıflandırma	
Atrofik (Kuru Tip).....	9
Eksüdatif (Yaş Tip).....	10
Patogenez.....	11
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	13
VEGF ve Nöron Koruyuculuk.....	14
Tanıda yardımcı testler	
Fundus Floresein Anjiyografi.....	16
İndosiyenin Yeşil Anjiyografisi.....	16
Optik Koherens Tomografi.....	16
Tedavi	
Atrofik (Kuru) tip YBMD tedavisi.....	20
Eksüdatif (Yaş) tip YBMD tedavisi	21
Lazer Fotokoagülasyon.....	21
Transpupiller Termoterapi.....	22
Radyoterapi.....	22
Fotodinamik Terapi.....	23
Anti-anjiyogenik ilaçlar	
Pegaptanib.....	24
Bevacizumab.....	25
Ranibizumab.....	26
Diğer antianjiyogenikler.....	28
Cerrahi tedavi.....	31
BÖLÜM.4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
BÖLÜM. 5. BULGULAR.....	37
BÖLÜM.6. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
BÖLÜM.7. KAYNAKLAR.....	57
EK-1:Hasta Ad – Soyad – Dosya numaraları.....	74

Tablo, şekil ve resim listesi:

Resim 1:	Fovea Santralis ve retina histolojik kesit görüntüsü	6
Resim 2:	Retina katları ve hücre tipleri.....	6
Resim 3:	OKT çalışma prensibi	17
Resim 4:	OKT ile retina horizontal kesit görüntüsü.....	18
Resim 5:	OKT ile peripapiller retina sinir lifi tabakası görüntülemesi.....	19
Resim 6:	EDİ fonksiyonunda OKT görüntüsü.....	20
Tablo 1:	VEGF özellikleri	15
Tablo 2:	Time domain – Spektral domain OKT farkları.....	18
Tablo 3:	Kuru tip YBMD tedavisinde deneysel ilaçlar.....	21
Tablo 4:	Bevacizumab ve Ranibizumab’ın karşılaştırıldığı devam eden çalışmalar.....	26
Tablo 5:	Demografik veriler.....	37
Tablo 6:	Başlangıç muayene bulguları.....	39
Tablo 7:	Çalışma ve kontrol grubunun genel ve kadrnlara göre 12 aylık RSLTK değişimi.....	45
Tablo 8:	Enjeksiyon sıklığına göre RSLTK değişimi.....	46
Şekil 1:	Tedavi öncesi görme keskinlikleri.....	38
Şekil 2:	KNVM tip dağılımı.....	38
Şekil 3:	Enjeksiyon sayısı dağılımı.....	39
Şekil 4:	Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin seyri.....	40
Şekil 5:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği seyri.....	40
Şekil 6:	Çalışma ve kontrol grubunda yıllık ortalama GİB seyri.....	41

Şekil 7:	Enjeksiyon sayısına göre yıllık GİB seyri.....	41
Şekil 8:	Santral makûla kalınlığı değişimi.....	42
Şekil 9:	Retina sinir lifi tabakası kalınlığı değişimi (tüm kadran ortalaması).43	
Şekil 10:	Çalışma ve kontrol grubunun kadranlara göre başlangıç peripapiller RSLTK.....	43
Şekil 11:	Kadranlara göre yıllık RSLTK değişimi (Çalışma grubu).....	44
Şekil 12:	Kadranlara göre yıllık RSLTK değişimi (Kontrol grubu).....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

OD	:	Optik disk
FAZ	:	Foveal avasküler zon
YBMD	:	Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
RPE	:	Retina Pigment Epiteli
CFH	:	Kompleman Faktör H
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
KNV	:	Koroid neovaskülarizasyonu
İSYA	:	İndosiyanin yeşil anjiyografi
RAP	:	Retinal anjiomatöz proliferasyon
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
µm	:	Mikrometre
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FGF	:	Fibroblast büyüme faktörü
IGF	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
TNF	:	Tümör nekroz faktör
PEDF	:	Pigment epitel kaynaklı faktör
TGF	:	Dönüştürücü büyüme faktörü
PDGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
VEGFR:		Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
IL	:	İnterlökin
TIMPs	:	Doku metalloproteinaz inhibitörleri
FA	:	Floresein anjiyografi
Nm	:	Nanometre
İSY	:	İndosiyanin yeşili
PED	:	Pigment epitel dekolmanı
OKT	:	Optik koherens tomografi
RSLT	:	Retina sinir lifi tabakası
RSLTK:		Retina sinir lifi tabakası kalınlığı
TD-OKT:		Time domain optik koherens tomografi
SD-OKT:		Spektral domain optik koherens tomografi
EDI	:	Enhanced depth imaging – geliştirilmiş derinlik görüntülemesi
AREDS:		Age related eye disease study research group
LAST	:	Lutein Antioxidant Supplementation Trial
NHNES:		National Health and Nutrition Examination Survey

MPS :	Maküler fotokoagülasyon çalışması
TTT :	Transpupiller termoterapi
Gy :	Gray
RAD :	The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration
FDT :	Fotodinamik Tedavi
TAP :	“Treatment of AMD with photodynamic therapy” çalışması
KNVM :	Koroidal neovasküler membran
VIP :	“Verteporfin in Photodynamic Therapy” çalışması
VIO :	“Visudyne in Occult” çalışması
FDA :	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
VISION:	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
ILM :	İç limitan membran
CATT :	“Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial”
MARINA:	Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration
ANCHOR:	The Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration
PIER:	A Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD
FOCUS:	RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of visudyne to evaluate Safety
PIGF :	Plasental büyüme faktörü
CLEAR AMD:	A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration
IVTA:	Intravitreal triamsinolon asetonid
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
DEİGK:	Düzeltilmiş En iyi görme keskinliği
ART:	“Automatic real time” göz izleme fonksiyonu
logMAR:	Logarithm of Minimal Angle of Resolution
GİB:	Göz içi basıncı
SMK:	Santral maküla kalınlığı

BÖLÜM 1.1: ÖZET

Amaç: Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) intravitreal Ranibizumab tedavisinin uzun dönemde retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Neovasküler YBMD tanısıyla öncesinde tedavi görmemiş ve diğer gözü sağlıklı olan olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda tedavi öncesinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı ölçüldü. Optik koherens tomografi ile maküla ve peripapiller bölge incelendi. Tanı sonrasında aylık 3 ardışık intravitreal Ranibizumab enjeksiyonunu takiben hastalar hastalık aktivitesine göre değerlendirildi ve reenjeksiyonlar “tedavi et ve uzat” protokolüne göre uygulandı. Takip süresi boyunca düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, göz içi basıncı, santral maküla kalınlığı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) sonuçları sağlıklı gözlerin ölçümleri ile karşılaştırıldı. İzlem süresindeki farkların değerlendirilmesi için varyans analizi kullanıldı. Ayrıca enjeksiyon sayısına göre alt gruplar da incelendi.

Sonuçlar: Yaş ortalaması $66,3 \pm 8,8$ yıl (50-80) olan 11 kadın ve 11 erkek olgunun 44 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular en az 12 aylık takip süresini tamamladı. Ortalama enjeksiyon sayısı 4,7 (3-11) idi. Oniki aylık takipte olguların %91’inde görme keskinliğinin korunduğu veya arttığı saptandı. Olguların %9’unda görme keskinliği 3 sıradan daha az düşme gösterdi. En fazla görme artışı 3. ayda olurken, 12 aylık takip süresinde 3. aydaki ortalama görme keskinliğinin korunduğu görüldü. İki grup arasında başlangıçta ve takip süresi boyunca göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,774$). Genel olarak ve kadranlara göre değerlendirildiğinde iki grup arasında tedavi öncesinde retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,814$). Heriki grubun ortalama RSLTK’da 3. aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye tespit edilirken ($p=0,009$ ve $0,022$), tedavi edilen ve edilmeyen gözler arasında takip süresi boyunca anlamlı fark saptanmadı. Tedavi edilen gözler enjeksiyon sayısına göre de sınıflandırıldı ve 5’ten az enjeksiyon ile 5 ve üzeri enjeksiyon yapılan olgularda takip süresince RSLTK açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,757 - 0,953$).

Tartışma: Çalışma ve kontrol gözleri arasında RSLTK açısından anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen 12 aylık takip sonucunda her iki grupta da RSLT’da başlangıca göre anlamlı bir incelmeye tespit edildi. Daha geniş olgu serileri, kontrol grubunun ayrı hastalarda belirlenmesi ile, “VEGF blokajı ve nöron koruyuculuk inhibisyonu” hipotezi daha detaylı incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nöron koruyuculuk, Ranibizumab, VEGF, Yaşa bağı maküla dejenerasyonu

BÖLÜM 1.2: SUMMARY

Purpose: To evaluate the long term effect of intravitreal Ranibizumab on the retinal nerve fiber layer (RNFL) in exudative age related macular degeneration (AMD).

Material and Methods: Patients with neovascular AMD in one eye and naive of treatment were enrolled into the study. At baseline best corrected visual acuity, intraocular pressure, central corneal thickness were measured in all patients. Following three monthly intravitreal Ranibizumab injections, the patients were evaluated according to disease activity and reinjections were performed according to “treat and extend” protocol. During the follow up; best corrected visual acuity, intraocular pressure, central macular thickness and peripapillary nerve fibre layer thickness measurements were compared with normal fellow eyes. Variance analysis was used to evaluate the differences during follow up time. Furthermore subgroups were analyzed according to the number of injections.

Results: 44 eyes of 11 women and 11 men with the mean age of $66,3 \pm 8,8$ years (50-80) were enrolled into the study. All patients had completed at least 12-month of follow-up time. Patients received an average of 4,7 (3-11 injections) intravitreal injections. Visual acuity was preserved or increased in 91% of cases during the follow-up. In 9% of cases visual acuity decreased less than three lines. The maximum visual acuity increase was recorded in the third month and preserved during twelve months of follow-up. At baseline and during the follow up there was no statistically significant difference in terms of intraocular pressure between two groups ($p=0,774$). At baseline, no significant difference was observed between two groups for RNFL thickness which was assessed as quadrants and globally ($p=0,814$). In each group there was a significant RNFL thinning ($p=0,009$ and $0,022$) after the third month, while no significant difference was observed between treated and untreated eyes. Also the treatment was classified according to the number of injections, and RNFL thickness showed no difference between eyes treated with less or more than 5 intravitreal injections ($p=0,757-0,953$).

Discussion: Although there was no statistically significant difference in RNFL thickness between study and control eyes during 12 months of follow up, a significant thinning compared to baseline values was recorded in both groups. With a larger sample size and by defining both groups in different patients the “VEGF neutralization and inhibition of neuroprotection” hypothesis should be investigated in detail.

Keywords: Age related macular degeneration, Neuroprotection, Ranibizumab, VEGF

GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşa bağılı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü en sık görme azlığı ve legal körlük sebebidir ve prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (2,3,14). Patogenez multifaktöryel olmakla birlikte genetik ve çevresel predispozan faktörler üzerinde durulmaktadır (5,7,15). Eksüdatif (yaş tip, neovasküler) ve non-eksüdatif (kuru tip) olarak sınıflandırılan yaşa bağılı maküla dejenerasyonu, ilerleyici ve geri dönüşümsüz santral görme kaybına yol açmaktadır (4).

Neovasküler yaşa bağılı maküla dejenerasyonu (YBMD), YBMD hastalarının yaklaşık %10'unu oluşturmakla birlikte bu hastalığa bağılı görme azlığının yaklaşık %90'ından sorumludur. Koroidal neovaskülarizasyon burada en önemli patolojik bulgudur ve vasküler kaçak, subretinal ödem ile skar formasyonunun da sebebidir (15).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vasküler permeabilite ve anjiogenezin regülasyonundan sorumlu önemli bir mediatördür. Fizyolojik fonksiyonundan dolayı tümör anjiogenezinde, YBMD, diabetik retinopati ve prematür retinopatisi gibi neovasküler göz hastalıklarında belirleyici rol oynamaktadır (65-67).

Yakın zamana kadar YBMD tedavisinde argon lazer fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi kullanılmaktaydı. Ancak VEGF antikorlarının intravitreal kullanımı günümüzde neovasküler YBMD'de altın standart tedavidir. Ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib sodyum başlıca kullanılan VEGF antikorlarıdır. Ranibizumab (Lucentis®); modifiye edilerek insanlaştırılmış VEGF Fab kısmından oluşmaktadır. VEGF-A'nın tüm izoformlarına afinitesi mevcuttur. Ranibizumab Haziran 2006 tarihinde neovasküler YBMD'de intravitreal uygulama için FDA onayı almıştır ve günümüzde yaşa bağılı maküla dejenerasyonunda birincil tedavidir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü tanımlandığında endotele ait mitojen etkisi dışında endotel dışı hedef hücre reseptörü bilinmiyordu. Ancak günümüzde VEGF'in nöral kök hücrelere, ependimal hücrelere ve nöronal hücrelere afinitesi bilinmektedir. VEGF'in antiapoptotik, nörotrofik ve nöron koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir (66,77,78). Yapılan araştırmalarda VEGF nötralizasyonunun retinada nöral ve glial hücre kaybına yol açtığı bulunmuştur (71,72).

Güncel veriler ışığında intravitreal Ranibizumab tedavisiyle lokal VEGF nötralizasyonu yapılarak nöron koruyucu etkinin kaldırıldığı ve nöronal kayıp ile sonuçlanabileceği düşünülebilir. Ancak günümüzde intravitreal Ranibizumab'ın ganglion hücrelerinde veya aksonal uzantılarının oluşturduğu retina sinir lifi tabakasında atrofik değişikliklere yol açtığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır.

Bu çalışmada neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal Ranibizumab tedavisinin uzun dönemde retina sinir lifi tabakası kalınlığı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

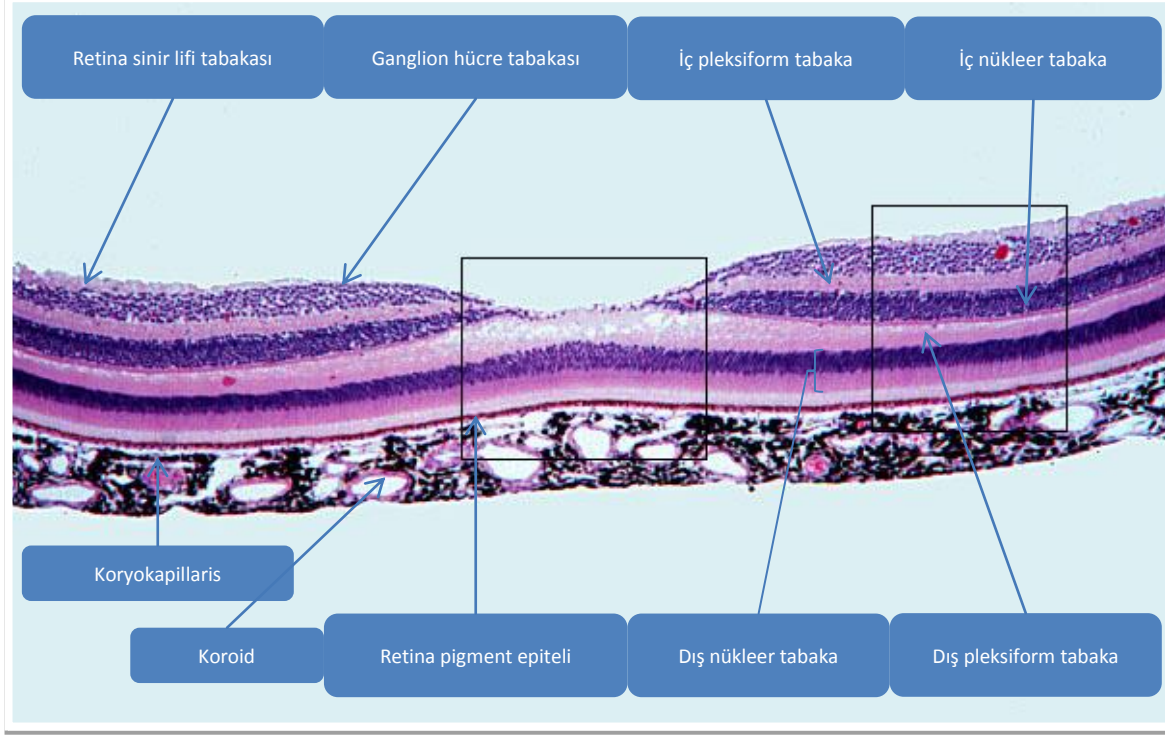
Bölüm 3: GENEL BİLGİLER

Maküla Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi:

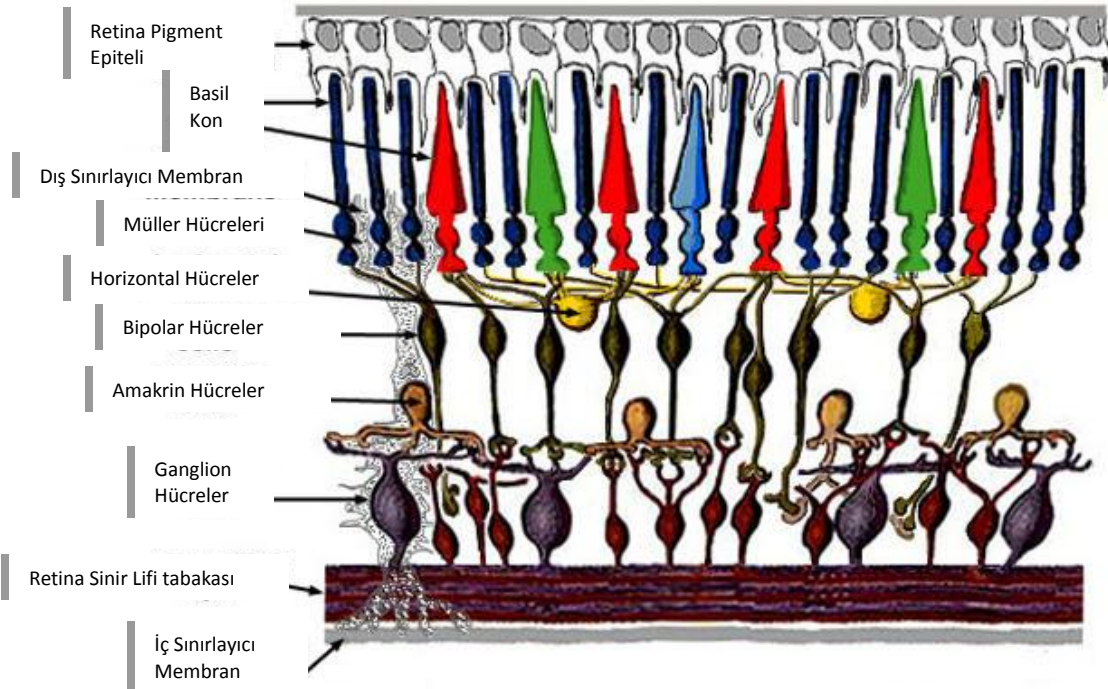
Maküla lutea veya sarı nokta olarak adlandırılan retina bölgesi, arka kutupta ksantofil pigmentinin toplandığı yerdir. Yaklaşık 5,5 mm çapındadır ve üst-alt temporal vasküler arklar arasında sınırlandırılmıştır. Özellikle lutein ve zeaksantinden oluşan karotenoidlerin burada yoğun bulunması santral makülaya sarı rengini vermektedir. Antioksidan özelliğe de sahip bu karotenoidler mavi dalga boylu ışığı soğurarak nöral dokuları ışık hasarından korumaktadır. Fovea santralis maküla merkezinde yaklaşık optik disk boyutunda, 1,5 mm çapındadır. Optik disk (OD) merkezinden 4 mm temporalde ve 0,8 mm altında yerleşiktir. Foveanın iç yüzeyi iç retina tabakalarının incelmesine bağlı olarak konkavdır. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar mevcut değildir. İç nükleer tabaka fovea kenarında iki sıra hücreye iner ve fovea içerisinde kaybolur. Foveola yaklaşık 0,35 mm çapındadır ve fovea merkezinde retinanın en ince tabakasıdır. Foveola sadece farklılaşmış ve uzamış konilerden meydana gelmiştir. Umbo; foveola merkezinde oftalmoskopik olarak görülen sarı refledir. Fovea içerisinde retina damarlarının bulunmadığı bölge foveal avasküler zon (FAZ) olarak tanımlanır ve yaklaşık 0,5-0,6 mm çapındadır. Parafoveal santral retina yaklaşık 0,5 mm genişliğindedir ve foveayı çevreler. İç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası oldukça kalındır ve burada kon-basil oranı bire birdir. Perifoveal retina 1,5 mm genişliğindedir ve fovea merkezinden ganglion hücre tabakasının periferik retina bölgelerinde olduğu gibi tek bir hücre tabakasına indiği 2,75 mm'ye kadar uzanır. Burada kon-basil oranı bire ikidir. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ganglion hücrelerinin aksonal uzantısıdır ve retinanın yüzeyinde ilerleyerek optik siniri oluşturacak şekilde optik sinir başına doğru toplanır.

Maküla keskin görme ve renkli görmeyi sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak kon hücreleridir. Santral foveada kon reseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında bire bir ilişki söz konusudur, böylece yüksek görme keskinliği sağlanabilir. Retinada 120 milyon basil ve 1 milyon kon fotoreseptörü mevcuttur. Foveal konlar hegzagonal olarak sıkıca yerleşiktirler. Foveadan uzaklaştıkça konlar arası mesafe genişler ve boşluklar basiller ile doldurulur. Kon ve basiller dış segmentleri ile kolayca ayırt edilir. Fotopigmentler basillerde diskler içinde serbestçe yüzerken konlarda katlanmış tabakalar şeklinde bulunur. Bu dış segmentler devamlı olarak büyür, ayrılanlar pigment epiteli tarafından fagosite edilir. Fotoreseptör iç segmentlerinde nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi destek organelleri ve akson terminali bulunur.

Resim 1: Fovea santralis ve retina histolojik kesit görüntüsü



Resim 2: Retina katları ve hücre tipleri



Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere 50 yaş üstü geri dönüşü olmayan santral görme kaybının en sık nedenidir (1,2). Prevalansı yaşla artmakla birlikte 55-64 yaş arası %14.4, 65-74 yaş arası %19.4, 74 yaş üzerinde %28 olarak saptanmıştır (3). Klinik olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır; neovasküler olmayan (kuru veya atrofik), ve neovasküler (yaş veya eksüdatif) form. Bir diğer ayırım ise erken ve geç YBMD olarak yapılabilir. Erken YBMD druzen ve retina pigment epiteli (RPE) anomalilerini, geç YBMD ise coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir. Lezyonların %90'ını neovasküler olmayan form, %10'luk kısmını ise neovasküler form oluşturmaktadır. Geri dönüşü olmayan görme kayıplarının %90 sebebini ise neovasküler form oluşturmaktadır (4,5).

Epidemiyoloji:

YBMD, birçoğu halen araştırılmakta olan genetik ve çevresel risk faktörlerine bağlıdır. Genetik yatkınlığın rolü büyük aileler ve ikizler üzerinde yapılan araştırmalarla desteklenmiştir (6,7,8). Olguların büyük kısmında YBMD'nin genetik riski iki gendeki polimorfizm ile ilişkilidir: Kompleman faktör H (CFH) genindeki bir tirozinin yerini histidin aldığı YBMD riski beş kat artmaktadır. Ayrıca LOC387715 olarak adlandırılan gendeki bir alanin serin ile yer değiştirdiğinde aynı risk yedi kat artmaktadır. Bu iki gendeki değişiklikler ırklara göre farklılıklar göstermektedir (7).

YBMD etyopatogenezinde yaş en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve ileri yaş ile YBMD insidansı artmaktadır (9,10). Beaver Dam çalışmasında geç YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %0,1, 55-64 yaş arasında %0,6, 75 yaş ve üstünde %7,1 iken herhangi bir evrede YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8,5, 75 yaş ve üstünde %36,6 bulunmuştur (3). Rotterdam çalışmasında ise neovasküler YBMD prevalansı 55-64 yaş arasında %0,1 iken 85 yaş ve üstünde %7,4 olarak saptanmıştır (14).

İki cinsiyet arasında YBMD sıklığı açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (3,14,19). Bu farkın nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, ortalama yaşam süresinin kadınlarda daha uzun olması ve menapoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması tartışılan hipotezlerdir.

Sigara kullanımı ile YBMD gelişme riski arasında kuvvetli ve doza bağımlı ilişki mevcuttur. Günde 25 adet ve üzeri sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere göre YBMD gelişimi için rölatif riskin 2,4 olduğu gösterilmiştir (20). Sigara içimine bağlı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde düşme, trombosit agregasyonu ve fibrinojen artışı neticesinde

lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gelişimi ile serum antioksidan seviyesinde azalma, lökosit adezyonunda artma ve endotelial hücre aktivasyonu ile vazokonstrüksiyona bağlı koroid kan akımında azalma olmaktadır. Çeşitli yayınlarda kadmium toksisitesinin de süreçte etkili olabileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak RPE sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulma neticesinde YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (14,20).

Refraksiyon kusuru ile YBMD sıklığı arasındaki ilişki de net değildir. Hipermetropide daha yüksek insidans belirten çalışmaların yanı sıra refraksiyon kusurunun YBMD sıklığı ile ilişkisiz olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (21-23).

Alkol kullanımı ile YBMD gelişimi hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazılarında ilişki bulunmuş ve alkol tipinin de önemli olduğu savunulmuştur (24,25).

İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artmasıyla iki katına çıktığını, 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile arttığını savunan çalışmalar yayınlanmıştır (26).

Doymuş yağ asitleri ve kolesterolün diyetle yüksek miktarda alımı ile YBMD riski artmaktadır (27-29). Bu risk faktörü iki yolla açıklanmaktadır. Öncelikle kolesterolün aterosklerotik etkisiyle koroid dolaşımını kısıtlayarak YBMD riskini artırabilmektedir (30). Yağların Bruch membranında depolanarak hem RPE'ye besin sağlanması hem de atıkların uzaklaştırılması engellenmektedir. Vitamin C, E, karotenoidler (özellikle likopen) ve çinko gibi antioksidanların YBMD progresyonunu yavaşlattığı bilinmektedir (31).

Hemodinamik ve kardiyovasküler hastalıklar da YBMD etyopatogenezinde yer almaktadır. Karotis arter bifurkasyon noktasında aterosklerotik plak varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat; ortak karotis arterde aterosklerotik plak varlığının ise 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (32). Kardiyovasküler hastalıklar YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (33).

Hormonal Faktörler: Östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi, arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır (34).

Sınıflandırma:

Neovasküler olmayan formun karakteristik bulgusu olan druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman

maküla dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir ve yerinde incelmış retina pigment epiteli veya coğrafik atrofi alanları ortaya çıkabilir (11,12).

Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Sert druzen, fundoskopik olarak çapı 63µm'den küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir (3,13).

Yumuşak druzen 63µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğiliminde olup 1000 µm üzerine çıktıklarında druzenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanır. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir ve KNV gelişmesi açısından büyük risk taşır. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülerizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak bildirilmiştir (11,12).

Neovasküler olmayan YBMD'nin druzen dışındaki diğer bulgusu ise RPE değişiklikleridir. Bunlar fokal hiperpigmentasyon, coğrafik ve coğrafik olmayan atrofilerdir (12).

YBMD'de maküler neovaskülerizasyon genellikle retina altındaki koroidal dolaşımdan ortaya çıkmaktadır ve koroidal neovaskülerizasyon olarak adlandırılmaktadır. Neovaskülerizasyonun intraretinal komponentinin olduğu lezyon tipini tanımlarken ise retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) terimi kullanılmaktadır (15,16).

Klinikte KNV santral seröz retina dekolmanı, retina ödemi, sert eksüda, pigment epitel dekolmanı, retina veya RPE altı hemorajiler ve fibrozis şeklinde kendini gösterebilir. Tarihsel olarak KNV terimi YBMD'ye sekonder tüm maküler neovaskülerizasyon formlarını tarif etmek için kullanılmıştır. Ancak neovasküler lezyonlar, özellikle uygulanacak tedavide belirleyici olduğu için floresein anjiografi ile çeşitli tiplere ayrılmaktadır (17,18). En sık kullanılan sınıflandırma şeması, lezyonların floresein anjiografiye göre klasik ve gizli olarak ayrıldığı şemadır.

Klasik tip KNV, anjiografinin erken döneminde dantel tarzında boyanma gösteren keskin sınırlı membran varlığı ile karakterizedir. Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik tip lezyonun

yüzdesine göre eğer klasik bileşen tüm lezyonun %0 ile %50 arasında ise minimal klasik, eğer en az %50 oranında ise baskın klasik olarak adlandırılır. Gizli KNV ise anjiyografide geç dönemde sızdırma paterni gösteren, belirsiz sınırlara sahip membran ile karakterizedir. Neovasküler lezyon aynı zamanda, foveal avasküler zon (FAZ) ile olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır. FAZ merkezine 200µm veya daha uzak olan tip *ekstrafoveal KNV*, FAZ merkezine 200µm'den yakın olan ancak merkezi tutmayan lezyonlar *jukstafoveal KNV*, FAZ merkezini tutanlar *subfoveal KNV* olarak adlandırılırlar (17,18).

Patogenezi:

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda genel olarak yaşlanan hücrede oksidatif hasar, mitokondrial DNA delesyonları, kontrolsüz protein üretimi, hücre hasarına yol açan serbest radikal ve ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumu gerçekleşir. Ekstrasellüler matriks bileşimi değişir, hücre-matriks adezyonunda bozukluklar oluşur (35). Yaşlanan fibroblastlar tarafından sentezlenen anormal fibronektin, tip I ve tip II kollajene daha az bağlanır.

Lipofuksin, çeşitli dokularda bulunan bir grup otofloresan lipid-protein birikintisidir ve uzun dönemde RPE hücrelerinde birikir. RPE'de lipofuksinin başlıca kaynağı, fotoreseptör dış segment metabolizmasının parçalanamayan ürünleridir. Lipofuksin 80 yaşında bir gözde, RPE hücre sitoplazmasının %19'unu kaplar (36). Böylece, fonksiyonel sitoplazma azalır ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faaliyetlerin azalmasına neden olabilir (37,38).

Bruch membranı kalınlığı yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 µm'den, 10.dekadda 4-6 µm'ye ulaşır (39). Bu kalınlaşma, ekstrasellüler matriks üretiminde artış ve yıkımında azalmaya bağlıdır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve 9 birikir (40,41). Koryokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalma da, Bruch membranındaki atıkların temizlenmesini azaltır.

Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında Tip I kollajen artar (42,43). Proteinler arası çapraz bağlar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış olur. İleri glikolizasyon ürünleri birikerek makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Maküla altı Bruch membranında kollajen dışı proteinler de artar (43). Orta yaştan sonra, Bruch membranında lipid birikimi belirginleşir. Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının hidrolik iletkenliği düşer (44,45). Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Bruch membranında lipid birikimi en çok makülada olur. Bunun nedeni, fotoreseptör yoğunluğunun ve dış segment peroksidasyonunun en yoğun olarak makülada olması ile açıklanabilir (46).

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutatyon, vitamin C ve E düzeyleri azalır ve lipid peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer, hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir (47,48). Reaktif oksijen ürünü üretimi radyasyon, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı ile artar. Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın yüksek radyasyona maruz kalması, lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur (49). Lipid peroksidasyonu en fazla maküлада gerçekleşir (50). Serbest radikallere bağlı RPE hücre membranı lipid peroksidasyonu, membranda blebler oluşumuna ve bunların RPE altında bazal laminar depozite benzer şekilde birikmelerine yol açar (51).

Bruch membranında yaşam boyu sitoplazmik materyaller birikir. Anormal ekstrasellüler materyal histolojik olarak 2 yerde birikir:

- i. RPE plazma membranı ve bazal membranı arasında (bazal laminar depozitler) ve RPE bazal membranı dışında,
- ii. Bruch membranı kollajen liflerinin arasında (bazal lineer depozitler) (48). Bazal lineer depozitlerin birleşmesi klinikte yumuşak druzen olarak kendini gösterir (52,53).

Druzen içinde pek çok molekül tanımlanmıştır, α 1 antitripsin, α 1 antikimotripsin, Alzheimer amiloid β , ileri glikozilasyon ürünleri, kolesterol esterleri, kompleman faktörleri, heparan sülfat, immünoglobulin hafif zincirleri, peroksidize lipidler, fosfolipidler bunlardan bir kısmıdır (43). Druzenin moleküler bileşenlerinin çoğu RPE, nöral retina, koroidal hücreler tarafından sentezlenir. Bunların bir kısmı aterosklerotik plaklarda da bulunur.

İleri yaşla birlikte, koryokapillaris yoğunluğu azalır ve koryokapillaris endotel hasarına bağlı yapısal değişiklikler gerçekleşir. Ramrattan ve arkadaşları, koroidin doğumdaki 200 μ m'den, 90 yaşında 80 μ m'ye incelendiğini göstermişlerdir (39). Koryokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalır ve sonuç olarak subfoveolar koroidal kan akımı azalır (46). Kronik oksidatif stres, hücresel ihtiyaç maddelerinin karşılanamaması ve metabolik bozukluklar sonucu RPE hücreleri atrofiye uğrar. Bunu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer trofik faktörlerin azalması sonucunda fotoreseptör kaybı izler (54). Coğrafik atrofi fovea yakınında başlar ancak ileri döneme kadar fovea merkezi korunur. KNV gelişen gözlerin 1/3' ünde coğrafik atrofi de bulunmaktadır (52,54).

Druzen yapısında Kompleman 5b-9 kompleksinin, C3a ve 5a' nın bulunması, RPE ve Bruch membranında C3a ve 5a'nın bulunması, alternatif kompleman yolunun YBMD patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (55,56). Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyen kompleman faktör H genindeki polimorfizmin YBMD gelişimi için

risk olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (55,57). Fare KNV modellerinde C3, C5b-9 kompleksinin biriktiği, bunun VEGF artışına neden olduğu gösterilmiştir (58,59). Farelerde C3a,C5a ve bunların reseptörlerinin inhibisyonu, KNV'de gerilemeye yol açmaktadır (58). Makrofajların KNV'de bulunduğu histolojik olarak gösterilmiş olmasına rağmen YBMD gelişiminde oynadıkları rol tam olarak aydınlatılamamıştır (55). Biriken ekstrasellüler atıkların ve oksidatif stres sonucu hasar gören hücrelerin antijenik uyarı oluşturduğu, buna karşı gelişen fizyolojik immün yanıtta değişikliklerin YBMD patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (56).

Anjiogenez, antianjiogenik ve proanjiogenik pek çok faktörün etkileşimi ile denetlenen kompleks bir süreçtir. KNV gelişimi, koryokapillaris kan akımında azalma ve rölatif koroidal iske mi, lipid metabolik ürünlerinin birikimi, Bruch membranındaki değişiklikler ve oksidatif stresin bu dengeyi proanjiogenik faktörler lehine değiştirmesi ile tetiklenir. KNV gelişiminde rol alan anjiogenez stimülatörleri arasında VEGF, bFGF, IGF I, anjiopietinler, interlökinler, TNF α sayılabilir. Başlıca anjiogenez inhibitörleri ise PEDF, TGF β , angiostatin, endostatin, doku metalloproteinaz inhibitörleridir (60).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF):

KNV gelişiminde rol alan anjiogenetik faktörlerin en önemlisi VEGF'tir. VEGF, direkt olarak prenatal ve postnatal anjiogenezde ve indirekt olarak iskelet sistemiyle birlikte tüm organların gelişiminde önemli rol oynayan bir glikoproteindir (68,69). İnsan vücudunda VEGF A,B,C,D,E ve plasental büyüme faktörü adında 6 formu bulunmaktadır. Bunlardan en önemli formu olan VEGF-A'nın ise 121, 145, 148, 162, 165, 165b, 183, 189 ve 206 aminoasitlik 9 izoformu bulunur (66). VEGF-A etkilerini hücre membranına bağlı 2 reseptör (VEGFR) aracılığıyla yürütür. Bunlardan VEGFR 2, VEGF-A'nın anjiogenik, mitojenik ve damar geçirgenliği artırıcı özelliklerinden sorumlu iken; VEGFR 1 ise VEGF-A'nın diğer reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve düzenleyici rol üstlenir. VEGF salınımı için en önemli uyarı hipoksidir. Hipoksi, VEGF mRNA ekspresyonunu endotel hücrelerinde, perisitlerde, RPE ve Müller hücrelerinde artırır (63).

VEGF vücutta pek çok patolojik neovaskülarizasyon sürecinde de görev alır. Çeşitli insan solid tümörlerinde ekspresyonu bildirilmiştir (64). Patolojik oküler neovaskülarizasyonda anahtar rol oynamaktadır (60,65,66). Vitreus VEGF düzeyi proliferatif diabetik retinopati ve iskemik santral retinal ven oklüzyonunda yükselmektedir. İskemik retinal hastalıklarda retina pigment epitelinden VEGF salınımı artmaktadır (67,68). KNV örneklerindeki RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (69,70). VEGF'in patolojik oküler neovaskülarizasyondaki majör formu VEGF-A₁₆₅'tir (66).

Anjiogenezi indüklemesinin yanı sıra VEGF-A vasküler endotel hücrelerinde fenestrasyonu arttırarak vasküler geçirgenliği de arttırmaktadır (61). VEGF bu etkiyi endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak göstermektedir. Neovasküler oküler hastalıklarda yeni oluşmuş ve geçirgen damarlardan kaynaklanan ödem retina anatomisini bozmakta ve ciddi görme kaybına yol açmaktadır. Buna ilaveten VEGF-A düzeyleri proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 α , IL-1 β ve onkostatin M) tarafından arttırılmakta ve lokal anjiogenez ve inflamasyonun şiddetinde artış ile sonuçlanmaktadır.

Endotel hücrelerince salgılanan hücre dışı matriksi yıkarak yeni damarların doku invazyonuna yol açan metalloproteinazların düzeyi VEGF tarafından arttırılmaktadır. Buna uygun olarak endotel hücreleri tarafından üretilen doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMPs) VEGF'e yanıt olarak azaldığı görülmektedir (63,64). Bu şekilde VEGF indirekt olarak da anjiogenezin devamlılığını sağlayabilmektedir.

VEGF ve Nöron Koruyuculuk:

VEGF'in nöronlar üzerine etkili olabileceği fikri nörofilinlerin tanımlanması ile doğmuştur. Nörofilinlerin VEGF bağladığı bulunduktan sonra nörotrofik ve nöron koruyucu VEGF etkileri de açığa çıkmıştır. Bugün için VEGF'in nöron ve Schwann hücreleri sağ kalımını uzattığı bilinmektedir.

Farelerin VEGF-A izoformlarında insana göre bir aminoasit eksiktir (örn.: VEGF-A₁₆₄, VEGF-A₂₀₀). Retinal iskemi ve reperfüzyon fare modellerinde intravitreal olarak verilen VEGF-A₁₆₄ ve VEGF-A₁₂₀ apoptotik retina ganglion hücrelerinde doz bağımlı koruyucu etki göstermiştir. Bu etkinin iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında VEGFR-2 üzerinden olduğu gösterilmiştir. Nitekim bu nöron koruyucu ve nörotrofik etki eşlik eden anjiogenez ve permeabilite artışına da bağlanabileceğinden ex vivo nöron kültürlerinde izole olarak VEGF etkileri incelenmiştir. Sonuçta avasküler retina dokusunda apoptotik ganglion hücrelerin VEGF-A ile anlamlı oranda iyileştiği gösterilerek direkt nöron koruyuculuk da ispatlanmıştır (71).

Nishijima ve arkadaşları (71) VEGF-A'nın retina nöron sağkalımı üzerindeki etkilerini incelemek üzere fare modellerinde VEGF antagonistlerini intravitreal ve sistemik olarak uygulamışlardır. Eriyik insan VEGFR-1 veya poliklonal VEGF antikoru ile sekiz haftalık sistemik VEGF-A blokajının anlamlı oranda ganglion hücre kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Poliklonal anti-VEGF antikollarının 6 hafta boyunca haftalık intravitreal uygulanımı ile kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla miktarda ganglion hücre kaybı izlenmiştir. Ancak sadece VEGF-A₁₆₅ bağlayan bir aptamer olan Pegaptanib'in yine 6 hafta boyunca haftalık intravitreal

enjeksiyonu sonucunda anlamlı ganglion hücre kaybı saptanmamıştır. Böylelikle VEGF-A₁₂₀'nin nöron sağkalımında başlıca VEGF formu olduğu da desteklenmiştir.

Zangh ve arkadaşları (72) optik sinir yaralanmalı fare modellerinde intravitreal VEGF enjeksiyonunun retina ganglion hücre sayısına etkisini araştırmışlardır. Sonuçta VEGF enjeksiyonu yapılan gözlerde anlamlı olarak daha yüksek oranda ganglion hücre sayısı tespit edilerek VEGF'in nöron koruyucu etkisi desteklenmiştir.

Kılıç ve arkadaşları da (73) nörodejenerasyonda VEGF'in rolünü aydınlatmak üzere fare optik sinirinde yaptıkları aksotomi sonrasında VEGF etkilerini incelemişlerdir. Aşırı VEGF ekspresyonu yapan transjenik farelerde aksotomi sonrası retina ganglion hücrelerinin korunduğu görülürken, doğal farelerde retina ganglion hücrelerinin hızla dejenere olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada VEGF aracılı nöron koruyucu etkinin Erk-1/2 ve Akt yolları ile çift aktivasyon sayesinde olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca VEGF aracılı nöron koruyuculuğun vasküler reperfüzyon ile indirekt etki dışında direkt olarak daa olduğu ispatlanmıştır.

VEGF'in nöron koruyucu özelliği yanında son yıllarda nörogenezde de rol aldığı bulunmuştur. Jeong-Sun Choi ve arkadaşları (74) fare modellerinin nöral kök hücrelerinde yüksek VEGF-R2 ekspresyonunu göstermişlerdir. Ayrıca retina pigment epiteli, kristalin lens ve silyer cisim gibi gözün diğer nöron dışı dokularında da yüksek oranda VEGF reseptörlerinin ekspresyonu hem prenatal hemde postnatal dönemde tespit edilmiştir. Jin ile arkadaşları (75) ve Wittko ile arkadaşları (76) VEGF-R1 ve VEGF-R2'nin de nörogenezde rol aldığını göstermişlerdir.

Santral sinir sistemi iskemik infarktüslerinde ve spinal kord yaralanmalarında intratekal VEGF uygulamalarının nöron koruyucu etki sağladığı da birçok in vitro çalışmada ispatlanmıştır (77,78). Ayrıca santral sinir sisteminde düşük VEGF-A düzeyleri amiotrofik lateral skleroz gibi bazı motor nöron hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (79).

Sonuç olarak VEGF'in nöron sağlığı ve nöron tamiri için umut vaat eden bir araç olduğu düşünülmektedir. VEGF'in etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: VEGF özellikleri

Anjiogenezin uyarılması	Alveolar septal hücre sağkalımı
Vasküler geçirgenlik artışı	Akciğer matürasyonu
Proinflamatuvar etki	Kemik büyümesi ve kırık iyileşmesi
Nöron koruyucu etki	Böbrek gelişimi (glomerülogenezis)
Nörogenik etki	Monosit ve makrofajlara kemotaktik uyarı
Damar sağkalım artırıcı etki	Pankreas adacık hücre sağkalımı
İskelet kas hücre sağkalımı	Hepatositlerin toksik hasardan korunması

Floresein Anjiografi:

Tüm vücut sıvılarına dağılan sodyum floreseinin %80'i proteinlere ve esas olarak albümine bağlanmaktadır. Kalan %20'lik serbest moleküller tüm dolaşım sistemi ile birlikte retina ve koroide dağılır. Sodyum floresein 465-490 nm (mavi) ışıkla uyarıldığında 520-530 nm (yeşil) dalga boyunda floresans özelliği gösterir. Floresein anjiografi görüntüsü elde edebilmek için göze 465-490 nm dalga boyunda ışık gönderilir ve retina, koroid dolaşımındaki veya damar dışına sızmış sodyum floresein uyarılır. Geri yansıyan mavi ışık filtrelerle soğurulurken floresein uyarımı sonucunda daha yüksek dalga boylu sarı-yeşil ışık kaydedilir. Lazer tarayıcı oftalmoskoplar ile uygulanan floresein anjiografinin, fundus kameralarına göre birçok avantajları mevcuttur. Bu sistemlerle detayları belirlemek için kontrast ve parlaklık ayarlanabilmektedir ve "göz izleme" ("eye tracking") teknolojisi ile kısa sürede birçok görüntü elde edilerek daha az artefakt ile yüksek çözünürlüklere ulaşılabilir.

Proteinlere bağlanmamış sodyum floresein molekülleri koryokapillarisin fenestre endotelinden geçebilirken RPE'den ve komşu RPE arasındaki sıkı bağlantılardan geçip subretinal mesafeye ulaşamaz. Bundan dolayı koroidde bulunan floresein, RPE bütünlüğü bozulmadığı sürece retinaya ulaşamaz. Koroidde oluşan floresans RPE tarafından bir miktar engellense de derinde yaygın bir arka plan floresansı görünür.

İndosiyanin Yeşil Anjiografi:

İndosiyanin yeşili (İSY) dolaşıma verildiğinde neredeyse tamamen (%98) serum proteinlere bağlanan hidrofilik bir boyadır. Proteinlere bağlandığından, koryokapillarisin küçük fenestre endotelinden geçişi sınırlıdır. İSY'nin koroidde tutulma özelliği düşük permeabilite ile birleşince, indosiyanin yeşil anjiografi (İSYA) koroidal dolaşımı incelemek için ideal bir yöntem haline gelmektedir. İSY kızılötesi yakını aralıkta (790-805nm) floresans verir. İSYA'de 805nm'lik bir diyet lazer aydınlatma sistemi kullanılır. Uyarıcı ışığın dalga boyu daha yüksek olduğu için İSY'nin teorik bir avantajı pigment, sıvı, lipid ve hemoraji ortamında floresein boyasından daha iyi floresans göstermesidir. Böylece FA'de görüntülenemeyen bir KNV'nin İSYA ile yakalanma olasılığı daha yüksektir.

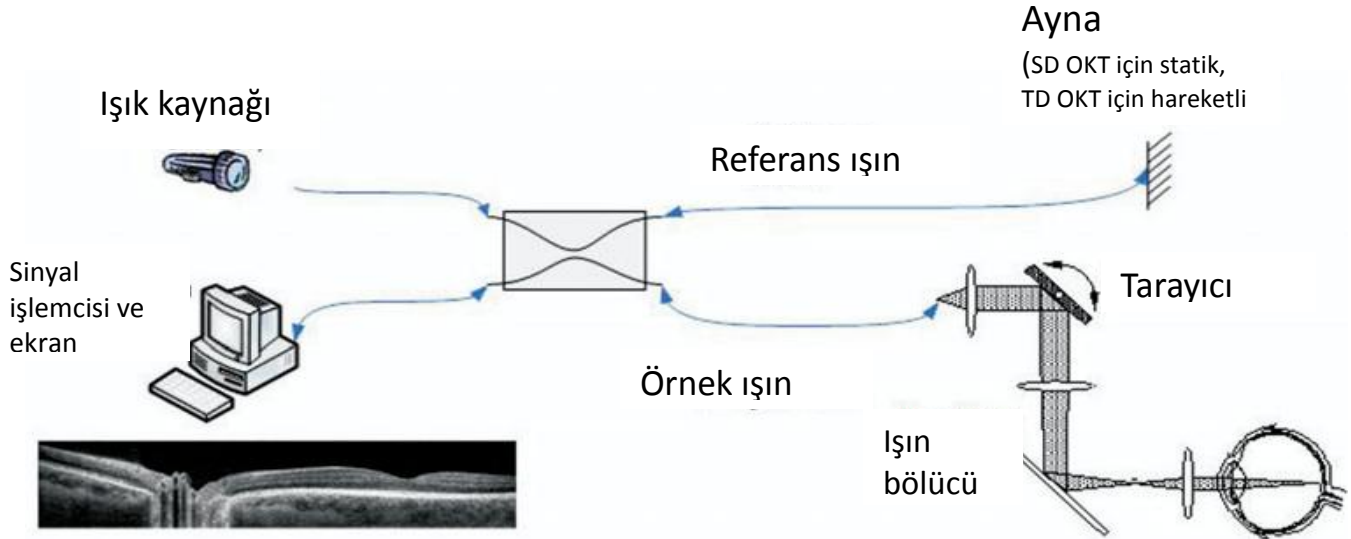
Optik Koherens Tomografi:

Optik koherens tomografi (OKT) gözün arka segment hastalıklarında objektif, noninvazif ve kalitatif bir muayene yöntemidir. Mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler içeren, retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler veren bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntemin prensibi, retinaya yaklaşık 820 nm dalga boyundaki kızılötesi bir ışığın gönderilerek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların

özelliklerinin değerlendirilmesidir. Retina tabakalarının çoğu kızılötesine yakın ışığa geçirgen oldukları için lazer ışını RPE ve koryokapillaris kadar nörosensöryel retina tabakaları boyunca geçer. OKT'nin çalışma prensibi B-Scan ultrasonografiyle benzerlik gösterir. OKT'de görüntü elde etmek için ses dalgası yerine ışık kullanılır. OKT tarafından her noktada ölçülen interferans miktarı retina kalınlığı ölçümüne çevrilir ve elde edilen kesitler grafik olarak, renklendirme yapılarak gösterilir. Göze temas gerektirmemesi, noninvaziv oluşu, tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi, retina ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesi önemli avantajlarıdır (80,81,82).

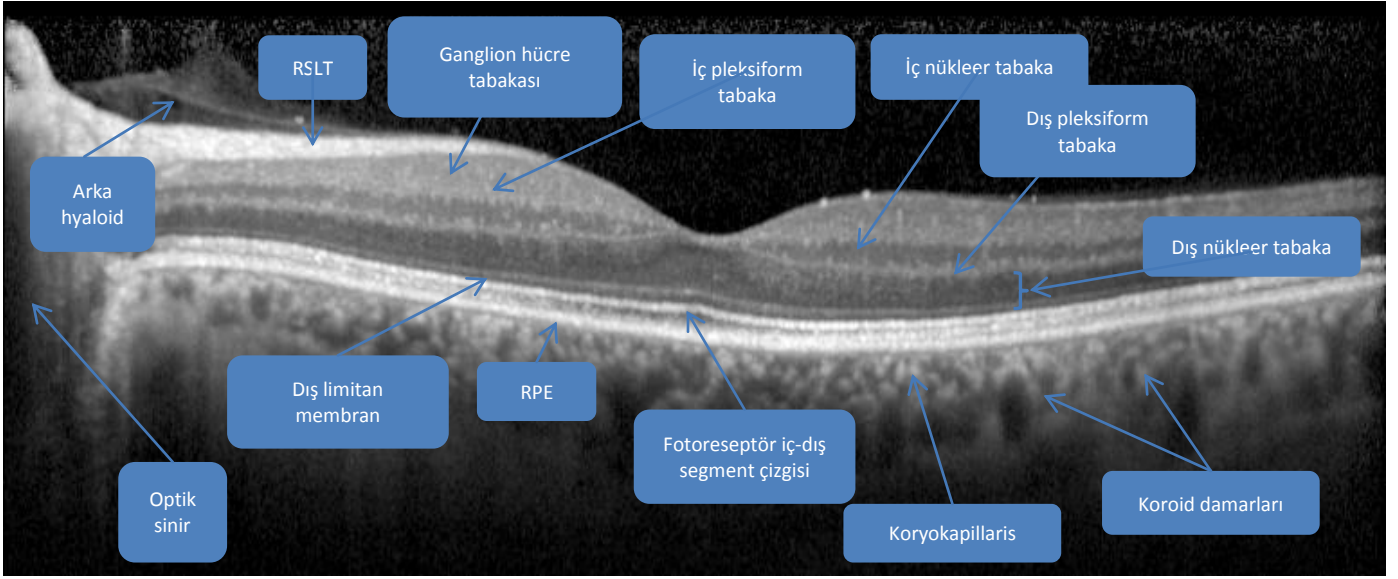
OKT ilk defa 1991 yılında Huang tarafından kullanılmıştır (80) ve kısa zamanda tıbbi alanlara ve özellikle oftalmolojiye adapte edilmiştir. Optik koherens tomografi görüntüleme sistemlerinin çalışma prensibi düşük koherens interferometreye dayanır. Bu cihazda 810-830 nm arasında dalga boyu olan kızılötesi ışık, kaynaktan çıktıktan sonra çiftleştirilir (Resim 5). İkiz ışınlardan biri önceden belirlenmiş sabit düzlemde serbest olarak ilerlemektedir (*referans ışın*). Diğer ışın ise gözün içine yönlendirilir ve fundus tarafından geri yansıtılır (*örnek ışın*).

Resim 3: OKT çalışma prensibi



Geri yansıyan ikiz ışınlar interferometrede işlenerek sinyal oluştururlar. Time domain OKT'lerde aksiyel görüntüler oluşturmak için cihazda referans ışın düzleminde bir ayna hareket etmektedir. Aynanın mekanik olarak ileriye veya geriye doğru hareketiyle referans ışın yolu uzamakta veya kısalmaktadır. Böylelikle örnek ışın referans aynanın etkisi altındaki referans ışın ile eşleştirilmektedir (80,83).

Resim 4: OKT ile retina yatay kesit görüntüsü



Time domain yani birinci nesil OKT'lerle (TD-OKT) birçok retinal ve optik sinir hastalıklarına ışık tutulmuştur. Ancak nispeten daha az tatmin edici sinyal/gürültü oranı (signal-to-noise ratio, SNR) ve görüntülerin yavaş alınabilmesi ile bu sistemlerin kullanımı kısıtlanmıştır. Yavaş çekim sırasındaki göz hareketleri de görüntü kalitesini düşürmektedir.

Günümüzde spektral domain OKT (SD-OKT) sayesinde TD-OKT'ye göre çok daha hızlı ve daha fazla görüntü elde edilebilmektedir. Bu ilerleme karışık bir matematiksel algoritma olan Forrier tranformasyon prensibi sayesinde olmuştur (84). SD-OKT sisteminde farklı doku katlarından yansıyan ışınlar aynı anda ölçülebilmektedir ve mekanik bir ayna gereksinimi olmadığından yaklaşık 100 kat daha hızlı görüntü kaydı yapılabilir. TD-OKT ile SD-OKT farkları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Spektral domain OKT özellikleri

SD-OKT avantajları

Hızlı görüntü kaydı

Daha yüksek çözünürlük

Daha düşük sinyal/gürültü oranı

Göz hareket takibi imkanı

Geniş açı görüntüleme imkanı

Daha keskin kantitatif analiz

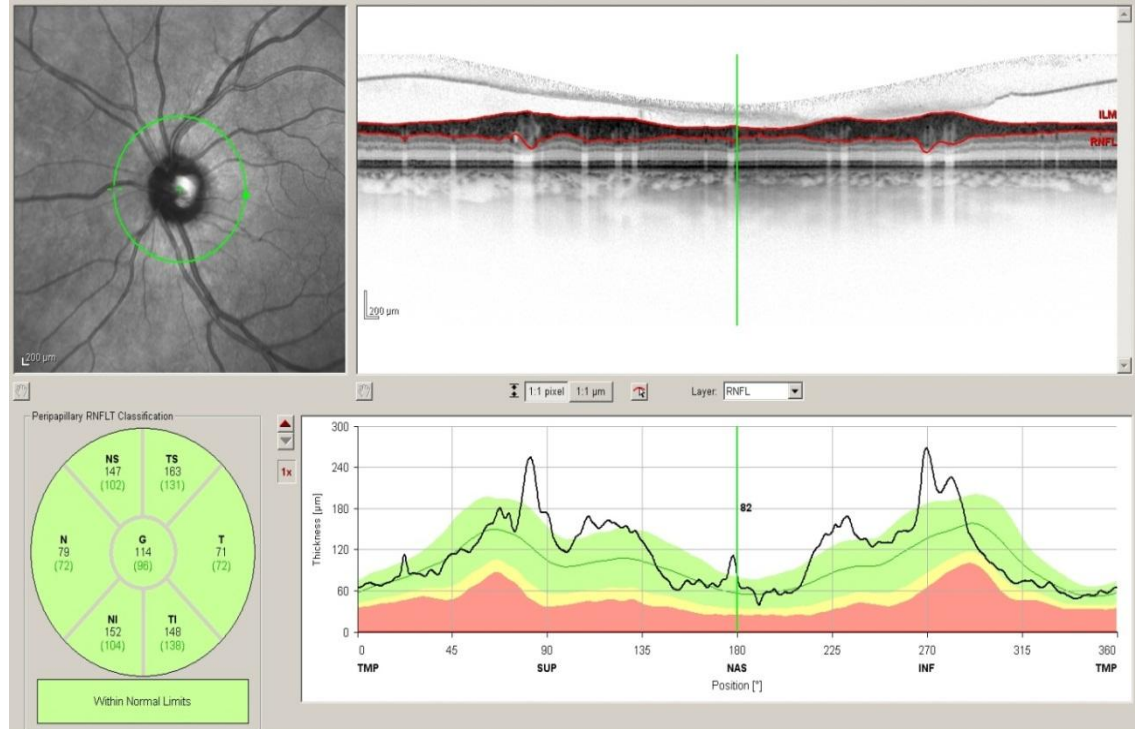
Üç boyutlu görüntü imkanı

Retina sinir lifi tabakasının kalınlığı özellikle glokomun erken teşhis ve takibinde önem kazanmıştır. TD ve SD-OKT'de peripapiller RSLTK optik disk merkezinden 3,4 mm çapında bir çember ile ölçülmektedir. Yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında, en güvenilir sonucun bu 3,4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiği bulunmuştur. Ayrıca büyük ve peripapiller atrofisi olan optik disklerde daha iyi değerlendirmeler sağlandığından, bu standart dairesel kesitin kullanımı önerilmektedir. (85,86). Bilgisayar yazılımı ile retina sinir lifi tabakasının sinyal değişikliği ganglion hücre tabakasından ayrılmaktadır. Böylelikle genel ortalama ve her kadran için ayrı ortalama RSLTK hesaplanır.

Spektral domain OKT ile birçok güvenilirlik çalışmasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümlerinde mükemmel tekrarlanabilirlik gösterilmiştir. Langenegger ve arkadaşlarının (87) normal ve glokom olgularında yaptığı RSLTK ölçümlerinde 0,99 gibi yüksek bir korelasyon katsayısı bulmuşlardır. Wu ve arkadaşları (88) da yine sağlıklı gönüllüler ve glokom hastalarında yaptıkları RSLTK ölçümlerinde 0,977 ile 0,997 arasında oldukça yüksek korelasyon katsayıları kaydetmişlerdir. SD-OKT'lerin gelişimiyle elde edilen yüksek çözünürlüklü görüntüler RSLTK'nın daha keskin ayırımı mümkün kılmıştır.

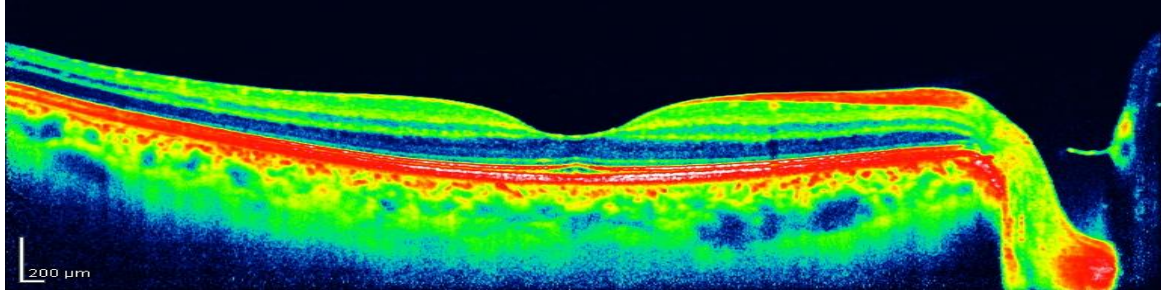
RSLTK glokom dışında optik nöropatilerde, demiyelinizan ve nörodejeneratif hastalıklarda, aksiyel uzunluk değişimlerinde, vigabatrin ve topiramat kullanımında değişkenlik göstermektedir.

Resim 5: OKT ile peripapiller RSLT ölçümü



Son dönemde SD-OKT’de bir bilgisayar yazılımı ile arka kutubun daha derin katlarına yönelik görüntüler de elde edilebilmektedir. “Enhanced depth imaging (EDI)” programı sayesinde kameranin normal çekim pozisyonundan daha yakınlaştırılmasıyla oluşan ters görüntü düzeltilir. Bunun sonucunda koroid ve koryopakillaris daha yüksek çözünürlükte görüntülenebilir (89).

Resim 6: EDI fonksiyonunda yatay OKT görüntüsü



YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU TEDAVİSİ

Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisi:

Nonneovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Druzenin KNV’ye progresyonunun engellenmesi için lazer fotokoagülasyonun denendiği çalışmalar mevcuttur. Lazer ile druzenin rezorbsiyonunun sağlanabileceği hipotezi ile başlanan bu çalışmalarda tedavi edilen gözlerde yüksek oranda KNV geliştiği saptanmıştır (90,91). AREDS (*age related eye disease study research group*) çalışmasında, yaygın druzen ya da 125 mikrondan büyük druzen ya da coğrafik atrofi mevcudiyetinde ya da bir gözde ileri YBMD gelişimi durumunda, vitamin C,E, beta karoten ve çinko alımı önerilmektedir (92). Takip süresinin ortalama 6,3 yıl olduğu, 55 yaş üzeri 3640 kişinin izlendiği bu çalışmada vitamin C, vitamin E, β karoten ve çinko kullanımının ileri evre YBMD’yi plasebo grubuna göre %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (92,93).

LAST çalışmasında atrofik YBMD hastalarında 10 mg/gün lutein desteğinin maküla pigment yoğunluğunu, kontrast duyarlılığı ve görme keskinliğini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (94). Yüksek doz lutein ve zeaksantin sağlam retinada erken YBMD hastalık gelişimine etkisi yokken, geç evre YBMD’ye progresyonun önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir. NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) raporunda ise

erken YBMD gelişiminin önlenmesinde D vitaminin etkisinden bahsedilmektedir (95). Karotenoidlerden en çok çalışılan β karotenin yeni çalışmalarda sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırdığının saptanması ve Blue Mountain çalışmasında YBMD riskini arttırdığının bildirilmesi üzerine günümüzde kullanımı önerilmemektedir.

Ayrıca farklı mekanizmlarla birçok yeni ilaçlar kuru tip YBMD tedavisinde araştırılmaktadır. Tablo 3'te deneysel ilaçların özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 3: Kuru tip YBMD tedavisinde deneysel ilaçlar

Etki Mekanizması	Etken Madde	Uygulama Yolu	Üretici/Araştırmacı Firma
Retinal toksinlerin azaltılması			
Retinol ve retinol bağlayıcı protein bağlanımının engellenmesi	Fenretinide	Oral	Sirion Therapeutics
Retinolün izomerizasyonunun engellenmesi	ACU-4429	Oral	Acucela
Antiinflamatuvar etki			
Steroid dışı antiinflamasyon	Sirolimus	Subkonjonktival	National Eye institute
Steroid aracılı antiinflamasyon	Fluosinolone asetonid	İntravitreal implant	Alimera Sciences
Kompleman İnhibisyonu			
Kompleman Faktör 5'e karşı monoklonal antikor	Ecilizumab (Soliris)	İntravenöz	Alexion
Kompleman Faktör 5'e karşı aptamer	ARC-1905	intravitreal	Optotech
Nöron Koruyuculuk			
Fotoreseptörlerin dejenerasyondan kurtarımı	NT-501	İntravitreal implant	Neurotech
α -2 adrenerjik reseptör agonisti	Brimonidin	İntravitreal implant	Allergan
Oksidatif stresin azaltılması			
NF-KB azaltılması sayesinde: antiinflamatuvar, antioksidatif ve antianjiyojenik etki	OT-551	Damla	Othera
5-HT _{1A} reseptör agonisti	AL-8309B (Tandospiron)	Damla	Alcon

Eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tedavisi:

Lazer Fotokoagülasyon:

Lazer fotokoagülasyonun (LF) temel mekanizması koroid neovaskülarizasyonunda termal etki ile ablasyon sağlamaktır. 1990'lı yılların başında maküler fotokoagülasyon çalışma (Macular Photocoagulation Study - MPS) grubu termal LF' un etkinliğini araştırmıştır (96,97). MPS grubu ektrafoveal ve jukstafoveal KNV'larda termal lazer ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tedavi

kriterlerine uymamaktadır ve çoğunluğu subfovealdir. Subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusu olacağı bilinmektedir. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun hasta sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile nüks oranının oldukça yüksek olmasından dolayı KNV’de lazer fotokoagülasyonun yeri çok kısıtlıdır.

Transpupiller Termoterapi:

Transpupiller termoterapide (TTT) biomikroskoba monte edilmiş 810 nm bir diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10°C kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitotoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu teknikte uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından emilimin az olmasıdır. TTT ile yapılan çalışmalarda daha çok gizli KNV’da başarılı sonuçları bildirilmesine rağmen bugün için terkedilmiş bir tedavi yöntemidir (98,99).

Radyasyon Tedavisi:

Düşük doz radyasyon tedavisi ile anjiogenezin ve fibroblast proliferasyonunun inhibe edilmesiyle YBMD – KNV tedavisine çalışılmıştır. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan üç teknik, eksternal ışın teleterapi, plak brakiterapi ve epimaküler brakiterapidir. Eksternal ışın teleterapide toplam 10-15 Gy uygulanır ve toksisiteyi azaltmak için 2-4 Gy’den oluşan 4-6 seansa bölünür. Ne yazık ki radyasyon tedavisinde, KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedavi grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. RAD (*The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration*) çalışmasında eksternal radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV’larda istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (100). Bugün için eksternal radyasyon tedavisi ve plak brakiterapi neovasküler YBMD’de anlamlı bir klinik rolü olmadığı kabul edilerek güncelliğini kaybetmiştir.

Eksternal radyoterapi yerine güncellik kazanan diğer bir teknik de epimaküler brakiterapidir. Bu teknikte stronsiyum 90 veya itriyum 90 kaynaklarından elde edilen beta ışını kullanılır. Hedef doku ile ışın kaynağı arasındaki mesafe arttıkça beta ışınlarının etkisi azaldığından pars plana vitrektomi ile bir endoprob aracılığıyla bu ışınlar neovasküler koroid membranlarına uygulanır. Bu teknik ile ilgili devam eden çalışmalarda birincil hedef uzun etkili bir YBMD tedavisi sağlamak veya VEGF antikoru ile kombine edilerek gerekli enjeksiyon sayısını azaltmaktır.

Fotodinamik Terapi:

Fotodinamik terapi (FDT) ışığa duyarlı madde enjeksiyonu ve sonrasında belli bir dalga boyundaki lazerin fotokimyasal reaksiyon başlatması sonucunda belirlenen bir bölgeye uygulanabilen iki basamaklı bir tedavidir. Bu reaksiyon reaktif oksijen radikalleri üreterek kapiller endotel hasarı yaratır ve damar trombozuna yol açar. YBMD'deki subfoveal KNVM tedavisinde birçok fotosensitizan ilaç kullanılmıştır ancak en çok kabul gören ve kullanılan Verteporfin'dir.

YBMD'de fotodinamik terapi çalışması "treatment of AMD with photodynamic therapy" (TAP) 22 merkezden 609 olguda, FA'da klasik komponent içeren, subfoveal KNVM olan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Bu olgular randomize, çift kör, intravenöz verteporfin ve plasebo gruplarına dağıtılmıştır. Verteporfin grubuna dahil edilen hastaların orta derecede (≤ 3 sıra) görme kaybı oranı ikinci yılın sonunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ve görme keskinliğinin korunması 60. aya kadar devam etmiştir (101). Bu çalışmanın alt grup analizlerinde baskın klasik KNVM'si olan hastalarda tedavi başarısı daha yüksek bulunmuştur.

Diğer bir faz III çalışma olan "Verteporfin in Photodynamic Therapy" (VIP) çalışmasında, 28 merkezde toplam 459 olgu TAP çalışmasındaki tedavi ve takip protokolleri ile çift kör randomize edilmiştir. Birinci yılın sonunda verteporfin ile FDT almış grupta ikincil görme hedefleri ve anjiyografik sonuçlar daha iyi olmasına rağmen orta düzeyde görme keskinliği düşüşü benzer bulunmuştur. Ancak ikinci yılın sonunda, verteporfin ile tedavi edilmiş olan hastaların orta-ileri derecede görme keskinliği düşüşü oranları belirgin az bulunmuştur (102).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Verteporfin ile FDT'nin, YBMD'de baskın klasik KNVM'ler, patolojik miyopi ve oküler histoplazmozisli vakalarda gelişen KNVM'larda kullanımını onaylamıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Mart 2002 tarihinde YBMD'de koroidal neovasküler membran tedavisi için Verteporfin ve FDT'yi ruhsatlandırmıştır.

FDT, subfoveal lazer uygulamalarına avantaj sağlasa da, genel olarak monoterapi ile bu hastalarda görme kaybı devam etmekte ve görme kazancı az olmaktadır. İntravitreal VEGF antikorlarının tedavi seçeneği olmasından sonra FDT uygulamalarında ciddi düşüşler olmuştur. Birçok çalışmada FDT'nin antiVEGF'ler ile kombine edilmesi sonucunda daha erken ve daha iyi görsel iyileşmeler bildirilmiştir (103-105). Aynı bulgular kortikosteroidlerin FDT kombinasyonunda da elde edilmiştir (106) ve FDT'nin farmakoterapi ile kombine edilmesinin gerekli enjeksiyon ve FDT sayısını azalttığı da tespit edilmiştir (105).

Antianjiojenik tedaviler

Pegaptanib Sodyum:

Pegaptanib sodyum ribonükleik asitlerden oluşan bir aptamerdir. Bu molekülün sadece VEGF-A 165 izoformunu bağlayarak patolojik anjiogenezi ve vasküler kaçağı baskılayabildiği Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir (107,108). Pegaptanib göz içi nükleazlarla parçalandığından düzenli aralıklarla enjeksiyonların tekrarı gerekmektedir.

Pegaptanib'le ilgili en geniş faz 3 çalışma 117 merkezde, prospektif, randomize, kontrollü ve çift kör yapılmıştır. Görme keskinliği 5/10'un altında olan YBMD'ye ikincil, her tip anjiografik subfoveal KNV'ı bulunan 1186 kişinin dâhil edildiği VISION çalışmasında (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) doz aralığı araştırılmıştır. Olgular, 6 hafta ara ile 0,3 mg, 1mg, 3mg intravitreal Pegaptanib uygulananlar ve yalancı enjeksiyon (sham) grubu olarak 4 gruba ayrılmıştır. Ellidördüncü haftada 15 harf kaybı ölçüt alınarak sonuçlar yalancı enjeksiyon grubu ile kıyaslanmıştır. Tedavinin 0,3 mg ve 1 mg enjeksiyon yapılan olgularda daha anlamlı olmak üzere, her üç tedavi grubunda yalancı enjeksiyon grubuna göre, doz-cevap ilişkisinden bağımsız olarak, daha etkin olduğu saptanmıştır. Onbeş harften az görme keskinliği kaybı 0,3 mg enjeksiyon yapılan gruptaki olgularda %70 oranında olurken, yalancı enjeksiyon grubunda bu oranın %55 olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ciddi görme keskinliği kaybı (30 harften fazla kayıp) yalancı enjeksiyon grubunda %22 olurken, 0,3 mg pegaptanib ile tedavi edilen olgularda bu oranın anlamlı derecede (%10) az olduğu saptanmıştır. Yalancı enjeksiyon grubundaki olguların %23'ünde görme keskinliğinin korunduğu veya arttığı görülürken, 0,3 mg pegaptanib ile tedavi edilen olgularda bu oranın %33 olduğu bulunmuştur. Tedavinin 6. haftasından 54. haftasına kadarki tüm takip vizitlerinde 0,3 mg pegaptanib grubundaki görme keskinliğinin, yalancı enjeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (109).

2010 yılında Avrupa'da 13 merkezin klinikte pegaptanib kullanımı ile ilgili retrospektif verileri VISION çalışma sonuçları ile karşılaştırılmıştır (110). Takip süresi en az 24 hafta olan, pegaptanib enjeksiyonu öncesinde tedavisiz olan, tüm anjiografik KNV tiplerini içerebilen 6 haftada bir ihtiyaca göre intravitreal 0,3 mg pegaptanib enjeksiyonu yapılan 253 olgunun kayıtları değerlendirilmiş ve sonuçta iki çalışma protokolü tamamiyle aynı olmamakla birlikte Avrupa'daki klinik kullanım ile daha iyi görsel sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

Bevacizumab:

Bevacizumab 149 kDa molekül ağırlığında rekombinant insanlaştırılmış total uzunlukta bir monoklonal VEGF antikorudur. Bevacizumab ile ilgili Faz 1 çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamıştır. 2004 yılında FDA, Genentech® sponsorluğunda yürütülen faz 3 çalışma sonuçlarına göre metastatik kolon kanserinde standart kemoterapiye Bevacizumab'ın eklenmesini uygun bulmuştur.

Bevacizumab aynı zamanda yine bir pan-VEGF antikor olan Ranibizumab'ın öncü molekülüdür ve Ranibizumab'a benzer şekilde VEGF-A' nın tüm izoformlarını inhibe eder. Bevacizumab ve Ranibizumab'ın başlıca farkları: Bevacizumab'ın VEGF affinitesinin daha düşük olması, tam bir antikor olduğundan daha büyük bir molekül olması, 6 aminosit farkı ve yarılanma ömrünün de daha uzun olmasıdır (111,112).

Bevacizumab göz içi uygulama için geliştirilmiş bir ajan olmamasına karşın YBMD hastalarında sistemik kullanımı ile (113) neovasküler koroid membranlarında sızıntıda ve maküla kalınlığında yaptığı azalma sonucu Rosenfeld'in öncü çalışması ile intravitreal Bevacizumab kullanımı da hızla önem kazanmıştır (114). Rosenfeld'in bu çalışmasında nüks KNV'da daha önce Pegaptanib ve Triamsinolon ile kombine FDT uygulanmış YBMD'li bir olguya tek doz 1 mg intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, birinci haftada görme keskinliğinde artma ile birlikte subretinal sıvıda ve maküla kalınlığında azalma tespit edilmiştir (114).

Bevacizumab ile ilgili geniş serilerde yapılmış randomize, kontrollü, çok merkezli klinik çalışmalar olmamasına karşın olgu serileri ve kontrol grubu olmayan klinik araştırmalar Bevacizumab'ın eksüdatif YBMD tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir (115-117). Amerika Birleşik Devletleri'nde YBMD'li olgularda anti-VEGF uygulamalarının yarısından fazlasını Bevacizumab oluşturmaktadır. Bu olgularda tedavinin sıklığı ve süresini belirlemeye yönelik çalışmalarda da genellikle ulaşılan sonuç Ranibizumab'da olduğu gibi aylık 3 ardışık dozu takiben KNV aktivitesine göre enjeksiyonlara devam etmektir (118-120).

2010 yılında yayınlanan çok merkezli, prospektif, çift kör ABC çalışmasında (121) eksüdatif YBMD'de intravitreal Bevacizumab diğer standart tedaviler (Pegaptanib, FDT, sham) ile karşılaştırılmıştır ve Bevacizumab'ın anlamlı üstünlüğü bulunmuştur.

Bevacizumab'ın Ranibizumab ile karşılaştırıldığı birçok olgu serisinde iki ilacın benzer etkinlikte olduğu ve benzer yan etki profili gösterdiği bulunmuştur (122) . Bu araştırmaların standardize olmayışı ve düşük olgu sayıları FDA onayı olmayan Bevacizumab'ın kullanımından sakındırmıştır. Mayıs 2011 tarihinde yayınlanan CATT (*Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial*) çalışma grubunun çok merkezli, randomize çalışmasında 1208 eksüdatif YBMD olgusunda Bevacizumab ve Ranibizumab

karşılaştırılmıştır ve bir yıllık sonuçları yayınlanmıştır (123). Ayrıca iki ilacın “aylık tekrar” ve “lüzum halinde tekrar” şeklindeki tedavi protokolleri de karşılaştırılmıştır. Aylık Bevacizumab enjeksiyonu ile birinci yılın sonunda 8 harf görme keskinliği kazanımı olurken, aylık Ranibizumab ile 8,5 harf görme keskinliği kazanılmıştır. Lüzum halinde Bevacizumab ve Ranibizumab enjeksiyonunun birinci yıl sonucunda sırasıyla 5,9 ve 6,8 harf kazanımı elde edilmiştir. Aylık ve lüzum halinde reenjeksiyon uygulanan iki tedavi protokolü arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ve iki ilacın yan etki profili de benzer bulunmuştur.

Ranibizumab ile Bevacizumab’ın karşılaştırıldığı devam eden çalışmalar (Tablo 4) etkinlik ve yan etki açısından bu konuya ışık tutacaktır.

Tablo 4: Ranibizumab ve Bevacizumab’ın karşılaştırıldığı devam eden çalışmalar

Araştırma adı	Kısaltma	Yürütülen ülke
Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal neovascularization	IVAN	İngiltere
Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab	VIBERA	Almanya
Avastin Versus Lucentis in Age-Related Macular Degeneration	MANTA	Avusturya
Lucentis Compared to Avastin Study	LUCAS	Norveç
French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis	GEFAL	Fransa

Ülkemizde Bevacizumab’ın (Altuzan®) intravitreal kullanımına, Sağlık Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç protokolüyle Haziran 2007’den beri izin verilmektedir.

Ranibizumab:

Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak inhibe eden, insanlaştırılmış bir monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab; bir VEGF-A monoklonal antikor öncül molekülünden geliştirilmiştir. Bu prekürsörün gen yapısı ayrılarak vektör olarak kullanılan E.Coli içerisine yerleştirilmiştir. Böylece mürin antikorunun Fc kısmı çıkarılmış olur ve molekülün insanlara karşı immünolojik potansiyeli azaltılmıştır. Yine molekülün hazırlanması sırasında VEGF-A’ya affinitesinin artırılması için “affinite matürasyonu yöntemi” kullanılmıştır. Böylece molekülün VEGF-A’ya olan affinitesi 5-20 kat, etkinliği 30-100 kat artırılır. Ayrıca işlem sırasında Fc kısmı atıldığından molekül boyutu küçülür ve daha kolay retina penetre olurken, daha kolay elimine edilebilir (124).

Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarında ortak olan "reseptör bağlanma bölgesine" bağlanır ve böylelikle tüm biyolojik aktif izoformlarını inhibe eder. Bu sayede VEGF-A'nın VEGF reseptörlerine bağlanması engellenir ve anjiyogenik kaskad inhibe edilerek neovaskülarizasyon baskılanır. Ayrıca Ranibizumab'ın aktif plazmin parçalanma ürününe de bağlandığı bilinmektedir (125). Preklinik çalışmalarda Ranibizumab'ın endotel proliferasyonu ve damar geçirgenliğini baskıladığı ve hayvan deneylerindeki KNV modellerinde sızıntıyı azalttığı gösterilmiştir.

Ranibizumab'ın preklinik çalışmaları molekülün doz, etkinlik ve güvenlik verileri için Faz 1/2 klinik çalışmaların yolunu açmıştır. Ranibizumab'a ait Faz 1/2 çalışmalarını FVF1770g, FVF2425g ve FVF2128g çalışmaları oluşturmaktadır. Bu üç çalışma ile molekülün farmakodinamiği ve farmakokinetiği aydınlanmıştır. Ranibizumab'ın klinik geliştirme aşamasında biri liyofilize, diğeri sıvı formunda olmak üzere iki farklı formülasyon kullanılmıştır. Ergonomik sebeplerden dolayı sonuçta prezervansız, steril şişede sıvı formu üretilmiştir.

MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarından oluşan Ranibizumab Faz 3 çalışmaları çok merkezli, çift-kör, randomize ve kontrollü çalışmalarda tüm anjiyografik YBMD lezyon tipleri dahil edilmiş ve farklı Ranibizumab dozları kullanılmıştır.

MARINA çalışmasında 176 minimal klasik veya okült tip KNV'li olgularda aylık 0,3 mg, 0,5 mg 'lık dozlarda intravitreal Ranibizumab uygulanmış ve sham grubu ile karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0,3 mg, 0,5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %92, %90 ve %52,9 bildirilmiş olup Ranibizumab enjeksiyonu yapılan gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık Ranibizumab grubu ve kontrollerde sırasıyla %26, %33 ve %3,8 olarak saptanmıştır (126). MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç EİDGK, KNV büyüklüğü ve hasta yaşı olduğu saptanmıştır.

Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0,3 mg veya 0,5 mg'lık Ranibizumab'ın aylık enjeksiyonları, FDT monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda 3 sıradan daha az kayıp gruplarda sırasıyla %94, %96 ve %64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ve FDT gruplarında sırasıyla %35.7, %40.3 ve %5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden Ranibizumab uygulanan hastalar, FDT grubuna göre anlamlı üstün bulunmuştur (127).

Tedavi sıklığının değerlendirilmesinin amaçlandığı randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart

aylık enjeksiyonlar yapılmış, bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bire indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir (128).

Baskın klasik tip KNV'li olguların dahil edildiği FOCUS çalışmasında, FDT monoterapisi ile FDT-Ranibizumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve bir yıl sonunda monoterapiye oranla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (129). Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastaların verileri, ANCHOR çalışmasında Ranibizumab monoterapisi alanlarla kıyaslandığında ise belirgin bir fark olmadığı görülmüştür. MARINA ve ANCHOR çalışmalarında oküler ve sistemik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (126,127).

MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarının sonuçları Ranibizumab tedavisinin uygulama şeklini, yani ilaç dozu ve uygulama sıklığını yönlendirmiştir. Uygulama sıklığı ile ilgili değişik görüşler bulunurken ilacın dozu ile ilgili elde edilen sonuçlar çok daha nettir.

PrONTO çalışması ile “pro re nata (PRN)” yani lüzum halinde enjeksiyon rejimi araştırılmıştır. 40 olguluk seride ilk 3 aylık enjeksiyondan sonra görsel ve OKT sonuçlara göre tekrar enjeksiyonları uygulanmıştır. Olguların %82'sinde görme keskinliği düşüşü olmazken ortalama görme keskinliği kazanımı 3. ayda 9,3 harf olarak kaydedilmiştir. Görme keskinliğinde 3. aydan 12. aya kadar düşüş olmamıştır. Böylelikle MARINA ve ANCHOR çalışmalarının sonuçlarına benzer görsel kazanımlar olurken 13 enjeksiyon yerine sadece ortalama 5,9 enjeksiyon uygulanmıştır (130).

SUSTAIN çalışmasında PrONTO'daki tedavi rejimi ile 513 olgu kontrol grubu olmadan incelenmiştir. Sonuçlarında ortalama 5,9 enjeksiyon ile 12. ayın sonunda ortalama 3,6 harf görme keskinliği kazanımı elde edilmiştir. Bu çalışmada 3. ayın sonunda kazanılan ortalama 5,8 harf 12 aya kadar korunamamıştır (131).

Ranibizumab tedavisinin uygulama sıklığı konusunda günümüzde hala farklı yaklaşımlar mevcuttur ve ideal tedavi rejimi konusunda bir standart oluşmamıştır. Tedavinin sonlandırılmasına kadar aylık enjeksiyonu savunan görüşler olsa da lüzum halinde “Pro Re Nata (PRN)” enjeksiyon tekrarı daha ağırlıktadır. En sık yaklaşım hastanın özelliklerine ve tedavi yanıtına göre hastaya özel reenjeksiyonların planlanmasıdır.

VEGF Tuzağı (Aflibercept)

VEGF tuzağı (Aflibercept, Regeneron®) VEGF ailesinin tüm üyelerini (VEGF-A, -B, -C- D ve PlGF-1 ve 2) inhibe etmek için tasarlanmış yeni bir ilaçtır. VEGF tuzağı, VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin bağlama bölgeleri ile immunglobulin G'nin Fc parçasının; stabil, çözünen, yüksek affiniteli bir inhibitör oluşturmak üzere bir araya geldiği, rekombinant kimerik

bir VEGF reseptör füzyon proteinidir. VEGF tuzağı, klinik kullanımda olan tüm anti-VEGF ilaçlardan daha yüksek affinite ile VEGF'e bağlanır (132). VEGF tuzağının geniş bir bağlanma spektrumuna ve daha yüksek affiniteye sahip olmasının KNV tedavisinde daha yüksek etkinlik sağlayıp sağlayamayacağı henüz kesinleşmemiştir.

VEGF tuzağı henüz Faz 3 klinik çalışma aşamasındadır. CLEAR-AMD 1 çalışması, VEGF tuzağının güvenliğini ve biyoaktivitesini saptamaya yönelik randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü bir doz artışı çalışmasıdır (133). Çalışmaya dahil edilen YBMD'ye sekonder KNV gelişmiş 25 hastada, 12 disk alanından büyük lezyonlar, lezyon yarısından fazla aktif sızıntı bulunmaktadır ve ETDRS eşeli ile görme keskinliği 20/40'dan düşüktür. Hastalar tek doz intravenöz plasebo veya VEGF tuzağının üç dozundan birini (0,3 – 1,0 – 3,0 mg/kg) aldıktan sonra, 4 haftalık bir gözlem süresinin ardından ikişer hafta aralıklarla 3 doz daha alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 3,0 mg/kg dozu uygulanan 5 hastadan ikisinde doz kısıtlayıcı toksisite (hipertansiyon, proteinüri) görülmüştür. VEGF tuzağı ile tedavi edilen hastalarda floresein anjiografide sızıntının azaldığı, OCT'de ise retina kalınlaşmasının gerilediği gözlemlenmesine karşın, 71 günlük kısa çalışma süresinde izlenen hastalarda, koroidal neovasküler lezyon boyutunda herhangi bir azalma veya görme keskinliğinde artış saptanmamıştır. Tolere edilen en yüksek intravenöz doz 1,0 mg/kg olduğu sonucuna varılmıştır.

CLEAR-IT çalışmasında da VEGF tuzağının intravitreal kullanımında güvenlik ve biyoaktivite araştırılmıştır (134). Çalışmaya dahil edilme kriterleri CLEAR-AMD ile aynı iken bu çalışmada hastalar tek intravitreal enjeksiyon ile altı VEGF tuzağı dozundan (0,05 – 0,15 – 0,5 – 1,0 – 2,0 – 4,0 mg) birini alacak şekilde randomize edilmiştir. 12 haftalık takip süresinin sonunda hastalarda anti VEGF antikorlardaki gibi hafif oküler yan etkiler gözlenmemiştir. Tüm hastalar için santral maküla kalınlığındaki düşüş anlamlı bulunmuştur ve görme keskinliğinde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir.

İki önemli Faz III çalışma olan View-1 ve View-2 çalışmalarına göre Aflibercept'in görme keskinliğinin korunması veya iyileştirilmesinde Ranibizumab ile benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar aslında aynı iki çalışmanın Amerika ve Avrupa kollarını oluşturmaktadır. Aflibercept uygulanan olgular aylık 3 enjeksiyon sonrasında aylık 0,5 mg, aylık 2 mg ve 2 aylık 2 mg olmak üzere 3 değişik rejimde değerlendirilip Ranibizumab uygulanan olgular ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak Ranibizumab uygulanan olgularda 3 sıradan az görme keskinliği kaybı %94 oranında kaydedilirken Aflibercept uygulanan olgularda gruplara göre sırasıyla %96, %95 ve %95 bulunmuştur. Aylık 2mg VEGF tuzağı uygulanan olguların 52 haftalık takip süresi sonunda görme keskinliği ortalama 10,9 harf

artarken Ranibizumab uygulanan olgularda 8,1 harf artmıştır. Gruplar arasında yan etki profili açısından anlamlı fark saptanmamıştır (135).

Aflibercept (Eylea®) yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için Kasım 2011 tarihinde FDA onayı almıştır. Ülkemizde henüz bulunmayan Aflibercept'in eksüdatif YBMD'de umut vaat eden bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Küçük Engelleyici RNA'lar

Fire ve Mello (136) 1998 yılında hücre içine gen spesifik çift iplikli RNA enjekte edilmesiyle o genin ekspresyonunun güçlü bir şekilde baskılandığını keşfetmişlerdir. Araştırmacılar, hücrenin gen ekspresyonunu düzenlemede ve kendini viral enfeksiyonlara karşı korumada kullandığı temel bir mekanizmayı ortaya çıkarmışlardır: "RNA İnterferansı". Bu buluşları 2006 yılında Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel ödülü almalarını sağlamıştır.

Küçük Engelleyici RNA'lar (siRNA) hızla genetik araştırmalarda önemli bir araç haline gelmiştir. Birçok tedavi alanında kullanıma potansiyeline yönelik araştırmalar yapılmaktadır ve bu oftalmoloji için de söz konusudur. Reich ve Tolentini KNV tedavisinde siRNA teknolojisini ilk uygulayan kişilerdir. Bevaciranib (Cand 5) ile yaptıkları çalışmalar, faz 2 klinik çalışma seviyesine ulaşmıştır (137,138). Bevaciranib (Cand 5) intravitreal enjeksiyon için tasarlanmış bir siRNA VEGF inhibitörüdür. 15 hastadan oluşan Faz 1, açık etiketli, doz artışı çalışmasında 3mg'a varan dozlarda ciddi oküler veya sistemik yan etki gözlenmemiştir.

Yayınlanan randomize, çift kör, çok merkezi CARE çalışmasında beklenen olumlu sonuçlar çıkmamasına rağmen, Bevasiranib ile çalışmalar sürdürülmektedir (139).

Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri

VEGF reseptör tirozin kinaz aktivitesinin RNA olmayan inhibitörleri tanımlanmıştır ve bunların antianjiyogenik özellikleri, KNV yanı sıra malignitelerin tedavisinde kullanımı için araştırılmaktadır. Bu sınıf ilaçların mevcut KNV tedavisindeki ilaçlara üstünlüğü, oral olarak alınabilmesiyle intravitreal enjeksiyon gereksinimini ortadan kaldırabilmesidir.

Bu grup ilaçlar içinde umut vaad eden ve çalışmaların sürdüğü bir ilaç Vatalanib'dir (PTK787). Vatalanib'in hipoksik fare modellerinde retina neovaskülarizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (140,141). Vatalanib ile ilgili faz 1/2 klinik çalışmalar, solid ve hematolojik maligniteli hastalarda yürütülmektedir. YBMD olan hastalarda Vatalanib'in etkinliği ve güvenliğin araştırılmasının planlandığı ADVANCE çalışması henüz hazırlık aşamasındadır.

Pazopanib, TG 100801, TG 101095, AG 013958, ve AL 39324 prelinik araştırma sürecinde olan diğer tirozin kinaz inhibitörleridir.

Anekortav Asetat

Anekortav asetat, YBMD'da kullanılabilecek glukokortikoid etkisi olmayan oküler güvenlik profili oldukça iyi olan bir anjiostatik steroiddir. Anekortav asetat vasküler büyümeyi endotel hücre migrasyonu için gerekli olan proteazları inhibe ederek önlemektedir. Anekortav asetat çalışma grubunun bir yıllık sonuçlarında altı ay ara ile posterior jukstaskleral uygulanan 15mg anekortav asetat ile plaseboya göre görme keskinliğinin korunmasında istatistiksel olarak anlamlı başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (142). Baskın klasik lezyonlarda anekortav asetat ile FDT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki tedavinin başarısı benzer bulunmuştur (143).

Cerrahi Tedavi

YBMD'da yıllar içinde birçok vitreoretinal cerrah görme keskinliğinin korunması için değişik cerrahi teknikler geliştirmiştir. Anti-VEGF antikorları günümüzde YBMD tedavisinde altın standarttır ve sonuçları tüm cerrahi sonuçlardan üstündür. Gelecekte kök hücre transplantasyonundaki gelişmeler ile subretinal cerrahilerin tekrar gündeme gelebileceği düşünülmektedir (144).

Koroidal Neovasküler Membran eksizyonu

1988 yılında subfoveal KNV'nin altın standart tedavisi termal lazer fotokoagülasyondur. Böylelikle daha az yıkıcı bir tedavi yaklaşımı aranırken ilk defa Eugene de Juan ve Robert Machemer subretinal alanda cerrahiye gündeme getirmiştir. 1992 yılında Matthew Thomas'ın tanımladığı teknikte (145) standart bir pars plana vitrektomi sonrasında arka hyaloid dekole edilir. Ardından genellikle fovea temporalinde küçük (~200µm) bir retinotomi açıldıktan sonra küt 30G'lik iğne ile subretinal alana dengeli izotonik solüsyon enjekte edilir ve arka kutupta sıkı bir retina dekolmanı yaratılır. Sonrasında açılı bir pick ve forseps yardımıyla KNVM RPE'den soyulur. Sıvı-Hava değişimi sonrasında retinotomi kenarına endolazer uygulanır ve gaz tamponad verilir.

1990'lı yılların başında birçok kontrollü çalışma sonucunda cerrahi eksizyonun termal lazere veya spontan takibe üstünlüğü bulunmamıştır ve önemini kaybetmiştir. Submaküler cerrahiye sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle ilk yılda olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nörosensöryel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasarıdır (146-150).

Maküler Translokasyon

RPE'nin geriye dönüşümsüz hasarında foveal fonksiyonların başka bir sağlıklı RPE yatağına taşıma fikri ile Robert Machemer ve Ulrich Steinhorst (151) 1993 yılında 3 maküler

translokasyon cerrahisi olgusu sunmuşlardır. Bu teknikte pars plana vitrektomi ve lensektomi uygulandıktan sonra subretinal sıvı infüzyonuyla total retina dekolmanı oluşturulur. 360 derece periferden retinotomi oluşturulduktan sonra subretinal membran ve hemorajiler temizlenir. Retinaya 30-80 derece arasında rotasyon uygulandıktan sonra perfluorokarbon ile tekrar yatırılır, endolazer ve tamponat ile cerrahi sonlandırılır. Subretinal pıhtı olması durumunda doku plazminojen aktivatörü (t-PA) kullanılabilir.

Retina dekolmanı, diplopi, maküla deliği, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, hipotoni ve sekonder keratopati gibi ciddi komplikasyon oranının yüksek olması ve prospektif randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle uygulanım alanı sınırlı kalmıştır (152,153). Komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, De Juan (154) tarafından sklerokoroidal katlantı oluşturularak yapılan sınırlı maküla translokasyon cerrahisi tanımlanmış ancak maküla bölgesinin kayma miktarının tam olarak bilinmemesi ve retinanın yeterli rotasyonun sağlanamaması nedeniyle yaygın kullanım bulmamıştır.

RPE ve Koroid Transplantasyonu

1991 yılında Peyman ve arkadaşları son dönem subfoveal skarlı iki YBMD olgusuna otolog ve homolog RPE'i subfoveal aralığa nakil etmişlerdir (155). Bu teknikte de geniş bir retinal flep oluşturulur, subfoveal skar dokusu çıkarıldıktan sonra otolog veya homolog RPE-Bruch membran kompleksi nakil edilir. Bu iki olgunun 14 aylık takibi sonucunda bir olguda görme keskinliği parmak sayma düzeyinden ancak 20/400 düzeyine yükseltilebilinmiştir. Onuncu ayın sonunda diğer olguda RPE grefti bir subretinal zar ile kılflanmıştır ve görme keskinliği artışı olmamıştır.

Algvere ve ark. (156), Thumann ve ark. (157), Binder ve ark. (158) daha geniş olgu serilerinde de RPE ve iris pigment epitel nakli uygulamışlardır. Tüm serilerde nüks KNV olmamasına rağmen yüksek komplikasyon oranı, sonuç görme keskinliğinin düşük veya geçici yüksek olması bu tekniklerin anlamlılığını azaltmıştır.

Retina pigment epiteli ile birlikte koroid greftinin de fovea altına nakil edilmesi denenmiş olan daha güncel bir tekniktir. Bu teknikte standart 3 port vitrektomi ile subfoveal skar dokusu eksize edildikten sonra periferden vertikal makaslarla koroid grefti alınır ve bir retinotomi ile, alınan greft subfoveal olarak yerleştirilir. Aylward (159) ve arkadaşları 6 aydan kısa şikayeti olan 12 eksüdatif YBMD olgusunda üst kadran ekvatoryal bölgeden aldıkları RPE-Bruch membranı-koroid kompleksini fovea altına nakil etmişlerdir. Ortalama 1 yıllık takip sonucunda 11 olguda greftin fonksiyonel olarak korunduğunu ancak görme keskinliğinin sadece 3 olguda arttığını bildirmişlerdir. İzlem sırasında 5 olguda retina dekolmanı ve 4 olguda greft çevresinde hemoraji izlemişlerdir. Ayrıca elektron mikroskopi sonucunda greft

zerinde fokal RPE kayıpları saptanmıştır. Treumer (160) ve arkadaşları da 10 eksüdatif YBMD veya coğrafik atrofi olgusunda bu cerrahi tekniğin erken dönem sonuçlarını yayınlamışlardır. İki olguda retina dekolmanı ve koroid neovaskülarizasyonu olmak üzere postoperatif komplikasyonlar izlenirken 8 olguda görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Bu teknik özellikle RPE rüptürü gibi anti-VEGF etkinliğinin zayıf olduğu olgularda umut vaad ederken yüksek komplikasyon oranları nedeniyle geçerliliği ancak uzun dönem sonuçları ile tartışılmalıdır.

BÖLÜM 4: GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2010 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında başvurup eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı konan hastalar çalışmamızda değerlendirilmeye alındı. Bu olgular arasından sadece bir gözünde koroid neovaskülarizasyonu olan (çalışma grubu), diğer gözü normal ya da evre 1 nonneovasküler YBMD (63 µm'den küçük birkaç druzen) olan ve öncesinde YBMD için tedavi almamış olgular (kontrol grubu) seçildi. Çalışma grubundaki gözlerde KNV anjiyografik olarak sınıflandırıldı ve olgular seçilirken ektrafoveal KNV'li olgular dışındaki tüm anjiyografik tipteki KNV'li olgular çalışmaya dahil edildi. Glokom, dejeneratif miyopi, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, retinal/maküler distrofiler, aktif veya geçirilmiş üveit, koryoretinal skarlar, katarakt varlığı, korneal skar ve opasiteler gibi görme keskinliğini etkileyen ek oküler patolojilerin olması dışlama kriteri olarak belirlendi. 6 aydan önce komplike olmayan katarakt cerrahisi dışında oküler cerrahi öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 50 yaş üzeri YBMD olguları dahil edilirken yaş üst sınırı belirlenmedi. Özgeçmişinde tromboembolik olay geçiren veya risk grubunda olup antikoagülan/antiagregan kullanan olgular çalışma grubuna alınmadı.

Araştırmaya katılan tüm gönüllülere çalışma öncesinde ayrıntılı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam belgesi imzalatıldı.

Bütün olgularda başlangıçta refraksiyon muayenesi ile Snellen eşelinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçüldü. Ultrasonik pakimetre (IOPac®, Heidelberg Engineering, Heidelberg Almanya) ile santral kornea kalınlığı ölçüldü. Işık refleksleri değerlendirildi ve rölatif afferent pupilla defekti bakıldı. %1 siklopentolat hidroklorid, %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorid ile pupil dilatasyonu sağladıktan sonra fundoskopik muayene yapıldı. Visucam retinal kamera (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Almanya) ile fundus renkli fotoğraflar çekildi. Heidelberg Spectralis HRA/OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg Almanya) lazer tarayıcı oftalmoskop/optik koherens tomografi ile fundus floresein anjiyografi standart anjiyografi protokolünde, 30 derecelik mercek ile yapıldı. Sonrasında aynı cihaz ile foveaya odaklanarak yıldız şeklinde 6 kesit ile optik koherens tomografi görüntüleri alındı. Cihazın hedef ışığının yönünü değiştirdikten sonra optik disk üzerine odaklanıldı ve merkezi optik disk santrali olacak şekilde 3,4 mm çaplı sirküler OKT görüntüsü kaydedildi. Tüm çekilen görüntüler yüksek çözünürlük modunda ve ART (automatic real time) fonksiyonunda en az 25 çerçeveye denk gelecek çözünürlükte elde edildi. İlk çekilen maküla ve peripapiller OKT görüntüleri referans görüntü olarak belirlendi.

Takip vizitlerinde çekilen OKT görüntüleri “göz izleme” fonksiyonu sayesinde aynı noktadan ve aynı çözünürlükte kaydedildi ve referans değerler ile karşılaştırılarak progresyon/regresyon analizi yapıldı. Retina sinir lifi tabakasının ayrılamadığı düşük çözünürlükteki OKT görüntüleri değerlendirilmeye alınmadı. Bütün muayene ve görüntüleme işlemleri kontrol grubu oluşturmak maksadıyla iki göz için uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen olguların KNV’li gözlerine bir hafta içerisinde ameliyathane koşullarında lokal anestezi altında intravitreal 0,5mg/0,05ml Ranibizumab (Lucentis®) enjeksiyonu uygulandı. İşlem öncesinde hastalar tekrar bilgilendirildi. İmzalı onam belgesi alındıktan sonra %1 siklopentolat hidroklorid, %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorid damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. KNV’li gözün alt temporal bulber konjonktivasına 5 dakika süreyle topikal anestezik olarak kullanılan proparakain hidroklorid (Alcaine® %0.5, Alcon) emdirilmiş pamuk yerleştirildi. İşlem öncesinde perioküler bölge %10 povidon iyot solüsyonu ile temizlendikten sonra, göze proparakain hidroklorid ve %5 povidon iyot solüsyonu damlatıldı. Ranibizumab kendi enjektöründe flakondan çekildi ve enjektör içerisindeki hava boşaltıldı. Göz kapakları açılarak steril yapışkanlı oftalmik örtü yerleştirilmesinin ardından blefarosta takıldı. Alt temporal kadrandan fakik olgularda limbusun 4 mm, psödo fakik ve afakik olgularda ise 3.5 mm gerisinden intravitreal olarak enjekte edildi. İşlem sonrasında bir hafta boyunca fusidik asit pomad ve ofloksasin damla topikal olarak kullanıldı.

Takip vizitleri ilk üç ay boyunca 4 haftada bir olacak şekilde planlandı ve kontrollerde tüm oftalmolojik muayene basamakları tekrarlandı. Hastalar beklenmeyen yan etki açısından sorgulandı. İlk iki aylık vizitlerde yeni dışlama kriteri mevcut değilse ve yan etki oluşmadıysa intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tekrarlandı. Üçüncü ayın sonunda hastalar muayene sonucunda tekrar enjeksiyon için değerlendirildi. Makülada sıvı birikimi ile birlikte bir sıralık görme düşüşü, santral retina kalınlığında en az 100 µm artış, yeni gelişen klasik koroid neovaskülarizasyonu, yeni maküler hemoraji veya son enjeksiyondan itibaren en az bir ay sıvı persistansı durumunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tekrarlandı. İfade edilen “tedavi et ve uzat” klinik rejimine göre tekrar enjeksiyon uygulanmışsa hastalar 4 hafta sonra tekrar değerlendirildi. Üçüncü dozdan sonra tekrar enjeksiyonu planlanmadıysa 6 hafta sonra kontrol viziti planlandı. Eğer mevcut stabil durum kontrolde devam ederse takip aralığı 2 hafta uzatıldı ve en çok 10 hafta arayla takip vizitleri tekrarlandı. Tüm kontrollerde OKT ile santral maküla kalınlığı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerlendirildi.

Takip vizitlerinde tedavi uygulanmayan gözlerde KNV gelişmesi, göz içi basıncı yüksekliği veya optik sinir başında anlamlı çukurlaşma artışı, beklenmeyen yan etki veya hastanın tedaviyi reddetmesi durumunda hasta çalışmadan çıkarıldı.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 53/2011/08-09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçları değerlendirilmesinde uygulanan istatistiksel analizlerde, olguların verileri için tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma, ortanca, yüzde değerleri kullanıldı. Sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi. Takip süresindeki görme keskinliği, göz içi basıncı, maküla kalınlığı, retina sinir lifi kalınlığı diagramlarla çizildi. Çalışmada tedavi uygulanan gözlerdeki sonuç verileri diğer gözün verileri ile karşılaştırıldı. Bu amaçla çalışmamızda nonparametrik testler olan Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Takipteki verilerin analizi için bağımlı değişkenler arasında Friedmann varyans analizi uygulandı. Anlamlılık durumunda ikili değişkenler arasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15 (SPSS, Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı.

BÖLÜM 5: BULGULAR

Yaş ortalaması $66,3 \pm 8,8$ yıl (50-80) olan 11 kadın ve 11 erkeğin 44 gözü çalışmaya dahil edildi. Eşlik eden sistemik hastalıklar bakımından 3 olguda Tip 2 diabetes (%9,09), 8 (%36,3) olguda sistemik arteriyel hipertansiyon, bir olguda (%4,5) benign prostat hipertrofisi mevcuttu. Oniki (%54,5) hastanın sağ gözü tedavi edilirken 10 hastanın (%45,5) sol gözü tedavi grubuna alındı. Hastaların demografik verileri Tablo 5’de verilmektedir.

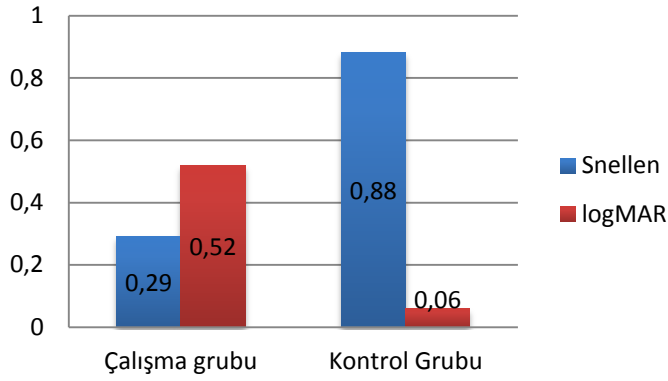
Tablo 5: Demografik Özellikler

Demografik özellikler (n=11 hasta)	Çalışma Grubu (n=22 Göz)	Kontrol Grubu (n=22 göz)
Yaş	66,3 $\pm$ 8,8 yıl (50-80)	66,3 $\pm$ 8,8 yıl (50-80)
Cinsiyet		
Kadın	11 (%50)	11 (%50)
Erkek	11 (%50)	11 (%50)
Taraf		
Sağ	12 göz (%54,5)	10 göz (%45,5)
Sol	10 göz (%45,5)	12 göz (%54,5)

En az 12 aylık takip süresini tamamlayabilen 22 hastanın dışında 7 olguda kontrol gözlerinde KNV gelişmesi ve tedavi ihtiyacı doğmasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Bir olguda intravitreal enjeksiyon sonrası retina dekolmanı gelişti. Diğer enjeksiyonlarda herhangi bir oküler komplikasyon izlenmedi. Bir olguda son enjeksiyondan 5 ay sonra adenoviral konjonktivit gelişti. Görme keskinliği enfeksiyon öncesinde tam iken enfeksiyonun birinci ayında tekrar tam düzeyine çıkması, enfeksiyonun planlanan ziyaret tarihiyle çakışmamasından dolayı bu olgu çalışmadan çıkarılmadı. Sistemik yan etki olarak hiçbir olguda hipertansiyon, serebrovasküler olay veya miyokard enfarktüsü izlenmedi. İki hasta takiplerde tedaviyi reddettiği için kendi isteğiyle çalışmadan çıktı.

Başlangıç muayene bulguları Tablo 6’de özetlenmektedir. Çalışma grubunda Snellen eşeline göre ortalama görme keskinliği 0,29 ($\pm 0,23$) bulunurken kontrol grubunda ortalama 0,88 ($\pm 0,12$) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi iki grubun görme keskinlikleri Snellen ve logMAR’a göre Şekil 1’de gösterilmektedir.

Şekil 1: Tedavi öncesi görme keskinliği

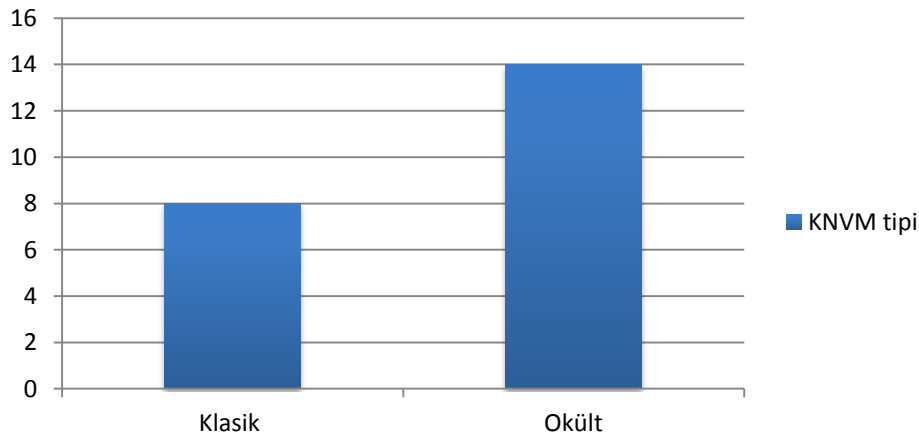


Her iki grupta tedavi öncesinde biyomikroskopik ön segment muayenesinde anlamlı ek patoloji saptanmadı. İki grupta da 8'er göz (%36,4) katarakt cerrahisi geçirmişti. İki grup arasında katarakt cerrahisi oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi öncesi göz içi basıncı çalışma grubunda ortalama $15 \pm 1,57$ mm Hg, kontrol grubunda $14,8 \pm 1,58$ mm Hg idi. İki grup arasında başlangıç göz içi basıncı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,774$). Ortalama santral kornea kalınlığı (SKK) tedavi öncesinde çalışma grubunda $567,1 \pm 21,4$ μ m, kontrol grubunda ise $568 \pm 27,9$ μ m olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,888$).

Çalışma grubundaki KNV'li gözlerin anjiyografik sınıflamasında 8 gözde klasik tip neovasküler membran tespit edilirken 14 gözde okült tip membran izlendi (KNV dağılımı Şekil 2'de gösterilmektedir).

Şekil 2: Çalışma grubundaki gözlerde KNVM tip dağılımı

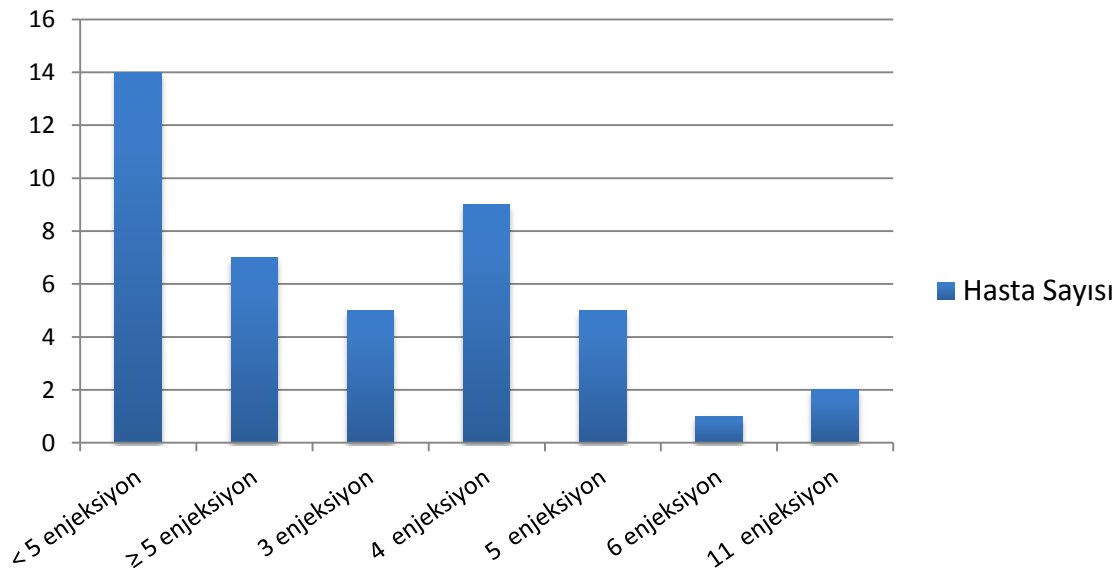


Tablo 6: Başlangıç muayene bulguları

	Çalışma Grubu (n=22 Göz)	Kontrol Grubu (n=22 göz)	p değeri
Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK)			
Snellen	0,29	0,88	
LogMAR	0,52	0,06	
Kristalin lens durumu			
Fakik	14 göz (%63,6)	14 göz (%63,6)	
Psö dofakik	8 göz (%36,4)	8 göz (%36,4)	
Göz içi basıncı	15 ±1,57 mm Hg	14,8 ±1,58 mm Hg	0,774
Santral kornea kalınlığı	567,1µm	568µm	0,888
Santral maküla kalınlığı	412,6 µm	218 µm	<0,001
Retina sinir lifi tabakası kalınlığı	101,4 µm	99,1 µm	0,814

Hastaların bir gözüne yapılan ortalama enjeksiyon sayısı $4,7 \pm 2,16$ olarak hesaplandı ve toplamda 103 intravitreal enjeksiyon yapıldı. 14 hastaya 3 ile 5 arasında intravitreal enjeksiyon yapılırken 8 olguya 5 ve üzeri (5-11) enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyon sayısının dağılımı Şekil 3'de gösterilmektedir.

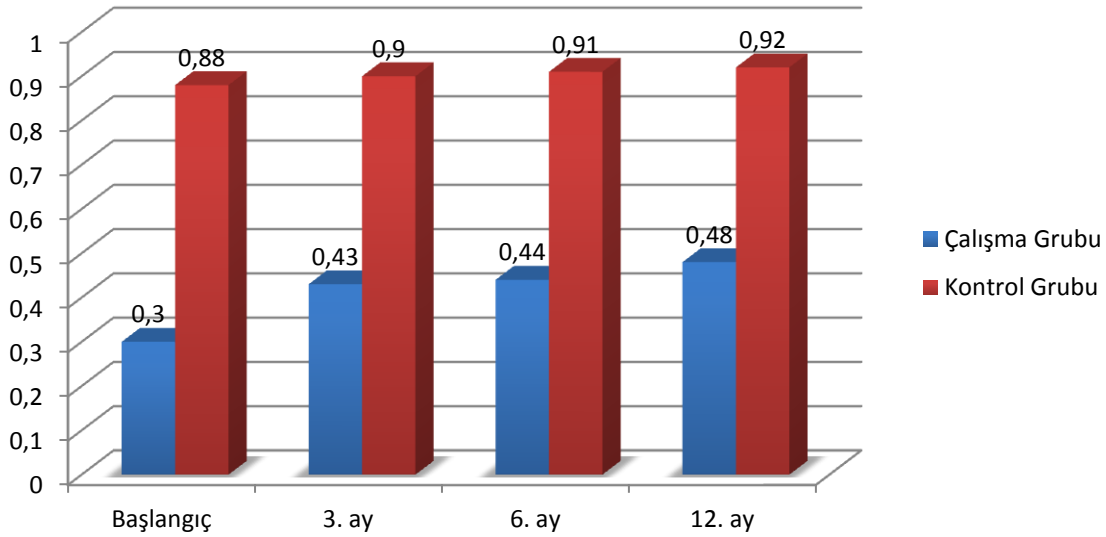
Şekil 3: Enjeksiyon Sayısı Dağılımı



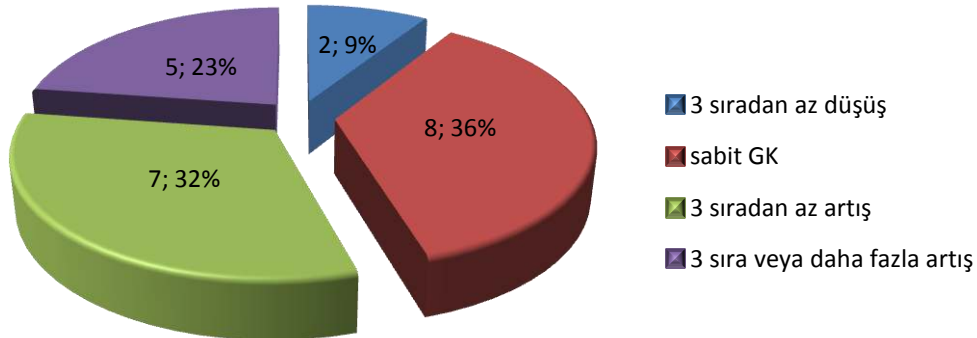
Bir yıllık izlemin sonunda ortalama görme keskinliği çalışma grubunda başlangıca oranla arttı. Ortalama görme keskinlikleri 3., 6. ve 12. ay için sırasıyla 0,43, 0,44 ve 0,48 olarak ölçüldü. Çalışma grubunda 3. aydaki görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Üçüncü aydan sonraki takiplerde görme keskinliği artışında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,182$). Kontrol grubunun takiplerinde görme keskinliği değişiklikleri istatistiksel olarak fark göstermedi ($p=0,192$).

Olguların 20'sinde (%91) görme keskinliği korunur veya yükselirken ikisinde (%9) görme keskinliği azaldı. Yedi olguda (%31,8) görme keskinliği 3 sıradan az olmak üzere artarken, 5 olguda (%22,7) görme keskinliği 3 sıra veya daha fazla arttı. Yıllık takip süresindeki görme keskinliği seyri Şekil 4 ve 5'te gösterilmektedir.

Şekil 4: Ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin seyri

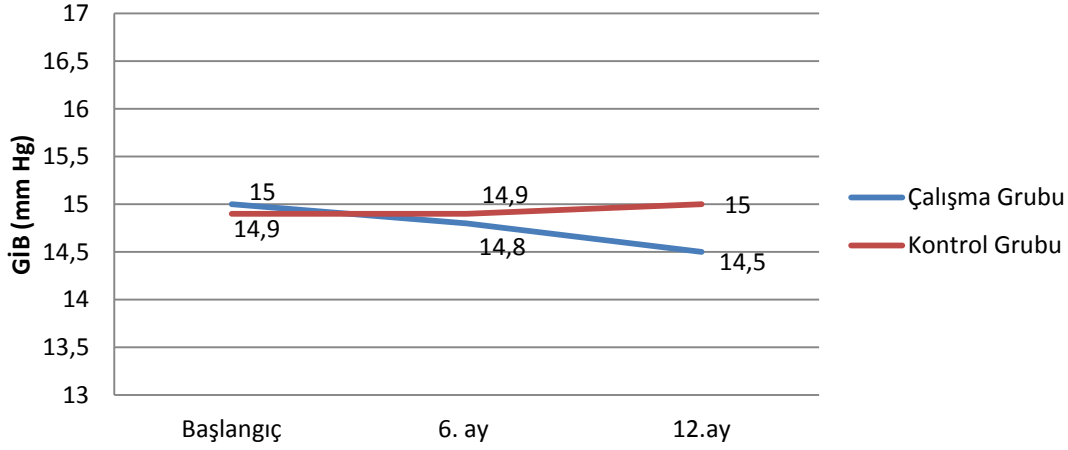


Şekil 5: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği seyri (olgu sayısı; %)

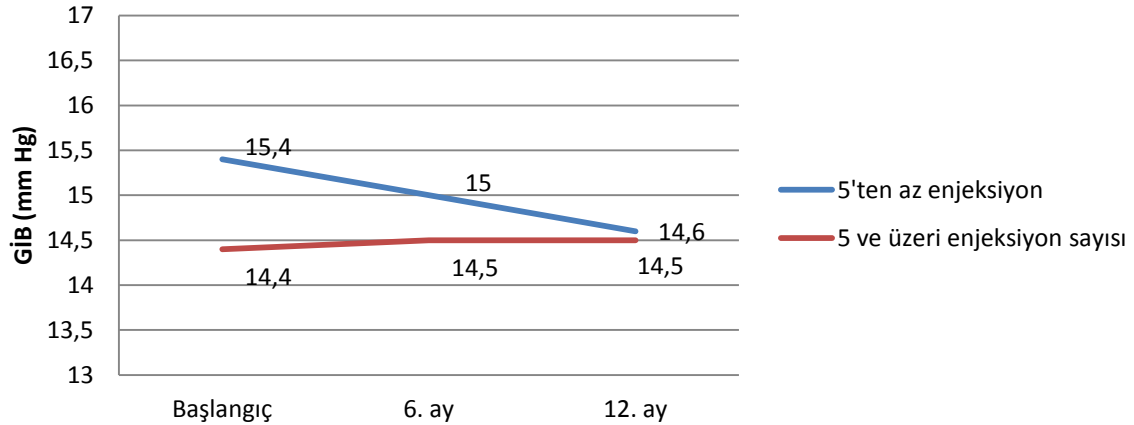


Çalışma grubu için bir yıllık izlemde ortalama göz içi basıncının seyri sırasıyla başlangıçta 15 mm Hg, 6. ayda 14,8 mm Hg ve 12.ayda 14,5 mm Hg olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,743$). Kontrol grubu için ise başlangıçta 14,9 mm Hg, 6. ayda 14,9 mm Hg ve 12. ayda 15 mm Hg ölçüldü. Kontrol grubunda da GİB değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,516$). Beşten az enjeksiyon yapılan olgularda ortalama GİB başlangıç, 6. ve 12. aylar için sırasıyla 15,4 mm Hg, 15 mm Hg ve 14,6 mm Hg bulunurken 5'ten fazla enjeksiyon yapılan olgularda GİB sırasıyla 14,4 mm Hg, 14,5 mm Hg ve 14,5 mm Hg ölçüldü. Enjeksiyon sayısına göre iki alt grupta da takip süresince GİB değişikliğinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Friedmann varyans analizi, $p=0,472$, $p=0,891$). Göz içi basıncının yıllık seyri Şekil 6 ve 7'de gösterildi.

Şekil 6: Çalışma ve kontrol grubunda yıllık GİB seyri



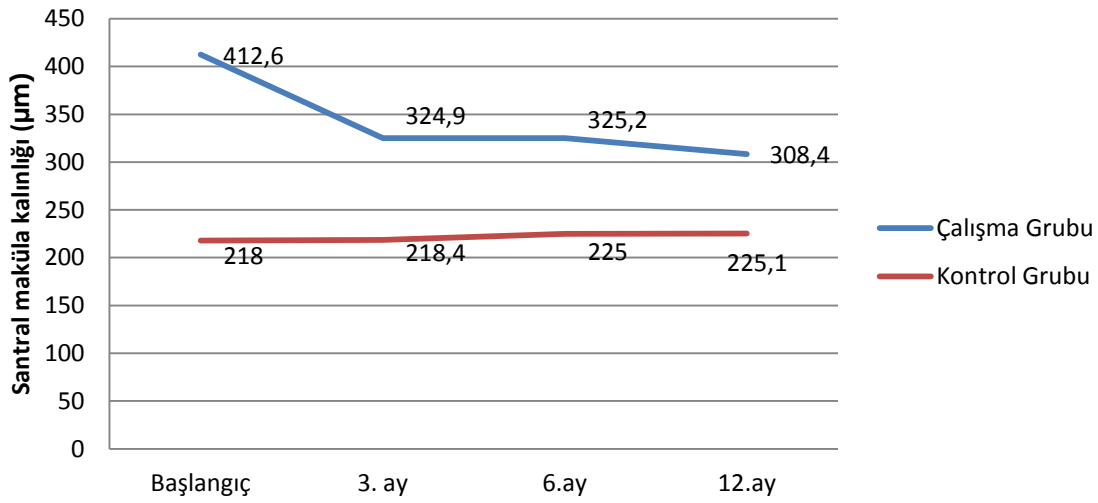
Şekil 7: Enjeksiyon sayısına göre yıllık GİB seyri



Çalışma grubunda ortalama santral maküla kalınlığı başlangıçta 412,6 μm kalınlığındayken, 3. ayda 324,9 μm , 6. ayda 325,2 μm ve 12.ayda 308,4 μm şeklinde incelleme

gösterdi. Kontrol grubunun ortalama santral maküla kalınlığı başlangıçta 218 μm , 3. ayda 218,4 μm , 6. ayda 225 μm ve 12. ayda 225,1 μm olarak hesaplandı. İki grubun santral maküla kalınlığı karşılaştırıldığında çalışma grubunda daha yüksek değerler ölçüldü. İki grup karşılaştırıldığında p değerleri başlangıçta <0,001, 3.ayda <0,001, 6. ayda 0,010 ve 12. ayda <0,001 bulundu. Santral maküla kalınlığının takip sürecindeki değişimi Şekil 8'de gösterilmektedir.

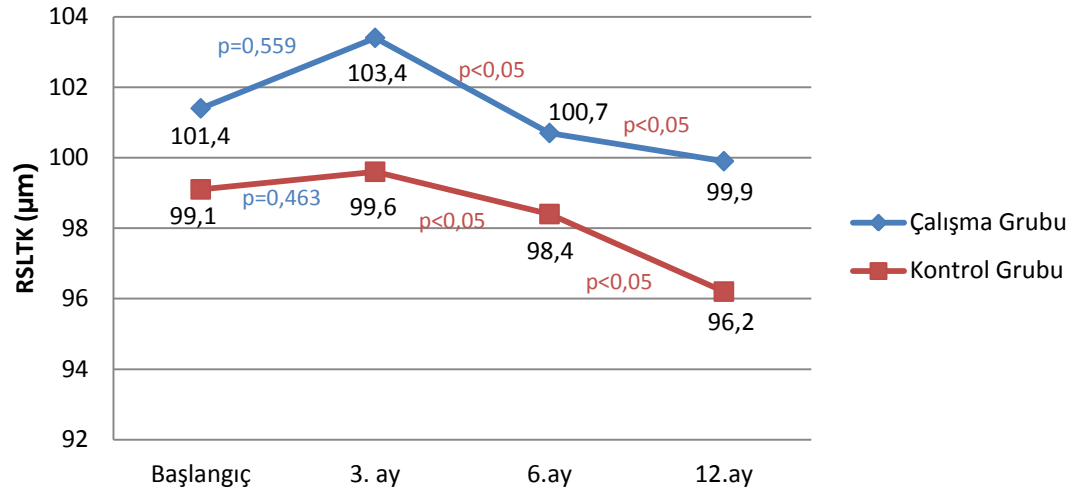
Şekil 8: Santral maküla kalınlığı değişimi



Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK) kadran ayırmaksızın genel olarak çalışma grubu için başlangıçta 101,4 μm , 3. ayda 103,4 μm , 6. ayda 100,7 μm ve 12 ayda 99,9 μm olarak ölçüldü. Kontrol grubu için yine aynı sıra ile RSLTK 99,1 μm , 99,6 μm , 99,4 μm ve 96,2 μm olarak saptandı. Takip süresi boyunca iki grup arasında kadran ayırmaksızın peripapiller RSLTK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,466-0,814$).

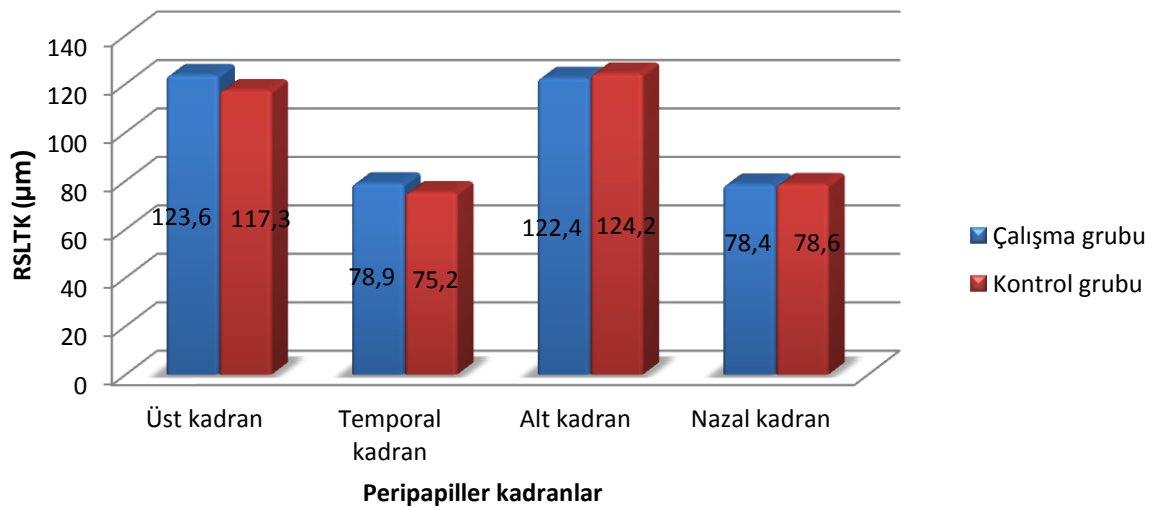
Peripapiller RSLTK'nın takip süresindeki değişimi incelendiğinde iki grupta da anlamlı incelmeye tespit edildi (çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,022$). Çalışma grubunda 3. ile 6. ay arasında anlamlı RSLTK incelmeye tespit edildi ($p<0,05$). Başlangıç ile 3. ay arasında enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama RSLTK'da 2 μm 'lik artış izlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,559$). Kontrol grubunda ise 3. ile 12. ay arasında anlamlı incelmeye saptandı (Wilcoxon işaretli sıra testi; $p<0,05$). Genel RSLTK'nın 12 aylık seyri iki grup için Şekil 9'da gösterilmektedir.

**Şekil 9: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı değişimi
(tüm kadranda ortalaması)**



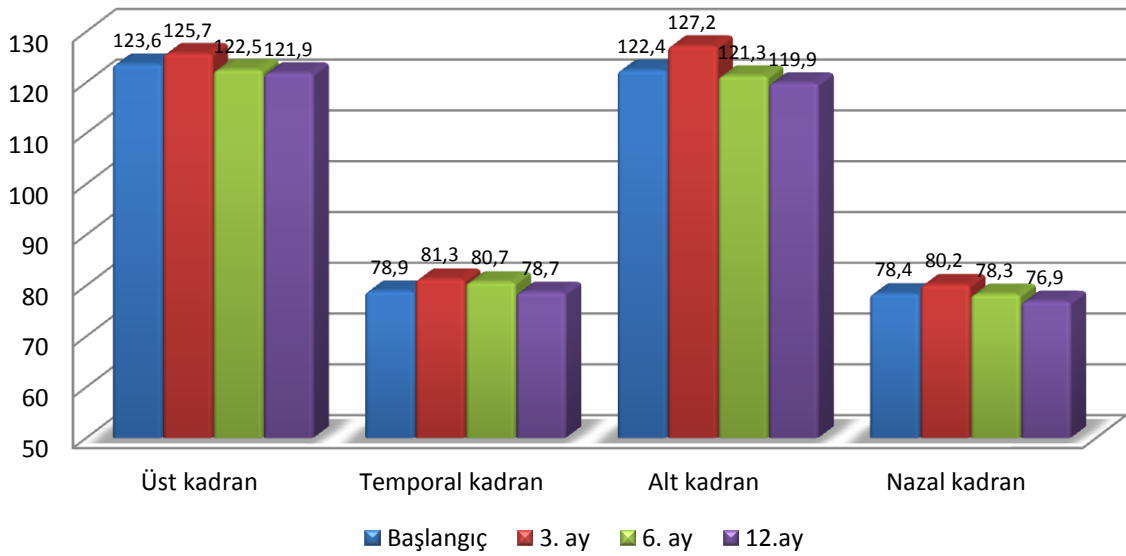
Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı kadrana göre de değişkenlik gösterdi. Çalışma grubunda ortalama başlangıç RSLTK üst kadranda 123,6 µm, temporal kadranda 78,9 µm, alt kadranda 122,4 µm ve nazal kadranda 78,4 µm bulundu. Kontrol grubunda ise üst kadranda 117,3 µm, temporal kadranda 75,2 µm, alt kadranda 124,2 ve nazal kadranda 78,6 µm ölçüldü. İki grup arasında kadrana göre başlangıç RSLTK açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,250-0,944$). İki grubun kadrana göre başlangıç RSLTK değerleri Şekil 10 ve Tablo 8’de gösterilmektedir.

Şekil 10: Çalışma ve kontrol grubunun kadrana göre başlangıç peripapiller RSLTK

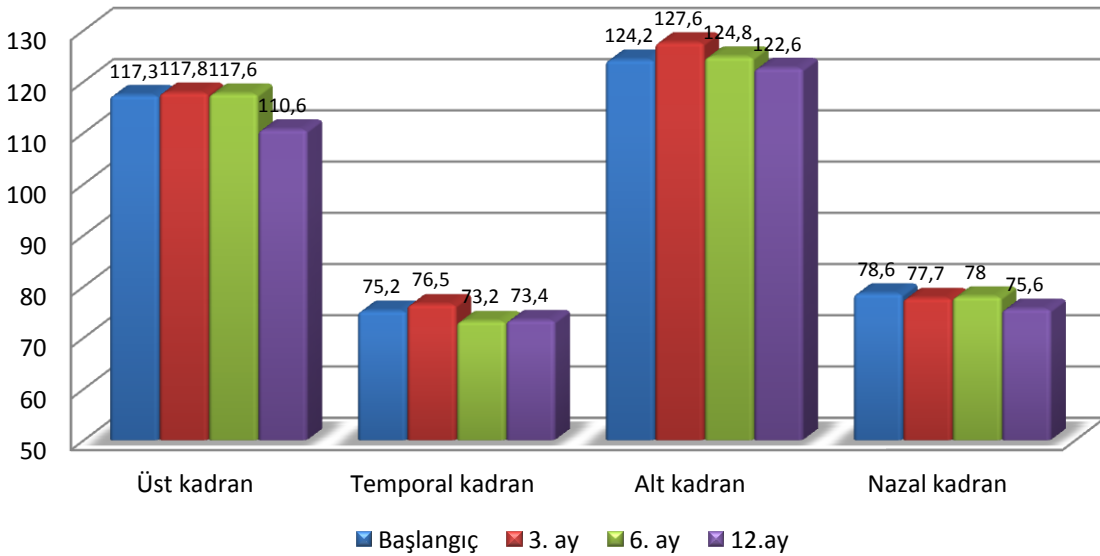


RSLTK'nın kadrana göre yıllık seyrinde 3. ayda ılımlı bir artış saptanırken, 6. ve 12. ayda ılımlı incelmeler tespit edildi. Bu tespit iki grupta da ve tüm kadrana için söz konusudur. RSLTK'nın en ince ölçümleri 12. ayın sonunda elde edildi ancak kalınlık değişimleri 0,2 - 6,7 μm arasında küçük farklar şeklinde kaydedildi. Kadrana göre takip süresi boyunca anlamlı incelmeler sadece alt kadranda 3. ile 6. ay arasında kaydedildi (Tablo 7). Çalışma ve kontrol grubunda kadrana göre RSLTK değişimleri Şekil 11 ve Şekil 12'de gösterilmektedir.

Şekil 11: Kadrana göre yıllık RSLTK değişimi (Çalışma grubu)



Şekil 12: Kadrana göre yıllık RSLTK değişimi (Kontrol grubu)



Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubunun genel ve kadranslara göre 12 aylık RSLTK değişimi

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Genel			
Başlangıç	101,4 ±14,2 µm	99,1 ±8,8 µm	0,814
3. ay	103,4 ±18,7 µm	99,6 ±7,7 µm	0,787
6. ay	100,7 ±17,2 µm	98,4 ±7,6 µm	0,796
12. ay	99,9 ±14,5 µm	96,2 ±9,5 µm	0,466
p değeri	0,009*	0,022*	
Üst kadrans			
Başlangıç	123,6 ±19,7 µm	117,3 ±16,1 µm	0,250
3. ay	125,9 ±25,6 µm	117,8 ±18,9 µm	0,354
6. ay	122,5 ±19,6 µm	117,6 ±16,8 µm	0,573
12. ay	121,9 ±20,0 µm	110,6 ±23,0 µm	0,142
p değeri	0,106	0,255	
Temporal kadrans			
Başlangıç	78,9 ±22,9 µm	75,2 ±14,7 µm	0,925
3. ay	81,3 ±35,3 µm	76,5 ±13,6 µm	0,769
6. ay	80,7 ±29,9 µm	73,2 ±11,0 µm	0,655
12. ay	78,7 ±21,8 µm	73,4 ±13,9 µm	0,581
p değeri	0,622	0,107	
Alt kadrans			
Başlangıç	122,4 ±16,7 µm	124,2 ±18,4 µm	0,698
3. ay	127,2 ±20,2 µm	127,6 ±18,5 µm	0,897
6. ay	121,3 ±17,4 µm	124,8 ±17,2 µm	0,605
12. ay	119,9 ±15,4 µm	122,6 ±18,9 µm	0,466
p değeri	0,032*	0,069	
Nazal kadrans			
Başlangıç	78,4 ±13,7 µm	78,6 ±15,3 µm	0,944
3. ay	80,2 ±14,6 µm	77,7 ±14,3 µm	0,502
6. ay	78,3 ±16,2 µm	78,0 ±13,8 µm	0,879
12. ay	76,9 ±14,6 µm	75,6 ±13,4 µm	0,751
p değeri	0,415	0,349	

(*: p<0,05, istatistiksel anlamlılık)

Çalışma grubunda RSLTK, enjeksiyon sayısına göre değerlendirildiğinde 5'ten az enjeksiyon ile 5 ve üzeri enjeksiyon yapılan olgular arasında ortalama RSLTK açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Takip süresi boyunca 5'ten az enjeksiyon yapılan alt grupta tek anlamlı RSLTK incelmesi üst kadranda 3. ile 12. ay arasında (p<0,05) saptandı. Beş ve üzeri sayıda enjeksiyon yapılan 8 olguda kadrans ayırmaksızın 3. ile 6. ay arasındaki

RSLTK farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Enjeksiyon sayısına göre RSLTK değişimi Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8: Enjeksiyon sıklığına göre RSLTK değişimi

	< 5 enjeksiyon (n=14)	≥ 5 enjeksiyon (n=8)	p değeri (enjeksiyon sayısına göre)
Genel			
Başlangıç	101,4 ±14,2 µm	99,1 ±8,8 µm	0,864
3. ay	103,4 ±18,7 µm	99,6 ±7,7 µm	0,757
6. ay	100,7 ±17,2 µm	98,4 ±7,6 µm	0,973
12. ay	99,9 ±14,5 µm	96,2 ±9,5 µm	0,919
p değeri (zamana göre)	0,096	0,029*	
Üst kadran			
Başlangıç	123,6 ±19,7 µm	117,3 ±16,1 µm	0,206
3. ay	125,9 ±25,6 µm	117,8 ±18,9 µm	0,374
6. ay	122,5 ±19,6 µm	117,6 ±16,8 µm	0,412
12. ay	121,9 ±20,0 µm	110,6 ±23,0 µm	0,245
p değeri (zamana göre)	0,047*	0,691	
Temporal kadran			
Başlangıç	78,9 ±22,9 µm	75,2 ±14,7 µm	0,707
3. ay	81,3 ±35,3 µm	76,5 ±13,6 µm	0,182
6. ay	80,7 ±29,9 µm	73,2 ±11,0 µm	0,060
12. ay	78,7 ±21,8 µm	73,4 ±13,9 µm	0,070
p değeri (zamana göre)	0,686	0,196	
Alt kadran			
Başlangıç	122,4 ±16,7 µm	124,2 ±18,4 µm	0,945
3. ay	127,2 ±20,2 µm	127,6 ±18,5 µm	0,494
6. ay	121,3 ±17,4 µm	124,8 ±17,2 µm	0,946
12. ay	119,9 ±15,4 µm	122,6 ±18,9 µm	0,607
p değeri (zamana göre)	0,300	0,114	
Nazal kadran			
Başlangıç	78,4 ±13,7 µm	78,6 ±15,3 µm	0,562
3. ay	80,2 ±14,6 µm	77,7 ±14,3 µm	0,516
6. ay	78,3 ±16,2 µm	78,0 ±13,8 µm	0,707
12. ay	76,9 ±14,6 µm	75,6 ±13,4 µm	0,707
p değeri (zamana göre)	0,621	0,751	

BÖLÜM 6: TARTIŞMA VE SONUÇ

YBMD dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü nüfusun en sık körlük sebebidir. İnsidansın yaşla birlikte artması ve toplumlarda artan hayat beklentisi ile giderek sosyoekonomik önemi artmaktadır. Neovasküler YBMD geç dönem YBMD olgularının üçte ikisini ve legal körlük seviyesindeki olguların %90'ını oluşturmaktadır. Tedavide lazer fotokoagülasyon, TTT ve cerrahi gibi yöntemler kullanılmış olsa da tatmin edici sonuçlar elde edilmemiştir. Günümüzde VEGF antikorları neovasküler YBMD tedavisinde birinci seçenektir.

MARINA ve ANCHOR çalışmalarının sonucuyla birlikte YBMD tedavisinde belirgin değişiklikler olmuştur. Önceden görme keskinliğinin korunması başarı sayılırken ilk defa görme keskinliğinde artış sağlanabilmiştir. MARINA çalışmasında 0,3 mg ve 0,5 mg Ranibizumab grupları sham enjeksiyon grubuyla karşılaştırılırken, ANCHOR çalışmasında Ranibizumab FDT ile kıyaslanmıştır. MARINA ve ANCHOR çalışmalarında aylık Ranibizumab enjeksiyonları ile birinci yılın sonunda olguların yaklaşık %95'inde görme keskinliğinde 3 sıradan az düşüş, stabil görme keskinliği veya görme keskinliği artışı izlenmiştir. Ayrıca olguların yaklaşık üçte birinde 3 sıra veya daha fazla görme keskinliği kazanımı olmuştur. MARINA çalışmasında 12. ayın sonunda 0,3 ve 0,5 mg Ranibizumab gruplarında ortalama görme keskinliği kazanımı sırasıyla 6,5 harf ve 7,2 harf olarak kaydedilirken kontrol grubunda ortalama 10,4 harflik görme keskinliği düşüşü olmuştur. ANCHOR çalışmasında ise iki Ranibizumab grubunda görme keskinliği 8,5 ve 11,3 harf artarken, FDT grubunda ortalama 9,5 harflik düşüş olmuştur (126,127).

Aylık enjeksiyonlara alternatif tedavi protokolü olan PIER çalışmasında ise ilk 3 ay aylık enjeksiyondan sonra, 3 ayda bir enjeksiyon tekrarı uygulanmış ve birinci yılın sonunda ortalama görme keskinliği kontrol grubuna göre 16 harf yüksek bulunmuştur (128).

SAILOR çalışmasında ise 3 defa aylık enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve OKT bulgularına göre gerektiği zaman "pro re nata (PRN)" reenjeksiyonlar uygulanmıştır. Bu çalışmadaki görsel sonuçlar da PIER çalışması ile benzerlik göstermiştir (161).

PrONTO çalışmasında 40 hastada aylık vizitlerin uygulandığı bir PRN rejimi araştırılmıştır. İlk 3 aylık yükleme enjeksiyonlarından sonra aylık vizitlerde görsel muayene bulguları ve OKT sonuçları ile lüzüm halinde enjeksiyonlar tekrarlanmıştır. Olguların %82'sinde görme keskinliği kaybı olmamıştır. Üçüncü ayın sonunda ortalama 9,3 harf görme keskinliği artışı saptanmıştır. Bu görme keskinliği 12. aya dek korunmuştur. Aslında görsel

sonuçlar MARINA ve ANCHOR alışmaları ile benzerdir ancak 13 enjeksiyon yerine ortalama 5,9 enjeksiyon uygulanmıştır. Bu çalışmanın diğerk çalışmalara göre dezavantajları olgu sayısının azlığı, açık etiketli, tek merkezli oluşu ve kontrol grubunun olmaması olarak sayılabilir (130).

PrONTO çalışmasının sonuçları üzerine yeni bir çok merkezli çalışma olan SUSTAIN alışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada 513 olguya özel bir PRN rejimi ile intravitreal Ranibizumab uygulanmıştır. Üç ardışık aylık enjeksiyondan sonra 5 ve üzeri harf görme keskinliğı kaybı, SMK'da >100µm artış durumunda enjeksiyon tekrarı uygulanmış. Ortalama 5,6 enjeksiyon ile 12. ayın sonunda ortalama 3,6 harf görme keskinliğı kazanımı kaydedilmiştir. nc ayın sonunda kazanılan 5,8 harflik artış korunamamıştır (131).

Günümüzde hasta veya hastalığaa özel tedavi stratejileri arasında PRN rejimi dışında “tedavi et ve uzat” protokolü de mevcuttur. Hastalık aktivitesine göre gerektiğinde enjeksiyon tekrarının uygulandığı bu protokolda PRN rejiminden farklı olarak makülada eksüdasyon olmadığı sürece takip aralıkları uzatılır. “Tedavi et ve uzat” kavramı ilk defa Freund ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (162,163) ve günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır. Genellikle 3 aylık yükleme dozundan sonra subretinal veya intraretinal sıvı varlığı veya yeni maküler hemoraji varlığında tekrar enjeksiyon uygulanır. Sıvı veya hemorajinin olmadığı durumlarda en fazla 12 hafta olmak üzere hastanın takip aralığı 2 hafta genişletilir. Güncel bir retrospektif çalışmada “gerektiğinde enjeksiyon” rejimi ile “tedavi et ve uzat” rejiminin sonuçları karşılaştırılmıştır (164). Çalışmada 52 göze aylık takip ile hastalık aktivitesine göre gerektiğinde enjeksiyon uygulanırken, 38 göze tedavi et ve uzat rejimi uygulanmıştır. Birinci yıl sonuçlarında PRN rejiminde 2,3 (±17.4) harf görme kazanımı olurken tedavi et ve uzat rejiminde görme keskinliğı 10,8 (±8.8) harf artmıştır. 2009 yılında Amerikan retina uzmanları cemiyetinin (ASRS) anketlerinde %44 oranında “tedavi et ve uzat” protokolünün kullanıldığı gösterilmiştir (165).

Bizim alışmamızda birinci yılın sonunda hiçbir olguda görme keskinliğinde 3 ve daha fazla sıra düşüş olmamıştır. %9 oranında 3 sıradan az olmak üzere görme keskinliğı düşüşü olmuştur ve %36 oranında görme keskinliğı sabit kalırken, %55 oranında görme keskinliğinde artış sağlanmıştır.  sıradan az görme keskinliğı artışı ise %32 oranında üç sıra veya daha fazla görme keskinliğı artışı %23 oranında tespit edilmiştir. 12 aylık takipte görme keskinliğı Snellen'e göre ortalama 0,30'dan 0,48'e yükselmiştir. En belirgin görme keskinliğı kazanımı ilk 3 ayda olmuştur. Tedavi öncesinde 0,30 olan görme keskinliğı 3. ayda ortalama 0,43 düzeyine çıkmıştır. Bu sonuçlar MARINA, PIER, ANCHOR, PrONTO, SUSTAIN alışmaları

ve ulusal çalışmalar ile benzerlik göstermiştir (166-168). Ancak 3. aydaki görme keskinliği 12. ayda korunmakla birlikte bir miktar daha da artmıştır ve 0,48 düzeyinde izlenmiştir.

İlaç etkisinin geçici olması, sık uygulama ihtiyacı doğurmaktadır. Ancak her uygulama ile mevcut olan oküler komplikasyon riskleri enjeksiyon sayısı ile de artmaktadır.

Day ve arkadaşları 6143 gözde yapılan 40903 anti-VEGF enjeksiyonu kayıtlarını 6154 kontrol olgusuyla karşılaştırmışlardır (169). İki yıllık takip sonucunda %0,09 oranında endoftalmi, %0,11 üveit, %0,23 vitreus hemorajisi bildirmişlerdir ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptamışlardır. Aslında VEGF anitkorların Faz III klinik çalışmalarda yan etkileri genişçe irdelenmiştir. Pegaptanib için VISION çalışmasında ve Ranibizumab için FOCUS, MARINA ve ANCHOR çalışmalarında 2 yıllık takip sonuçları ile yan etki profiline ışık tutulmuştur. Bevacizumab için de mevcut olgu serilerinde Ranibizumab ile yan etki profilinin benzer olduğu birçok yayında bildirilmiştir. Nitekim Ranibizumab ve Bevacizumab'ın karşılaştırıldığı ilk çok merkezli, randomize CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial) çalışmasında akut koroner sendrom, inme ve ölüm oranları benzer bulunmuştur. Ancak yataklı tedavi gerektiren ciddi sistemik yan etki oranı Bevacizumab ile %24,1 ve Ranibizumab enjeksiyonu ile %19 olarak kaydedilmiştir (123).

Bizim çalışmamızda 22 hastaya yapılan 103 enjeksiyon sonucunda tespit edilen tek oküler komplikasyon bir olguda eski lazerlenmiş bir lattice alanından gelişmiş olan regmatojen retina dekolmanıdır. Günümüzde intravitreal enjeksiyonun standardize bir yöntemle uygulanması oküler komplikasyon oranını düşürse de her bir intravitreal enjeksiyonun vitreus dinamiklerini değiştirdiği akıldan tutulmalıdır.

VEGF'in fizyolojik fonksiyonları söz konusu olduğunda sistemik uygulanan VEGF nötralizasyonunun yan etkileri olabileceği düşünülebilir. Nitekim Bevacizumab ile maligniteler için uygulanan kemoterapi rejimlerinde hipertansiyon, tromboembolik olaylar, kanama diatezleri ve proteinüri bildirilmiştir (170,171). Anti-VEGF'lerin intravitreal uygulanması sonrasında sistemik komplikasyon oranları belirgin olarak azalmış olmakla birlikte kan-retina bariyerine rağmen bir miktar ilacın sistemik dolaşıma katıldığı kabul edilmelidir. Özellikle kan-retina bariyerinin bozulduğu YBMD olgularında sistemik emilimin artacağı düşünülebilir. Pegaptanib için VISION çalışmasının 3 yıllık sonuçlarına göre kan basıncı değişikliği, kanama, tromboembolik olay ve ölüm oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. En sık tespit edilen sistemik problemler solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olarak kaydedilmiştir ancak yine de kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (109). Ranibizumab için MARINA, ANCHOR ve FOCUS çalışmalarında

sistemik yan etkiler çok sık görülmesine de kontrol grubuna göre artmış sistemik hemoraji riski dikkat çekmiştir (126,127,129). SAILOR çalışmasında ise Ranibizumab uygulanan 2400 YBMD olgusunda inme riskinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (172).

Intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının akut komplikasyonları dışında kronik komplikasyonları hakkında Faz IV çalışmalar yaygın değildir. Anti-VEGF uygulamalarında kısa dönemde göz içi basınç artışları gösterilmiştir (173-175). Ancak bu göz içi basınç artışının çoğu olguda en fazla birkaç saat sürdüğü ve asıl ilaçla ilgili olmayıp intravitreal volüm enjeksiyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Göz içi basınç artışı nadiren haftalarca sürebilmektedir (176-178). Bu nadir durumun sebebinin trabeküler ağda VEGF antikoru veya inflamatuvar hücre birikiminin olabileceği düşünülmüştür. Teorik olarak tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile bu mevcut olası risklerden dolayı glokomatöz hasarın artabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda bir yıllık takip sonucunda çalışma ve kontrol grubunda anlamlı bir göz içi basınç artışı veya düşüşü tespit edilmemiştir. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan gözler enjeksiyon sayısına göre alt gruplara ayrıldığında GİB açısından doza bağımlı bir fark saptanmamıştır. Glokomun retina sinir lifi kaybı etkisinin anti-VEGF etkileri ile karışmaması için glokom olguları çalışmadan dışlanmıştır. Ancak glokomatöz gözlerin bu GİB değişimlerinden daha fazla etkilenebileceği mümkündür. Daha fazla olgu sayısı ile ve ayrı glokomlu olguların olduğu bir grubun dahil edilmesiyle bu sorulara ışık tutulabilir.

VEGF gelişim çağında ve erişkin dönemde damar gelişiminde birçok role sahiptir. Bundan dolayı yara iyileşmesinde, tümör anjiogenezinde ve retinopatilerde önem teşkil etmektedir. Preklinik hayvan çalışmalarında VEGF veya tirozin kinaz reseptör kaybının ciddi embriyonik defektlere yol açtığı bilinmektedir (179,180).

Birçok güncel çalışmada VEGF'in nörogenezde, nöron migrasyonunda ve nöron dissosiyasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nöron koruyucu olduğu ve glial gelişimde rol oynadığı da ispatlanmıştır (71,72,74). Örneğin nöron kültürlerinde damarlanmadan bağımsız olarak VEGF'in nöron gelişiminde ve sağkalımında olumlu etkileri gösterilmiştir (71). Amyotrofik lateral skleroz, spinal kord yaralanmaları, Parkinson hastalığı tedavisinde VEGF kullanımı ile ilgili preklinik çalışmalar devam etmektedir (77-79). VEGF'in nöron koruyucu etkisi anjiogenez üzerinden indirekt olabileceği gibi direkt olarak anjiogenezden bağımsız olarak da gerçekleşir (71). Sonuçta VEGF'in nöron sağlığı ve nöron tamiri için umut vaat eden bir araştırma konusu olduğu açıktır.

Intravitreal VEGF nötralizasyonu YBMD, diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu, prematüre retinopatisi gibi birçok oküler damar hastalığında başarıyla kullanılmaktadır. Bu

klinik durumlarda patogenezin iyi anlaşılması ve zamanında, doğru sıklık ve doğru dozaja dikkat edilmesi gerekmektedir. VEGF'in anjiogenik etkileri dışında bahsedilen nöroenez, nöron koruyuculuğu ve nöron rejenerasyonu ile ilgili etkileri düşünüldüğünde anti-VEGF'lerin bu etkileri bloke ederek uzun dönemde nöron kaybına neden olabileceği hipotezi ortaya atılabilir. Ayrıca tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile geçici veya kalıcı göz içi basıncı yükseklikleri ile ganglion hücrelerinde ve retina sinir lifinde hasar olasıdır.

Ray ve arkadaşları (181) bu hipotezle tek gözünde YBMD mevcut olan 7 hastanın 7 gözüne aylık 3 ardışık intravitreal Ranibizumab veya Bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi öncesinde ve 3. ayın sonunda her iki gözde RSLTK'ları ölçülmüştür. Enjeksiyon yapılan gözlerde tedavi öncesi RSLTK ortalama 92,55 µm ve üçüncü ayın sonunda 92,38 µm olarak ölçülmüştür. Tedavisiz izlenen diğer gözlerde tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 92,82 µm ve 92,48 µm olarak kaydedilmiştir. Her iki grupta 3 aylık takip boyunca anlamlı RSLTK değişimi olmazken gruplar arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu pilot çalışma ile anlamlı bir değişim izlenmemesine rağmen takip süresinin kısa, olgu sayısının ve enjeksiyon sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Seth ve arkadaşları (182) retrospektif olgu serilerinde ikiden fazla intravitreal enjeksiyon uygulanan olgularda renkli fundus fotoğraflarından çukurluk/disk oranını (C/D) incelemişlerdir. Toplam 21 hastanın 23 gözünün ortalama 9 aylık takip süresinde 21 göze sadece Pegaptanib, 2 göze Pegaptanib ve Ranibizumab uygulanmış ve sonuçlar enjeksiyon uygulanmayan olgularla karşılaştırılmıştır. Ortalama göz başına 6,17 intravitreal enjeksiyon uygulanan gözlerin birinde takip süresi boyunca normotansif glokom tanısıyla topikal antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Diğer tüm olgularda anlamlı göz içi basıncı değişikliği saptanmazken takip süresi sonunda tedavi edilen ve edilmeyen gözlerde ortalama C/D oranı değişikliği sırasıyla -0,012 ve -0,006 bulunmuştur. İki grup arasında takip süresi boyunca istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olgular enjeksiyon sayılarına göre altgruplarda (beşten az ve beş ve daha çok olmak üzere) incelendiğinde yine anlamlı bir C/D oranı değişimi saptanmamıştır.

2010 yılında Horsley ve arkadaşları (183) retrospektif olgu serilerinde en az 10 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıp asgari 12 aylık takibi olan olguları değerlendirmişlerdir. Toplam 37 hastanın 41 gözü 3 grupta değerlendirilmiştir. Birinci gruba enjeksiyon sayısı ve takip süresine uygun olan ve her üç VEGF antikorunun uygulandığı olgular alınmıştır. İkinci grupta izlem süresi boyunca sadece ranibizumab uygulanan olgular ve üçüncü grupta sadece ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonlarının yapıldığı olgular

seçilmiştir. Tüm olguların OKT ile ilk ve son RSLTK ölçümü arası takip süresi olarak belirlenmiştir. Tüm gruplara ortalama 27 aylık takip süresinde ortalama 16 enjeksiyon uygulanmıştır. Gruplarda ortalama RSLTK değişimi sırasıyla +1,42 µm, +5,88 µm ve -1,04 µm olarak hesaplanmıştır. Üç grupta da takip süresi boyunca ölçülen RSLTK farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pegaptanib sodyumun diğer VEGF antikorlarından en önemli farkı VEGF A 165 izoformuna selektif olmasıdır. Ranibizumab ve Bevacizumab ise pan-VEGF blokörleridir. VEGF B ve VEGF C'nin de VEGF A gibi damar geçirgenliğinde ve nörojenizde etkileri söz konusudur (125). Pegaptanib ile YBMD'da selektif VEGF inhibisyonunun etkileri bilinmektedir ancak nöroproteksiyon/nörojeniz blokajı incelendiğinde selektif ve nonselektif VEGF antikorlarının ayrı gruplarda değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda da 22 hastanın birer gözüne üçten fazla intravitreal Ranibizumab uygulanırken RSLTK ve GİB ölçümleri enjeksiyon uygulanmayan gözlerle karşılaştırılmıştır. Tüm olguların 12 aylık takibinde görme keskinliği, GİB, SMK ve RSLTK değerlendirilmiştir. Ortalama 4,7 (±2,16) intravitreal enjeksiyon uygulanan gözlerde 12 aylık süre içerisinde hem enjeksiyon grubunda hem de kontrol grubunda GİB açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Enjeksiyon sayılarına göre bakıldığında da anlamlı GİB değişikliği tespit edilmemiştir.

Enjeksiyon yapılan gözlerle kontrol grubu peripapiller RSLTK açısından karşılaştırıldığında 12 aylık takip süresi boyunca iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,787-0,466$). İki grup arasında retina sinir lifi kalınlık farkı enjeksiyon grubunda daha yüksek olmak üzere; başlangıçta, 3., 6. ve 12. ayda sırasıyla +2,3 µm, +3,8 µm, +2,3 µm ve +3,7 µm bulunmuştur. Peripapiller RSLTK'nın takip süresindeki değişimi incelendiğinde iki grupta da anlamlı incelmeye tespit edilmiştir (Çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,022$). Çalışma grubunda 3. ile 6. ay arasında, kontrol grubunda ise 3. ile 12. ay arasında anlamlı incelmeye saptanmıştır (Wilcoxon işaretli sıra testi; $p<0,05$) (Şekil 9, Tablo 7).

Çalışma ve kontrol grubunun aynı hastalardan oluşması nedeni ile Ranibizumab'ın sistemik dolaşımıyla kontrol grubunu etkilemesi olasılığı ekarte edilememektedir. Rouvas ve arkadaşları (184) bilateral YBMD'li olguların bir gözüne intravitreal Ranibizumab uygulamışlar ve tedavisiz gözlerde de anlamlı klinik iyileşme bulmuşlardır. Acharya ve arkadaşları (185) da üveite sekonder bilateral kistoid maküla ödemi olan üç olgunun ikisinde tek taraflı intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu ile bilateral iyileşme izlemişlerdir. Diğer yandan Gamulescu ve Helmig (186) ise tedavisiz gözlerin kontralateral intravitreal enjeksiyondan etkilenmediğini

savunmuştur. MARINA ve ANCHOR çalışmalarının sonuçlarında da tedavi edilmemiş gözlerde KNV gelişme olasılığı kontrol grubuna göre farklı bulunmamış (187).

Bevacizumab ile yapılan araştırmalarda serumda ve karşı gözlerde anlamlı konsantrasyonda Bevacizumab tespit edilmiştir (188,189). Ranibizumab'ın farmakokinetik çalışmalarında ise değişik sonuçlar söz konusudur. Bakri ve arkadaşları (190) 20 tavşan gözünde intavitreal 0,5 mg Ranibizumab uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda serumda ve diğer gözde Ranibizumab tespit edilmemiştir. Gaudreault ve arkadaşlarının (191,192) çalışmalarında ise serumda vitreus konsantrasyonunun 1/10000 düzeyinde Ranibizumab tespit edilmiştir. Byeon ve Kang'a göre (193) bu çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar değişik ELISA gereçlerinden kaynaklanabilir.

İki grupta da anlamlı RSLTK'nın incelenmesi kontralateral Ranibizumab etkisinin dışında fizyolojik incelemeyi de düşündürmektedir. Jonas ve arkadaşları (194) normal gözlerde kırmızıdan yoksun retina fotoğraflaması ile yaşla birlikte RSLT'nın incelendiğini tespit etmişlerdir. Girkin ve arkadaşları (195) 350 sağlıklı olgunun RSLTK'nı spektral domain OKT ile kalitatif olarak değerlendirmişlerdir ve ortalama 5 yılda 1 µm incelme tespit etmişlerdir. Aynı miktarda incelme Bendschneider (196) ve Kim (197) tarafından da tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda birinci yılın sonunda enjeksiyon yapılan gözlerde ortalama 1,5 µm, kontrol gözlerinde ise 2,9 µm incelme kaydedilmiştir.

Enjeksiyon yapılan gözlerin ve kontrol gözlerin ayrı hastalarda çalışılması ile sistemik indirekt etki veya fizyolojik incelme ile ilgili sorular aydınlanabilir.

Çalışmamızın önceki çalışmalardan bir farkı ayrıca kadranlara göre de RSLTK karşılaştırılmış olmasıdır. İki grup arasında kadranlara göre başlangıçta ve takip süresi boyunca anlamlı RSLTK farkı saptanmamıştır. Enjeksiyon yapılan gözlerde 12 aylık takip süresi boyunca kadranlara göre RSLTK incelendiğinde sadece alt kadranda 3. ile 12. ay arasında anlamlı bir incelme kaydedilmiştir ($p=0,032$). Diğer tüm kadranlar için takip vizitleri arasında anlamlı incelme saptanmamıştır ($p=0,106-0,622$).

Önceki çalışmalara göre bu çalışmanın üstünlüğü SD-OKT ile maküla ve RSLT morfolojisinin incelenmiş olmasıdır. Querques ve arkadaşları (198) Ranibizumab uygulanmış YBMD hastalarında bir TD-OKT (Stratus OCT3, Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) cihazını iki ayrı SD-OKT cihazı (Cirrus ve Spectralis) ile karşılaştırmışlardır. Üç cihaz arasında anlamlı bir korrelasyon saptanırken en yakın ölçümleri iki SD-OKT cihazı arasında kaydetmişlerdir. Çalışmanın diğer bir sonucu SD-OKT cihazlarının daha az segmentasyon hataları yaptığıdır. Neticede üç sistem arasında benzer SMK değişimleri saptanmış ancak

SD-OKT sistemleri ile daha kesin ölçümler yapılmış ve daha az otomatik segmentasyon hataları kaydedilmiştir.

OKT görüntüleme sistemleri ile retina daha yüksek çözünürlükte ve daha fazla detay ile incelenebilmektedir. 12 aylık süre boyunca sadece alt kadranda ve genel peripapiller RSLTK'da inceleme saptanmıştır. Farklı anatomik retina segmentleri incelendiğinde belki daha duyarlı sonuçlar alınması mümkün olabilecektir. Ou Tan ve arkadaşları (199) glokom hastalarında yeni tanı parametreleri geliştirmek amacıyla SD-OKT ile ganglion hücre kompleks kalınlığını ölçmüşlerdir. 178 olguyu normal grup, preperimetrik glokom grubu ve perimetrik glokom grubu olmak üzere üç grupta incelemişlerdir. Bu üç grupta foveal ganglion hücre kompleks kalınlığı olarak tanımlanan RSLT, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın kalınlık toplamı, RSLTK ve maküla kalınlığı ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ganglion hücre kompleks kalınlığının tanı potansiyeli SMK'dan üstün ve RSLTK ile eşit olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız için KNV nedeniyle zaten kalın olan fovea bölgesinden ganglion hücre kompleks kalınlığı ölçmek yanıltıcı olacaktır. Belki gelecekte daha yüksek çözünürlükte ve daha iyi otomatik segmentasyon imkanları ile araştırmalar yapılabilecektir.

Çalışmamızın iki önemli kısıtlılığı düşük olgusu sayısı ve nispeten kısa takip süresidir. Eğer antiVEGF ile nöroproteksiyon/nörogenez blokajı hipotezi doğru ise ne kadar kümülatif doz ile ve ne kadar sürede anatomik sonuçlar doğuracağını bilmek söz konusu değildir. Anatomik sonuçlardan önce fonksiyonel sonuçların incelenmesi de nörodejeneratif bir makülada zor görünmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalar belki gelecekte bu konuda daha erken veriler sağlayabilecektir.

Ayrıca Ranibizumab yerine Pegaptanib gibi selektif bir VEGF-A blokajının nasıl anatomik sonuçlar doğuracağını göstermek ancak farklı anti VEGF gruplarının karşılaştırılması ile mümkün görünmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 22 eksüdatif YBMD hastası Ranibizumab ile ilk 3 ayda aylık sonrasında “tedavi et ve uzat” rejimine göre tedavi edilmiştir. 12 aylık takip süresi boyunca hastalar görme keskinliği, göz içi basıncı, OKT ile maküler ve peripapiller morfoloji açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar sağlıklı diğer gözlerin ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Neticede intravitreal antiVEGF’ler ile VEGF blokajının ganglion hücre aksonları üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışma ile aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- ❖ 12 aylık takipte olguların %91’inde görme keskinliği korunmuş veya artmıştır.
- ❖ Olguların %9’unda görme keskinliği 3 sıradan az düşmüştür.
- ❖ Hiçbir olguda görme keskinliği 3 sıra veya daha fazla düşmemiştir.
- ❖ En fazla görme keskinliği artışı 3. ayda olurken 12 aylık takip süresinde 3. aydaki ortalama görme keskinliği korunmuştur.
- ❖ PRN rejimi ile tüm olgulara en az 3 en fazla 11 ortalama 4,7 intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.
- ❖ Tedavi edilen gözler ile sağlıklı gözlerde ortalama santral kornea kalınlıkları istatistiksel olarak benzer ölçülmüştür.
- ❖ İki grup arasında başlangıçta ve takip süresi boyunca göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- ❖ Enjeksiyon yapılan gözler 5’ten az ile 5 veya daha fazla enjeksiyon sayısı olarak gruplandırıldığında başlangıçta ve takip süresi boyunca anlamlı göz içi basıncı değişikliği saptanmamıştır.
- ❖ Enjeksiyon yapılan gözlerle kontrol grubu arasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda ve 12. ayda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- ❖ İki grubun retina sinir lifi tabakası kalınlığında da 3. aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye tespit edilmiştir.
- ❖ İki grup arasında tedavi öncesinde kadranslara göre RSLTK açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ❖ RSLTK’nın kadranslara göre yıllık seyrinde 3. ayda ılımlı bir artış saptanırken, 6. ve 12. ayda ılımlı incelmeler tespit edilmiştir.
- ❖ RSLTK’nın en ince ölçümleri 12. ayın sonunda elde edilmiştir.
- ❖ Kadranslara göre takip süresi boyunca anlamlı incelmeye sadece çalışma grubunda ve alt kadranda 3. ile 6. ay arasında kaydedilmiştir.

- ❖ Çalışma grubunda RSLTK enjeksiyon sayısına göre değerlendirildiğinde 5'ten az enjeksiyon ile 5 ve üzeri enjeksiyon yapılan olgular arasında RSLTK açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak tedavi edilen gözlerle edilmeyen gözler arasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmamış ancak 12 aylık takip sonucunda her iki grupta da kendi içinde anlamlı bir incelmeye tespit edilmiştir. Daha geniş olgu serileri, kontrol grubunun ayrı hastalarda belirlenmesi, daha ileri retinal segmentasyon imkanları ve glokom olgularının ayrı gruplarda değerlendirilmesiyle “VEGF blokajı-Nöroproteksiyon inhibisyonu” hipotezine ışık tutulabileceğini düşünmekteyiz.

BÖLÜM 7: KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1998;32:375-413.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1901.
3. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al. 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. Meyers SM, Grene T, Gutman FA. A twin study of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120:757-766.
7. Scholl HPN, Fleckenstein M, Issa PC et al. An update on the genetics of age related macular degeneration. *Mol Vis* 2007;13:196-205.
8. İnan UU Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve genetik *Retina-Vitreus* 2010;18(Ek-1):9-16.
9. Ambati J, Ambati B, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-293.
10. Sezgin S, Birinci H, Birinci A ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda risk faktörleri. *Retina Vitreus* 2003;11(2):159-163.
11. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM et al. The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1442-1447.
12. Soylu M. Kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu. *Retina-Vitreus* 2010;18(Ek-1): 90-93.
13. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.

14. Vingerling J, Dielemans I, Hofman A et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmol* 1995;102:205-210.
15. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R et al. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:504-510.
16. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-434.
17. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996;103:2054-2060.
18. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268
19. Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of age related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-1460.
20. Hughes A, Orr N, Patterson C et al. Neovascular age-related macular degeneration risk based on CFH, LOC387715/HTRA1, and smoking. *Plos medicine* 2007;4(12):1993-2000.
21. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age related maculopathy: The Blue Mountains Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2167-2171.
22. Wong TY, Klein R, Klein BE et al. Refractive errors and 10-year incidence of age related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2869-2873.
23. Ikram MK, Van Leeuwen R, Vinding J. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3778-3782.
24. Moss SE, Klein R, Klein BE et al. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1998;105:789-794.
25. Bell S, Klein R, Azen A et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and Age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:79-87.
26. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK et al. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-250.

27. Leeuwen R, Klaver C, Vingerling J et al. Cholesterol and age related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-755.
28. Seddon J, Rosner B, Sperduto R et al. Dietary lipid and risk of advanced age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-1199.
29. Klein R, Klein BE, Jensen SC. The Beaver Dam Eye Study. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;100:406-414.
30. Erakgün T, Nalçacı S, Menteş J ve ark. Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında antioksidan indeks ve aterosklerotik risk faktör tayini. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2003;33:278-284.
31. Evans J. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(2):227-253.
32. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995;142: 404-409.
33. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmol Epidemiol* 1999;6:125-143.
34. Snow KK, Cote J, Yang W ve ark. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
35. Robert L. Mechanisms of aging of the extracellular matrix: Role of the elastin laminin receptor. *Gerontology* 1998;44:307-17.
36. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195-200.
37. Sundelin SP, Wihlmark U. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998;17:851-57.
38. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable LJ. Lipofuscin of the retina pigment epithelium: A review. *Eye* 1995;9(6):763-771.
39. Ramrattan RS, van der Schaft TL. Morphometric analysis of the Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2857-64.

40. Ruiz A, Brett P et al. TIMP-3 is expressed in retina pigment epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:467-74.
41. Leu ST, Batni S, Radeke MJ et al. Drusen are cold stops for proteolysis: Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2002;74:141-154.
42. Bailey TA, Alexander RA, Dubovy SR et al. Measurement of TIMP expression Bruch's membrane thickness in human macula. *Exp Eye Res* 2001;73:851-58.
43. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-611.
44. Starita C, Hussain AA, Pagliarini S et al. Hydrodynamics of aging Bruch's membrane: Implications of macular disease. *Exp Eye Res* 1996;62:565-72.
45. Moore DJ, Hussain AA Marshall J. Age related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290-97.
46. Luty G, Grunwald J, Majji AB et al. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35-38.
47. Liles MR, Newsome DA. Antioxidant enzymes in the human RPE. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1285-88.
48. Friedrichson T, Kalbach H. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995;14:693-701.
49. Beatty S, Koh H, Phil M et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.
50. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3497-99.
51. Schütt F, Davies S, Kopitz J et al. Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):2303-8.
52. Green WR, Enger C. Age related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E Zimmermann Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-35.
53. Bressler NM, Silva JC et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. *Retina* 1994; 14:130-142.
54. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of Geographic Atrophy of Retinal Pigment Epithelium. *Eye* 1988;2:552-77.

55. Patel M, Chan C. Immunopathological aspects of age related macular degeneration. *Semin Immunopathol* 2008;30(2):97-110.
56. Nussenblatt RB, Fems F. Age related macular degeneration and the immune response: Implications for therapy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:618-26.
57. Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age related macular degeneration: A perspective on genetic studies. *Eye* 2008;22:768-776.
58. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E et al. Drusen complement components C3a and 5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:2328-33.
59. Bora PS, Sohn JH, Cruz JM et al. Role of complement and complement membrane attack complex in laser induced choroidal neovascularization. *J Immunol* 2005;174: 491-97.
60. Das A, McGuire PG. Retinal and Choroidal Angiogenesis: Pathophysiology and Strategies for Inhibition. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:721-48.
61. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
62. Asahara T, Takahashi T et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999;19: 3064-72.
63. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME, Reiner A et al. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res* 1998;55:39-42.
64. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S et al. MMP9 induction of vascular endothelial growth factor receptor I is involved in lung specific metastasis. *Cancer Cel* 2002;2:289-300.
65. Ferrara N, Mass RD, Campa C et al. Targeting VEGF A to Treat Cancer and Age Related Macular Degeneration. *Annu Rev Med* 2007;58:491-504.
66. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581-611.
67. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA et al. Hypoxic regulation of VEGF in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.

68. Park JE, Keller GA, Ferrara et al. The VEGF isoforms: Differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993;4:1317-26.
69. Lopez Pf, Sippy BD, Lambert HM et al. Transdifferentiated RPE cells are immunoreactive for VEGF in surgically excised AMD-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-68.
70. Grossnikolaus HE, Ling JX, Wallace TM et al. Macrophage and RPE expresion of angiogenic cytokines in choroid neovascularization. *Mol Vis* 2002;8:119-26.
71. Nishijima K, Ng YS, Zhong L et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171(1):53-67.
72. Zhang SH, Yi Q. Effect of VEGF-B on neuroprotection in mouse retinal ganglion cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(1):38-42.
73. Kılıç Ü, Kılıç E, Jaerve A. Human Vascular Endothelial Growth Factor Protects Axotomized Retinal Ganglion Cells In Vivo by Activating ERK-1/2 and Akt Pathways. *J Neurosci* 2006;26(48):12439–12446.
74. Choi JS, Shin YJ, Lee YJ. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 mRNA in the Rat Developing Forebrain and Retina. *J Comp Neurol* 2010;518:1064–1081.
75. Jin K, Zhu Y, Sun Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:11946–11950.
76. Wittko IM, Schanzer A, Kuzmichev A et al. VEGFR-1 regulates adult olfactory bulb neurogenesis and migration of neural progenitors in the rostral migratory stream in vivo. *J Neurosci* 2009;29:8704–8714.
77. Sundberg LM, Herrera JJ, Narayana PA. Effect of vascular endothelial growth factor treatment in experimental traumatic spinal cord injury: in vivo longitudinal assessment. *J Neurotrauma* 2011;28(4):565-78.
78. Ma Y, Qu Y, Fei Z. Vascular endothelial growth factor in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2011;89(7):969-78.
79. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 2003;34:383–394.
80. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–81.

81. Fercher AF, Hitzengerger CK, Drexler W. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116:113–14.
82. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR. In-vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993;18:1864–6.
83. Wojtkowski M, Srinivasan V. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112:1734-1746.
84. de Boer JF, Cense B, Park BH et al. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003;28:2067-2069.
85. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.
86. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz* 2000;30:404- 408.
87. Langenegger SJ, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3338-44.
88. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2010;19(3):226-7.
89. Özdemir H. Retinanın damarsal hastalıklarında seröz maküla dekolmanı. *Retina-Vitreus* 2011;19(2):79-82.
90. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998;105:11-23.
91. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J et al. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina* 1997;17(5):378-84.
92. 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.

93. San Giovanni JP, Chew EY, Clemons TE et al. Age-related Eye Disease Study research group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1125-1132.
94. Richter S, Stiles W, Statkute L et al. Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of AMD: the Veterans LAST study. *Optometry* 2004;75:216-230.
95. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE et al. Association between vitamin D and age related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):661-669.
96. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112(4):500-9.
97. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112(4):489-99.
98. Reichel E, Berrocal AM, Ip M et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-1914.
99. Ozdek S, Bozan E, Gurelik G et al. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol* 2007;42:95-100.
100. The radiation therapy for age-related macular degeneration (RAD) study group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:2239-2247.
101. Bressler NM. Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials. (TAP report 2) *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
102. Verteporfin Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization. VIP report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.

103. Maier M, Haas K, Feucht N et al. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225(7):653-9.
104. Maier M. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(6):496-502.
105. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY et al (FOCUS Study Group). Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):862-74.
106. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113:2243–2250.
107. The Eyetech study group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143-152.
108. The Eyetech study group. Anti vacular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Phase 2 study results. *Ophthalmology* 2003;110:979-986.
109. Gonzales CR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25(7):815-27.
110. Sivaprasad S, Hykin P, Saeed A et al. Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Pan-European experience. *Eye* 2010;24(5):793-8.
111. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
112. Lu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age related macular degeneration. *Hong Kong Med J* 2007;13(6):460-70.
113. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112(6):1035-47.

114. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-5.
115. Landa G, Amde W, Doshi V et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223:370-5.
116. Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Comparison of intravitreal bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:1067-73.
117. Chang TS, Kokame G, Casey R et al. Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab injections for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(9):1235-41.
118. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R et al. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(3):191-6.
119. Bidot ML, Malvitte L, Bidot S et al. Efficacy of three intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(6):376-381.
120. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG et al. Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009;29:319–324.
121. Patel PJ, Bunce C, Tufail A; ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials* 2008;14:56(1-12).
122. Subramanian ML, Ness S, Abedi G et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double masked, randomised clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009;148:875–882.
123. Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
124. Ferrara N, Damico L, Shams N et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-70.

125. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
126. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
127. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
128. Regillo DC, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
129. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1532-42.
130. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583.
131. Holz FG, Amoaku W, Donate J; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.
132. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL et al. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2009;18(10):1573–1580.
133. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G et al; CLEAR-AMD 1 Study Group. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1522.e1-1522.e14.
134. Brown DM, Heier JS, Ciulla T et al; CLEAR-IT 2 Investigators. Primary Endpoint Results of a Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(6):1089-97.
135. Full Prescribing Information for EYLEA. www.regeneron.com/EYLEA-fpi.pdf:S.14-15
136. Fire A, Xu S, Montgomery MK et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998;391:806-11.

137. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A et al. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis* 2003;30:210-6.
138. Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization. *Retina* 2004;24(1): 132-8.
139. Jiang J, Xia XB, Xu HZ et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 α and VEGF. *J Cell Physiol* 2009; 218(1):66-74.
140. Ozaki H et al. Blockage of vascular endothelial growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;156: 697-707.
141. Maier P, Unsoeld AS, Junker B et al. Intravitreal injection of specific receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222 584 improves ischemia induced retinopathy in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:593-596.
142. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group: Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve- month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110:2372-2383.
143. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ et al. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:3–13.
144. Skaf AR, Mahmoud T. Surgical Treatment of Age-Related Macular Degeneration *Semin Ophthalmol* 2011;26(3):181-91.
145. Thomas MA, Grand MG, Williams DF et al. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1992;99(6):952–968.
146. Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. Short-term postoperative results. *Ophthalmology* 1992;99(6):969-975.
147. Sabates FN, Fletcher DC. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;114(2):241-242.
148. Lambert HM, Capone A, Aaberg TM et al. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;113(3):257-262.

149. Krasnov MM, Stolyarenko GE. Surgical management of exudative maculopathies: Preliminary report. *Eur J Ophthalmol* 1992;2(3):122–128.
150. Falkner C, Leitich H, Frommlet F et al. The end of submacular surgery for age-related macular degeneration? A meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(4): 490–501.
151. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231(11):635-41.
152. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counterrotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313-325.
153. Aras C, Yolar M, Gürsoy H ve ark. Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde maküla translokasyonu. *Retina-Vitreus* 2006;14(1):67-70.
154. Pieramici DJ, De Juan E, Fujii GY et al. Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):419-28.
155. Peyman GA, Blinder KJ, Paris CL et al. A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. *Ophthalmic Surg* 1991;22(2):102–108.
156. Algvere PV, Berglin L, Gouras P et al. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: Observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(3):149–158.
157. Thumann G, Aisenbrey S, Schraermeyer U et al. Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(10):1350–1355.
158. Binder S, Stolba U, Krebs I et al. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: A pilot study. *Am J Ophthalmol* 2002;133(2):215–225.
159. McLaren RE, Uppal GS, Aylward GW et al. Autologous Transplantation of the Retinal Pigment Epithelium and Choroid in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(3):561-70.
160. Treumer F, Bunse A, Klatt C. Autologous retinal pigment epithelium-choroid sheet transplantation in age related macular degeneration: morphological and functional results. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):349-53.

161. Boyer DS, Heier JS, Brown DM et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1731-9.
162. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010;30(9):1368-1375.
163. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. “Treat and extend” dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29(10):1424-1431.
164. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31(1):26-30.
165. American Society of Retina Specialists Annual Preferences and Trends Survey, 2009.
166. Aslankara H, Öner FH, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Retina-Vitreus* 2010;18(2): 134-138.
167. Koçak N, Kaya M, Selver Ö, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskülerizasyonda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2011;41(1):10-15.
168. Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu Ö ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülerizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. *Retina-Vitreus* 2010;18(2):143-148.
169. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P et al. Ocular Complications After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Medicare Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;175:945-949.
170. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(16):1232-9.
171. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69:25-33.
172. Dalton M. Lucentis at 1 year (Sailor Cohort 1). *Eyeworld.org* 2008.

173. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* 2009;23(1):181-5.
174. Gismondi M, Salati C, Salvatat ML et al. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18(9):658-61.
175. Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A ve ark. Yaşa Bağlı Maküla dejenerasyona sekonder gelişen koroidal neovaskülarizasyonunun tedavisi için kullanılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası kısa ve uzun dönem göz içi basınç değişimleri. *Glokom-Katarakt* 2010;2:85-88.
176. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(1):105-10.
177. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):955-8.
178. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(3):293-5.
179. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996;380:435-9.
180. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;380:439-42.
181. Ray R, Heffez L, Barkmeier AJ et al. Prospective monitoring of retinal nerve fiber layer following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *ARVO annual meeting 2009 Poster 40/A27*.
182. Seth, Rajeev K. Assessment of optic nerve cup-to-disc ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina* 2009;29(7):956-959.
183. Horsley BM, Mandava N, Maycotte AM. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients Receiving Chronic Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:558–561.
184. Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadi P. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223(6):383-9.

185. Acharya NR, Sittivarakul W, Qian Y et al. Bilateral effect of unilateral ranibizumab in patients with uveitis-related macular edema. *Retina* 2011;31(9):1871-6.
186. Gamulescu MA, Helmig H. Lack of therapeutic effect of ranibizumab in fellow eyes after intravitreal administration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(2):213-6.
187. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H et al. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *Am J Ophthalmol* 2010;149(6):939-946.
188. Bakri J, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859.
189. Sinapis CI, Routsias JG, Sinapis AI et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin) in rabbits. *Clin Ophthalmol* 2011;5:697-704.
190. Bakri JS, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-82.
191. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27:1260–1266.
192. Gaudreault J, Fei D, Ruzit J et al. Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a Single Intravitreal Administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):726-33.
193. Byeon SH, Kang SY. Pharmacokinetics. *Ophthalmology*. 2009;116(1):168-9.
194. Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 1989;96(5):627-32.
195. Girkin AC ve ark. Variation in Optic Nerve and Macular Structure with Age and Race with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2403.
196. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma* 2010;19(7):475-82.
197. Kim EJ, Hong S, Kim CY et al. Attenuated age-related thinning of peripapillary retinal nerve fiber layer in long eyes. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(4):248-51.
198. Querques G, Forte R, Berboucha E et al. Spectral-Domain versus Time Domain Optical Coherence Tomography before and after Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2011;46(3):152-159.

199. Ou T, Vikas C, Ake TL. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-2314.

EK-1: Çalışmaya dahil edilen hastaların baş harfleri ve dosya numaraları

A.S.	520114
H.B.	251939
NK	532085
S.K.	293804
E.S.	547215
A.Y.	196186
M.Ö.	687220
S.T.	4020165
F.A.	4017670
H.A.	1233712
M.Ö.	567374
G.G.	4006685
E.E.	394991
R.D.A.	501353
E.S.	270093
A.Y.	513206
M.Ö.	526099
S.T.	526596
K.A.	532205
M.T	537778
B.Ç	523818
M.A.	525136