

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

NEOVASKULER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB VE AFLİBERCEPT
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şenay Alp

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emin Kurt

Manisa, 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini paylaşıp bana yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emin Kurt'a,

İhtisasım süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, iyi bir göz hekimi olarak yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu'na Prof. Dr. Esin F. Başer'e, Doç. Dr. R. Göktuğ Seymenoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Mayalı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince unutulmayacak dostluklar edindiğim, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve çok güzel anılar paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız, başta ameliyathanede yardımlarını esirgemeyen acil tıp teknisyeni Yunus Atıcı olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın istatistiksel analizi konusunda desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, bugün bulunduğum noktaya gelmemde emeği sınırsız olan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım annem Muzaffer Alp'e, babam İsmet Alp'e ve kardeşim Atay Alp'e,

Tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Şenay Alp

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	3
III.	GEREÇ ve YÖNTEM	33
IV.	BULGULAR	36
V.	TARTIŞMA	49
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER	58
VII.	ÖZET	59
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	61
IX.	KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

YBMD: Yaşı bağı makula dejenerasyonu

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

PIGF: Plasental growth faktör

GK: Görme keskinliği

RPE: Retina pigment epiteli

BrM: Bruch membranı

SMK: Santral makuler kalınlık

ECM: Ekstraselüler matriks

MMPs: Matriks metalloproteinazları

TıMPs: Metalloproteinaz doku inhibitörleri

Blamd: Bazal Laminer Depozit

Blind: Bazal Lineer Depozit

Aß: Amiloid beta

ApoE: Apolipoprotein E

MAC : Membran atak kompleksi

PEDF: Pigment epiteli derive faktör

KNV:Koroidal neovaskularizasyon

KNVM: Koroid neovaskuler membran

PED: Pigment epitel dekolmanı

KNV: Koroidal neovaskularizasyon

SD-OKT: Spectral domain optik koherens tomografi

OKT: Optik koherens tomografi

SRS: Subretinal sıvı

İRS: İntraretinal sıvı

FFA: Fundus florosein anjiografi

FAZ: Foveal avaskuler zon

ELM: Eksternal limitan membran

FDT: Fotodinamik tedavi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

ILM: İç limitan membran

PRN: Pro-re-nata(gerektiğinde tedavi)

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

GİB: Göz içi basıncı



GİRİŞ

Yaşa bağımlı makula dejenerasyonu (YBMD) 65 yaş üzeri geri dönüşümsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Hastalık yaşam kalitesi ve günlük aktiviteleri olumsuz etkileyerek, pek çok hastanın, ileri yaşlarda bağımsızlığını kaybetmesine yol açar. YBMD'nin Amerika'da 8 milyondan fazla insanı etkilediği bilinmektedir ve bu hastaların 1,75 milyonu ileri evrededir. Yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen 2050 yılında hastalığın görülme sıklığının, yaklaşık iki kat artması beklenmektedir (1). YBMD için tanımlanmış pek çok risk faktörü arasında en önemlileri yaş ve sigara kullanımıdır (2). Ancak bunların dışında; ırk, cinsiyet, kırma kusuru, iris rengi, beslenme özellikleri, katarakt cerrahisi, alkol kullanımı, obezite, hipertansiyon, hormonal faktörler, inflamasyon, genetik özellikler de önemli etkenler arasında gösterilmiştir (3,4).

YBMD patogeneğinde; koryokapillariste ve RPE hücrelerinde oksidatif hasar, RPE hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve buna bağımlı olarak ekstrasellüler birikintilerin artması, koryokapillaristeki değişiklikler sonucu koroidal iskemi, bunlara bağımlı olarak inflamatuvar ve anjiyojenik mediatörlerin salınımı (vasküler endotelyal büyüme faktörü vb.), sonuçta Bruch membranı hasarı ve koroidal neovaskülarizasyon gelişimi öne sürülmüştür (5,6).

Klinik bulgulara göre YBMD neovasküler olmayan (kuru, atrofik) ve neovasküler (eksudatif, yaş) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Neovasküler form lezyonların %10'luk kısmını oluştursa da yasal körlüklerin % 90'ından sorumludur (7,8).

Vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan kuru ya da eksudatif olmayan tip YBMD için mevcut kanıtlanmış tek tedavi antioksidan / mineral desteğidir ve

bu yöntemle hastalığın ilerlemesi 5 yılda % 25 azalmaktadır (1). Yaş veya eksudatif tip YBMD'de ise anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ciddi görme kaybını engellemede oldukça etkili bulunmuştur. VEGF patolojik neovaskularizasyondan sorumlu temel mediatördür. VEGF'i inhibe etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler, bir veya daha fazla VEGF izoformuna karşı monoklonal antikor, oligonukleotid veya VEGF reseptörüne bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir (1).

Bizim çalışmamızda kullandığımız anti-VEGF ajanlardan biri olan ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan rekombinant insan monoklonal antikor fragmanıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2006 yılında neovasküler YBMD tedavisi için onay almıştır.

Aflibercept VEGF reseptör füzyon proteini olup, diğer anti-VEGF molekülleri gibi sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PIGF) de etkisizleştirir. Ayrıca, VEGF'e bağlanma kapasitesi ranibizumaba göre 200 kat fazladır (1). FDA tarafından 2011 yılında neovasküler YBMD tedavisi için onay almıştır.

Yapılan klinik çalışmalarda hem ranibizumab hem de afliberceptin YBMD hastalarında tekrarlayan enjeksiyonlar ile santral makula kalınlığında (SMK) azalma, görme keskinliğinde (GK) stabilizasyon veya artışa yol açtığı bildirilmektedir (9,10,11).

Çalışmamızda daha önce hiç tedavi almamış neovasküler YBMD tanılı hastalarda intravitreal ranibizumab ve aflibercept uygulamalarının sıklığını, etkinliğini, anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

YBMD gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde görme kaybının en yaygın sebebidir (1). Hastalık öncelikle koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. YBMD, kuru / nonneovasküler ve yaş / neovasküler (eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılır. Lezyonların % 90'ını neovasküler olmayan form, %10'luk kısmını ise neovasküler form oluşturur. Geri dönüşü olmayan görme kayıplarının ise %90'ından neovasküler form sorumludur (7,8).

1.YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA EPİDEMİYOLOJİ

Katarakt ve glokomun ardından YBMD, tüm dünyada körlüğe neden olan 3. sıklıktaki hastalıktır (%8,7). Gelişmiş ülkelerde ise geri dönüşsüz körlüğe yol açan başlıca sebep olarak tespit edilmiştir (12,13). Yaşlılarda en sık görülen görme bozukluğu nedeni 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada %36,2 ile YBMD olarak tespit edilmiştir (14). Toplumun 65-75 yaş aralığındaki kesiminin en az %10'u YBMD nedeniyle merkezi görmesini kaybetmektedir (15).

Dünya nüfusunun hızla artması, beklenen yaşam süresinin giderek uzaması sonucu dünyada yaşlı nüfus hızla artmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı da artış gösteren YBMD hastalarının, global yükü önemli bir sağlık sorunu olacağı açıktır.

2.YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA PATOGENEZ

Multifaktöryel bir etiyolojiye sahip olan YBMD, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Patogeneizde kompleks ve birçok mekanizmayı içeren etkenler söz konusudur.

YBMD patogenezinde ilk değişiklikler koryokapillaris, retina pigment epiteli (RPE) ve Bruch membranındaki (BrM) değişimleri içerir (16).

2.1.RPE, Bruch Membranı Ve Koryokapillarisde Yaşı Bağlı Değişiklikler

2.1.1.Retina Pigment Epiteli Ve Fotoreseptörler

Her bir RPE hücresi fotoreseptörlerin atılmış dış segment disklerini diurnal fazda (gündüz rodlar akşam konlar) fagosite ederek sindirmek zorundadır. Sindirilmeyen diskler RPE hücresinde lipofussin olarak birikir.

Çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin fotoreseptör dış segmentlerinde ışık ve oksijen metabolizması etkisi ile başlayan serbest radikal reaksiyonlarının sonucu olarak bazı moleküller hasar görür. Dış segmentlerin fagositozu sonrası lizozomal enzimler bu anormal molekülleri tanımaz ve sonuçta moleküler parçalanma olmayacağı için lipofussin birikir. Melanolizozom ve melanolipofussin gibi kompleks granüller artar. Lipofussin birikimi hücre sitoplazma hacmini azaltır, hücre organellerine yer kalmaz ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar, dolayısı ile fotoreseptörlerin yenilenme süreci kesintiye uğrar. Birikim nedeni ile şişen RPE hücreleri otofajiye uğrar ve yerlerini komşu RPE hücreleri ile doldurur. Dolayısı ile daha kısa ve daha geniş yüzeyli hücreler ortaya çıkar. Böylece yaşlanma ile RPE hücrelerinde belli bir oranda kayıp başlar. RPE yoğunluğundaki bu azalma foveada yılda %0,3 kadardır. Buna rağmen her bir RPE hücresinin hizmet ettiği fotoreseptör sayısı (fovea merkezinde 24:1) değişmediği için fotoreseptör hücrelerinde de paralel bir kayıp söz konusu olur.

Önemli bir değişiklik de RPE hücrelerinin bazal yüzlerindeki katlantıların kaybolması ve anormal bazal membran birikimi şeklinde olur. Bahsedilen etkiler sigara gibi çevresel faktörler ve kalıtsal risk faktörleri ile beraber RPE hasarı ve daha ileri patogenetik sürece katkıda bulunur (5,17-25).

2.1.2.Bruch Membranı

Ekstrasellüler matriksten (ECM) ibaret olan BrM kendini sürekli olarak yeniler. Bu yenilenmede matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMPs) aracılık eder. Bruch membranında yaşlanma ile kalınlaşma meydana gelmektedir. Bu kalınlaşmada kısmen TIMPs artışı ile ECM yenilenmesinde azalma ve ekstraselüler matrix üretiminde artış etkindir. Hayatın ilk dekatında 2 µm olan BrM kalınlığı 10. dekatta 4-6 µm kalınlığa ulaşmaktadır.

Kalınlaşma başlıca kollajenöz tabakalarında tip 1 kollajen liflerin sayıca artışı şeklinde olur. Ayrıca çapraz bağlamadaki artışa bağlı kollajenin çözünübilirliğinde azalma görülür. Kalınlaşmanın ayrı bir nedeni başlıca dış kollajenöz tabakada olmak üzere BrM içinde RPE bazal membranından geçen sitoplazmik veya koroidden derive debrilerin birikmesidir. Fotoreseptör dış segmentlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinden türemiş olan peroksidize lipidlerin BrM'ndaki yaşla orantılı artışı önemlidir. Bruch membranında lipid birikimi en çok makulada olur. Bunun nedeni, fotoreseptör yoğunluğunun ve dış segment peroksidasyonunun dolayısıyla metabolik aktivitenin en yoğun olarak makulada bulunması olabilir (5). Mineralize depozit birikimi ve bazal laminar depozit, bazal lineer depozit gelişimi de BrM kalınlaşmasında rol oynar.

Tüm bunların sonucu olarak Bruch membranında kalınlaşma ile hidrolik iletkenlik azalır ve sıvı geçirgenliğine karşı direnç gelişir. Kollajen çapraz bağlamadaki artış ile BrM rijiditesi artar, gözenekler küçülür ve geçiş yapan protein molekülleri sıkışarak içerde kalır. Bruch membran kalınlaşması ile oksijen transport mesafesi artar ve dış retinal katlar oksijensiz kalmaya başlar (5,17-25).

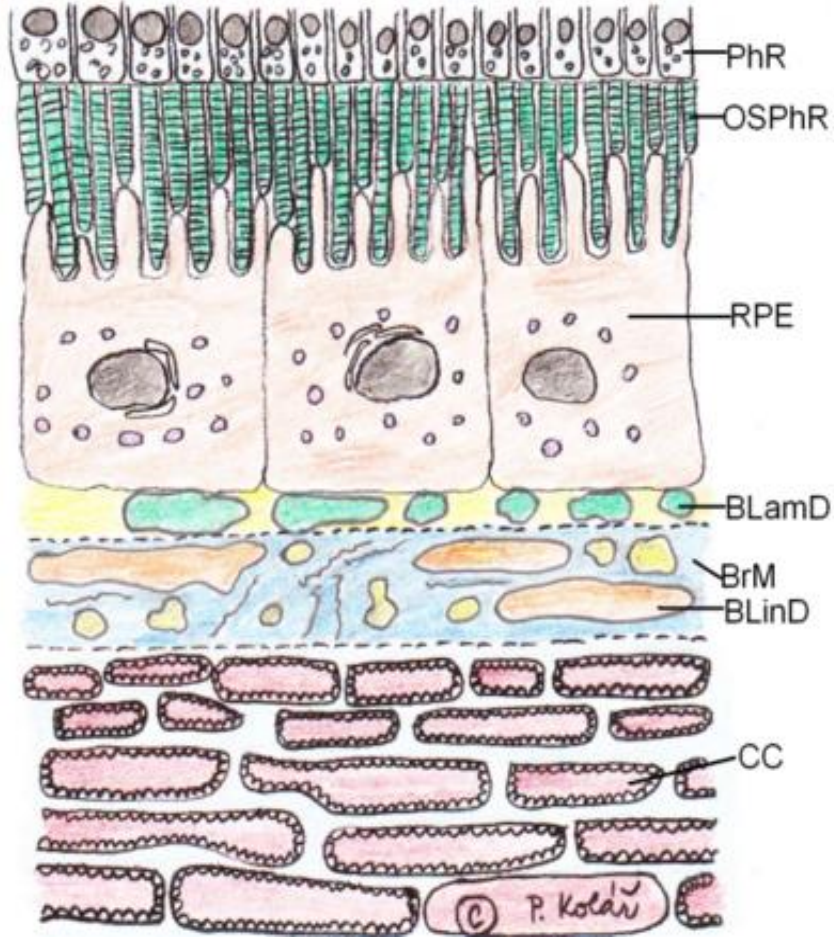
2.1.3.Koroidal Perfüzyon

Yaşlanma ile koroid kan akımında azalma, koryokapillaris yoğunluğu ve lümen çapında azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, koroid damarları RPE tarafından salınan büyüme faktörleri ile de modüle olmaktadır. YBMD patogenezinde hem RPE dejenerasyonu hem BrM kalınlaşması ile bu

faktörlerin koryokapillarisine ulaşımı azalmakta ve önce endotelyal fenestrasyon kaybolmakta sonra da kapiller atrofi gelişmektedir. Dolayısı ile RPE dejenerasyonu ile koroidal perfüzyon bozulmaktadır, ancak bunun tam tersi yani koroidal perfüzyonun RPE dejenerasyonuna yol açtığı da ileri sürülmüştür (5,17-21,25).

2.2.Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler

Bruch membranında yaşam boyu sitoplazmik materyaller birikir. Anormal ekstrasellüler materyal histolojik olarak RPE plazma membranı ve bazal membranı arasında (bazal laminar depozitler) ve RPE bazal membranı dışında, Bruch membranı kolajen liflerinin arasında (bazal lineer depozitler) birikir. (26)



Resim 1. YBMD'de anormal ekstrasellüler materyal birikimi (BlamD, BLinD)

Bazal Laminer Depozit (BlamD)

Bazal laminer drusen veya kutikuler drusen de denen bu morfolojik değişiklik, RPE hücresi plazma membranı ile bazal membranı arasında kollajenöz ve amorf bir materyalden oluşur. Pigment epitelinin orijinal bazal membranından içeriye doğru birikmiş şekilde olup, RPE hücresinin sekresyonu da olabilir. Muhtemelen hatalı dejeneratif süreç sonucu oluşur.

Bazal Lineer Depozit (BlinD)

Pigment epiteli bazal membranını geçerek BrM iç kollajen tabakası ile RPE bazal membranı arasında bir tabaka oluşturan membranöz birikintilerdir. BlinD, drusen gibi bazal membran altında gelişen ancak tabaka halindeki membranımsı birikimlerdir ve bu membranlar bazen BrM kollajen tabakasına sızabilir. Bu debriler daha sonra klinik olarak görülebilecek ve YBMD için spesifik olan yumuşak drusen oluşturabilir. BlinD'in, fokal attenuasyonu klinikte yumuşak drusen olarak kendini gösterir (26,27). Bazal lineer depozit, RPE ve BrM arasındaki yapışıklığı bozar ve bu arada bir düzlem oluşturur. Bu düzlemde daha sonra ileri YBMD evresinde, serum ve kan birikerek RPE dekolmanına yol açar veya neovasküler damarlar bu aralığa yürümeye başlar (5,17-25,28).

Drusen

Makulada gözlenen en erken YBMD bulguları drusen ve retina pigment epiteli değişiklikleridir. Bruch membran ve RPE arasındaki ekstrasellüler debrilerin fokal birikintilerine drusen denmektedir. Drusen büyüklük ve sınırlarının keskinliğine göre sınıflandırılmaktadır. Küçük drusen 63 µm'dan küçük olup YBMD göstergesi sayılmaz. Orta veya intermedier drusen (63-125 µm arasında) veya büyük drusen (≥125 µm) makula merkezinde yer alıyor ise YBMD göstergesi sayılır.

Drusen içeriğinde başlıca apolipoprotein E, immünglobulinler, amiloid β, kompleman C5, C5b-9 (membran atak kompleksi / MAC), fibrinojen, trombospondin yer almaktadır (17-25). Drusenin moleküler bileşenlerinin çoğu RPE, nöral retina, koroidal hücreler tarafından sentezlenir.

YBMD'de amiloid beta (Aβ) ve apolipoprotein E (ApoE) gibi hücre dışı materyal birikimi gösterilmiştir. ApoE, normal lipit katabolizması ve

transportunda yer alır ve drusen içeriğindeki başlıca lipoproteindir. Aβ, senil plak oluşumunda yer alan bir peptittir ve drusenin önemli içeriklerindendir. Aβ, YBMD'de RPE fonksiyon bozukluğuna yol açan inflamatuvar olaylarda rol almaktadır. Aβ, RPE kaynaklıdır, proanjiojenik olup VEGF ekspresyonunu uyarırken PEDF salınımını azaltmaktadır (5,17-21).

2.3.İnflamasyon ve İmmün Cevap

Koryokapillarisin temasta olduğu ve atrofisi ile açıkta kalan BrM'nin arka yüzünde makrofajlar, dev hücreler, fibroblastlar ve nadiren de lenfositler gösterilmiştir. Dejenere RPE hücrelerinden köken alan membranöz debrilere cevap olarak gelişen düşük seviye kronik inflamatuvar cevap BrM'ndaki çatlaklara yakın koroid içinde de etkisini gösterir ve koroid neovaskülarizasyonuna kadar giden olaylar zinciri içinde rol alır. YBMD patogenezinde değişiklikler RPE içinde lipofussin ve komponentlerinin aynı zamanda RPE altında lipid ve diğer atıkların birikimi ile başlar. Atıkların birikimi kronik inflamasyonu uyarır. Bu değişikliklere karşı gelişen kronik inflamatuvar yanıt kompleman aracılı yolağın aktivasyonu, makrofaj infiltrasyonu ve mikrogliya aktivasyonu ile sonuçlanır. Kompleman kaskadının aktivasyonu C3 aktivasyonunu ve C5'in de C5a ve C5b'ye ayrılmasını başlatır. Sonuçta RPE bazal membranında gösterilmiş olan MAC oluşur ve membranda gözenekler açılır. MAC, RPE fonksiyon bozukluğu ile ölümüne ve dış retinal atrofiye yol açar. Ayrıca C5a proanjiojenik etkiler doğurur ve BrM kalsifikasyonu ve çatlağı ile birlikte koroid neovaskülarizasyonu gelişimine katkıda bulunur (5,17-25,28-33). Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyen kompleman faktör H genindeki polimorfizmin YBMD gelişimi için risk olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (34,35).

2.4.Koroidal Neovaskularizasyon Gelişimi

Neovasküler YBMD'de yeni damar oluşumu sırasında kapiller endotel hücreleri, var olan kan damarlarından çoğalırlar. Aktif endotel hücreleri, bazal membranı eriten proteolitik enzimler salgılar ve yeni bir kapiller tomurcuk oluşturur. Tomurcuklar, uzayarak ve kıvrılarak lümenli tüneller ve sonrasında anastomoz yaparak düğümler oluşturur.

KNVM'de aktif endotel hücreleri Bruch membranı boyunca yol alır ve bu durum ya sağlam Bruch membranında bir bozulma ya da Bruch membranındaki bir çatlak yoluyla büyüme sonucu gerçekleşir. Klinik ve patolojik çalışmalar klasik KNVM'lerin çoğunlukla retina altı yerleşimli, gizli KNVM'lerin ise RPE altı yerleşimli olduğunu göstermiştir. Bruch membranındaki çatlaklar matriks metalloproteinazları (MMP) ve onların inhibitörleri arasındaki dengenin proteoliz yönünde bozulmasıyla ortaya çıkabilir (1).

KNVM'ler üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda, ekstraselüler matriksten zengin bir stroma içerisinde endotel hücreleri tarafından oluşturulan kanallar, RPE hücreleri ve makrofajlar izlenmiştir. Aktif makrofajlar ve serbest oksijen radikalleri enflamasyonu tetikleyerek, KNVM gelişimine yol açabilecek inflamatuvar sitokinlerin [tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlekin-1 β (IL-1 β) gibi] salınımını artırır ve bu sitokinler RPE'de VEGF ekspresyonunu artırarak angiogenezi tetikler. YBMD ile ilişkili KNVM'de RPE hücrelerinin proangiogenik rolü olduğu saptanmıştır (1).

Koryokapillaris kan akımında azalma ve rölatif koroidal iskemi, yeni damar oluşumu için temel uyarandır. KNVM oluşumu, proangiogenik ve antianjiogenik büyüme faktörleri arasında dengesizlik varlığında ortaya çıkmaktadır. VEGF, anjiopoiteinler (Ang 1, Ang 2) gibi RPE hücreleri veya diğer retinal hücreler tarafından üretilen proangiogenik büyüme faktörleri KNVM gelişimine neden olurken, trombospondin-1 ve PEDF gibi antianjiogenik büyüme faktörleri koroidal yeni damar oluşumunu engeller. KNVM lezyonları sızdırma ve kanama özelliklerine sahiptir. Bunun sonucunda KNVM etrafında fibrovasküler membran gelişir ve diskiform skar izlenir. Zamanla yeni gelişen damarlar olgunlaşır ve RPE'nin perivasküler büyümesi sonrasında daha az sızdırma gösterir (1).

2.5.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda VEGF'in Rolü

KNV gelişiminde rol alan angiogenetik faktörlerin en önemlisi VEGF'tir. İnsan vücudunda VEGF'in A, B, C, D, E ve plasental büyüme faktörü adında 6 izoformu bulunmaktadır. Bunlardan en önemli izoform olan VEGF A'nın ise

121, 165, 189 ve 206 aminoasidlik 4 formu bulunur (36). VEGF-A165 insan gözündeki neovaskularizasyonda rol oynayan temel izoformdur.

VEGF reseptörleri endotel hücre yüzeyinde yer alır ve VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 olmak üzere üç farklı tirozin kinaz reseptörüne bağlanır. VEGF A ise sadece VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanır. Bunlardan VEGF 2 reseptörü, VEGF'in angiogenik, mitojenik ve damar geçirgenliğini artırıcı özelliklerinden sorumlu iken; VEGF 1 reseptörü ise VEGF'in diğer reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve düzenleyici rol üstlenir.

Retinada RPE, Müller hücreleri, perisit, glial hücreler ve ganglion hücrelerinde VEGF upregülasyonu, inflamasyon ve çeşitli büyüme faktörleri salınımı sonrasında gerçekleşir (37). Ancak koryoretinal dokuda VEGF düzenleyicisi temel olarak hipoksidir. Düşük oksijen konsantrasyonu, VEGF sentezini uyarır. Reaktif oksijen molekülleri de RPE'yi uyararak VEGF sentezini artırır. Hipoksik RPE hücrelerinin KNVM'de de yer aldığı ve tespit edilen plasental büyüme faktörünü ürettikleri gösterilmiştir (38).

VEGF, endotelial mitozu ve sağkalımı indükler (39,40). Damar geçirgenliğini ve damarlarda fenestrasyonu artırır (41). Endotel hücrelerinde ekstrasellüler matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazlarının ekspresyonunu artırır (42,43). VEGF vücutta pek çok patolojik neovaskülerizasyon sürecinde de görev alır.

3.YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri ise kendi içinde değiştirilebilir ve sabit risk faktörleri olarak ayrılabilir.

3.1.Sabit Risk Faktörleri

3.1.1.Yaş

Yaşın YBMD için bir risk faktörü olduğu çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Prevalans, insidans ve progresyon artan yaş ile artmaktadır. 60-80 yaşları arasındaki bireylerin 60 yaşından küçük bireylere göre YBMD geliştirme riski üç kat daha fazladır (16). Waterman çalışmasında 60 yaşından sonraki her 10 yılda orta ve ileri YBMD prevalansının ikiye katlandığı ifade edilmiştir (44). Beaver Dam Eye Study'de 43–54 yaş arası erken ve ileri evre

YBMD insidansı % 3,9 iken, 75 yaş ve üzerinde % 22,8'e çıktığı ifade edilmiştir (45).

3.1.2.Cinsiyet

YBMD' de cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı konusunda çeşitli sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar YBMD sıklığı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında yaş etkisi kaldırıldıktan sonra bir fark olmadığını göstermiştir. Kimi çalışmalar ise cinsiyet farklılıklarının YBMD epidemiyolojisini etkilediğini öne sürmüştür. Yapılan bir meta analiz çalışmasında da kadınların neovasküler YBMD için erkeklere göre biraz daha fazla risk taşıdığı rapor edilmiştir. Çalışmalar arası farklılıkların nedenlerinden birisi bazı popülasyonlarda 75 yaş üstü grupta kadın oranının daha fazla olması olabilir. İlaveten hormonların da YBMD epidemiyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (16, 17, 21, 46-51).

3.1.3.Irk/Etnik Köken

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu prevalansı farklı etnik gruplarda değişmektedir. YBMD'nin tüm tiplerinin beyaz ırkta, diğer ırklara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Hastalığın altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmese de hücrel yaşlanma için bir marker olan ve oksidatif stresi teşvik eden lipofusinin oluşumuna karşı melaninin koruyucu bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür (17, 21, 47).

3.1.4.Genetik Yatkınlık

YBMD, çevresel faktörlere ilave olarak birçok genetik varyantın küçük veya orta düzeyde artmış risk oluşturarak patolojiye katkıda bulunduğu bir hastalıktır.

Klaver ve arkadaşları (52) ileri evre YBMD'li hastaların çocuklarında orta dereceli YBMD görülme sıklığının 5 kat, ileri evre görülme sıklığının ise 20 kat arttığını ve ileri evre YBMD'nin %23'ünün genetik bileşenler yüzünden ortaya çıktığını göstermiştir.

3.1.5.Oküler Risk Faktörleri

Toplum tabanlı çalışmalar, hipermetropi ile erken YBMD arasında zayıf bir ilişkinin olabileceğine işaret etmiştir. İris renginin bir faktör olarak alınması, melanin düzeyinin serbest radikalleri temizlemesi nedeni ile oksidatif hasarı

azaltması ve antianjiyojenik özelliğinin olabileceği dolayısı ile de YBMD gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalar birbirleri ile uyumlu değildir. Katarakt cerrahisi sonrası ultraviyole ışık koruyucu lensin ortadan kalkması ve cerrahi inflamasyon nedeni ile YBMD progresyonu olabileceği bildirilmiş ise de sonraki çalışmalarda bu ilişki desteklenmemiştir (17, 21, 48, 50, 51, 53).

3.2.Değiştirilebilir Risk Faktörleri

3.2.1.Sigara

Yapılan çalışmalarda, sigaranın YBMD için riski arttırdığı ve sigara içenlerde göre içmeyenlere göre YBMD geliştirme riskinin en az 5 veya 10 yıl öne çekildiği bildirilmiştir. Bu risk neovasküler YBMD’de iki kat veya daha fazla artmaktadır (21,51). Sigara kullanımının, trombosit kümelenmesini ve fibrinojen düzeyini artırdığı, oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna, plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (5).

3.2.2.Antioksidan, Vitamin ve Mineral Desteği

C ve E vitaminleri veya makula pigmentleri ile ilişkili lutein ve zeaksantin gibi antioksidanların ve antioksidan enzimler içinde görev yapan çinko gibi minerallerin, YBMD patogenezindeki rollerinden dolayı eksikliklerinin YBMD ile ilişkili olabileceği ve bu maddelerin diyetle alınmasının YBMD riskini düşüreceği düşünülmüştür. Bahsedilen vitamin, mineral ve pigmentlerin uygun formülasyon içinde dışardan preparat halinde alınmasının erken YBMD sıklığı üzerine etkisi belirlenmemiş olmakla beraber orta evre YBMD olgularının ileri YBMD evresine ilerleyişini geciktirdiği gösterilmiştir (49-51,53-56).

3.2.3.Obesite ve Fiziksel Aktivite

Yüksek beden kitle indeksi ile YBMD arasında bir ilişki var olduğu bildirilmiştir. Obezitenin, artmış oksidatif stres, lipoprotein profilindeki değişimler, hücresel yıkımla sonuçlanan artmış inflamasyon ve makulaya lutein ve zeaksantin ulaşımının azalması gibi fizyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Sağlıklı beslenmenin ve fiziksel aktivitenin ise koruyucu bir rolü olduğu bildirilmiştir (21,49,53,54,56).

3.2.4.Güneş Işığı

Güneş ışığına maruziyet ve güneş ışığına hassas cilde sahip olmanın YBMD ile ilişkili olduğu iddia edilmiş ise de ilgili çalışmalar birbiri ile çelişkilidir ve standardize olmayan bu konudaki çalışmalardan bir sonuç çıkarmak zor görünmektedir (21,56).

3.2.5.Kardiyovasküler Hastalık

Drusen depolanması ile ateroskleroz gelişimi arasındaki benzerliklerden dolayı, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri aynı zamanda YBMD için de risk oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda, YBMD hastalarının felç ve koroner kalp hastalığı için artmış risk taşıdıkları ileri sürülmüş olmasına rağmen kardiyovasküler hastalıklar ve YBMD arasındaki risk faktörlerinin değerlendirildiğı çalışmalarda tutarlı veya güçlü ilişkiler olmadığı bildirilmiştir (21,47,57).

3.2.6.Kan Basıncı ve Hipertansiyon

Bazı çalışmalarda neovasküler YBMD ve tedavisiz sistemik hipertansiyon arasında ve yine neovasküler YBMD ve >95 mm Hg olan diastolik kan basıncı arasında ilişki bildirilmiştir (21,58).

3.2.7.Hormonal Faktörler

Kadınlarda postmenapozal östrojen kullanımının neovasküler YBMD riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Östrojenin YBMD açısından koruyucu etkisi olabilir, ancak mevcut çalışmalar birbiri ile uyumlu değildir (50).

Sonuç olarak YBMD etyopatogenezinde en önemli unsurlar yaşlılık ve genetik yatkınlık, sigara kullanımı gibi görünmektedir. Yüksek riskli gruplarda risk faktörlerinden kaçınılması ve koruyucu faktörlere yönelim önerilebilir.

4. YBMD'DE SEMPTOMLAR VE BULGULAR

4.1. Semptomlar

Eksudatif YBMD'li hastaların şikayetleri metamorfopsi, santral veya parasantral skotomdan ani nonspesifik görme azalmasına kadar değişebilir. Ancak her hasta bu şikayetlerle başvurmayabilir (59). Bu nedenle asemptomatik olsa bile 50 yaş üzerinde büyük, yumuşak, konfluent drusenli olan ve KNVM için risk faktörleri bulunan hastalar periyodik olarak muayene edilmelidir. Bunun için hastaların kontrol için kullanabilecekleri Amsler grid testi bulunmaktadır (60). Bu test fiksasyonun çevresindeki santral 10°'lik görme alanını test eder ve her bir kare bir derecelik görme alanını temsil eder. Eğer hasta bozulmuş, kayıp alanlar veya siyah noktalar görüyorsa doktora başvurmalıdır.

4.2. Bulgular

4.2.1. Kuru / Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Kuru tip YBMD, drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD'nin %90'undan sorumludur, ancak hastaların %10'unda ağır görme azalması meydana gelmektedir.

Klinik sınıflama şu şekilde yapılmaktadır;

- a. Drusen yok ya da $< 63 \mu\text{m}$, az sayıda drusen: YBMD yok,
- b. 20'den az sayıda, $63-124 \mu\text{m}$ arası drusen varlığı veya pigment değişiklikleri: erken YBMD,
- c. 20'den fazla $63-124 \mu\text{m}$ arası drusen varlığı veya en az bir tane $125\mu\text{m}$ drusen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafik atrofi varlığı: orta evre YBMD,
- d. makula merkezini tutan coğrafik atrofi varlığı: ileri YBMD olarak sınıflandırılmıştır (61).

4.2.1.1. Drusen

Bruch membranı ile RPE tabakası arasındaki fokal hücre dışı birikintilerdir. Bu birikintiler RPE hücre artıkları ve kollajen içerir. Bunlar her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilirler. Drusen sert, yumuşak ve regrese olarak sınıflandırılabilir.

Sert drusen: Genellikle 63 µm'nin altında, keskin sınırlı, yuvarlak, sarı-beyaz birikintiler olarak görülürler. Orta yaşı geçmiş insanların %83'ünde görüldüğü bildirilmiştir (62). Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmadaıkları kabul edilmektedir.

Yumuşak drusen: Sınırları belirsizdir, 63 µm'den büyük olup genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler (konfluent drusen). 1000 µm'den büyük yumuşak drusenler "drusenoid PED" olarak adlandırılır.

Büyük yumuşak drusen, BlinD'in BM kalınlaşmasına yol açtığını gösterir; bu depozitler plazmadaki suda çözünen moleküllerin difüzyonu için bariyer oluştururlar, Bruch membranında lipidleşmeye neden olurlar ve RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kolajen tabakası arasında KNV'nin gelişebileceği potansiyel bir ayrılma düzlemi oluştururlar (63). 43-54 yaş arası bireylerin %0,6'sında, 75 yaş üzeri bireylerin ise %9'unda görüldüğü bildirilmiştir (64). Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmaktadırlar.

Gerileyen/Regrese Drusen: Drusen, üzerindeki RPE bozulduğunda, daha beyaz ve sert bir görünüm alır ve kalsifikasyon oluşur.

Retiküler psödodrusen: Subretinal, sarımsı, yumuşak drusene de benzeyen, yaklaşık 250 µm çapında ancak retina altı yerleşimli birikintilerdir. Drusen ile karıştırılabilirse de SD-OKT (spectral domain optik koherens tomografi) ile retina altı boşlukta yerleşmiş ve daha fazla sayıda olduğu izlenebilir. İçeriği drusene benzer şekilde membranöz atık, kolesterol, kolesterol esterleri ve kompleman gibi maddelerdir. Yumuşak drusen gibi retiküler psödodrusen de ileri YBMD için bağımsız bir risk faktörüdür. Kadınlarda daha sık ve ileri yaş YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17,21,30).

4.2.1.2. RPE Değişiklikleri

Kuru tip YBMD'nin patogeneğinde önemli olan ve fundusta izlenebilen özelliklerden birisi de pigmenter değişikliklerdir. Lipofussin ve melanolipofussin granülleri RPE içinde birikmeye devam ettikçe RPE hücreleri genişler ve

normal şekillerini kaybederler. Bazal yüzdeki katlantılar kaybolur ve yüzey alanında azalma ortaya çıkar. Bazı RPE hücreleri lipoidal dejenerasyona uğrar. Aşırı fagositoz yükünden şişen RPE hücrelerin apikal yüzlerinde güdük şeklinde mikrovilluslar kalır ve fagositoz yeteneği iyice kaybolur. Bu pigmenter değişiklikler yeteri kadar yoğun olduğunda klinik olarak fundusta benekli küçük pigment kümelenmeleri şeklindeki pigment değişiklikleri izlenebilir. Bu değişiklikler hiperpigmentasyon veya depigmentasyon, hipopigmentasyon olarak adlandırılır. Fokal hiperpigmentasyon noktaları lokalize RPE hipertrofisi alanlarına karşılık gelir ve kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur. Hiperpigmente hücre kümeleri RPE altında, retina altında veya dış nükleer tabaka içinde olabilir. Pigment göçü ön retinal katlara bile ilerleyebilir. Optik koherens tomografide (OKT) bu hiperpigmentasyon alanları hiperreflektif noktalar olarak izlenebilir. Hiperpigmente hücreler kendilerini çevreleyen depigmente hücreler ile beraber olabilir.

Aşırı fagositozla şişen ve canlılığını kaybeden hücrelerin yerini komşu RPE hücreleri genişleyerek doldurur ve böylece incelmış hipopigmente hücreler ortaya çıkar. Ancak belli bir noktadan sonra RPE hücreleri boşlukları kompanse edemez ve atrofi gelişir. Dolayısı ile hiperpigmentasyon, akabinde hipopigmentasyon ve nihayetinde atrofi ile sonuçlanır. Bu değişiklikler drusen varlığında veya yokluğunda gelişebilir. İlerleyici RPE bozukluğuna fotoreseptör kaybı eşlik eder ve dış nükleer tabakadaki nukleus sayısında azalma olur (17-25).

4.2.1.3.Coğrafik Atrofi

Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de mevcuttur. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir (65). Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir (66,67). Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda % 11 olarak bulunmuştur (68).

4.2.2. Yaş / Neovasküler / Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Neovasküler YBMD, YBMD ile ilişkili görme kayıplarının yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Neovasküler YBMD; koroidal neovaskülerizasyon, subretinal veya intraretinal sıvı, lipid, kan birkimi, makula ödemi, pigment epitel dekolmanı (PED), RPE yırtığı, subretinal ya da retinal diskiform skar oluşumu ile karakterizedir (70).

4.2.2.1. Pigment epitel dekolmanı (PED)

RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz sıvı ya da drusen birikimiyle oluşur. Pigment epitel dekolmanı, altta yatan bir koroid neovaskülerizasyonun habercisi olabilir. Retina pigment epiteli dekolmanı, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir. Fibrovasküler, hemorajik, seröz ve drusenoid PED olmak üzere sınıflandırılabilir (70).

4.2.2.2. Retina pigment epitel yırtığı

Koroid neovaskülerizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da laser fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Yırtık; RPE'nin, alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluşuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle retinanın akut seröz dekolmanı da gelişebilir (70).

4.2.2.3. Koroidal neovaskülerizasyon

Yaş tip YBMD'nin en tipik ve önemli lezyonudur. KNV, FFA bulgularına göre klasik, baskın klasik, minimal klasik ve gizli (okkült) olmak üzere sınıflandırılır (70).

Klasik tip KNV, FFA'da erken dönemde dantel tarzında boyanma gösteren, keskin sınırlı membran varlığı ile karakterizedir. Bu lezyonun sınırları, yeni damar ağının endotel bağlantıları gevşek olduğundan, FFA ilerledikçe belirsizleşir.

Gizli / okkült KNV ise erken fazda sınırları silik, benekli ve yama şeklinde hiperfloresans oluşturur, geç fazda daha geniş alanda artan düzensiz hiperfloresans izlenir.

Neovasküler lezyon aynı zamanda, fovea ile olan ilişkisine göre de sınıflandırılmaktadır. Lokalizasyonuna göre ekstrafoveal (fovea merkezinden >200 mikron uzakta), jukstafoveal (fovea merkezinden 1-199 mikron uzaklıkta) ya da subfoveal (fovea merkezinde) olmak üzere üçe ayrılır (71).

4.2.2.4. Diskiform skar

Koroid neovaskülarizasyonuna eşlik eden fibrogilal ve fibrovasküler doku, fotoreseptör ve dış retina tabakalarının normal yapısını bozarak diskiform skar oluşumuna neden olur (72,73). Hemen her zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilir.

5. YBMD'DE TANI YÖNTEMLERİ

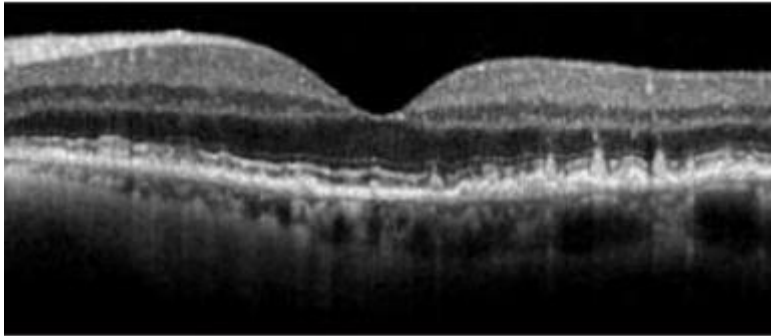
Özellikle son iki dekatta YBMD'nin hem tanı hem de tedavi yöntemleriyle ilgili oldukça önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bugün için YBMD'nin ilerlemesinin takibi standart olarak optik koherens tomografi ve anjiyografi ile yapılmaktadır.

5.1 Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT gönderdiği 820 nm infrared ışınların farklı dokulardan yansımadaki gecikmenin ölçümüne dayanır. OKT cihazından göze ve referans aynasına ışınlar gönderilir, bu iki yansıma arasındaki zaman farkı ölçülür ve dokuların tomografik kesiti oluşturulur.

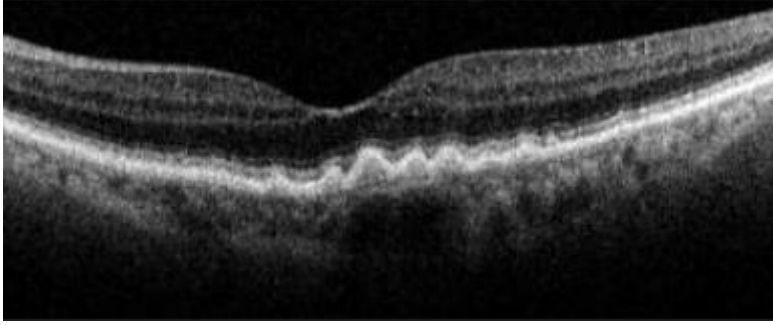
Nonneovasküler YBMD'de OKT

Drusen, pigment epitelinin hiperreflektans bandında düzensizlik, lokalize elevasyonlar, yer yer kalınlaşmalar şeklinde görülür. OKT farklı drusen tiplerinin ayırt edilebilmesini de sağlar. Sert drusen OKT'de sivri tepeli küçük pigment epiteli kabarıklıkları olarak görülür (Resim 2).



Resim 2. Sert drusen ve subretinal drusenoid birikintiler.

Yumuşak drusenin tepeleri yuvarlak kubbe şeklindedir (Resim 3).



RESİM 3. Yumuşak drusen.

Subretinal drusenoid birikintiler ise adından da anlaşılacağı üzere diğer ikisinden farklı olarak pigment epitelinin altında değil üzerinde sensoryel retinanın altında yerleşen konik veya yassı şekilli birikintilerdir. Drusen tiplerinin bu şekilde ayırt edilebilmesi, özellikle yumuşak drusen ve subretinal drusenoid birikintilerin görülmesi hastalığın neovasküler tipe dönüşmesi açısından önemli bir risk taşıdığının anlaşılmasını sağlar. OKT’de drusen sıklıkla üstteki nörosensoryel retina değişiklikleri ile birliktedir. Bunlar elipsoid zon ve ELM hasarı ile dış nukleer tabakada belirgin incelme şeklindedir (74).

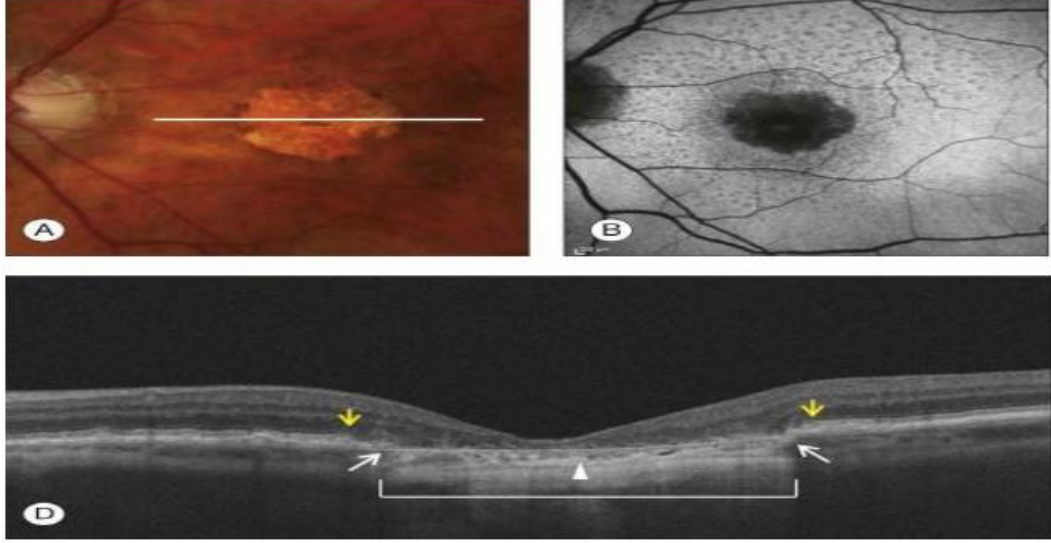
Drusenoid pigment epiteli dekolmanı (PED) birleşik drusenden oluşan pigment epiteli elevasyonudur. Pigment epiteline ait çizgideki fokal kabarıklık içerisinde solid materyel (Resim 4), bazen de sıvı bulunabilir (74).



Resim 4. Drusenoid PED’in renkli fundus resmi ve OKT görüntüsü. Okla gösterilen retina içine pigment epitel göçü.

Nonneovasküler YBMD’nin ileri formu jeografik atrofidir. Retina pigment epiteli hasarı oluşunca, zamanla üzerindeki sensoryel retinada da incelme

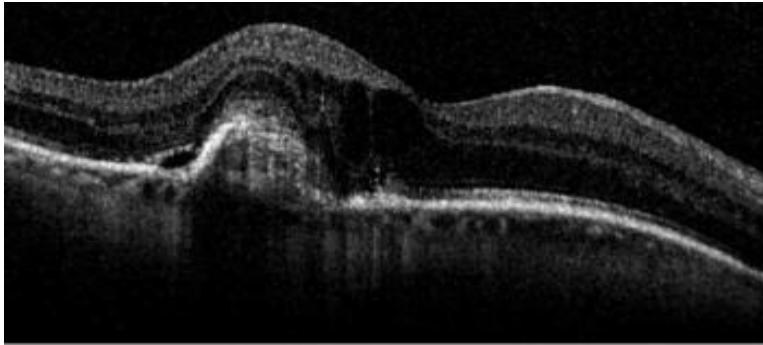
görülür. OKT'de pigment epitelinin olmadığı alanlarda koroide ait yansımanın arttığı belirlenir (Resim 5) (75).



Resim 5. YBMD'ye sekonder santal coğrafik atrofi görüntüleri. Sol üstte renkli fundus resmi (A), sağ üstte santral hipofloresans izlenen fundus otofloresans resmi (B), altta RPE kaybı (beyaz oklar arasındaki saha) ve fotoseptör kaybının (sarı oklar arasındaki saha) olduğu OKT görüntüsü (D) izlenmektedir.

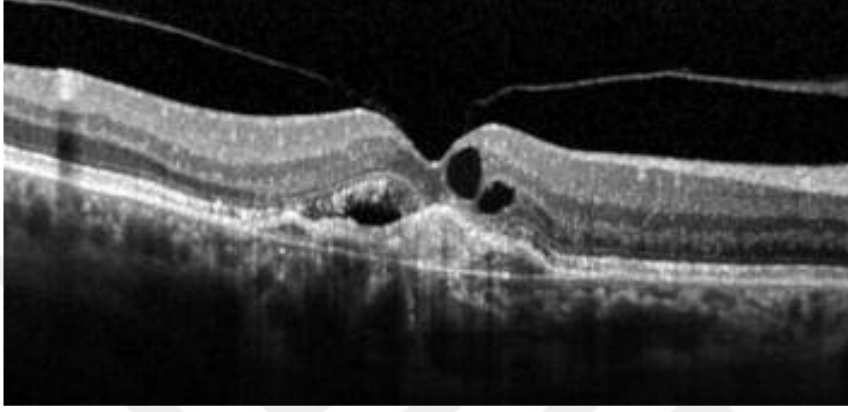
Neovasküler YBMD'de OKT

Neovasküler oluşumların OKT ile incelenmesi, özellikle tedavinin planlanması ve takibi açısından çok yardımcıdır. Klasik tip koroid neovaskülarizasyonları pigment epiteli üzerinde yüksek yansıtıcılıkta bir lezyon olarak kolaylıkla farkedilir. Üzerinde lezyonun aktivasyonuna işaret eden subretinal sıvı (SRS) ve intraretinal sıvı (İRS) görülebilir (Resim 6).



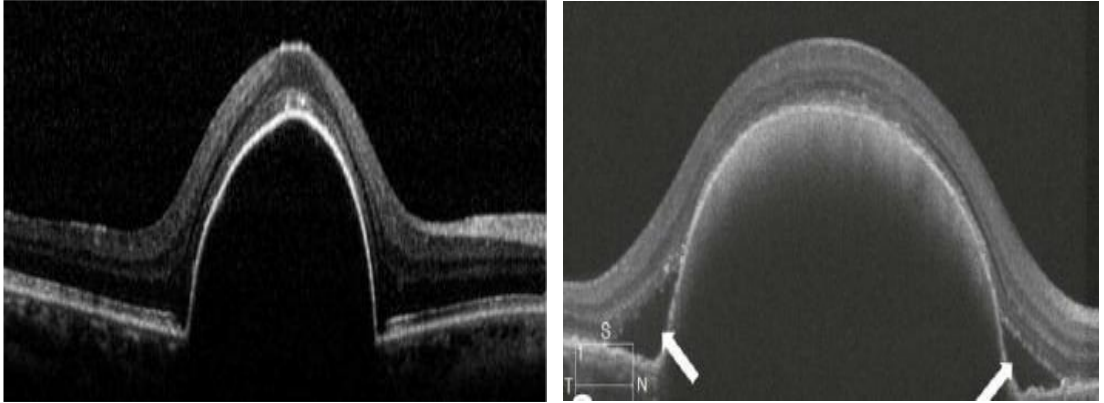
RESİM 6. RPE üzerinde yerleşmiş klasik KNV, kenarda küçük SRS ve üzerinde İRS ve koroidin oldukça ince olduğu izlenmiştir.

Gizli koroid neovaskülarizasyonları ise pigment epiteli altında fibrovasküler pigment epiteli dekolmanı şeklinde izlenirler (Resim 7). Küçük ve sığ RPE elavasyonları şeklinde görülen PED kaviteleri orta derecede hiperreflektif ve heterojendir. Zamanla organize olarak yansıma artışına neden olur ve bu fibrozise işaret eder (74).



RESİM 7. RPE altında gizli KNV, üzerinde SRS, IRS ve vitreomakuler traksiyon.

YBMD olgularına seröz, hemorajik PED veya subretinal hematomlar eşlik edebilir. Seröz PED optik olarak boş olmasına rağmen hemorajik PED’de pigment epiteline yakın bölümde yüksek yansıtıcılıkta bir bölge mevcuttur ve bunlar alttaki dokularda belirgin gölgelenmeye yol açarlar (Resim 8a, 8b).



Resim 8a. Seröz PED, Resim 8b. Hemorajik PED. (oklar - RPE üzerindeki retina altı sıvıyı göstermektedir.)

PED’ler zaman içerisinde pigment epiteli yırtığına yol açabilir. OKT’de pigment epitelinin olmadığı bölgede alttaki dokuların yansıması artmıştır, pigment epitelinin kendi üzerine kıvrıldığı bölge de farkedilebilir (76).

Klinik uygulamada OKT genellikle neovasküler YBMD'deki aktivasyonun tespitinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

5.2 Fundus Flöresein Anjiyografi

Fundus floresein anjiyografi (FFA) özellikle yaş tip YBMD'nin tiplerini sınıflandırmada ve tanımda kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (69). Her ne kadar tedavi takibinde OKT yaygınlaşsa da, FFA lezyonların ayırıcı tanısı ve tedavisinin değerlendirilmesindeki yerini korumaktadır (77,78).

FFA, kan-retina bariyeri bütünlüğü, vasküler sızıntı paterni, sızıntının anatomik yerleşimi ve vasküler perfüzyon dinamiğini gösteren invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Koroid neovasküler membranlar (KNVM) FFA'da sızıntının görüntüsü ve yoğunluğuna göre gruplara ayrılır.

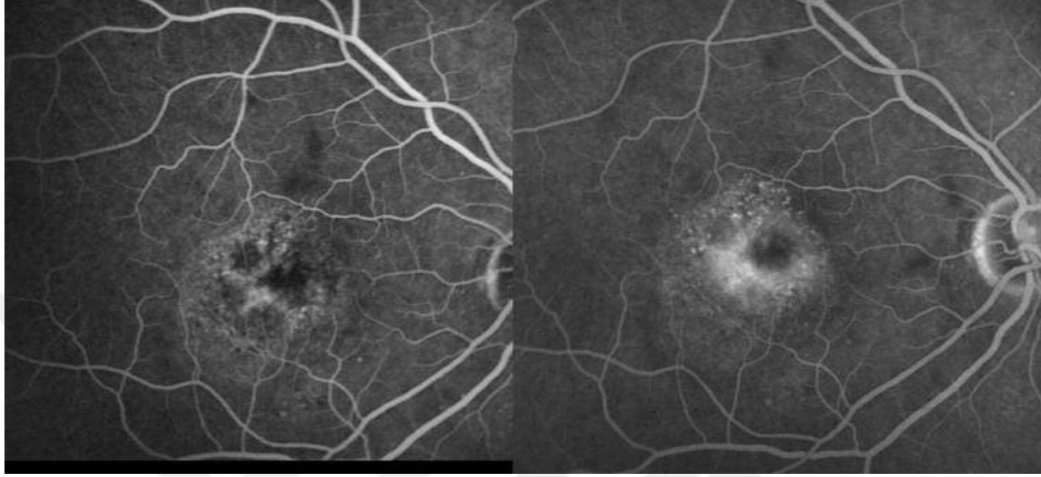
Klasik koroid neovaskülarizasyonu (KNV) iyi sınırlanmış erken hiperfloresans ve yoğun geç sızıntı ile karakterizedir (Resim 9). Klasik KNV nörosensoriyel tabaka ile RPE arasında yerleşir (Tip-2 KNV).



Resim 9. Subfoveal klasik KNV'de FFA'nın erken fazında başlayan ve geç fazında artan hiperflöresans.

Gizli KNV (Tip-1 KNV) RPE altında yerleşim gösterir. Lezyonlar anjiyografik görüntüsüne göre fibrovasküler PED ya da kaynağı belirsiz geç sızıntı olmak üzere ikiye ayrılır (70). Fibrovasküler PED, floresein enjeksiyonundan 1-2 dakika sonra RPE tabakasının düzensiz kabarıklığına bağlı olarak benekli hiperfloresans ve geç fazda sınırları belirsiz sızıntı ya da boyanma ile

karakterizedir. Gizli KNV'lerde erken hiperfloresans klasik membranlarda olduğu kadar parlak değildir ve sınırlar genellikle belirsizdir (Resim 10). Kaynağı belirsiz geç sızıntı, anjiyografinin erken fazlarında iyi sınırlı bir sızıntı alanının olmaması ile karakterizedir. Sızıntı kaynağının belli olmadığı benekli hiperfloresans boya enjeksiyonundan 2-5 dk. sonra belirgin hale gelir.



Resim 10. Gizli KNV'de FFA'nın erken fazında başlayan ve geç fazında artan düzensiz hiperflöresans

KNV'nin anjiyografik alt tipleri neovasküler kompleksin oranına göre ikiye ayrılır. Bu sınıflamada baskın klasik tipte, klasik KNVM tüm lezyonun %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Minimal klasik tipte ise klasik KNVM tüm lezyonun %1-50 kadarını kaplamaktadır. Gizli KNVM'de ise hiç klasik membran bulunmamaktadır.

Yaş tipte neovasküler membran dışındaki komponentler hemoraji, fibröz ya da PED, fibröz diskiform skar, atrofik skarlar ve RPE yırtıkları olarak değerlendirilir. FFA'da kanama alanları gibi hipofloresan alanlar olabileceği gibi, fibröz ya da seröz PED nedeni ile boya göllenmesi sonucu hiperfloresan alanlar da olabilir. Olguları değerlendirirken mutlaka renkli fundus fotoğrafı da FFA'ya eşlik etmelidir. Kanama, eksuda ve pigment FFA'da hipofloresan izlenirken, renkli fundus fotoğrafı ile lezyonları birbirinden kolayca ayırmak mümkündür (71)

6. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU TEDAVİSİ

6.1. Kuru tip YBMD'de tedavi

Nonneovasküler YBMD'de etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Son yıllarda, yaşlı bireylerde antioksidan özellikteki vitamin ve mineral eksikliğinin hastalığın etyopatogenezinde etken olabileceğine dair kuvvetli epidemiyolojik ve deneysel çalışma verileri mevcuttur. Bu verilerden hareketle; yaş ile antioksidan özellikteki mikrobeseinlerin özellikle de RPE'de kronik ve düşük dereceli bir doku yetmezliğinin söz konusu olabileceği ve yaşlı dokuların oksidatif strese karşı korunmasız hale gelebileceği teorisi öne sürülmüştür (79). İlâveten yaşlı bireyler antioksidan özellikteki mikrobeseinler ve mineraller açısından yetersiz bir diyet ve beslenme riski altında da olabilirler. Bunun yanı sıra makula bölgesi için koruyucu olan lutein ve zeaksantin gibi makula pigmentlerinin dansitelerinin yaşla azaldığı da bilinmektedir (80-83).

Antioksidan özelliğe sahip mikrobeseinlerin, YBMD'nin gelişimi, progresyonu ve görme keskinliği kaybı üzerine etkileri ve risklerinin belirlenmesi konusunda en geniş kapsamlı klinik araştırma, "The Age-Related Eye Disease Study (AREDS)" isimli çalışma grubu tarafından yapılmıştır.

AREDS 1 çalışmasının sonuçlarına göre; hafif YBMD bulguları olan hastalarda tedavinin bir yararı gösterilememiştir. Orta ve ileri YBMD bulguları olan hastalarda ise antioksidan vitaminler + çinko ilavesi verilen grupta, ileri evre YBMD'ye ilerleme riskinde kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak %25 gibi anlamlı bir oranda azalma saptanmıştır. İlâveten bu hastalarda orta dereceli görme kaybı (15 harf) riskinde de %27 oranında azalma tespit edilmiştir (84).

AREDS 2 çalışmasının primer analiz sonuçlarına göre ise, ileri evre YBMD'ye progresyon riski orijinal AREDS 1 formülasyon grubu ile lutein / zeaksantin, omega-3 ve lutein / zeaksantin / omega-3 grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sekonder analiz sonuçlarına göre ise lutein ve zeaksantin desteği YBMD progresyonunu yavaşlatmaktadır, bu nedenle AREDS-1 formülasyonuna lutein ve zeaksantin eklenmeli ve β karoten ise sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırdığından dolayı formülasyondan

çıkarılmalıdır. Omega 3 gruplar arasında farklılığa yol açmadığı için yorum yapılamamıştır (53). Ancak, “NAT 2” çalışması ve diğer klinik çalışmalara göre omega 3 yağ asitlerinin YBMD progresyonundaki olumlu etkileri gösterilmiştir (85-87).

Sonuç olarak YBMD ilerleme riski olan hastalarda antioksidan etkili vitamin ve mineral desteği verilmesi hastalığın ilerleme hızını ve görme kaybını yavaşlatmak için kullanılır. Bu hasta grubu:

İki taraflı,

- Çok sayıda orta boy drusen,
- En az bir büyük drusen,
- Santrali tutmayan jeografik atrofi ,

Tek taraflı,

- Neovasküler ya da santral jeografik atrofisi olan hastalardır (88).

6.2. Neovasküler YBMD’de tedavi

6.2.1.Lazer Fotokoagulasyon

Lazer tedavisi ekstrafoveal ve jukstafoveal KNV için endikedir (89,90). Tedavinin amacı, tüm neovasküler lezyonu koagülasyon nekrozu yaratarak kapatmaktır. Lazer ışığı, retina pigment epiteli ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir, ısıya çevrilir ve çevre dokulara dağılarak doku nekrozu ve skar oluşumu ile sonlanır. Lazer sırasında retinada yaklaşık 40-60°C ısı artışı olur ve nörosensoryel retina hasarlanır. Olguların yaklaşık yarısında 1-2 yıl içinde nüks gelişir. Tedavinin sınırları belirgin KNV’de etkili olması, lasere bağlı görme kaybı gelişebilmesi, nüks oranının yüksek olması bu tedavi yönteminin günümüzde kullanımını sınırlandırmaktadır (70).

Günümüzde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının yaygınlaşması ve olumlu sonuçlarının izlenmesiyle YBMD’ye bağlı gelişen KNV tedavisinde lazer fotokoagulasyonun yeri oldukça azalmıştır. Sadece ekstrafoveal, iyi sınırlı, klasik lezyonlar için endikasyonun devam ettiğini söylemek yanlış olmayacaktır.

6.2.2. Fotodinamik tedavi (FDT)

Çalışma prensibi ışığa duyarlı bir ajanın göz vasküler ağı içerisindeyken ışıkla uyarılarak aktif hale getirilmesi olan FDT uygulanırken, öncelikle ışığa duyarlı olan bir ilaç intravenöz olarak verilir. Bu ışığa duyarlı ajanın proliferasyon oluşturan neovasküler dokulara ve bazı plazma proteinlerine (özellikle düşük dansiteli lipoprotein-LDL) yüksek afinitesi vardır (91). Neovasküler dokunun damar endotelinde normal vasküler endotele göre çok yüksek oranda LDL reseptörü bulunmaktadır dolayısıyla LDL'ye bağlanmış olan ışığa duyarlı ajanlar çoğunlukla bu reseptörlerden geçerek KNVM içerisinde birikirler (92).

Bu fotokimyasal ajanların aktive olması için özel bir dalga boyundaki termal olmayan lazer ışınının KNVM üzerine gönderilmesi gerekir (93). Bu lazer ışını nedeniyle reaktif oksijen radikalleri üretilir ve lokal inflamatuvar cevap gelişir (94). Vasküler endotel hücrelerinin hasarı ve trombüs oluşumu neticesinde vasküler yatakta oklüzyonlar gerçekleşir (95).

Son yıllarda eksudatif tip YBMD tedavisinde kullanıma giren intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanların enjeksiyonu ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş ve bu ajanlar, hastalıkta ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir (96,97). Başlıca anti-VEGF ajanlardan biri olan ranibizumabın YBMD tedavisindeki güvenilirliğini ve etkisini araştıran prospektif randomize Faz III çalışmalarında (MARINA ve ANCHOR) ilk yıl sonunda hastaların %95'inin görme keskinliklerini korudukları ya da arttırdıkları görülmüştür (9,10). Anti-VEGF ajanlar ile FDT'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çok merkezli çalışmalarda ranibizumab, verteporfin ile birlikte uygulanan FDT'ye göre daha güvenli ve daha etkin olarak bulunmuştur (10). Günümüzde anti-VEGF ajanların güvenli ve etkin bir şekilde kullanıma girmesiyle beraber FDT'nin eksudatif tip YBMD tedavisinde geçmişte olan popülerliği kaybolmuş ve kullanımı oldukça sınırlanmıştır.

6.2.3. Neovasküler Tip YBMD'de Anti-VEGF Tedaviler

Yaş tip olgularda VEGF, retinada anormal yeni kan damarı gelişiminde temel rolü oynamaktadır. VEGF-A, PlGF ve benzeri VEGF alt grupları yaş tip YBMD'nin patogenezinin sorumludur. Patolojik anjiyogenezin oluşumunda VEGF'lerin rolünün anlaşılmasıyla yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal anti-

VEGF ajanlar araştırılmaya başlanmış ve günümüzde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi altın standart haline gelmiştir (98,99). Bugüne kadar pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept olmak üzere dört ayrı anti-VEGF ajan klinik uygulamaya girmiştir. Bu tedavilerle olguların %30'unda görmede anlamlı artış, %90'ında ise görmede stabilizasyon sağlanabilen düzeylere ulaşılmıştır.

Pegaptanib

Pegaptanib, iki 20 kiloDalton (kD) polietilen glikol birimine kovalent bağlı bir RNA aptameridir ve sadece VEGF-165 izoformuna bağlanabilme özelliğine sahiptir. VISION standart tedavi protokolü 6 haftada bir uygulanan pegaptanibin 0.3, 1 ve 3 mg dozlarını içeren farklı gruplarda toplam 1208 gözü kapsamaktadır. Bir yıl sonunda 15 harf ve altı görme kaybı pegaptanib tedavisi alan grupta %70 olguda elde edilirken, kontrol grubunda ise bu oran %55 olarak saptanmıştır. Pegaptanib ile görme kaybında yavaşlama sağlanmasına rağmen ciddi bir görme artışı sağlanamamıştır (100). Bu yüzden klinik pratikte çok kısa süreli kullanım şansı bulan bu ajan yerini hızla daha sonra geliştirilen ranibizumab, bevacizumab gibi daha güçlü anti-VEGF ajanlara bırakmıştır.

Bevacizumab

İnsan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insana uyarlanması ile fareden VEGF'e karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. Bevacizumab aslında yaş tip YBMD olgularında kullanıma başlanmadan önce 2004 yılında metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde FDA tarafından onay almış göz dışında klinik kullanıma giren ilk antiangiogenik ajandır. Yaş tip YBMD'de kullanımında ise FDA onayı olmamasına rağmen ekonomik, etkili ve güvenli olması nedeniyle bütün dünyada yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Molekül ağırlığı 150 kD'dur (101). Her ne kadar 70 kD'nın üzerindeki büyük moleküllerin iç limitan membranı (ILM) geçip subretinal mesafeye ulaşmasının mümkün olmayacağı ileri sürülse de yapılan deneysel çalışmalarda bevacizumabın subretinal alana geçebildiği gösterilmiştir (102-104).

Bevacizumabın yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmasıyla ilgili en geniş kapsamlı çalışma Amerikan Ulusal Göz Enstitüsü tarafından yapılan

“Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trial“ (CATT) çalışmasıdır (105,106). CATT çalışması ranibizumab ve bevacizumab'ın yaş tip YBMD tedavisinde etkinlik ve güvenlik açısından başa baş karşılaştırılmasını içeren prospektif, randomize ve kontrol gruplu bir çalışmadır. Tedavi aylık enjeksiyonlar veya “gerektiğinde tedavi” (PRN) protokolünde uygulanmıştır. CATT çalışmasının 1 yıllık ve 2 yıllık sonuçlarında birbirine benzer değerler bulunmuştur. İki ilaç görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında bevacizumab grubunda ranibizumab grubuna göre 1,4 harf daha düşük görme elde edilmiş, fakat istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta aylık enjeksiyonlara göre PRN protokolünde yapılan gruplarda görme sonuçları daha düşük elde edilmiştir. Yan etkiler açısından ise, her iki ilaçla da yapılan çalışmalarda trombotik olaylar ve ölüm riski açısından bir fark saptanmamış, bir veya daha fazla ciddi sistemik yan etki saptanan hasta oranı bevacizumab grubunda ranibizumab grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%39,9'a karşılık %31,7) (105,106). Sonuç olarak, CATT çalışması ranibizumab ile kıyaslandığında bevacizumabın etkinlik ve güvenliğinin düşük olmadığını ve görme keskinliği açısından ranibizumabla benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Ranibizumab

İnsanlaştırılmış fare anti VEGF antikorunun Fab fragmentidir. 150 kD moleküler ağırlığı olan bevacizumaba göre, 48 kD'lık ranibizumabın retinanın iç ve dış katmanlarına penetrasyonunun daha iyi olabileceği düşünülmüştür (107). Tüm VEGF-A izoformlarının nonselektif ve etkin inhibitörüdür.

VEGF-A, ranibizumab tarafından bloke edilince, endotel hücrelerinin duvarında yer alan hedef reseptörleri VEGFR-1 / 2'lere tutunamaz ve böylece endotel proliferasyonu ve dolayısı ile neovasküler membran oluşumu (anjiogenezis) engellenir ve aberran damar gerilemeleriyle sızıntılar azalır.

Ranibizumab ile ilgili olarak, klinik etkinlik ve güvenlik açısından yapılmış pek çok çalışma vardır. Bunlardan bazıları:

1. MARINA (Minimally classic / occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration): 2 yıllık randomize, çift kör, sham kontrollü bir çalışmadır,

minimal klasik ve okkult membranlı hastalar dahil edilmiştir. 716 hasta yaklaşık eşit sayılarda üçe bölünerek 0,3 mg, 0,5 mg ranibizumab ve sham grupları olarak 24 aylık enjeksiyon tedavisine alınmış, 12. ve 24. ayda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 12. ay sonunda görmede artış veya 15 harften daha az görme kaybına uğrayan olgu oranı, 0,3 mg, 0,5 mg ve sham gruplarında sırası ile %94,5, %94,6, %62,2 olarak ortaya çıkmış, 15 harften daha fazla görme kazancı da yine sırası ile %24,8, %33,8 ve %5,0 olarak ortaya çıkmıştır. 24. ay sonunda da sonuçlarda belirgin bir fark doğmamıştır ve görmede artış veya 15 harften az kayıp oranı sırası ile %92, %90 ve %52,9 olarak ortaya çıkmıştır. 0,3 ve 0,5 mg'lik ranibizumab grubunda, 12. ayda her biri başlangıç görmeye göre +7,2 ve +6,5 harf artışı, 24. ayda ise sırası ile başlangıç görmeye göre +5,4 ve +6,6 harf artışı göstermiştir.

Sonuç olarak YBMD'ye bağlı minimal klasik ve okkult membranlarda 24 ay süre ile aylık ranibizumab enjeksiyonu ile görme kontrol grubuna göre 20-21 harf daha iyi olmakta ve güvenlik açısından önemli bir sorun çıkmamaktadır (9).

2. ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD): Bu çalışma da yine iki yıllık, çift kör sham kontrollü bir çalışmadır ve alınan hastalar baskın klasik özellikte KNVM'ye sahip olgulardır. Burada üç ayaklı bir çalışma vardır ve 423 hasta yaklaşık eşit olarak paylaştırılmış, ilk grup FFA kriterli 3 ay aralıklı fotodinamik tedavi (FDT) uygulanmış, diğer iki gruba 0,3 mg ve 0,5 mg aylık ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Görmede artış veya 15 harften az kayıplar, sırası ile %65,7, %89,9 ve %90,0 olarak belirlenmiş, 15 harften fazla kazanç sağlayanlar ise, yine sırası ile %6,3, %34 ve %41 olmuştur.

Sonuç olarak ranibizumab uygulaması, baskın klasik KNV olan YBMD olgularında FDT'ye göre çok anlamlı bir görme koruması sağlamıştır ve aradaki harf kazancı farkı ortalama yaklaşık 18-20 harf dolayındadır (10,108).

3. PIER (Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection controlled study of efficacy and safety of Ranibizumab in Subjects with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD): Bu çalışmada, fovea altı KNV taşıyan YBMD olgularında, ilk üç ay, aylık

yükleme dozu uygulandıktan sonra, her üç ayda bir intravitreal ranibizumab uygulaması ile elde edilecek sonuçlar araştırılmıştır. 184 olgu yaklaşık üç eşit gruba ayrılarak, sham, 0,3 mg ve 0,5 mg ranibizumab grubu olarak ayrılmıştır. 12. ay sonunda, görme değişiklikleri gruplarda sırası ile -16,3, -1,6 ve -0,2 harf olarak ortaya çıkmış bu durum 2. yılda da -21,4, -2,2 ve -2,3 harf olarak ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak ranibizumabın intravitreal uygulanmasında, sham grubu ile tedavi grubu arasında MARINA'daki gibi anlamlı farklar saptanmıştır. İlk üç aylık yüklem dozu sonrasında, dozların seyreltilmesi ile görsel başarı oranları tüm gruplarda belirgin bir şekilde düşmektedir. O halde aylık uygulama 3 aylık uygulamadan belirgin olarak daha üstündür (109).

4. PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intra-ocular Ranibizumab):

Bu çalışmanın amacı, üç aylık aralarla yapılan intravitreal ranibizumab tedavisinin, aylık uygulamalara göre olumsuz sonuç vermesi üzerine, farklı PRN uygulamaları ile elde edilecek sonuçların yorumlanmasıdır. 2 yıllık prospektif, tek merkezli, nonrandomize bir çalışmadır.

Bu çalışmada subfoveal neovasküler membranı bulunan ve OKT kalınlığı en az 300 mikron olan 40 hasta alınmış ve ilk üç ayda 0,5 mg 3 yüklem dozu aylık olarak yapılmıştır. Bundan sonra tekrar tedavi kriterlerine uygun tedavi planı yapılmıştır. Tekrar tedavi kriterleri ise, OKT'de sıvı varlığına eşlik ederek 5 harf kaybı, OKT'de 100 mikrondan fazla santral kalınlık artışı, yeni kanama, bir önceki enjeksiyonun üzerinden bir ay geçmiş olmasına rağmen OKT ile tespit edilen makula sıvısının aynen devam ediyor olmasıdır. 12 ayın sonunda bu kriterlere göre davranarak ortalama enjeksiyon sayısı 5,6 olarak saptanmış ve görmede artış ortalaması 9,3 harf, SMK incilmesi ise ortalama 178 mikron olarak tespit edilmiştir. Aynı değerler, 24. ay sonunda, 9,9 enjeksiyon, 11,1 harf artışı ve 212 mikron santral kalınlık incilmesi olarak saptanmıştır (110).

Sonuç olarak, MARINA çalışmasında 24 ay sonunda başlangıç görmeye göre artış 0,5 mg aylık enjeksiyon grubunda +6,6 idi. Bu nedenle PrONTO çalışmasının 24. aydaki ortalama 9,9 enjeksiyon ile +6,6 harf yerine + 11,1 harf kazancı bildirilmesi, PRN kriterlerine dikkati çekmiştir.

5. SUSTAIN: Bu çalışma esas olarak kişiye özel esnek PRN uygulamalarının sonuçlarını analiz etmek için düzenlenmiştir. Avrupa ve Avustralya'da çok merkezli olarak düzenlenen faz-III, tek kollu bir çalışmadır. 513 adet naiv hasta alınmıştır. Burada ilk 2 ayda üç enjeksiyonla yükleme yapılmış ve daha sonra PRN kriterlerine geçilmiştir. Kontrolde en az 5 harf kaybı veya 100 mikron ve daha fazla santral foveal kalınlık artışı izlendiğinde enjeksiyon kararı alınmıştır. Bu çalışmada 12 aylık sonuca bakacak olursak ortalama 5,6 enjeksiyon sayısı ile görmede başlangıca göre +3,6 harf artışı sağlanmış ve santral makula 91 mikron incelmıştır.

Sonuç olarak submakuler KNV olgularında, aylık ranibizumab uygulaması ile kıyaslandığında, SUSTAIN hasta grubunda uygulanan 3 yükleme sonrasında esnek PRN uygulaması ile enjeksiyon sayısı 12 'den 5,6'ya düşürülmüş ama görme artışı da +3,6 harfte kalmıştır. Yan etkiler arasında fark yoktur. Ancak elde edilen sonuçlar, PrONTO ile elde edilen esnek PRN uygulaması umutlarının tekrar azalmasına yol açmıştır (111).

En nihayetinde ranibizumab, aylık olarak 0,3-0,5 mg yapılması halinde YBMD'de, özellikle erken evrede tedaviye alınmış olgularda %90'lara varan sıklıkla ilk görmeyi koruyabilen ve yaklaşık 1/3'lük hasta grubunda da ortalama +15 harfe kadar görme artışı sağlayan önemli bir ilaçtır (112).

Aflibercept

Yeni bir intravitreal anti-VEGF ajan olan aflibercept diğer adıyla VEGF Trap-Eye, insan IgG'sinin Fc kısmı ile insan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin bağlanma bölgelerinden oluşan bir füzyon proteindir (113,114). Aflibercept, spesifik olarak VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve PIGF'yi bloke eder. Yüksek afiniteyle VEGF-A ve PIGF'e bağlanır. VEGF'i kolları arasında, herhangi bir kompleks oluşturma riskine yol açmadan VEGF dimerlerini her iki yandan bağlar. Böylelikle VEGF dimeri açıkta kalmaz ve başka aflibercept veya VEGF molekülleriyle etkileşim gerçekleşmez. Böylelikle VEGF'in hücrenin yüzey reseptörleriyle etkileşimini önler (113-115). Retinanın tüm katmanlarına penetre olur.

Yaş tip YBMD'de yapılan faz III randomize kontrollü çalışmalar olan VIEW (VEGF TRAP-EYE Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD)

alışmaları sonuçlarına göre, aflibercept ranibizumaba göre daha az intravitreal enjeksiyonla kullanım özelliğine sahiptir. VIEW 1 ve VIEW 2 alışma sonuçlarına göre aflibercept ilk 3 aylık dönemde aylık, sonraki dönemde iki ayda bir kullanılarak, ranibizumaba göre 1. yılda 5 enjeksiyon daha az uygulanmıştır. Bu uygulama rejimi sayesinde aflibercept yaş tip YBMD tedavisinde birinci yılda 5 enjeksiyon daha az kullanılma avantajıyla, ranibizumab ile benzer etkinlik ve güvenlik sağlamıştır (11). Aflibercept'in 96 haftalık sonuçlarında da en iyi görme keskinliğinin korunması ve artırılmasında ranibizumab ile benzer etkilere sahip olma özelliği korunmuştur (116). Afliberceptin sahip olduğu ranibizumaba göre daha az sıklıkta intravitreal uygulama rejimi, yaş tip YBMD tedavisinde önemli bir fayda sağlamaktadır. Böylelikle rutin visit sıklığı ve dolaylı olarak da maliyetlerde düşme sağlanmaktadır (117).

Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PlGF ve VEGF-B'yi inhibe etmesi ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır. Bu nedenle bevacizumab ve ranibizumaba dirençli olan çok sayıda enjeksiyona rağmen cevap alınamayan veya sık nüks eden olgularda intravitreal aflibercept tedavisi ile iyi sonuçlar alındığı yapılan son çalışmalarda bildirilmiştir (118,119).

Afliberceptin diğer anti-VEGF'lere göre farkları; sınıfının ilk füzyon proteindir, daha yüksek afinite, daha uzun etki süresine sahiptir. Ayrıca PlGF'yi de inhibe eder.

6.2.4. Neovaskuler YBMD tedavisinde diğer yöntemler

Transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, submakuler cerrahi gibi yöntemler YBMD'nin tedavisinde kullanılmıştır, ancak günümüzde YBMD tedavisinde pek yer bulamamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Nisan 2014 - Haziran 2016 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina birimine başvuran eksudatif YBMD'ye sekonder aktif, subfoveal ya da foveayı etkileyen sızıntıya sahip jukstafoveal KNVM lezyonları olan hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamında YBMD'ye sekonder KNVM nedeniyle en az 3 ardışık aylık ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu yapılmış ve sonrasında pro-re-nata (PRN) tedavi rejimine uygun olarak takip edilmiş olan hastalar değerlendirildi. Ranibizumab grubunda 32 hastanın 38 gözü, aflibercept grubunda ise 27 hastanın 30 gözü çalışmaya alındı.

Çalışma öncesi Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan onay alındı. Etik kurul izni alındıktan sonra retrospektif olarak Nisan 2014 - Haziran 2016 tarihleri arasında Göz Hastalıkları Retina birimindeki dosyaların taranması planlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 50 yaş ve üzerindeki hastalar
- 2- Neovasküler YBMD'ye sekonder aktif, subfoveal ya da foveayı etkileyen sızıntıya sahip jukstafoveal KNV lezyonlarına sahip neovasküler YBMD tanısı almış olan hastalar
- 3- Retina kliniğinde eksudatif YBMD nedeniyle intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavisi uygulanmış hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Daha önce YBMD'ye sekonder KNV nedeniyle tedavi almış olmak (intravitreal anti-VEGF, FDT, laser fotokoagulasyon vb.)
- 2- YBMD dışında KNVM'ye neden olacak herhangi bir retinal patolojiye sahip olanlar
- 3- Çalışmaya dahil edilen gözde görmeyi etkileyecek düzeyde ileri korneal hastalığı olan, vitrektomi veya trabekülektomi operasyonu geçirmiş olan veya glokom tanılı hastalar
- 4- Takip süresince oküler cerrahi veya YAG laser kapsulotomi geçirmiş hastalar

Tüm hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile ölçülerek görme keskinliği değerleri logMAR eşdeğerlerine çevrildi. Biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Göz içi basınçları Tonopen Avia (Reichert Technologies Inc., Buffalo, NY) ile ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi çekilmiş fundus florosein anjiyografi (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) görüntüleri incelenerek lezyonun lokalizasyonu saptandı ve lezyon okkult, minimal klasik ve baskın klasik olarak sınıflandırıldı. Ayrıca OKT (Cirrus HD-OKT; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) ile ölçülmüş olan santral maküler kalınlık (SMK) ölçümleri kaydedildi. Aflibercept grubunda başlangıçta, 1. ve 3. ayda 30 göz, 6. ayda 26 göz, 9. ayda 20 ve 12. ayda 13 göz yer alırken; ranibizumab grubunda başlangıçta, 1. ve 3. ayda 38 göz, 6. ayda 37 göz, 9. ayda 17 ve 12. ayda 14 göz bulunmaktaydı.

Tüm hastalarımıza intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu için aynı prosedür uygulandı. Topikal anestetik ve %0.5 povidon iyot solüsyonu göze damlatıldı. Steril şartarda kapaklar kapak ekartörü ile ekarte edilerek tekrar topikal anestetik ve povidon iyot damlatıldı. İlaç 1 cc lik steril enjektöre çekildi. 0,5 mg/0,05 cc ranibizumab 30 G iğne, 2 mg/0,05 cc aflibercept ise 26 G iğne ile pars planadan vitreus içerisine enjekte edildi. İşlem sonrası hastalara 4 saatte bir damlatılmak üzere topikal levofloksasin önerildi ve 1 hafta devam ettirildi. Enjeksiyon sonrası hastalar 1. ayda kontrole çağrıldı.

Her kontrolde EİDGK ve göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskopi ve fundus muayenesi, OKT ölçümleri tekrarlandı. Ayda 1 kez olmak üzere toplam 3 enjeksiyonluk yükleme dozu sonrası yapılan kontrol visitlerinde OKT’de subretinal veya intraretinal sıvı varlığı söz konusu ise, muayenede lezyonla ilişkili hemoraji var veya görme keskinliğinde 1 sıra azalma var ise ek enjeksiyon kararı alındı.

Hastaların ortalama takip süreleri ve toplam enjeksiyon sayıları kaydedildi. Son kontrollerindeki EİDGK ile SMK değerleri ile tedavi öncesi değerler karşılaştırılarak EİDGK ve SMK’da görülen değişim incelendi.

İstatistiksel Analizler:

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı’nda yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Grupların kendi içerisinde tedavi sonrası değerlerini bazal değerlerle karşılaştırmak amacıyla bağımlı gruplarda t testi (paired samples test) kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar bağımsız iki örnek t testi (independent samples test), Pearson ki-kare testi ile yapıldı. Subgrup analizi olarak lezyon tipleri ile görme keskinliği harf değişiminin iki grup arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Farklı değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Korelasyon katsayısı (r) $r \leq 0,3$ ise yok, $r = 0,3-0,5$ ise ılımlı, $r = 0,5-0,7$ ise orta, $r > 0,7$ ise kuvvetli olarak kabul edildi. Hasta kayıtlarından elde edilen bilgilerden ölçüm değerlerinin (yaş, görme keskinliği, takip zamanı vb.) normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya aflibercept grubunda (1. grup) 12 kadın (%44,4) 15 erkek (%55,5) 27 hastanın 30 gözü, ranibizumab grubunda (2. grup) 15 kadın (%46,8) 17 erkek (%53,1) 32 hastanın 38 gözü olmak üzere toplam 59 hastanın 68 gözü dahil edildi. Grupların cinsiyet dağılımı birbirinden farklı değildi ($p=0,829$).

Hastaların yaşları (ortalama $\pm$ SS olarak) birinci grupta $71,66 \pm 9,64$, ikinci grupta $73,63 \pm 8,18$ idi; gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p= 0,367$).

Birinci grupta 12 sağ 18 sol göz, ikinci grupta 24 sağ 14 sol göz olmak üzere toplam 36 sağ, 32 sol göz çalışmaya dahil edildi.

Her iki grupta da enjeksiyon sayısı hariç diğer değişkenlerin normal dağılıma uydukları görüldü.

FFA lezyon tiplendirilmesinde 1. grupta 16 göz baskın klasik, 2 göz minimal klasik, 12 gözde ise okkult KNVM izlendi. 2.grupta ise gözlerin 19'unda baskın klasik KNVM, 2'sinde minimal klasik ve 17 'sinde ise okkult KNVM izlendi. Grupların lezyon tipi dağılımı birbirinden farklı değildi.

Birinci gruptaki hastaların ortalama enjeksiyon sayısı (minimum-maksimum) $3,86 \pm 1,04$ (3-6), ikinci grupta da benzer şekilde $3,86 \pm 1,56$ (3-9) olarak bulundu.

Birinci gruptaki hastaların ortalama takip süresi (minimum-maksimum) $9,9 \pm 3,07$ ay (5-16), ikinci grupta $9,42 \pm 3,78$ ay (5-18) olarak bulundu.

Tablo-1: Hasta gruplarının demografik özellikleri

	Grup 1 (Aflibercept)	Grup 2 (Ranibizumab)
Göz sayısı	30	38
Ortalama yaş (yıl)	$71.66 \pm 9,64$	$73,63 \pm 8,18$
Cinsiyet		
Erkek	15 (%55,5)	17(%53,1)
Kadın	12 (%44,4)	15(%46,8)
Göz		
Sağ	12 (%40,0)	24(%63,1)
Sol	18 (%60,0)	14(%36,8)
Ort. Enj. sayısı	$3,86 \pm 1,04$	$3,86 \pm 1,56$
Ort. Takip süresi (ay)	$9,90 \pm 3,07$	$9,42 \pm 3,78$

Ranibizumab ve aflibercept grupları yaş, cinsiyet, başlangıç EİDGK, SMK, uygulanan enjeksiyon sayısı ve takip süresi açısından birbirlerinden farklı bulunmadı.

Aflibercept uygulanan grupta tedavi öncesi ortalama EİDGK $1,03 \pm 0,57$ logMAR, tedavi sonrası ortalama EİDGK $0,94 \pm 0,6$ logMAR olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama SMK değeri $361,33 \pm 120,70$ μm tedavi sonrası ortalama SMK değeri ise $251,83 \pm 82,72$ μm olarak ölçüldü.

Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artma anlamlı bulunmazken ($p= 0.061$) iken SMK'daki azalma anlamlı bulundu ($p= 0,000$).

Aflibercept grubunda ortalama 9,9 ay takip süresince hasta başına düşen enjeksiyon sayısı 3,86 olarak belirlendi. Gözlerin 16'sına (%53,3) üç, 4'üne (%13,3) dört, 8'ine (%26,7) beş, 2'sine (%6,7) altı intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulandı.

Tablo-2.1: Aflibercept grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
EİDGK (logMAR)	1,03 ± 0,57	0,94 ± 0,6	0,061
SMK(μ M)	361,33 ± 120,70	251,83 ± 82,72	0,000

Tedavi sonrası 26 gözde (%86,7) görmeye artış veya 15 harften az görme kaybı olduğu saptandı. İzlem sonunda 4 gözde (%13,3) tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf azalma, 7 gözde (%23,3) tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf artma oldu. 19 gözde (%63,3) görme düzeyi stabil kaldı (± 14 harf arası değişim olan göz sayısı).

Tablo-2.2: Aflibercept grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim

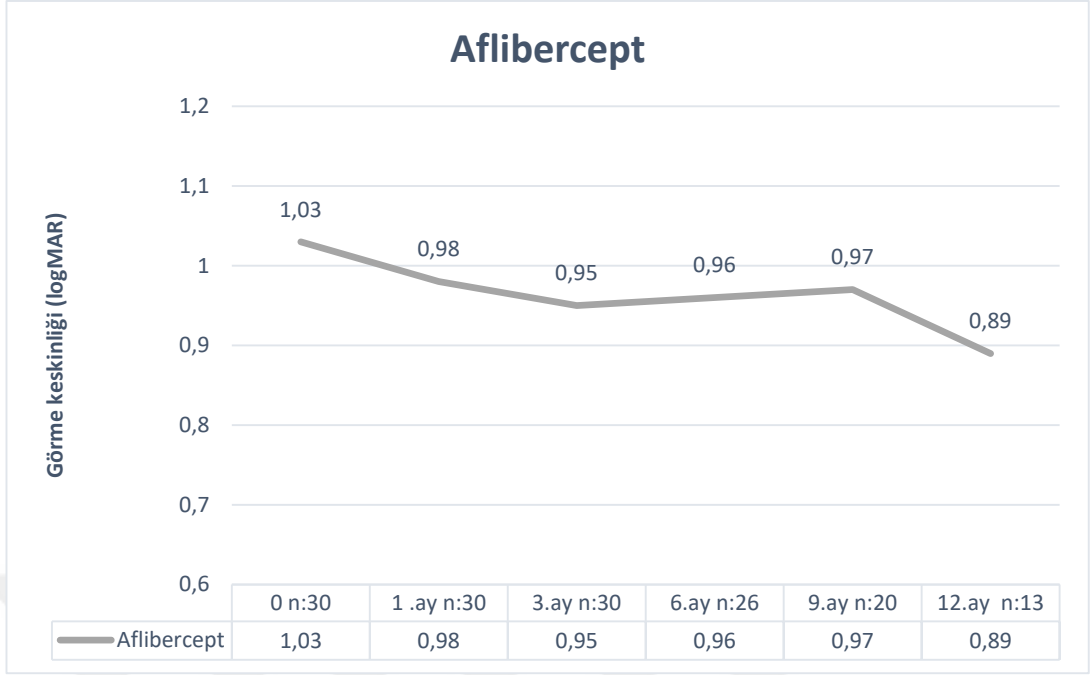
Görme keskinliğinde ≥ 15 harf artma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde < 15 harf artma veya < 15 harf azalma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde ≥ 15 harf azalma olan göz sayısı
7(%23,3)	19(%63,3)	4(%13,3)

Başlangıç ile son kontrol arasındaki SMK değişimi incelendiğinde; 23 gözde (%76,7) SMK azalırken, 7'sinde (%23,3) artmıştır. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen SMK'daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,000).

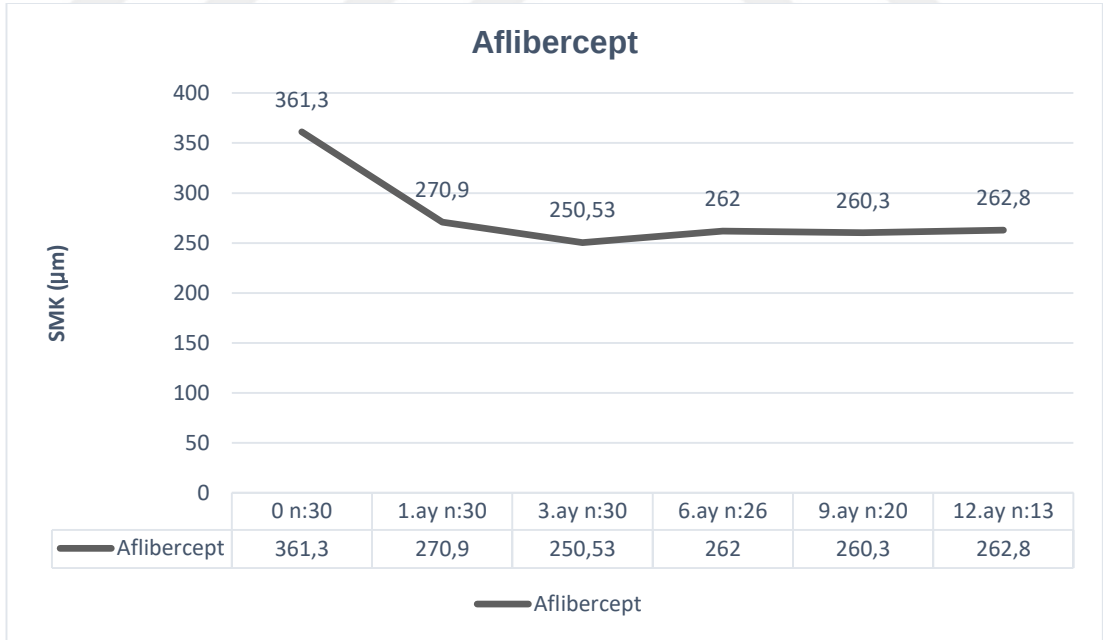
Görmede artış veya 15 harften az görme kaybı yaşayan hastaların oranı 1. ayda %93,2, 3. Ayda %90, 6.ayda %88,4, 9. ayda %85 ve 12. ayda %69,3 olarak bulundu.

Tablo-2.3: Aflibercept grubunda takip süresince görme düzeyinde değişim

Visit (ay)	Görme keskinliğinde ≥15 harf artma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde <15 harf artma veya <15 harf azalma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde ≥15 harf azalma olan göz sayısı
1	%23,3	%69,9	%6,7
3	%30	%60	%10
6	%23	%65,4	%11,5
9	%25	%60	%15
12	%7,7	%61,6	%30,8



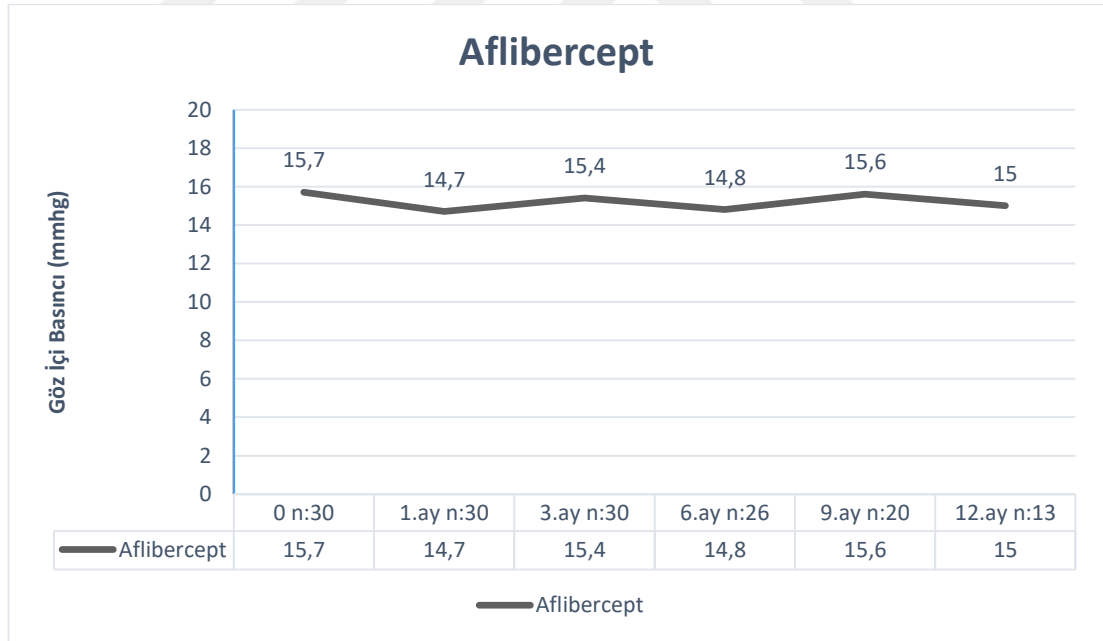
Şekil 1.1: Aflibercept grubunda izlem süresince ortalama görme keskinliğindeki değişim



Şekil 1.2: Aflibercept grubunda izlem süresince ortalama SMK'daki değişim

Aflibercept grubunda tedavi öncesi ve sonrası EİDGK'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsa dahi EİDGK'de ortalama $4,0 \pm 12,2$ harf kazanç sağlandı. EİDGK'deki artış ile SMK'daki azalma (ortalama $109,5 \mu$) arasında istatistiksel düzeyde anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,121$, $p = 0,526$).

Hastaların aflibercept tedavisinden önce ölçülen GİB değerleri ortalama $15,73 \pm 2,98$ mmHg (min:9, max:22 mmHg) olarak saptandı. Tedavi sonrasında 1.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay kontrollerinde ortalama GİB değerleri sırasıyla $14,73 \pm 3,72$ mmHg, $15,46 \pm 2,87$ mmHg, $14,88 \pm 2,55$ mmHg, $15,6 \pm 1,35$ mmHg, $15,0 \pm 1,41$ mmHg olarak tespit edildi. Tedavi sonrası ölçülen ortalama GİB değeri ise $15,76 \pm 2,31$ mmHg (min:10, max:20) olarak bulundu. Başlangıç ve tedaviden sonra ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p = 0,923$).



Şekil 1.3: Aflibercept grubunda izlem süresince ortalama GİB'daki değişim

Ranibizumab uygulanan grupta ortalama EİDGK tedavi öncesi $0,92 \pm 0,53$ logMAR, tedavi sonrası $0,83 \pm 0,52$ logMAR olarak saptandı. Tedavi öncesi ortalama SMK değeri $334,92 \pm 74,15$ μm , tedavi sonrası ortalama SMK değeri ise $244,57 \pm 55,25$ μm olarak ölçüldü. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artma anlamlı bulunmazken ($p= 0,123$) SMK'daki azalma anlamlı bulundu ($p= 0,000$).

Tablo-3.1: Ranibizumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve SMK'daki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
EİDGK(logMAR)	$0,92 \pm 0,53$	$0,83 \pm 0,52$	0,123
SMK(μm)	$334,92 \pm 74,15$	$244,57 \pm 55,25$	0,000

Ranibizumab grubunda ortalama 9,42 ay takip süresince hasta başına düşen enjeksiyon sayısı 3,86 olarak belirlendi. Gözlerin 24'üne (%63,2) üç, 6'sına (%15,8) dört, 4'üne (%10,5) beş, 1'ine (%2,6) altı, 1'ine (%2,6) yedi, 2'sine (%5,3) dokuz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı.

Tedavi sonrası 32 gözde (%89,5) görmede artış veya 15 harften az görme kaybı olduğu saptandı. İzlem sonunda 6 gözde (%15,8) tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf azalma, 9 gözde (%23,8) tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf artma oldu. 23 gözde (%60,4) görme düzeyi stabil kaldı (± 14 harf arası değişim olan göz sayısı).

Tablo-3.2: Ranibizumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim

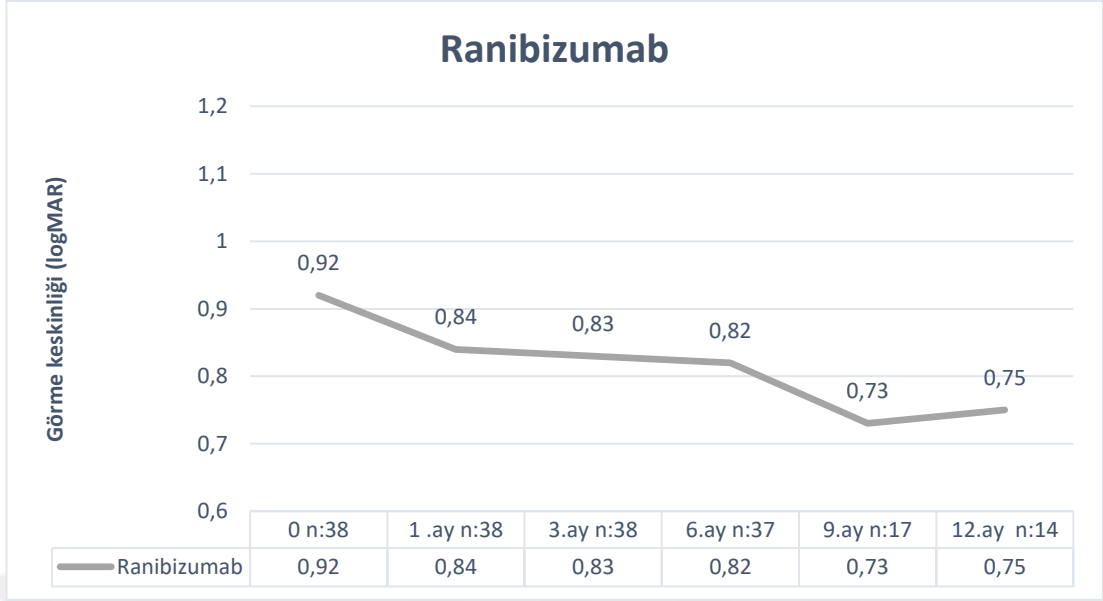
Görme keskinliğinde ≥15 harf artma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde <15 harf artma veya <15 harf azalma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde ≥15 harf azalma olan göz sayısı
9(%23,8)	23 (%60,4)	6(%15,8)

Başlangıç ile son kontrol arasındaki SMK değişimi incelendiğinde; 31 gözde (%81,6) SMK azalırken, 7'inde (%18,3) artmıştır. Başlangıca göre son kontrol zamanında gözlenen SMK'daki değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p= 0,000).

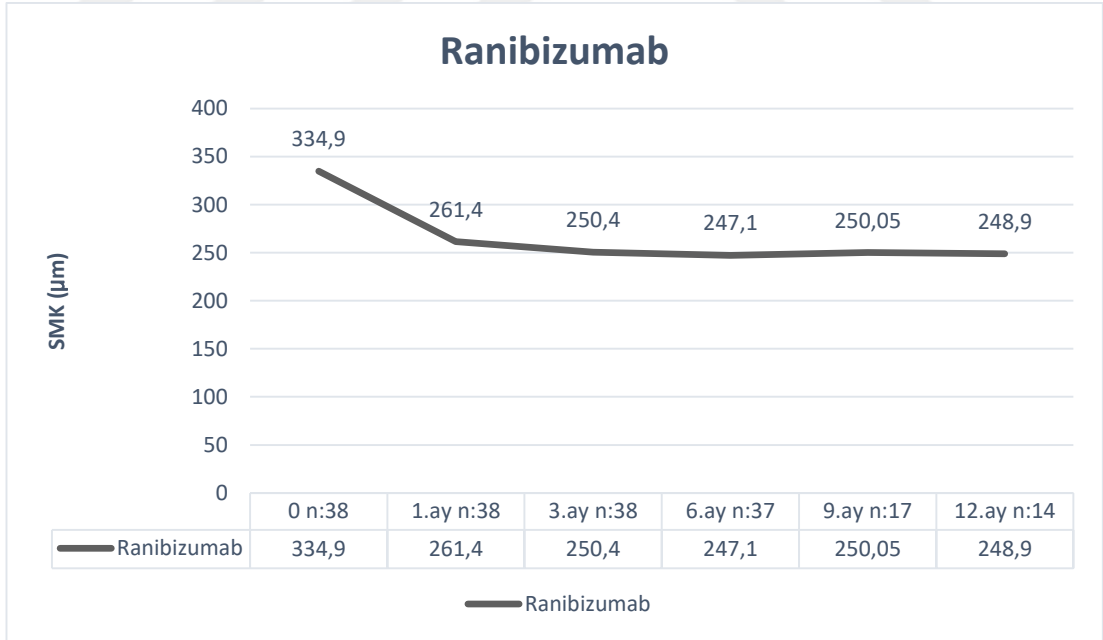
Görme kaybı 15 harften az olan hastaların oranı 1. ayda % 86,9, 3. Ayda % 81,8, 6.ayda %86,4, 9. ayda % 76,6 ve 12. ayda %71,3 olarak bulundu.

Tablo-3.3: Ranibizumab grubunda takip süresince görme düzeyinde değişim

Visit(ay)	Görme keskinliğinde ≥15 harf artma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde <15 harf artma veya <15 harf azalma olan göz sayısı	Görme keskinliğinde ≥15 harf azalma olan göz sayısı
1	%26,4	%60,5	%13,1
3	%26,4	%55,4	%18,4
6	%24,3	%62,1	%13,5
9	%23,6	%53	%23,6
12	%14,2	%57,1	%28,5



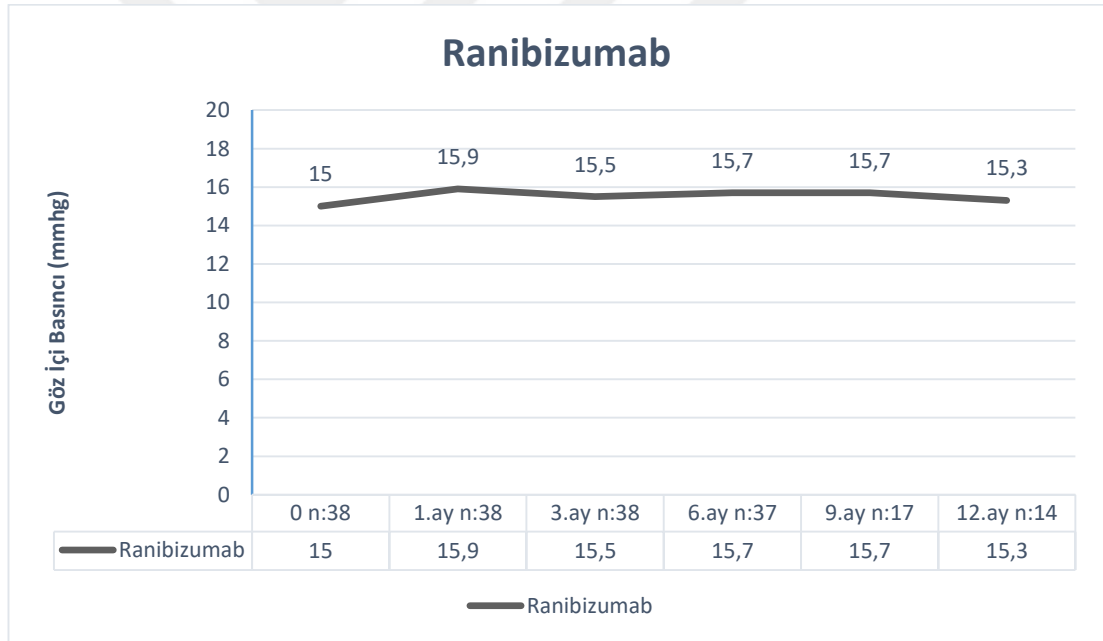
Şekil 2.1: Ranibizumab grubunda izlem süresince ortalama görme keskinliğindeki değişim



Şekil 2.2: Ranibizumab grubunda izlem süresince ortalama SMK'daki değişim

Ranibizumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası EİDGK'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsa dahi EİDGK'de ortalama $4,47 \pm 17,07$ harf kazanç sağlandı. EİDGK'deki artış ile SMK'daki azalma (ortalama $90,34 \mu\text{m}$) arasında istatistiksel düzeyde anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,95$, $p = 0,569$).

Hastaların ranibizumab tedavisinden önce ölçülen GİB değerleri ortalama $15,0 \pm 2,8$ mmHg (min:10, max:23 mmHg) olarak saptandı. 1.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay kontrollerinde ortalama GİB değerleri sırasıyla $15,92 \pm 2,07$ mmHg, $15,52 \pm 2,53$ mmHg, $15,78 \pm 2,01$ mmHg, $15,76 \pm 1,88$ mmHg, $15,35 \pm 2,06$ mmHg olarak tespit edildi. Tedavi sonrası ölçülen ortalama GİB değeri ise $15,36 \pm 2,05$ mmHg idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p = 0,249$).



Şekil 2.3: Ranibizumab grubunda izlem süresince ortalama GİB'daki değişim

Tedavi sonunda aflibercept ve ranibizumab grupları arasında görme keskinliği harf kazanımı ($p= 0,899$) ve SMK değışikliğı ($p= 0,495$) açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

Tablo-4.1: Ranibizumab ve aflibercept gruplarında takip süresince ortalama harf kazancı ve SMK değışimi

	ETDRS harf değışimi	SMK değışimi(μ m)
Aflibercept	+4,00	-109
Ranibizumab	+4,47	-90
P değeri	0,899	0,495

Tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliğı farkı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,982$).

Tablo-4.2: Ranibizumab ve aflibercept gruplarında tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değışim

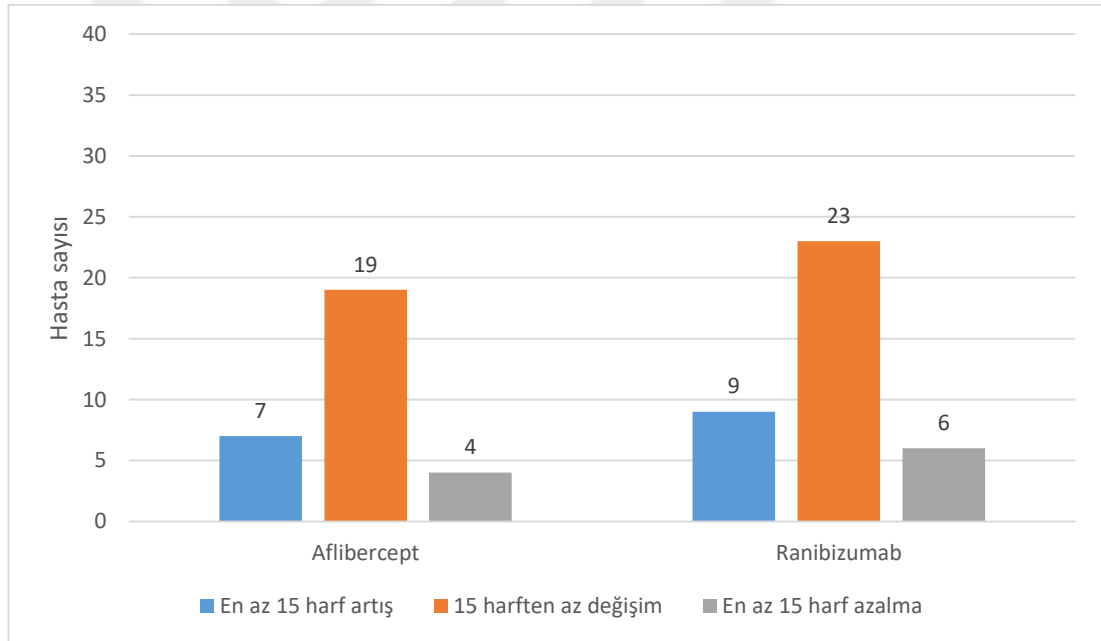
Tedavi grubu	Tedavi öncesi EİDGK	Tedavi sonrası EİDGK	P değeri
Aflibercept (n=30)	1,03 $\pm$ 0,57	0,94 $\pm$ 0,6	0,061
Ranibizumab (n=38)	0,92 $\pm$ 0,53	0,83 $\pm$ 0,52	0,123

Her iki tedavi grubu arasında 1. , 3. , 6. , 9. ve 12. aylarda harf kazancı açısından anlamlı bir değışiklik saptanmadı ($p= 0,851$; $0,885$; $0,732$; $0,720$; $0,904$; $0,899$).

Görme düzeyinde en az 15 harf artış olan, en az 15 harf azalma olan ve başlangıca göre görmesi stabil seyreden gözlerin oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p= 0,956$).

Tablo-4.3: Ranibizumab ve aflibercept gruplarında tedavi öncesi ve sonrası görme düzeyinde değişim

	≥15 harf artma olan göz sayısı	<15 harf artma veya <15 harf azalma olan göz sayısı	≥15 harf azalma olan göz sayısı
Aflibercept	7(%23,3)	19(%63,3)	4(%13,3)
Ranibizumab	9(%23,8)	23 (%60,4)	6(%15,8)



Şekil 3:Gruplar arasında tedavi sonrası görme düzeyinde değişim

Görme düzeyinde en az 15 harf artış olan, başlangıca göre görmesi stabil seyreden ve görme keskinliğinde en az 15 harf azalma olan gözlerin oranı açısından iki tedavi grubu 1. ,3. ,6. ,9. ve 12. aylarda karşılaştırıldığında sadece 3.ayda ($p= 0,04$) iki grup arasında anlamlı fark çıkarken diğer aylarda arada anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p= 0,334$; $0,04$; $0,304$; $0,441$; $0,801$).

KNVM lezyon tipinin aflibercept ve ranibizumab tedavisi sonrası elde edilen görme kazancı üzerine etkisini değerlendirmek için hastalar lezyon tiplerine göre (baskın klasik, minimal klasik, okkult) alt gruplara ayrıldı.

FFA'da okkult KNVM'si olan aflibercept grubunda 12 göz var iken ranibizumab grubunda 17 göz bulunmaktaydı. Aflibercept ve ranibizumab grubunda okkult KNVM si bulunan hastalar görme keskinliği harf değişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p= 0,211$).

FFA'da minimal klasik lezyonu olan aflibercept grubunda 2 göz varken ranibizumab grubunda da 2 göz bulunmaktaydı. FFA'da minimal klasik lezyonu olan hastalar görme keskinliği harf değişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p= 0,317$).

FFA'da baskın klasik KNVM'si olan aflibercept grubunda 16 göz varken ranibizumab grubunda 19 göz bulunmaktaydı. FFA'da baskın klasik lezyonu olan hastalar görme keskinliği harf değişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p= 0,517$).

Tablo-5: Ranibizumab ve aflibercept gruplarında lezyon tiplerine göre harf değişimi

	Aflibercept	Ranibizumab	P değeri
Okkult	+9,1	+4,1	0,211
Minimal klasik	0,00	-7,5	0,317
Baskın klasik	+0,62	+6,05	0,517

TARTIŞMA

Neovasküler YBMD'nin güncel standart tedavisi koroidal neovaskularizasyonla ilişkili potent anjiojenik bir mediatör olan VEGF'i inhibe eden ajanlardan oluşmaktadır. Anti-VEGF ajanlar görme kaybı riskini azaltmakla kalmayıp, hastalara mevcut görme keskinliğini korunması yanında görme artışı şansı da sağlamaktadır (119). Çalışmamızda klinik pratikte intravitreal anti-VEGF uygulamalarından ranibizumab ve afliberceptin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Eksudatif YBMD tedavisi için ranibizumab hakkında yapılan önemli çalışmalardan bazıları ANCHOR, MARINA, PIER ve PrONTO çalışmalarıdır. ANCHOR çalışmasında YBMD'ye sekonder gelişen baskın klasik subfoveal lezyonu olan hastalar seçilmiş ve FDT uygulanan 143 hasta, 0,5 mg ranibizumab uygulanan 140 hasta ve 0,3 mg uygulanan 140 hasta görme keskinliği stabilizasyon yüzdeleri açısından 1. ve 2. yıl sonunda karşılaştırılmıştır. FDT grubunda hastalara her üç ayda bir gerekli görülürse FDT ve ayda bir sham enjeksiyon uygulanmıştır. Ranibizumab grubundaki hastalara her ay intravitreal ranibizumab ve üç ayda bir sham FDT uygulanmıştır. Onikinci ayda 0,5 mg ranibizumab uygulanan gözlerin % 40'ında görme keskinliği 15 harften fazla artmış olarak bulunmuştur. Bu grupta görme keskinliğinde artışı olan veya 15 harften daha az azalma olan gözlerin oranının %96 olduğu görülmüştür. 0,5 mg ranibizumab uygulanan gözlerde ortalama görme keskinliği 11,3 harf artmıştır. Çalışmada ilk yıl ortalama enjeksiyon sayısı 13 olarak belirtilmiştir (121).

MARINA çalışmasında ise minimal klasik ve okkült lezyonlarda ranibizumabın etkinliği araştırılmış; bu amaçla 238 hastaya 0,5 mg ranibizumab, 238 hastaya 0,3 mg ranibizumab ve 240 hastaya sham

enjeksiyon uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlar her ay uygulanmış ve hastaların sonuçları 1. ve 2. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Çalışmada ilk yıl ortalama enjeksiyon sayısı 13 olarak belirtilmiştir. Birinci yıl sonunda 0,5 mg ranibizumab uygulanan gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu ve %34'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gözlerin %62'sinde görme düzeyinin korunduğu ve %5'inde en az 15 harf artışın olduğu görülmüştür. 0,5 mg ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme keskinliğinde 7,2 harf artış saptanırken kontrol grubunda ortalama 10,4 harf azalma saptanmıştır (9).

PIER çalışmasında enjeksiyon sayısının azaltılmasının görme keskinliği üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla okkült, minimal klasik ve baskın klasik lezyonu olan 184 gözün 60'ına 0,3 mg ranibizumab, 61'ine 0,5 mg ranibizumab ve 63'üne sham enjeksiyon uygulanmıştır. Tedavi protokolü ilk 3 aylık daha sonra 3 ayda 1 yapılan ranibizumab veya sham enjeksiyonlar şeklinde planlanmıştır. Bu çalışmanın ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı 6 olarak belirtilmiştir. Birinci yıl sonunda 0,5 mg ranibizumab uygulanan hastaların %13'ünde 15 harften fazla artışın olduğu ve %90'ında görme düzeyinin korunduğu görülürken, kontrol grubunda görme düzeyi korunan hastaların oranı %49 olarak bulunmuştur. Ortalama görme keskinliği değişimi değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda da ranibizumab grubunda ortalama 3,8 enjeksiyon sayısına +4,47 harflik bir artış saptanmış olup, PIER çalışmasında da ilk 3 aylık yükleme dozu sonrası görme keskinliğinde +4 harflik bir artış sağlanmıştır. Sham enjeksiyonu yapılan grupta ise ortalama 5 harflik azalma olduğu tespit edilmiştir. 1. yılın sonunda ise ranibizumab grubunda ortalama görme keskinliği 0,2 harf azalırken sham grubunda 16,3 harf azalma saptanmıştır (122).

PrONTO çalışmasında enjeksiyon sayısının azaltılmasının ilaç etkinliğine olan etkisi araştırılmıştır. Bu nedenle okkült, minimal klasik ve baskın klasik lezyonu olan 40 göze ilk üç ay ayda bir 0,5 mg ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OKT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. Birinci yıl sonunda gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu, %35'inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. İkinci yıl

sonunda gözlerin %97'sinde görme düzeyinin korunduğu, %43'ünde en az 15 artış olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı 5,5 olarak belirtilmiştir (109).

Bizim çalışmamızda ortalama $9,42 \pm 3,78$ aylık takibin sonunda hastaların %89,5'inde görmede artış veya 15 harften az görme kaybı ve %23,8'inde tedavi öncesine göre görme düzeyinde en az 15 harf artma saptandı. Bu oranların bizim çalışmamızda PrONTO çalışmasından daha düşük çıkma sebebi gerçek klinik pratikte intravitreal ranibizumab tedavisinin uygulanabilirliğinin daha nispeten daha zor olmasına, çalışma popülasyonun sayıca kısıtlı olmasına, ortalama enjeksiyon sayısının daha az olmasına, izlem süresinin kısa ve değişken olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu çalışmadaki hasta grubu yukarıda belirtilen çalışmalardaki hasta grupları ile bire bir aynı değildir. Çalışmamıza hem subfoveal hem de makulayı etkileyen sızıntıya sahip jukstafoveal KNVM'si olan olgular dahil edilmiş, başlangıç görme keskinliği sınırlaması yapılmamıştır.

Çalışmamızda her iki grupta da EİDGK ile SMK değişimleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, YBMD de görülen fotoreseptör veya RPE kaybı, atrofi, fotoreseptör fonksiyonundaki azalmanın SMK'da ölçülebilen değerlerden bağımsız olarak görme keskinliğini etkilemesine bağlanabilir. Bu nedenle her ne kadar SMK ölçümleri hastalığın aktivasyonu konusunda bir fikir verse de fonksiyonel sonuç hakkında her daim kesin bilgi verdiği söylenemez. Nitekim Roberts ve ark. (123) 'nın ranibizumab tedavisi alan neovasküler YBMD hastalarında görsel fonksiyon ile ilişkili morfolojik özellikleri araştıran çalışmasında 12. ve 24. ayda görme keskinliği ile ELM bütünlüğü arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Valverde-Megias ve ark. (124) 'nın 47 neovasküler YBMD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ranibizumab tedavisinin 12. ayında harf kazancı ile SMK azalması arasında korelasyon bulunamamış, elipsoid zon ve ELM'nin başlangıçtaki ve yükleme dozu sonrasındaki bütünlüğünün, son görme keskinliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Klinik çalışmalarda uygulanan aylık fiks doz intravitreal enjeksiyonlar hem hastalar hem de sağlık sistemi için önemli bir yük oluşturmaktadır. Bundan

dolayı pek sürdürülebilir bir yöntem olmadığından daha az muayene ve daha az enjeksiyon gerektiren aralıklı tedavi rejimleri popüler hale gelmiştir. Bunun üzerine ranibizumab tedavisinin gerçek klinik uygulamada sonuçlarını inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır.

AURA çalışması gerçek yaşamdaki ranibizumab tedavisi ve sonuçlarını inceleyen 8 ülkede yapılmış retrospektif, çok merkezli bir çalışmadır. AURA'da 2227 hasta 1. yıl sonunda ortalama 2,4 harf kazanırken, 2. yıl sonunda 0,6 harf kazanmıştır. Ortalama enjeksiyon sayıları ise 1. yılda 5, 2. yılda ise 2,2 olarak saptanmıştır. Başlangıçta yükleme dozu alan (90 gün içerisinde 3 enjeksiyon) hastalarda almayanlara göre görme keskinliğinde daha iyi sonuçlar bulunmuştur (125).

AURA çalışmasında 12 aylık takipte ortalama 5 ranibizumab enjeksiyonuyla ortalama 2,4 harf kazanılırken çalışmamızda ortalama 9,42 ay takip süresince ortalama 3,86 enjeksiyonla 4,47 harf kazancı sağlanmıştır. AURA çalışmasında, görsel kazanımların ülkeler arası farklılık göstermesinin başlangıç görme keskinliğinin ülkelere göre değişkenlik göstermesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Başlangıç görme keskinliği düşük olan gruplarda tavan etkisi olabileceği yani kazanılabilecek görme keskinliği sırasının daha fazla olabileceği, bu nedenle başlangıç görme keskinliği düşük olanlarda daha fazla harf kazancının saptanabileceği belirtilmiştir (125). Çalışmamızda başlangıç görme keskinliği (0,92 logMAR) düşük olduğu için az enjeksiyonla fazla harf kazancı saptanmış olabilir.

Almanya'da %75,1'ini naiv YBMD hastalarının oluşturduğu 3470 YBMD hastası üzerinde gerçek klinik pratikte ranibizumab tedavisinin etkinliğini araştıran WAVE çalışması yapılmıştır. Bu prospektif çalışma aylık yükleme dozu sonrasında PRN rejimi uygulanan ve 12 ay boyunca takip edilen hastaları kapsamaktadır. 12. aya gelindiğinde 2587 hasta olan çalışmada ortalama EİDGK yükleme dozu sonrası ilk visitte başlangıca göre belirgin artmış (-0,09 logMAR) ancak yükleme dozu sonrasındaki süreçte başlangıç değerlerine geri dönmüştür. 12. ayda başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında ortalama fark 0,02 logMAR olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ranibizumab

grubunda tedavi sonrası görme keskinliği tedavi öncesi görme keskinliği ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenememiş, stabil kalmıştır.

WAVE çalışmasında ortalama enjeksiyon sayısı 4,34 olup yükleme dozu için ortalama enjeksiyon sayısı 2,95, daha sonraki dönemde ise ortalama re-enjeksiyon sayısı 1,39 olarak bulunmuştur. Yükleme dozu sonrasında tekrar tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı azalmıştır. Hastaların sadece üçte birinde yeniden enjeksiyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır (126). Çalışmamızdaki enjeksiyon sayısının azlığı (3,86), nispeten daha kısa izlem süresi (9,42 ay) ve yükleme dozu sonrasında ihtiyaç duyulan enjeksiyon sayısının azalması ile ilişkili olabilir.

YBMD'de ranibizumab tedavisinde klinik uygulamadaki görme keskinliği kazancı MARINA, ANCHOR gibi klinik çalışma sonuçlarıyla uyum göstermemektedir. Klinik pratikte uygulanan tedavi rejimleri ve azalmış enjeksiyon sayıları ranibizumabın etkinliğinin sınırlı olmasına yol açabilir. Ancak yine de gerçek klinik uygulamada intravitreal ranibizumab tedavisi, hastaların büyük bir çoğunluğunda şiddetli görme kaybını önlemekte, görme keskinliğinin stabilizasyonunu sağlamaktadır.

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları, 2011 yılında Amerika'da FDA tarafından afliberceptin onaylamasını sağlamıştır. Bu randomize çok merkezli çift kör kontrollü çalışmalarda; her 4 haftada bir 0,5 mg (0,5q4) veya 2 mg (2q4) veya 3 aylık yükleme dozunun ardından her 8 haftada bir 2 mg (2q8) intravitreal aflibercept uygulamasının düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve anatomik başarıda 1. yılın sonunda aylık ranibizumab enjeksiyonlarıyla (Rq4) karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiştir. Aylık tedavi alan gruplarda ortalama enjeksiyon sayısı VIEW 1 de 12,1 ile 12,5 arasında iken VIEW 2 de 12,2 ile 12,4 arasındaydı, 2q8 grubunda ise VIEW1-2'de ortalama enjeksiyon sayısı 7,5 olarak bulundu.

Çalışmamızın tedavi rejimi pro-re-nata şeklinde olduğu için iki grup enjeksiyon sayıları arasında herhangi bir fark gözlenmedi. 52. haftanın sonunda, 15 harften daha az görme kaybı yaşayan hasta oranı VIEW 1'de 8 haftada bir 2 mg aflibercept uygulananlarda %95,1, VIEW 2'de %95,6, her iki çalışmada ranibizumab grubunda ise %94,4 olarak saptanmıştır (11).

Bizim çalışmamızda ise ortalama 9,9 ay sonunda 15 harften daha az görme kaybı yaşayan hasta oranı aflibercept grubunda %86,7, ortalama 9,4 ay sonunda ranibizumab grubunda %89,5 olarak saptandı ve gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi.

15 harften fazla kazanç sağlayan hasta oranı ranibizumab grubunda VIEW 1'de %30,9, VIEW 2'de ise %34 aflibercept 2q8 grubunda ise VIEW 1'de %30,6, VIEW 2'de ise %31,4 olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (11). Bizim çalışmamızda ise ortalama 9,9 ay sonunda 15 harf ve daha fazla görme kazancı yaşayan hasta oranı aflibercept grubunda %23,3, ortalama 9,4 ay sonunda ranibizumab grubunda %23,8 olarak saptandı ve gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi.

Her ne kadar çalışmamızda görme kazancını ve stabilizasyonunu belirleyen oranlar VIEW çalışmasına göre nispeten düşük olsa da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Söz konusu oranların düşük olması nispeten kısa takip süresine, daha az enjeksiyon sayısına ve çalışmalar arasındaki tedavi rejimi farklılığına bağlanabilir.

VIEW 2 çalışmasında 2q4 ve 2q8 gruplarında sayısal olarak kuru retina oranı daha fazla olmakla birlikte maküler OKT kalınlığındaki değişim açısından tüm aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir (11). VIEW çalışmaları ile uyumlu olarak çalışmamızda her iki grupta da SMK'da azalma izlendi, ancak SMK değişikliği açısından her iki grup arasında belirgin bir fark bulunmadı.

Her iki çalışmada da görme keskinliğini korumada aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubunun benzer olduğu bulunmuştur. VIEW1 çalışmasında 2q4 grubunda ortalama görme keskinliklerinde 10,9 harf, 2q8 grubunda 7,9 harf, ranibizumab grubunda ise 8,1 harf artış saptanmıştır. Ancak gruplar arasındaki belli bir zaman noktasında ufak sayısal farklılıkların büyük olgu sayısına sahip olsa dahi gruplar arasındaki rasgele bir farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Nitekim iki çalışmanın birleştirilerek entegre yapılan analizinde 52 hafta sonunda tüm gruplar arasında benzer görme keskinliği skorları elde edilmiştir. VIEW 2'de ise 2q8 grubunda hastaların ortalama görme

keskinliklerinde 8,9 harf; ranibizumab grubunda ise 9,4 harf artış saptanmıştır (11).

Bizim çalışmamızda aflibercept grubunda her ne kadar ortalama görme keskinliğinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı bir artış izlenmese de EİDGK'de ortalama 4 harflik artış sağlanmıştır. Bu durum hasta sayısının az olması nedeniyle mevcut görme kazancının istatistiksel olarak saptanamamış olması ile açıklanabilir. EİDGK harf kazancının VIEW çalışmasından daha az saptanmasının nedeni ise çalışmanın klinik pratikte PRN protokolu ile yapılmış olması, dolayısıyla daha az enjeksiyon uygulanması olabilir. Bu konuda gerçek klinik pratikte naiv YBMD hastalarında afliberceptin tedavisini ve etkinliğini araştırarak çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetle bizim çalışmamızda da VIEW çalışmalarıyla benzer olarak aflibercept grupları ile ranibizumab grubunda benzer görsel ve anatomik sonuçlar elde edilmiştir.

Böhni ve ark. (127) 'nın retrospektif olarak naiv YBMD hastalarında intravitreal aflibercept (11 göz) ve ranibizumab (16 göz) etkinliğini karşılaştıran çalışmalarında yükleme dozu sonrası PRN tedavisi uygulanmış ve ortalama enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda 8,28, aflibercept grubunda ise 8,49 olarak bulunmuştur. Her iki grupta bazal EİDGK arasındaki farklılıklar düzeltildiğinde 1. yıl sonunda iki grup arasında EİDGK açısından fark bulunmamıştır. Ranibizumab grubu 1. yıl sonunda ortalama 13,81 harf kazanırken aflibercept grubu 6,36 harf kazanmıştır. Harf kazanımı ve SMK değişimleri ranibizumab grubunda anlamlı bulunurken aflibercept grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki enjeksiyon sayısına göre daha yüksek enjeksiyon sayısına ve dolayısıyla daha fazla kazanca sahip olan bu çalışmadaki enjeksiyon sayısı yüksekliği re-enjeksiyon kriterlerinin farklı olmasından (bir önceki OKT görüntüsüne göre 20 µm artış olması, bir önceki OKT görüntüsüne göre PED boyutunun artması) kaynaklanabilir. Öte yandan bizim çalışmamızda bu çalışmanın aflibercept grubuna benzer şekilde her iki grupta tedavi sonrası görme keskinliğindeki artış tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak her iki grupta 4 harfe yakın kazanç

sağlanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak her iki grup arasında harf kazancı ve SMK değişimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Inoue ve ark. (128) daha önce tedavi almamış tipik neovasküler YBMD ve PCV (polipoidal koroidal vaskulopati) hastalarında intravitreal ranibizumab (IVR) ve intravitreal aflibercept (IVA) tedavi grupları arasında görsel fonksiyonları ve yükleme dozu sonrasında re-enjeksiyona kadar geçen süreyi karşılaştırmayı amaçlayan 200 gözü içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 12. ayın sonunda tipik YBMD hastalarında IVR grubunda ortalama enjeksiyon sayısı $5,1 \pm 2,1$, IVA grubunda ise $5,2 \pm 2,5$ olarak saptanmıştır ve 2 grup arasında bu açıdan herhangi bir fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da tedavi sonrası EİDGK başlangıç görme keskinliği ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. Tipik YBMD hastalarında tedavi öncesi ve sonrası EİDGK (logMAR) arasındaki ortalama fark IVR'de $0,08 \pm 0,34$ iken IVA'da $0,1 \pm 0,30$ idi. 12. ayda tüm hastalarda ve tipik YBMD hastalarında her iki grup arasında EİDGK değişikliği açısından herhangi bir fark saptanmadı. Her iki grupta da 3. ,6. ve 12. aylardaki ortalama SMK değerleri başlangıç değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Tipik YBMD grubunda tedavi sonrası SMK değerleri tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında IVR grubunda $96 \pm 129 \mu\text{m}$, IVA grubunda ise $104 \pm 139 \mu\text{m}$ lik bir azalma olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da SMK' da anlamlı bir azalma olduğu görüldü ve bu değerlerle karşılaştırılabilir sonuçlar elde edildi. Her iki grupta da yükleme dozu sonrasında re-enjeksiyona kadar geçen sürenin ortanca değeri 5 ay olarak bulundu.

Çalışmamızda her 2 grupta da enjeksiyon sayıları diğer klinik gözlemsel çalışmalardan daha az sayıda bulunmuştur. Bunun nedeni ortalama takip süresinin kısalığı olabilir. Nitekim yukarıda bahsedilen çalışmada her iki grupta da yükleme dozu sonrasında re-enjeksiyona kadar geçen sürenin ortanca değerinin 5 ay olduğu saptanmıştır.

Kim ve ark. (129) naiv YBMD hastalarında yapmış olduğu ranibizumab (n=30) ve afliberceptin (n=21) 12. aydaki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, her hasta 3 aylık yükleme dozundan sonra KNV aktivasyon bulgusu gösterdiğinde ek tedavi aldı. Çalışmada ranibizumab grubunda tedavi öncesi

görme keskinliği $0,86 \pm 0,45$, aflibercept grubunda ise $0,73 \pm 0,37$ iken tedavi sonrası görme keskinlikleri ranibizumab grubunda $0,72 \pm 0,56$, aflibercept grubunda ise $0,58 \pm 0,41$ idi. 2 grup arasında tedavi öncesi veya 12. aydaki EİDGK açısından fark bulunmadı. Ortalama enjeksiyon sayıları ise ranibizumab grubunda $4,5 \pm 1,3$, aflibercept grubunda ise $4,3 \pm 0,9$ olarak bulundu. 2 grup arasında enjeksiyon sayıları açısından fark yoktu. Ranibizumab grubunda 12 aylık takip süresi boyunca $< 0,3$ logMAR'dan daha az görme kaybı yaşayanların oranı %86,7, $\geq 0,3$ logMAR görme kazancı yaşayanların oranı ise %26,7, $\geq 0,3$ logMAR fazla görme kaybı yaşayanların oranı ise %13,3 idi. Aflibercept grubunda ise 12 aylık takip süresi boyunca $< 0,3$ logMAR dan daha az görme kaybı yaşayanların oranı %85,7, $\geq 0,3$ logMAR görme kazancı yaşayanların oranı ise %33,3, $\geq 0,3$ logMAR fazla görme kaybı yaşayanların oranı ise %14,3 idi. Her iki grupta da 3. ve 12. ayda tedavi öncesine göre santral foveal kalınlıkta belirgin azalma izlendi.

Çalışmamızla uyumlu olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinlikleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Kim ve ark. (129) yapmış oldukları bu çalışmada ve çalışmamızda da gösterildiği gibi her 2 ajan da hastaların büyük çoğunluğunda görme keskinliği stabilizasyonunu sağlarken bir kısmında da görme kazancı sağlamaktadır.

Çalışmamızı sınırlayan nedenler çalışmanın retrospektif olarak yapılması, hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olmasıdır. Sonuç olarak her ne kadar çalışmanın bazı kısıtlılıkları söz konusu olsa da iki grup arasında anatomik ve fonksiyonel iyileşme açısından eşit etkinliğin var olduğu söylenebilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Intravitreal ranibizumab veya aflibercept tedavisi, uygulanan tedavi rejimleri ve azalmış enjeksiyon sayıları nedeniyle gerçek yaşamda, yapılan klinik çalışmalar kadar etkinlik gösteremese de her iki tedavinin de naiv yaş tip YBMD hastalarında görme keskinliğini korumada, şiddetli görme kaybını önlemede karşılaştırılabilir, etkili ve güvenilir yöntemler olduğu görülmüştür. İki grup arasında enjeksiyon sayıları benzer bulunmuş olup görsel ve anatomik sonuçlar açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Her ne kadar çalışmanın bazı sınırlamaları var olsa da gerçek klinik yaşamdaki sonuçları yansıtmamızı sağlamıştır.

ÖZET

Amaç

Gerçek klinik yaşamda naiv neovasküler YBMD hastalarında 0,5 mg ranibizumab ve 2 mg aflibercept tedavisinin morfolojik ve fonksiyonel etkinliğinin karşılaştırılması

Metod

Retrospektif tek merkezli olan bu çalışmaya daha önce tedavi almamış naiv neovasküler YBMD hastaları dahil edildi. Çalışma kapsamında aflibercept grubuna 27 hastanın 30 gözü, ranibizumab grubuna ise 32 hastanın 38 gözü dahil edildi. Tüm hastalara 3 aylık yükleme dozu sonrasında PRN tedavi rejimi uygulandı. Yapılan aylık kontrollerde anatomik ve fonksiyonel kötüleşme mevcuttu re-enjeksiyonlar yapıldı. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında enjeksiyon sayıları, görme keskinliği değişiklikleri ve santral maküler kalınlık değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular

Ranibizumab grubunda tedavi öncesi EİDGK $0,92 \pm 0,53$ logMAR iken tedavi sonunda EİDGK $0,83 \pm 0,52$ logMAR idi ($p= 0,123$). Aflibercept grubunda ise tedavi öncesi EİDGK $1,03 \pm 0,57$ logMAR iken tedavi sonunda EİDGK $0,94 \pm 0,6$ logMAR olarak bulundu ($p= 0,061$). Her iki grupta da tedavi sonrası EİDGK tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Aflibercept grubunda tedavi sonrasında hastaların %86,7 sinde görmede artış veya 15 harften az görme kaybı, %23,3 ünde en az 15 harf artma ve %13,3 ünde en az 15 harf azalma olduğu görüldü. Ranibizumab

grubunda ise tedavi sonrasında hastaların %89,5 inde görmede artış veya 15 harften az görme kaybı, %23,8 inde en az 15 harf artma ve %15,8 inde en az 15 harf azalma olduğu görüldü. Bu oranlar iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,956$). Her iki grupta ortalama enjeksiyon sayısı 3,86 olup ranibizumab grubunda ortalama takip süresi 9,4 ay, aflibercept grubunda ise ortalama takip süresi 9,9 ay olarak bulundu. Her iki grup ortalama enjeksiyon sayısı ve takip süresi açısından birbirine benzer bulundu. Ranibizumab grubunda ortalama $4,47\pm17,07$, aflibercept grubunda ise ortalama $4,00\pm12,27$ 'lik harf kazancı sağlandı. Her iki grupta da SMK değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak azalmış bulundu ($p= 0,000$). Görsel kazanç ($p= 0,899$) ve SMK değişikliği ($p= 0,495$) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca her iki tedavi grubunda tedavi süresince göz içi basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç

Her ne kadar tedavi sonrası EİDGK başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmese de her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğunda görme keskinliğinin stabilize olduğu izlendi. İki grup arasında enjeksiyon sayıları benzer bulunmuş olup görsel ve anatomik sonuçlar açısından da anlamlı bir fark izlenmedi. Naiv neovasküler YBMD hastalarında intravitreal aflibercept ve ranibizumab tedavisi, benzer enjeksiyon sayısı ile benzer anatomik ve görsel değişiklikler göstermişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Ranibizumab, Aflibercept, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ABSTRACT

Purpose: To compare the functional and morphological treatment outcomes of ranibizumab with aflibercept in cases of treatment naive neovascular age-related macular degeneration(AMD) in a real life clinical setting.

Methods: This retrospective single-institution study included patients who had been diagnosed with treatment-naive neovascular AMD. The study included 30 eyes of 27 patients in aflibercept group, 38 eyes of 32 patients in ranibizumab group. After a fixed loading dose of three injections, PRN treatment regimen was applied to all patients. Retreatment was allowed if anatomical or functional deterioration was noted at follow-up visits. Changes in visual acuity(letters) and central foveal thickness(CFT), the best corrected visual acuity(BCVA) at before after treatment as well as number of injections were compared between ranibizumab and aflibercept groups.

Results: In the ranibizumab group, the mean BCVA value was $0,92 \pm 0,53$ logMAR before treatment and $0,83 \pm 0,52$ logMAR after treatment($p:0,123$). In the aflibercept group, the mean BCVA value was $1,03 \pm 0,57$ logMAR and $0,94 \pm 0,6$ logMAR after treatment($p:0,061$). In both groups, there was no significant difference in posttreatment BCVA compared with pretreatment visual acuity. BCVA either improved or visual loss < 15 ETDRS letter in %86,7 of eyes, visual gain ≥ 15 ETDRS letter in % 23,3 of eyes and visual loss ≥ 15 ETDRS letter in %13,3 of eyes were noted in the aflibercept group. BCVA either improved or visual loss < 15 ETDRS letter in %89,5 of eyes, visual gain ≥ 15 ETDRS letter in % 23,8 of eyes and visual loss ≥ 15 ETDRS letter in %15,8 of eyes were noted in the ranibizumab group. There was no difference for this proportional visual gains between two groups($p:0,956$). The mean number of injections was 3,86 in both groups. The mean follow-up time was 9,4 months in the ranibizumab group, 9,9 months in the aflibercept group. There was no significant difference in the mean number of injections and the mean follow-up time between two groups. Visual gain was $4,47 \pm 17,07$ letter in the ranibizumab group and

4,00±12,27 letter in the aflibercept group. There was a significant decrease in CFT from the baseline values in both groups at the end of the follow up period.(p:0,000).No significant difference in visual gain(p:0,899), reduction of CFT(p:0,495) was observed between the two treatment groups. Also there were no significant difference in the intraocular pressure during the follow up period in both groups.

Conclusions: Although no significant difference was observed in both groups between posttreatment BCVA compared with pretreatment visual acuity, stabilization of visual acuity was observed in the majority of patients in both groups. The mean number of injections was similar and there was no significant difference in visual and anatomic changes between two groups. Both intravitreal ranibizumab and aflibercept therapy demonstrated similar efficacy in visual and anatomic changes with similar injection burden in treatment naive patients with neovascular AMD.

Keywords: Neovascular aged-related macular degeneration, Ranibizumab, Aflibercept, Best corrected visual acuity

KAYNAKLAR

- 1) Dirican B. Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası mikroperimetrik değişiklikler. Tez. İstanbul; Marmara Üniversitesi, 2016. s 1-13.
- 2) Cong R, Zhou B, Sun Q, et al. Smoking and the risk of age related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:647-56.
- 3) Huang LL, Coleman HR, Kim J, et al. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3864-9.
- 4) Wang JJ, Klein R, Smith W, et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology*. 2003;110(10): 1960-7.
- 5) Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
- 6) Das A, McGuire PG. Retinal and Choroidal Angiogenesis: Pathophysiology and Strategies for Inhibition. *Progress in Retinal and Eye Research* 2003; 22:721-48.
- 7) 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;39:367-74.
- 8) Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-42.
- 9) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; Marina Study Group. Ranibizumab

for neovasküler age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355: 1419-531.

10) Brown DM, Michels M, Keiser PK, et al; ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 2009;116:57-65.

11) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119: 2537-48.

12) Lee DJ, Gomez-Marin O, Lam BL, et al. Visual impairment and morbidity in community-residing adults: the national health interview survey 1986-1996. Ophthalmic Epidemiol 2005;12:13-7.

13) Klein R, Klein BE. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(14):5-13.

14) Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. PLoS One 2012;7.

15) Li Y, Crews JE, Elam-Evans LD, et al. Visual impairment and health-related quality of life among elderly adults with age-related eye diseases. Qual Life Res 2011;20:845-52.

16) İnan ÜÜ. Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri, Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2015;8:11-9.

17) Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol 2003;48:257-93.

18) Bressler SB, Bressler NM. Age-related macular degeneration: Non-neovascular early AMD, intermediate AMD and geographic atrophy. In: Ryan SJ, ed. Retina Volume II, 5th ed. London: Saunders, Elsevier, 2013:1150-82.

19) Miller JW. Age-related macular degeneration revisited-piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. Am J Ophthalmol 2013;155:1-35.

20) Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2009;28:1-18.

- 21) Seddon JM, Sobrin L. Epidemiology and risk factors for age-related macular degeneration. In: Ryan SJ, ed. Retina Volume II, 5th ed. London: Saunders, Elsevier; 2013:1135-44.
- 22) D'amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3974-9.
- 23) Sharma K, Sharma NK, Anand A. Why AMD is a disease of ageing and not of development: mechanisms and insights. Front Aging Neurosci 2014;6:151.
- 24) Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med 2012;33:295-317.
- 25) Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, et al. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. Biomed Res Int 2014;768026.
- 26) Green WR, Enger C. Age related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E Zimmermann Lecture. Ophthalmology 1993;100:1519-35.
- 27) Bressler NM, Silva JC, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. Retina 1994;14:130-42.
- 28) Curcio C, Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 1999;117: 329-39.
- 29) Sarkis S, Cherepanoff S, Killingsworth M, et al. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: 968-77.
- 30) Boddu S, Lee MD, Marsiglia M, et al. Risk factors associated with reticular pseudodrusen versus large soft drusen. Am J Ophthalmol 2014;157:985-93.
- 31) Delori, FC, Goger DG, Dorey CK. Age related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1855-66.

- 32) Camelo S. Potential sources and roles of adaptive immunity in age-related macular degeneration: Shall we rename AMD into autoimmune macular disease? *Autoimmune Dis* 2014;53:2487.
- 33) Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD, et al. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013;13:438-51.
- 34) Patel M, Chan C. Immunopathological aspects of age related macular degeneration. *Semin Immunopathol* 2008;30:97-110.
- 35) Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age related macular degeneration: A perspective on genetic studies. *Eye* 2008;22:768-76.
- 36) Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 581-611.
- 37) Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997;13: 37-50.
- 38) Kuroki M, et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98:1667-75.
- 39) Leung DW, Cachianes G, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1309-12.
- 40) Alon T, Hemo I, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024-28.
- 41) Senger DR, Galli SJ, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
- 42) Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME, 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.
- 43) Hiratsuka S, Nakamura K, et al. MMP-9 induction of vascular endothelial growth factor receptor 1 is involved in lung specific metastasis. *Cancer Cel* 2002;2:289-300.

- 44) Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. Arch Ophthalmol.1995;113:301-8.
- 45) Friedman DS, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72.
- 46) Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population based Gutenberg Health Study.Graefes ArchClin Exp Ophthalmol 2014;252:1403-11.
- 47) Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1999;106:1049-55.
- 48) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, Huynh N, Nicholson BP, Agrón E, et al. Visual acuity after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report number 5. Ophthalmology 2014;121:1229-36.
- 49)Mares JA, Voland RP, Sondel SA, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2011;129:470-80.
- 50) The Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992;110:1701-8.
- 51) Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Ophthalmology 2000;107:2224- 32.
- 52) Klaver CC et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116:1646-51.
- 53) Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol 2010;10:1-13.
- 54) Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related

Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.

55) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.

56) Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, et al. Genetic Factors in AMD Study. Age related macular degeneration and sun exposure, iris color, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006;90:29-32.

57) Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003;110: 636-43.

58) Ye J, Xu YF, He JJ, et al. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2687-96.

59) Moisseiev J, Bressler NM. Asymptomatic neovascular membranes in the second eye of patients with visual loss from age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: (Suppl.) 462.

60) Fine AM et al, Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104: 513-4.

61) Anand-Apte B, Pepper MS, Voest E, et al. Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:817-823.

62) Coffey AJ, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol* 1986;102:164-71.

63) Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation - induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999 ;44:1-29.

64) Wang Q, Chappell RJ, Klein R, et al. Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 ;37:2234-42.

- 65) Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, et al. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology* 1996; 103:1458-66.
- 66) Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677-91.
- 67) Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye* 1988; 2: 552-77.
- 68) Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 62:1-25.
- 69) Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109: 1242-57.
- 70) Demirkır C. Eksudatif yaşa bağılı makula dejenerasyonundaki koroid neovaskularizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının karşılaştırılması, Tez. Ankara; Hacettepe Üniversitesi, 2009.14s.
- 71) Şermet F, Demirel S. Tanı ve Takipte Teknoloji: Fundus Floresein Anjiyografi ve Fundus Otofloresans, *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8:24-37.
- 72) Age Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol* 2001;132:668-81.
- 73) Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990;1:247-57.
- 74) Arf S. Tanı Yöntemleri: Optik Koherens Tomografi, Mikroperimetri, Elektrofizyoloji, *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8:38-43.
- 75) Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(Suppl):6-14.

- 76) Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology* 2012;119:771-8.
- 77) 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: 566-83.
- 78) Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:1868-75.
- 79) Menteş J. Kuru Tip; Mikronutrisyon, AREDS Çalışmaları Neler Getirdi? *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8:44-8.
- 80) Menteş J. Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisi. *Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları No: 10, Tıbbi Retina, İstanbul: Epsilon Yayıncılık; 2009;85-106.*
- 81) Menteş J. Yaşa bağlı makula dejeneresansında nutrisyonel ve farmakolojik tedavi. *Retina- Vitreus* 1998;3:164-70.
- 82) Bayraktar MZ. Yaşa bağlı makula dejeneresansında medikal tedavi ve laser fotokoagülasyon. *Oftalmoloji* 2006,41:48- 53.
- 83) Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18: 220-3.
- 84) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- 85) Souied EH, Delcourt C, Querques G, et al. Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120:1619-31.
- 86) Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, et al. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2011;129:921-9.

- 87) Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013;120:1020-8.
- 88) Regillo DC, Hilekamp N, Johnson MW, et al. American Academy of Ophthalmology, Retina and Vitreous 2008-2009: 60-90.
- 89) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Three year results from randomized clinical trials. Five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-9.
- 90) Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986;104:694-701.
- 91) Roberts WG, Hasan T. Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents. *Cancer Res* 1992;52:924-30.
- 92) Rutledge JC, Curry FE, Blanche P, et al. Solvent drag of LDL across mammalian endothelial barriers with increased permeability. *Am J Physiol* 1995;268:1982-91.
- 93) Tralau CJ, MacRobert AJ, Coleridge-Smith PD, et al. Photodynamic therapy with phthalocyanine sensitisation: quantitative studies in a transplantable rat fibrosarcoma *Br J Cancer* 1987;55:389-95.
- 94) Obana A, Gohto Y, Kanai M, et al. Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATXS10(Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:650-8.
- 95) Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992;55:145-57.
- 96) Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
- 97) Heier JS. Neovascular age-related macular degeneration: individualizing therapy in the era of anti-angiogenic treatments. *Ophthalmology* 2013;120;5 (Suppl):23-5.

- 98) Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol* 2012;153:468-73.
- 99) Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011;118:1098-106.
- 100) Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1606-11.
- 101) Rich R. MM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 102) Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled fulllength and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-44.
- 103) Avci B, Avci R, Inan UU, et al. Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 3438-46.
- 104) Inan UU, Avci B, Kusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:1773-81.
- 105) Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
- 106) Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
- 107) Dugel PU. Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:131-40.

- 108) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 109) Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-24.
- 110) Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
- 111) Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
- 112) Kaynak S, Karahan E, Aydın R. Tedavide Anti-VEGF Uygulamaları: Ranibizumab, *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015;8:69-83.
- 113) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
- 114) Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
- 115) Zhang A, Singh SK, Shirts MR, et al. Distinct aggregation mechanisms of monoclonal antibody under thermal and freeze-thaw stresses revealed by hydrogen exchange. *Pharm Res* 2012;29:236-50.
- 116) Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-sixweek results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
- 117) Elshout M, van der Reis MI, Webers CA, et al. The cost-utility of aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and ranibizumab and the influence of model parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1911-20.

- 118) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.
- 119) Cömert E. Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun görme keskinliği ve santral maküler kalınlık üzerine etkisi. Tez. Samsun; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2012. 34s.
- 120) Patel KH, Chow CC, Rathod R, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye* 2013;27:663-7.
- 121) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-57.
- 122) Regillo DC, Brown DM, Abraham P, et al. On behalf of the PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
- 123) Roberts P, Mittermueller TJ, Montuoro A, et al. A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6623-30.
- 124) Valverde-Megias A, Donate-Lope J, Garcia-Gil-de-Bernabe J, et al. OCT parameters as predictive factors for the visual outcome after ranibizumab therapy in neovascular age related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90:156-163.
- 125) Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99:220–26.
- 126) Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, et al. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study-a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013;91:540–46.

127) Böhni SC, Bittner M, Howell JP, et al. Comparison of Eyelea with Lucentis as first-line therapy in patients with treatment-naïve neovascular age—related macular degeneration in real-life clinical practice: retrospective case-series analysis. *BMC Ophthalmol* 2015;15:109.

128) Inoue M, Yamane S, Sato S, et al. Comparison of Time to Retreatment and Visual Function Between Ranibizumab and Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;169:95-103.

129) Kim JH, Lee DW, Chang YS, et al. Twelve month outcomes of treatment using ranibizumab or aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254: 2101–9.