



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RANİBİZUMAB UYGULANAN YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONLU OLGULARDA FUNDUS
ANJİYOGRAFI, OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI, GÖZ
İÇİ TANSİYON ÖLÇÜMLERİ VE YAŞAM KALİTESİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SAADET ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İLTER VARİNLİ**

ADANA-2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RANİBİZUMAB UYGULANAN YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONLU OLGULARDA FUNDUS
ANJİYOGRAFI, OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI, GÖZ
İÇİ TANSİYON ÖLÇÜMLERİ VE YAŞAM KALİTESİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SAADET ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İLTER VARİNLİ**

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Daima yeniliklere ve tartışmaya açık kişiliği ile tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yorumlanmasında, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan danışman hocam, Sayın Prof. Dr. İlder VARİNLİ'ye teşekkür ederim.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince daima beni destekleyen, bilimsel ve cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Faruk KÖKER olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel analizlerde bana yardımcı olan, Ç.Ü.T.F. Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Refik BURGUT ve Sayın Uzm. Dr. Yaşar SERTDEMİR'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince sevgi, saygı ve uyum içinde birlikte çalışmaktan büyük haz duyduğum Araştırma Görevlisi Doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Son olarak her anımda yanımda olan, bana desteğini hiç esirgemeyen ve kendime güvenimi üst düzeyde tutmamda yardımcı olan eşim Dr. Volkan ARSLAN'a ve biricik oğlum İhsan'ıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Saadet ARSLAN

Adana, 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTIMA LİSTESİ.....	vi
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	viii
ABSTRACT AND KEYWORDS.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Makûlanın Normal Anatomisi.....	3
2.1.1. Topoğrafik Anatomi.....	3
2.1.2. Fizyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.1. YBMD Prevelansı.....	4
2.2.2. YBMD İnsilansı.....	5
2.2.3. Risk Faktörleri.....	5
2.2.3.1. Toplumsal Risk Faktörleri.....	5
2.2.3.2. Göze Ait Risk Faktörleri.....	6
2.2.3.3. Sistemik Hastalıkların Rolü.....	7
2.2.3.4. Çevresel Risk Faktörleri.....	8
2.3. Etiyopatogenez.....	10
2.4. YBMD'nin Histopatolojisi.....	11
2.5. YBMD'nin Sınıflaması.....	17
2.5.1. Non-Eksudatif Tip YBMD.....	17
2.5.2. Eksudatif Tip YBMD.....	18
2.6. Tanı ve Sınıflandırmada Kullanılan Testler.....	20
2.6.1. Floresein Anjiyografi (FA).....	20
2.6.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (İSYA).....	21
2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	22
2.7. YBMD'de Tedavi Yöntemleri.....	23

2.7.1. Lazer Fotokoagülasyon.....	24
2.7.2. Fotodinamik Tedavi (FDT).....	24
2.7.3. Anti-VEGF Tedavi.....	25
2.7.3.1. Aptamerler.....	26
2.7.3.2. Monoklonal Antikorlar.....	27
2.7.4. Cerrahi Tedavi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	34
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	62

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Anjiogeneizde Rol Alan Faktörler.....	14
Tablo 2.2. VEGF Reseptörleri ve Biyolojik Etkileri.....	15
Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Makülanın Topografik Anatomisi.....	4
Şekil 2.2. VEGF Ajanları ve Bağlandığı Reseptörler.....	15
Şekil 4.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vo Değişiklikleri.....	34
Şekil 4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası ETDRS Değişiklikleri.....	36
Şekil 4.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası FA Değişiklikleri.....	37
Şekil 4.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT Değişiklikleri.....	37
Şekil 4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Göz İçi Tansiyon Ölçümlerindeki Değişimler.....	38
Şekil 4.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Yaşam Kalitesi Anketindeki Değişimler.....	39
Şekil 4.7. Subfoveal Gizli KNVM Erken Dönem ve Geç Dönem FA Görüntüsü.....	40
Şekil 4.8. Jukstafoveal Klasik KNVM Erken Dönem ve Geç Dönem FA Görüntüsü...40	
Şekil 4.9. PED Erken Dönem ve Geç Dönem FA Görüntüsü.....	40
Şekil 4.10. Subfoveal Klasik KNVM Tedavi Öncesi ve Sonrası FA Görüntüsü.....	41
Şekil 4.11. Jukstafoveal Gizli KNVM Tedavi Öncesi ve Sonrası FA Görüntüsü.....	41
Şekil 4.12. Subfoveal Gizli KNVM Tedavi Öncesi ve Sonrası FA Görüntüsü.....	41
Şekil 4.13. Seröz PED Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT Görüntüsü.....	42
Şekil 4.14. Subfoveal Klasik KNVM Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT Görüntüsü.....	42
Şekil 4.15. İntraretinal Sıvısı Olan Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT Görüntüsü.....	42

KISALTMA LİSTESİ

BDES	: Beaver Dam Eye Study
BMES	: Blue Mountains Eye Study
BLD	: Bazal Laminar Depozitler
CA	: Coğrafik Atrofi
EGLÇ	: En Geniş Lezyon Çapı
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	: Fundus Fluoresein Anjiyografi
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FES	: Framimnghan Eye Study
GK	: Görme Keskinliği
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi
KD	: Kontrast Duyarlılık
KNV	: Koroid Neovaskülerizasyon
KNVM	: Koroid Neovasküler Membranı
KMÖ	: Kistoid Maküler Ödem
LFK	: Lazer Fotokoagülasyon
MESA	: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHS	: Nurses Health Study
OCT	: Optik Koherens Tomografisi
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PGIF	: Plasental Büyüme Faktörü
RPE	: Retina Pigment Epiteli
svVEGF	: Yılan Zehiri Kökenli Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
sVEGFR	: Çözünebilir Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

TGF- β : Transforming Growth Factor- β
UV : Ultraviyole
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YBM : Yaşa Bağlı Makülopati
YBMD : Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı

ÖZET

Ranibizumab Uygulanan Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonlu Olgularda Fundus Anjiyografi, Optik Koherens Tomografi, Göz İçi Tansiyon Ölçümleri Ve Yaşam Kalitesi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu saptanan ve intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda görme keskinlikleri, floressein anjiyografi, optik koherans tomografi, göz içi tansiyonu ve yaşam kalitesi değişimini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: ÇÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimine Ekim 2009 ve Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu saptanıp Ranibizumab enjeksiyonu yapılan 48 hastanın 48 gözü çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyet, sistemik hastalık, sigara kullanımı, aile hikâyesi sorgulandı. Enjeksiyon öncesi ve sonrası düzeltilmiş görme keskinlikleri, anjiyografi, optik tomografi değişiklikleri ve yaşam kalitesi anketi skorları prospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ardışık üç doz ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. İşlem öncesi ve sonrası değişiklikler kaydedildi.

Bulgular: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil koroid neovaskülarizasyonu gelişmiş ranibizumab enjeksiyonu yapılan olgular çalışmaya alındı. Hastaların 23'ü kadın, 25'i erkekti. Çalışmaya katılan erkeklerin ortalama yaşı 69,28±9,42, kadınların ise ortalama yaşı ise 70,39±10,47. Hastalar ortalama 20±6 ay takip edilmiştir. Hastaların görme keskinliği snellen ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study eşelleri ile alındı. Ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğinde, 3 sıra ve üzerinde kazanımı olan 12 (% 25) hasta, 3 sıradan az kazanç olan 28 (% 58,3) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 6 (% 12,5) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 2 (% 4,2) hasta olarak kaydedilmiştir. HT (p=0,155) ve aile hikâyesi pozitif olan (p=0,077) hastalarda Early Treatment Diabetic Retinopathy Study artışı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda Ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği artan hastalarda NEI-VFQ 25 Yaşam Kalitesi değerlerinin arttığı saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: İntravitreal Ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu olguların görme keskinliğinde artış saptanmıştır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda NEI-VFQ 25 yaşam kalitesi anketi güvenilir sonuçlar vermiştir ve işlem sonrası ankette puan artışı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, yaşam kalitesi anketi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

ABSTRACT

Comparison Of Fluorescein Angiography, Optical Coherence Tomography, Intraocular Pressure And Quality Of Life Findings Among The Patients With Exudative-Type AMD Treated With Intravitreal Ranibizumab Injection

Aim: To understand and evaluate the visual acuity, fluorescein angiography, optical coherence tomography, intraocular pressure and quality of life among the patients with exudative-type AMD treated with intravitreal Ranibizumab injection.

Methods And Materials: The study was carried on 48 eyes of 48 patients who were diagnosed with exudative-type after they applied to take medical examination to Cukurova University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Retina Division between May 2009 and June 2010 and advised intravitreal Ranibizumab injection. The sexual, systemic disease and smoking states of the patients and the medical history of their families were questioned. It was evaluated prospectively whether BCVA, FA and OCT changes took place and, through a questionnaire, whether any development was observed in the quality of life after injection. Three successive doses of Ranibizumab injection were applied to the subjects, and the changes before and after the injection were recorded.

Results: The patients injected with Ranibizumab due to *choroidal neovascularization secondary* to age-related macular degeneration were studied. The sexual panorama of the patients were 23 females and 25 males, with average ages of $70,39 \pm 10,47$ and $69,28 \pm 9,42$, respectively. They were observed for 20 ± 6 months on average. Their visual acuity was examined through both snellen and ETDRS tests. It was observed that a ≥ 3 -line gain was achieved with 12 patients (25%) and a <2 -line or smaller gain was seen among 28 patients (58.3%), whereas visual acuity losses were observed as ≥ 3 -line loss with 6 patients (25%) and smaller than 3-line with 2 patients (4.2%). ETDRS increase was lower among the patients with positive HT ($p=0,155$) and family history. Through NEI-VFQ 25, the quality of life was observed to enhance among the patients with increased visual acuity after injection, and the result was statistically significant.

Conclusion: The visual acuity was observed to increase through intravitreal Ranibizumab injection among the patients with age-related macular degeneration (AMD). NEI-VFQ 25 gave reliable results related to the quality of life among these patients, and questionnaire scores became higher after treatment.

Key words: Ranibizumab, Age-related macular degeneration, quality of life questionnaire

1. GİRİŞ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş üstü hastalarda görme kaybının ve körlüğün başta gelen nedenlerindendir ⁽¹⁾. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ile YBMD insidansının hızla artacağı ve tedavisinde kullanılmakta olan yöntemlerin yetersizliği ile önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olmaya devam edeceği görülmektedir. Klinik belirtileri ve doğal seyri iyi bilinmesine rağmen YBMD etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

YBMD'li hastaların sadece %10'unda görülen eksüdatif ya da yaş tip olarak adlandırılan koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ciddi görme kaybına neden olmaktadır ve bu yasal körlüklerin % 80'ninden sorumludur ^(2, 3, 4).

KNV'nin fundus flöresein anjiografideki (FA) özellikleri prognoz ve tedavi seçenekleri açısından son derece önemlidir. FA, KNV'nin paternini, sınırlarını ve yerleşimini belirlemede çok yararlıdır. FA bulguları açısından lezyonlar klasik, baskın klasik, minimal klasik veya gizli olarak sınıflandırılır. Yerleşim yeri açısından ise ektrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal olarak ayrılmaktadır.

Yaşlı nüfusu etkileyen ve görme kalitesine paralel olarak yaşam kalitesini de düşüren neovasküler YBMD'nin tedavisinde 1990'lardan beri KNV için lazer fotokoagülasyon, radyoterapi, transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi gibi yöntemler uygulanmış olup son dönemlerde antianjiojenik tedaviler artan sıklıkta kullanılmaktadır. KNV'ların tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı bu yeni tedavi modelleri ümit vericidir ⁽¹⁾.

KNV patogenezinde neovaskülarizasyonla birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. Tedavide VEGF inhibisyonu üzerinde durulmuştur. Araştırmacılar tarafından geliştirilen VEGF aktivitesini bloke eden ajanlardan klinik kullanımda olanlar Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals), Bevacizumab (Avastin/Altuzan, Genentech) ve Ranibizumab (Lucentis, Genentech) intravitreal yolla uygulanmaktadır. YBMD'nin tüm alt tiplerinde uygulanmak için geliştirilen ranibizumab 2006'da onay almıştır. KNV tedavisinde kullanmaya başlayan antiVEGF tedavisini oldukça etkili, güvenilir bir tedavi olarak bildirmişlerdir ⁽⁵⁾.

YBMD’de hastayı görme keskinliği, FA ve optik kohorens tomografi (OKT) gibi tetkiklerle değerdendirilebilirken sosyolojik ve psikolojik etkilenmesini de değerdendirmek için bunların dışında daha farklı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut tetkikler ile ölçülen bu görme seviyesi hastanın yaşamına olan etkisini doğrudan yansıtmamaktadır. Yaşam kalitesi nesnel ve bireysel bir değerdir. YBMD nedeniyle birbirine eş görme fonksiyon azalmasına sahip iki hasta bu durumun yaşam kalitelerine olan etkilerini değışik oranlarda bildirebilirler. Bu noktada hastanın günlük yaşantısını oldukça etkileyen maküla hastalıklarında yaşam kalitesini değerdendirmek önem arz etmekte ve tedavi başarısının değerdendirilmesinde yaşam kalitesi anketi sonuçları da gittikçe artan bir öneme sahip olmaktadır ⁽⁶⁾.

Bu çalışmada kullanılan ‘National Eye Institute-Visual Function Questionnaire’ (NEI-VFQ 25) anketi, görmeye özel sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi ölçüm yöntemidir. Bu anket, tüm göz hastalarına yönelik olarak hazırlanmış ve Türk popölasyonu içinde uyarlanmıştır. Bu değerdendirmede ‘sıfır’ (0) olabilecek en kötü duruma karşılık gelirken, ‘yüz’ (100) mükemmel sağlık durumunu ifade etmektedir. Bu değerdendirme, yaşam kalitesi ile ilgili sayısal bir sonuç elde edilmesini sağlamaktadır ve karşılaştırma yapmaya olanak sağlar ⁽⁶⁾.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; intravitreal Ranibizumab uygulanan hastalarda klinik olarak FA, OKT değışikliklerini değerdendirmek ve işlem öncesi, işlem sonrası yaşam kalitesi sonuçlarını karşılaştırmak ve yapılan bu tedavi ile acaba yaşam kalitesini ne düzeyde artırabiliyoruz sorusuna cevap bulabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Makülanın Normal Anatomisi

Anatomik olarak 18. yüzyılın sonunda İtalya'da Francisco Buzzi tarafından tanımlanan maküla; retinada arka kutupta yer alan, ksantofil pigmenti içeren, iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasının bulunduğu santral bölümdür.

2.1.1. Topoğrafik Anatomi

Maküla: Arka kutupta bulunan yaklaşık 5,5 mm çapında oval bir alandır. Merkezi, optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Klinik olarak arka kutup olarak tanımlanır (Şekil 2.1) ⁽⁷⁾. Maküladaki klinik önemi olan noktalar fovea, foveola ve foveal avasküler zondur.

Fovea: Maküla merkezindeki retina yüzeyinde yer alan bir çöküntüdür. Bu bölgenin çapı ortalama bir optik disk çapı kadardır (1,5 mm). Oval biçimde bir ışık yansımasıyla teşhis edilebilir. Çevresindeki retinadan daha pigmentlidir.

Foveal Avasküler Zon (FAZ): Foveanın içinde bulunmaktadır. Çapı kişiden kişiye değişmekle birlikte birçok hastada yaklaşık 0,5 mm'dir. Lokalizasyonu net olarak FA ile belirlenebilir.

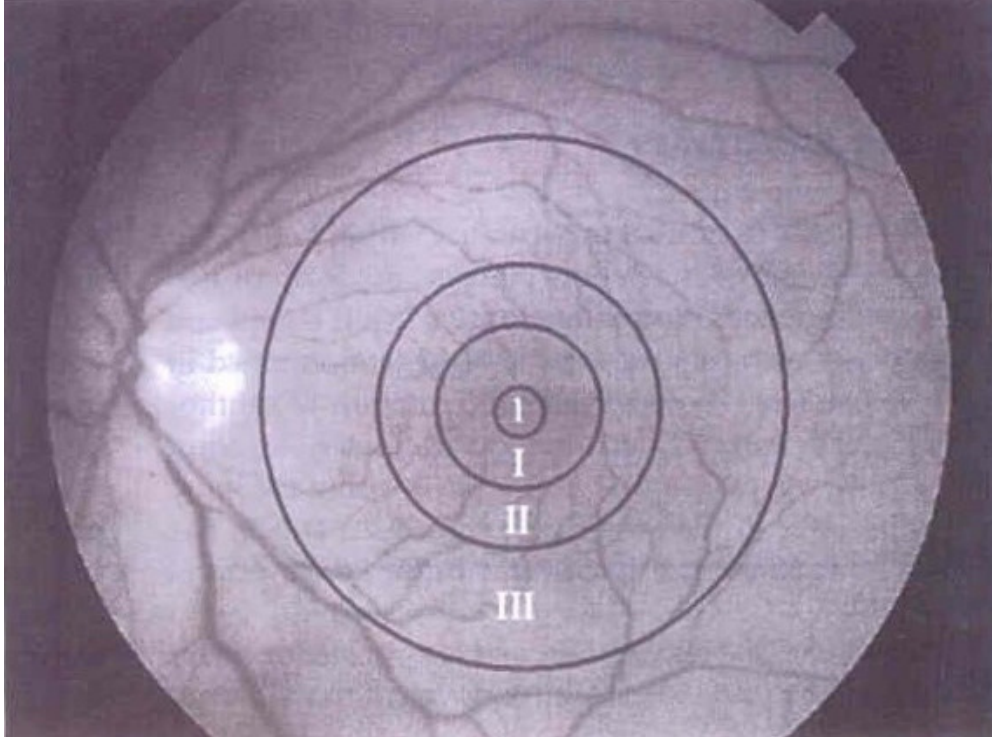
Foveola: Foveanın merkezi zeminini oluşturur ve 0,35 mm çapa sahiptir. Retinanın en ince kısmı olup, ganglion hücresi ihtiva etmez. Bu kısmın bütün kalınlığını sadece konlar ve nükleuslar teşkil eder.

Umbo: Foveolanın tam merkezine rastlayan yerde, çok küçük bir çöküntü alanı olup. Burada retina kalınlığı 0,13 mm'dir. Bu yansımanın kaybolması erken dönem hasar belirtisi olabilir. Foveayı çevreleyen 0,5 mm'lik alan **parafovea**, onu çevreleyen 1,5 mm'lik alan ise **perifovea** olarak adlandırılır ⁽⁷⁾.

2.1.2. Fizyoloji

Foveada yer alan retina pigment epiteli (RPE) hücreleri, daha uzun ve daha ince olup fundusun diğer tarafındakilere nazaran daha fazla sayıda ve daha büyük

melanozomlar ihtiva ederler. RPE altıgen hücrelerden oluşan tek katlı bir tabakadır. Sensoryal retina ile RPE arasındaki potansiyel aralık retina altı boşluk olarak adlandırılmaktadır. RPE su ve iyonları aktif bir şekilde retina altı boşluktan dışarıya doğru pompalar ⁽⁷⁾.



Şekil 2.1. Makülanın Topografik Anatomisi

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. YBMD Prevelansı

YBMD maküler bölgenin 50 yaşından sonra belirgin hale gelen erken ve geç karakteristikleri olan kronik hastalıdır. Tüm dünyada katarakt (% 47) ve glokomdan (% 12,3) sonra % 8,7 ile üçüncü sırada geri dönüşümsüz görme kaybı sebebidir. Prevalansı; ileri yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet, kuru tip YBMD ve erken tip YBMD (druzen ve pigmenter değişiklikler) ile doğru orantılı olarak değişmek üzere % 29,6 ile % 0,1 arasında değişmektedir ⁽⁸⁾.

2.2.2. YBMD İnsidansı

5 yıllık YBMD görülme oranları çok çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Framimnham Eye Study (FES) çalışmasına göre bu oranlar 65, 70 ve 75 yaşları için % 2,5, % 6,7 ve % 10,8'dir. Beaver Dam Eye Study (BDES) çalışmasına göre erken YBMD'de 43-54 yaş grubunda % 3,9 iken 75 yaş üzerinde % 22,8'dir. İleri YBMD genç grupta % 0,9 (% 0,6'sı yaş tip, % 0,3'ü saf jeografik atrofi), yaşlı grupta ise % 5,4 bulunmuştur⁽⁸⁾.

2.2.3. Risk Faktörleri

2.2.3.1. Toplumsal Risk Faktörleri

Yaş: Yaşlılık YBMD'de tartışılmayan tek risk faktörü olup bu konuda yapılan hemen tüm çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilmiş ve yaş ilerledikçe insidansın anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Watermen çalışma grubuna göre, prevelans ve insidansı yaşla artan YBMD, 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 kat artış göstermektedir⁽⁸⁾. Yaşla birlikte druzen, RPE değişiklikleri, jeografik atrofi ve eksudatif değişikliklerin insidansında da artış bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Cinsiyet: YBMD sıklığı kadın ve erkekte aynı, fakat yaş tip YBMD 75 yaş üzeri kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazladır. Son çalışmalarda menopoz sonrası östrojen kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. "Blue Mountains Eye Study" (BMES) gruplarında YBMD prevalansında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmezken "National Health and Nutrition Examination Survey III" (NHANES III), ve BDES gruplarında prevalans ve insidansın erkeklerde düşük olduğu, 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre erken YBMD'nin 2 kat, ileri YBMD'nin 7 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.

İrk: YBMD siyah ırkta beyaz ırka nazaran daha seyrek olarak görülmektedir⁽⁸⁾. Klein ve ark., Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)'de erken YBMD sıklığının beyazlarda % 5,4, Çinlilerde % 4,6, Hispaniklerde % 4,2, siyah ırkta % 2,4 olduğunu tespit etmişlerdir⁽¹¹⁾.

Genetik: YBMD’ de genetik veya ailesel geçiş gösterilmiştir. Bu, çok sayıda geni ve çevresel faktörleri kapsayan karmaşık bir genetik ilişki olup büyük aileler ve ikizlerdeki çalışmalarla desteklenmiştir. Pozitif aile hikâyesi bulunanlarda geç YBMD gelişimi riski daha yüksektir ⁽¹²⁾. Prevalans, monozigot ikizlerde % 100, dizigot ikizlerde ise % 25 olarak belirtilmiştir ⁽¹³⁾. Bu konuda yapılan araştırmalar halen bütün hızı ile sürmekte hastalığın genetik haritasının belirlenebilmesi amacı ile genetik çalışmalar yapılmaktadır. Klein ve ark., geniş bir aileyi incelediği çalışmalarında 1q’da yer alan 9cM geni ile hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlardır ⁽¹⁴⁾. En çok etkilenen kromozomlar 1q25-31 ve 10q26’dır.

Sosyoekonomik: Beaver Dam çalışmasına göre fark bulunamazken, NHANES 1 çalışmasına göre eğitim seviyesi arttıca YBMD prevalansı azalır ⁽¹⁵⁾. Eğitim düzeyi yüksek kişilerin yaşam tarzı, kaliteli diyet seçimi, obezite ve bilinçli fiziksel aktivite seçiminin YBMD görülme oranını etkilediği düşünülmektedir ⁽¹⁶⁾.

2.2.3.2. Göze Ait Risk Faktörleri

Refraksiyon Problemleri: Kontrollü alışmalar hipermetropi ile YBMD arasında ilişki olduğunu göstermektedir. BMES grubunda hipermetropi ile erken YBMD arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak hipermetropi ile ileri YBMD arasında ilişki bulunamamıştır ⁽¹⁷⁾. RES ve Pekin alışma gruplarında da hipermetropi ile YBMD insidans ve prevalansının arttığı bildirilmiştir ^(16, 18).

İris Rengi: Oküler melanin miktarının yüksek olması retinada ışık kaynaklı oksidatif hasarı önleyebilir. Çünkü melanin serbest radikalleri tutucu özellik göstererek antianjiojenik etki sağlar. Fakat değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Koyu sa ve iris rengi olanlarda RPE depigmentasyonunun daha az olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iris rengi ile YBMD arasında ilişki görülemeyen çalışmalar da vardır ^(8, 19, 20). BDES’te kahverengi irisli gözlerde erken YBMD daha sık görülürken BMES’te aığgz rengi olanlarda erken ve geç YBMD’de anlamlı artış görülmüştür ⁽¹⁹⁾.

Lens Opasiteleri, Katarakt ve Katarakt Operasyonu: Lens kesiflikleri ile YBMD ilişkisi hakkında farklı bildirimler vardır; BMES, BDES gruplarında nükleer kataraktı olanlarda YBMD sıklığının azaldığı görülmüştür ⁽²¹⁾. Kataraktın ultraviyole ışınlarını süzerek ışık hasarından koruyucu etkisi vardır. Katarakt cerrahisi sonrası bu

etkinin ortadan kalkması ve cerrahiye bağılı enflamatuar değışikliklerin YBMD ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Katarakt cerrahisinin YBMD riskini arttırdığı, katarakt cerrahisi öyküsünün yaş tip YBMD ile ilişkisi olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır ⁽²²⁾. BDES ve BMES gruplarında psödo fak ve afaklarda erken evre YBMD'nin ileri evreye dönüşme oranının yüksek olduğu vurgulanmış ve afaklarda psödo faklara göre risk daha fazla bulunmuştur. Afaklarda çoğunlukla jeografik atrofi gelişirken psödo faklarda neovasküler YBMD geliştiğı görülmüştür ⁽²³⁾. Sparrow ve ark., laboratuvar ortamında yaptıkları çalışmada ultraviyole filtre eden göz içi lenslerinin, RPE'de "lipofuscin" birikimini azalttıkları için YBMD'ye karşı koruyucu olduklarını göstermişlerdir. Ancak bunu destekleyen anlamlı epidemiyolojik çalışmalar yoktur ⁽²⁴⁾. Başka bir çalışmada ise eksudatif YBMD patogeneğinde önemli rol oynayan, proanjiojenik özelliğı olan vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF), ultraviyole filtre eden göz içi lensler tarafından inhibe edildiğı bildirilmiştir ⁽²⁵⁾.

2.2.3.3. Sistemik Hastalıkların Rolü

Sistemik Hipertansiyon: Farklı çalışmalara göre sistemik hipertansiyon YBMD riskini artırmaktadır. FES, Hyman ve ark., LALES, AREDs çalışmalarda neovasküler YBMD ile diastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüş, ancak jeografik atrofi ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmamıştır. Yüksek diastolik kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu belirtilmiştir ⁽²⁶⁾.

Kardiyovasküler Faktörler: Geç YBMD riskinin, karotis arterin dallanma yerinde aterosklerotik plak olanlarda 4,5 kat, herhangi bir yerinde plak olanlarda 2,5 kat arttığı ultrason çalışmalarıyla gösterilmiştir ⁽⁸⁾. Artmış hemodinamik faktörler koroid dolaşım rezistansını artırmaktadır. Azalmış koroid perfüzyonu, kuru tip YBMD'ye yol açabilir, devam eden artmış koroid basıncı yaş tip YBMD'ye yol açabilir. Bu yüzden, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemin tutulduğu ateroskleroz olarak adlandırılan lipid infiltrasyonu ile kendini gösteren vasküler bozuklukta YBMD de görülebilir. Yaşla foveolar koroidal kan akımında azaldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar YBMD ile KVH klinik bulguları arasında da ilişki olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü YBMD ile ilişkili bulunmuştur ⁽²⁷⁾.

Hiperlipidemi: Serum lipid yüksekliğinin ateroskleroz ve Bruch membranı yapısını bozarak eksudatif YMBD'ye neden olduğu konusu tartışmalıdır. Kolesterol ve trigliserit düzeyi yüksek olanlarda yaş YBMD riski artmış olabilir ^(27, 28).

Diyabet ve Hiperglisemi: Diyabet ve YBMD arasında anlamlı ilişki gösteren geniş çaplı çalışma yoktur.

Hormonal ve Reprodüktif Faktörler: Kadınlarda östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Postmenopozal östrojen kullanımının yaş tip YBMD, uzun menarş–menopoz süresinin erken YBMD riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır ⁽²²⁾. Hormon replasman tedavisinin YBMD'deki koruyucu etkisi enflamatuar faktörler üzerinden olabilir. Ancak östrojen tedavi süresi ile yaş tip YBMD ve YBMD progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ^(22, 29).

Enflamatuar Faktörler: Epidemiyoloji ve laboratuvar çalışmaları, enflamasyonun druzen ile YBMD patogenezinde var olduğunu göstermektedir ⁽²⁷⁾. Doku kesitlerinin histolojik incelemelerinde RPE'ye ait hücre artıkları, RPE' in bazal laminası ve "Bruch" membranı arasında birikip kronik enflamasyon yoluyla druzen oluşturabildiği görülmüştür. Druzen akut ve kronik enflamatuar cevap oluşturan faktörler, amiloid proteini ve kompleman proteinleri de içerir. Enflamasyonun anjiyogenez başlatıcı ve ileri YBMD'de neovaskülarizasyon gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir ^(22, 27). YBMD'de C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyindeki yüksekliğin anlamlı bulunması böyle bir etkiyi düşündürmektedir ⁽⁸⁾.

2.2.3.4. Çevresel Risk Faktörleri

Sigara: Kuru ve yaş YBMD riski sigara kullanımı ile doza bağlı olarak artar. Uzun süre ve yüksek doz sigara kullanımıyla HDL'de düşüş, trombosit kümeleşmesi, ve fibrinojen artışı sonucunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu yoluyla plazma antioksidan düzeyinin artmasına neden olmaktadır ⁽⁸⁾. "Nurses Health Study "(NHS)'de hiç sigara içmeyen kadınlara göre, günde 25 veya daha fazla sayıda sigara içenlerde relatif risk oranı 2,4 kat, sigarayı bırakmış olanlarda 2,0 kat daha fazla bulunmuştur. Risk, sigara kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır ⁽³⁰⁾. Sigaranın YBMD gelişiminde bağımsız ve kontrol edilebilir risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES gruplarının çalışmalarında görülmüştür ⁽³¹⁾. BMES grubunda sigara içen genetik duyarlı

bireylerde geç YBMD'yi tetiklediği, hiç sigara içmeyen ve genetik olarak yatkınlığı olmayan kişilere göre riskin 10 kat fazla olduğu görülmüştür ^(32, 33).

Alkol Kullanımı: YBMD zerine etkisi belirgin değildir fakat küçük bir risk olabilir ⁽⁸⁾. Ağır alkol tketimeinin yaş tip YBMD ve jeografik atrofi ile de anlamlı ilişkisi bulunmuştur ⁽³⁴⁾. Ağır alkol kullananlarda hem oksidatif stres artışı hem de beslenme bozukluğu yüzünden serum antioksidan seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir ⁽³⁵⁾.

Beslenme (Antioksidanlar): YBMD'de oksidatif stres önemli bir etkindir. Oksijen konsantrasyonunun ve doymamış yağ asitleri oranının yüksek olduğu retinada ışığın da etkisiyle serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen alt grupları oluşur. Bunların zararlı etkisi antioksidanlarla giderilmelidir. Sağlam retinada biriken okside maddelerin hücresel enzimlerce sindirilememesi hücre ölümüne yol açar. Retinanın oksidatif strese karşı savunma sistemleri, endojen antioksidan sistemler (glutatiyon peroksidaz, superoksid dismutaz ve katalaz) ve eksojen antioksidanlardır (karotenoitler, bioflavonoidler, selenyum, çinko, bakır, magnezyum ve vitamin A,C,E). Eksojen antioksidanlar diyet kaynaklıdır. Oksidatif stresi azaltacak veya önleyecek antioksidan, vitamin ve minerallerden zengin beslenme yöntemi ve/veya takviyesi ile YBMD riskinin azaltılabileceği belirtilmektedir ⁽³⁶⁾. Serum karotenoid seviyesinin (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin) yüksekliği ile neovasküler YBMD riskinin azaldığı tespit edilmiştir ⁽³⁷⁾. Lutein ve zeaksantin (L ve Z) kısa dalga boylu mavi ışığı ve ultraviole ışığı absorbe ederek retinada fotooksidatif hasarı engeller. Maklaya sarı rengini veren pigment lutein ve zeaksantinden oluşur. Brokoli, ıspanak, mısır, koyu yeşil sebzeler, yumurtada bulunur ⁽³⁶⁾. nceki yıllarda antioksidan vitaminlerde kullanılan beta karotenin Blue Mountain Eye Study'nin son çalışmasında neovasküler YBMD riskini artırdığı gözlenmiştir. Beta karoten ve vitamin A alımı özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini ciddi olarak artırmaktadır. Bu nedenle günümüzde kullanımı önerilmemektedir. Son çalışmalara göre C ve E vitamini de YBMD tedavisinde etkili bulunmamıştır. En önemli eksojen D vitamini kaynağı olan süt ve balık tketimei değerlendirildiğinde günde 1 bardak süt içenlerde erken YBMD riski azalmıştır ⁽³⁸⁾. Çinko, süperoksid dismutaz, katalaz gibi antioksidan etki gösteren pek çok enzimin kofaktörüdür ⁽³⁸⁾. Çinko ayrıca retinol binding proteinin sentezi için de gereklidir. BMES'in yayınlanan bir çalışmasında 15,8 mg/gün ve üzeri çinko

değerlerinin erken veya geç YBMD sıklığını azalttığı gösterilmiştir ⁽³⁸⁾. Doymamış yağ asitlerinin (omega 3 ve omega 6) kalp damar hastalıklarındaki olumlu etkisi YBMD içinde geçerlidir. Retinada normalde yüksek moleküllü doymamış yağ asitleri vardır ve bunlar fotoreseptör membranlarında su tutulmasında ve retinanın bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır ⁽³⁶⁾. İşte bu yağ düzeninin bozulmasına yol açacak şekilde bitkisel yağ, mono-ansatüre ve poli-ansatüre yağ asitleri, linoleik asit, fırınlanmış yiyecekler ve kolesterolün yüksek miktarda alımı ile YBMD riski artmaktadır. Haftada en az bir kez balık tüketiminin erken ve geç YBMD’de koruyucu etkisi bulunmuştur. Dokosoheksanoik asit (DHA, omega 3), balık, meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir ⁽³⁹⁾.

Güneş Işığı Maruziyeti: Kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte görülebilen ışık, iyonizan radyasyon ve ultraviyole ışınlar serbest radikal oluşumunu başlatabilirler. Geç dönem YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur ^(40, 41).

İlaçlar: Beta blokörler başta olmak üzere antihipertansif ilaçların ve antidepresanların erken YBMD riskini azalttığı söylenmektedir ^(42, 43). Asetilsalisilik asit ve kolesterol düşürücü ilaçların (statinler) antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı koroid neovaskülarizasyon (KNV) riskini azaltabileceği düşünülmektedir ⁽²²⁾.

Obezite ve Fiziksel Aktivite: Aktif yaşam tarzı eksudatif YBMD riskini düşürmektedir. Fiziksel aktivite, sistemik enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltarak etkili olabilir. Fiziksel aktif bireyler, sedanter yaşamı olanlara göre biyolojik olarak daha gençtir ve ateroskleroza daha uzaktırlar ⁽⁴⁴⁾. Obezite ve fiziksel aktivite, YBMD insidans ve progresyonunda, etkili kontrol edilebilir faktörlerdir ⁽²²⁾.

2.3. Etiyopatogenez

YBMD’deki patolojik değişiklikler ile yaşlanma sürecindeki bulguların ayırt edilmesi önemlidir. Mitotik aktiviteye sahip olmayan santral sinir sistemi ve retinada yaşlanma etkileri daha belirgin olarak ortaya çıkar. Normal yaşlanma sürecinde, fundusta retina iç tabakalarındaki hücrelerin kaybı sonucunda; RPE düzensizliği, druzen

oluşumu, fovea ve foveola reflelerinin kaybı, senil tigroid fundus görünümü gelişir. Seksen yaşını geçen insanların çoğunda fundusta bu görünüm vardır ve yaşlanma süreci sonucu görme keskinliği 20/30 seviyesine kadar düşmektedir. Karanlık adaptasyonu, kontrast duyarlılık, üç boyutlu görme ve renk algılama bozulmuştur ⁽⁴⁵⁾.

YBMD patogenezinde; RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır. Koroid dolaşımı da patogenezinde önemlidir. Laser Doppler Flowmetry ile koroid kan hacmi, kan akımı ve akım hızı ölçülmüş ve 30'lu yaşlardan sonra kan hacmi ve akımının azaldığı, hızın ise sabit kaldığı tespit edilmiştir. YBMD patogenezinde hemodinamik model önemlidir. Buna göre vasküler direncin artması, koroid kan dolaşımında azalmaya neden olmakta, koroid ve serebrovasküler dolaşımdaki göreceli direnç artışı da hastalığın klinik seyrini ve tipini belirlemektedir ⁽⁴⁶⁾. Koroid dolaşımdaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından fazla ise koroid dolaşımında azalma, RPE atrofi ve druzen (kuru tip) gelişir. Koroid dolaşımdaki direnç artışı serebrovasküler direnç artışından az ise koryokapillarisite basınç artışı, druzen, RPE dekolmanı ve yaş tip KNVM gelişir.

Büyüme faktörlerinin de KNVM gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bunların başında gelir. VEGF, vasküler endotel tarafından lokalize hipoksi, transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler ve glikozilasyon son ürünlerinin uyarısı sonucunda salgılanır ⁽⁴⁵⁾. İn vitro olarak VEGF diferansiye olmuş RPE tarafından üretilir ve sekresyonu RPE'nin endotele komşu olan bazal kenarından gerçekleşir ⁽⁴⁷⁾. VEGF sekresyonunun artışı KNVM patogenezinde rol oynar. YBMD'li hastalarda cerrahi olarak eksize edilen membranlar üzerinde yapılan immunhistokimyasal çalışmalar, stroma hücrelerinde ve özellikle diferansiye RPE'de VEGF seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir ⁽⁴⁸⁾. KNVM'si olan hastaların vitreusunda da VEGF seviyesi yüksek bulunmuştur ⁽⁴⁹⁾.

2.4. YBMD'nin Histopatolojisi

YBMD koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE'yi etkileyen progresif dejeneratif bir durumdur, 50 yaşının üzerindeki kişilerde makülada aşağıdaki anormalliklerden birisi ile karakterize dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

- 63 µm ve daha büyük yumuşak druzen,
- RPE' nin hiper / hipopigmentasyonu,
- RPE ve nörosensoryel retina dekolmanı (RD),
- Retina hemorajileri,
- RPE nin coğrafik atrofisi,
- Periretinal fibröz skar ^(50, 51).

Neovasküler Olmayan Değişiklikler: YBMD'de ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler materyal birikimidir. Erken dönem YBMD'nin karakteristik bulgusu olan druzen; çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman maküla dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleme gösterir ise zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir, pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir yerinde incelmış RPE veya coğrafik atrofi alanları ortaya çıkabilir ^(50, 51). Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere iki tipi vardır. Sert druzen, fundoskopik olarak çapı 63 µm'dan küçük, keskin sınırlı ve sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir ^(52, 53). Küçük sert druzen KNV için önemli bir risk oluşturmamaktadır ⁽⁵⁰⁾.

Yumuşak druzen 63 µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olup, genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. 1000 µm üzerine çıktıklarında druzenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanırlar. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Bruch membranının yaygın kalınlaşması ile üzerindeki RPE de hipopigmentasyon veya atrofi olduğunda ya da içerisinde fokal dekolmanlar geliştiğinde klinik olarak görünür hale gelirler. RPE içinde (bazal laminar depozitler) veya RPE ile "Bruch" membranı arasında depozit birikimi (bazal lineer depozitler) ile karakterizedir ⁽⁵⁴⁾. Bu depozitler oftalmoskopik olarak izlenemezler ancak retinanın fonksiyon bozukluğuna ve geç fazlarda anjiyografik değişikliklere neden olurlar. Bazal lineer ve laminar materyal birikimi yumuşak druzen gelişimine neden olur ^(55, 56). Klinik olarak pigmenter

beneklenme şeklinde görülür ⁽⁵⁷⁾. Yumuşak druzen Bruch membranının iç kısmının anormal kalınlaşmasına karşılık gelir ⁽⁵⁸⁾. Yumuşak druzenin en sık formu bazal lineer materyalin lokalize birikimi şeklinde ortaya çıkmaktadır ^(55, 56). Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasındadır. İnsidansı ve prevalansı yaşla ilişkilidir, KNV gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir ⁽⁵³⁾. Neovasküler olmayan YBMD'nin druzen dışındaki diğer bulguları ise RPE değişiklikleri olup, bunlar fokal hiperpigmentasyon, jeografik ve jeografik olmayan atrofilerdir ⁽⁵⁰⁾. Uluslararası Epidemiyolojik Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Çalışma Grubu, erken dönem YBMD için aşağıdaki tanımlamayı yapmıştır. 50 yaş üzeri kişilerde aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması gerekmektedir.

- Yumuşak druzen (eğer tek başına ise; sınırları belirsiz olan, belirli olana göre ve 125 µm'nin üzerinde olan druzen daha fazla olmak üzere),
- Sert druzeni çevreleyen pigment hariç druzene eşlik eden hiperpigmentasyon,
- Druzene eşlik eden depigmentasyon ya da hipopigmentasyon ^(59, 60, 61).

Görme keskinliği kriterler arasında yer almamaktadır ^(59, 60, 61). Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yol açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır ⁽⁶²⁾. YBMD nun % 12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmekte 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir ⁽⁶³⁾. Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda ise % 11 olarak bulunmuştur ⁽⁶⁴⁾.

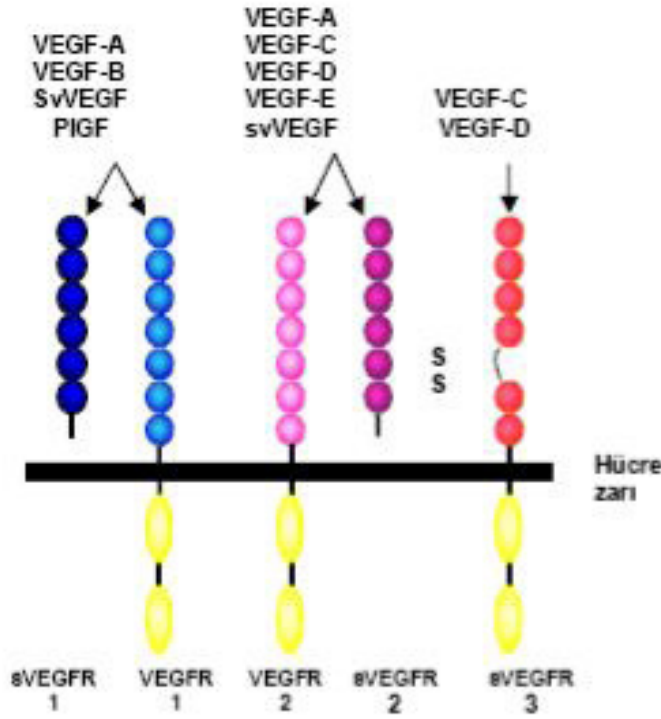
Neovasküler Değişiklikler: Neovasküler doku ve diskiform skarlar, eksudatif ya da yaş YBMD'nin bulgularıdır. KNVM gelişimi etiyolojik nedenden bağımsız olarak makülanın dış nükleer tabakasında ve RPE'de anjiojenik büyüme faktörlerinin artmasıyla ilişkilidir ^(58, 65, 66). Histopatolojik çalışmalarda YBMD'de KNVM yakınında koroidde iskemi alanları görülmüştür, buna cevap olarak kalan RPE hücreleri KNVM büyümesine yol açan birçok madde üretmektedir. Yeni damarların gelişmesi; Bruch

membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranındaki yaşla ilgili bozulmalar ve enflamatuvar olaylara bağlanmaktadır. VEGF de dahil olmak üzere birçok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir. Anjiogenetik ve antianjiogenetik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır. Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller lümen oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu gelişim büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks ve hücrelerel komponentlerin karmaşık etkileşimleri ile kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. Çok aşamalı anjiogenez, pozitif ve negatif etkili birçok dinamik faktörün etkisi ile dengededir (Tablo 2.1) ⁽⁶⁷⁾.

Tablo 2.1. Anjiogenezde Rol Alan Faktörler

Anjiogenez aktivatörleri	Anjiogenez inhibitörleri
• VEGF • Fibroblast büyüme faktörü-2 • İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 • Anjiopoetinler • Anjiotensin-2 • Nitrik oksit • Ekstraselüler proteinazlar • Matriks metalloproteinazlar • Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü • İntegrinler	• Pigment epitel kaynaklı faktör • Anjiostatin • Endostatin • Trombospondin-1 • Matriks metalloproteinaz doku inhibitör

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165 (164), VEGF189 ve VEGF206'dır ve bunların VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF reseptörleri, ligandları ve etkileri Şekil 2.2 ve Tablo 2.2'de gösterilmiştir ⁽⁶⁸⁾. Tüm izoformlar içinde VEGF165 (164)'in en potent form olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.2. VEGF Ajanları ve Bağlandığı Reseptörler

Tablo 2.2. VEGF Reseptörleri ve Biyolojik Etkileri

Reseptörler	Büyüme Faktörleri	Biyolojik Etkileri
VEGFR-1	VEGF-A VEGF-B sVEGF PlGF	Hücre-hücre ve hücre-matrix ilişkisinin kontrolü, vaskülogenez ve tuzak reseptör
VEGFR-2	VEGF-A VEGF-C VEGF-D VEGF-E sVEGF	Anjiyenez, proliferasyon ve migrasyon
VEGFR-3	VEGF-C VEGF-D	Lenfanjiyenez, lenfatik metastaz
sVEGFR-1	VEGF-A VEGF-B sVEGF PlGF	VEGFR-1'in kompetitif inhibitörü
sVEGFR-2	VEGF-A VEGF-C VEGF-D VEGF-E sVEGF	sVEGFR-1'e benzer etki (araştırmalar sürüyor)

Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur. VEGF164 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde farelerde gerek VEGF164 gen eksikliği gerekse VEGF164 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir ⁽⁶⁷⁾. KNVM baskın olarak koryopakillardan kaynaklanır ^(55, 57, 70) ve Bruch membranının iç kısmındaki selüler aralıklardan RPE altı ve retina altı alanlara yürür ^(55, 71). Diffüz ve yumuşak druzen, büyük seröz dekolmanlar KNVM gelişimi ile ilişkilidir ⁽⁵²⁾.

YBMD'nin erken evrelerinde damarlar kapiller benzeri iken zamanla arter ve venlere dönüşmektedir ⁽⁵⁵⁾. KNVM' da histopatolojik çalışmalarda neovaskülarizasyon alanlarını çevreleyen makrofajlar gösterilmiştir ⁽⁷²⁾. Eksize KNVM'lerde düzensiz dağılmış kan damarları, membran kenarlarında avasküler alanlar, fotoreseptör dış segmentleri, bazal laminar ve lineer depozitler ve hiperplastik RPE bulunmuştur ^(58, 73). KNVM sızdırabilir ya da kanayabilir. Bu sızdırma ya da kanama neticesi ortaya çıkan seröz pigment epitel dekolmanı (PED), hemorajik PED ya da retina dekolmanı görme keskinliği kaybıyla alakalıdır ^(55, 57). KNVM'ler makülaya olan uzaklığına göre ektrafoveal, subfoveal ya da jukstafoveal olabilirler. Her tip membran yapısına göre klasik ya da okült olarak sınıflanabilir. Her iki komponenti de bulunduran membranlar mikst olarak isimlendirilir ^(71, 74).

Okült membranlar RPE altında fibrovasküler komponent bulundururken klasik membranlarda fibrovasküler komponent retina altındadır. Mikst membranlarda fibrovasküler doku RPE'nin her iki tarafında da bulunmaktadır. Okült KNVM'lerin iç yüzeyi fibrinle ve klasik membranların lateral kenarlarında bulunan dış segment artıklarıyla kaplıdır. Koroidden gelen yeni damarlar ile fibröz doku Bruch membranının iç kısmında proliferen olan fibrovasküler kompleks oluşturur. Neovasküler dokudan kanama diskiform skar oluşumuna yol açar ⁽⁵²⁾. Bu YBMD'nin dördüncü majör bulgusu ve eksudatif formun son evresidir. Bir gözde diskiform skar varsa diğer gözde eksudatif lezyon gelişme riski % 12-34'tür ⁽⁷¹⁾. Diskiform skarlarda etrafı makrofajlarla çevrili neovasküler kanallar, fibrosellüler doku, RPE atrofi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu gösterilmiştir ⁽⁷²⁾. Bunlar sıklıkla RPE altı ya da retina altı seröz ya da serösanginöz dekolmanlarla ve hemorajilerle birlikte ^(55, 57).

2.5. YBMD'nin Sınıflaması

YBMD ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından tanımlanmıştır⁽⁷⁵⁾. YBMD kabaca non-eksudatif ya da kuru ve eksudatif ya da yaş tiplere ayrılır. Maküler dejenerasyondan kaynaklanan görme kaybının % 88'i eksudatif forma bağlıdır⁽⁷⁶⁾.

2.5.1. Non-Eksudatif Tip YBMD

YBMD debrisin Bruch membranı seviyesinde bazal laminer depozitler olarak birikmesi ile karakterizedir. Bu birikim yaşlanma ile birlikte ortaya çıkmakta, ancak devamlılığı halinde YBMD kliniği oluşmaktadır. Kuru YBMD'nin en erken evresi, bazal laminer depozitin devamlı ince bir tabaka haline geldiğinde başlar⁽⁷⁷⁾. Bu evre klinikopatolojik olarak maküler refleks kaybı, pigment dağılması ve kümelenmesidir⁽¹⁵⁾. RPE tabakası dejenere olmaya devam eder ise YBMD'nin diğer iki önemli bulgusu olan druzen ve retina incilmesi klinik olarak ortaya çıkar. YBMD'nin kuru tipi daha sık görülür. Karakteristik özellikleri druzen, retinal pigment epitel değişiklikleri ve atrofidir. Druzen klinik olarak sert ya da kutiküler, yumuşak ya da granüler ve diffüz ya da konfluent druzen olarak ayrılabilir⁽⁵²⁾.

Druzen: RPE ve “Bruch” membranı arasında biriken yuvarlak şekilli hiyalinize görünümlü PAS (+) boyanabilen ekstraselüler materyal depozitlere denir. Sert druzen, 63 µm'den küçük lezyonlardır. YBMD'de görülme sıklığı % 6,2'dir. İleri YBMD'nuna ilerleme riski düşüktür^(54, 78). Yumuşak druzen, sınırları düzensiz, birleşmeye meyilli, çapları 63 µm'den büyük depozitlerdir. Foveal alanda yerleşirler ve YBMD'de görülme sıklığı % 28'dir. Yumuşak druzenin oluşması “Bruch” membranının iç tabakasının kalınlaşmasına ve RPE nin ayrılmasına yol açar. Oluşan hidrofobik boşluk KNV için potansiyel bir yerdir^(54, 78). Konfluent druzen, birden fazla yumuşak druzenin birleşmesiyle oluşur. Yumuşak druzenlerin birleşmesi, kliniğin druzenden seröz dekolmana veya yaş tipe doğru ilerlediğini gösterir.

Jeografik Atrofi: Kuru tip YBMD'nin en ciddi formu ve son evresi jeografik atrofidir⁽²⁸⁾. RPE değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve atrofi) ve fotoreseptör atrofi meydana gelir^(54, 78).

2.5.2. Eksudatif (Yaş, Neovasküler) Tip YBMD

Eksudatif tip YBMD santral görme keskinliğinde ani azalma, makropsi, mikropsi, metamorfopsi, santral ve parasantral skotomlar şeklinde belirti verebilir. Tüm hasta grubunun % 10'unu oluşturmasına karşın, legal körlüklerin % 79-90'ından sorumludur ^(79, 80, 81). Koriokapillaristen kaynaklanan anormal damar yapılarının Bruch membranındaki çatlaklardan ilerleyerek RPE altına veya subretinal alana ilerleyip yaptığı esas lezyon KNV'dur. Eksudatif tip YBMD'de ayrıca RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, RPE yırtıkları, subretinal hemoraji ile vitreus hemorajisi, lipid sızıntıları ve nihai lezyon fibrovasküler diskiform skar görülebilmektedir ^(79, 80, 82).

Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV): Maküler Fotokoagülasyon çalışma (MPS) grubu, KNV'yi FA'daki görünümüne göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır ⁽⁸³⁾.

Klasik KNV: FA'de retinal damarlar dolmadan koroid dolum fazında sınırları belirgin, dantel veya tekerlek şeklinde yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar. Bu yeni damarların endotel bağlantıları gevşek olduğundan FA'nın 1. ve 2. dakikalarında subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları belirsizleşir. Son olarak KNV içerisindeki fibröz doku komponenti boyayı tutarak geç dönem hiperfloresansına sebep olur. Klasik KNV anjiyografik olarak foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre ^(4, 84); KNV, FAZ merkezinde yerleştiğinde subfoveal KNV. Lezyon, FAZ merkezine 200 mm'den daha yakın olmasına karşın merkezi tutmamışsa Jukstafoveal KNV. Ekstrafoveal KNV ise KNV'nin FAZ merkezine uzaklığı 200 mm ve üzerindedir. Klasik KNV, tüm lezyon alanının % 50'sinden fazlasını kaplıyorsa 'Baskın Klasik KNV' olarak tanımlanırken, daha azını kaplaması durumunda 'Minimal Klasik KNV' olarak isimlendirilir.

Okült KNV (Gizli KNV): Sınırları kesin belirli olmayan lezyonlardır. Başlangıçta az floresans gösterirken, FA'nın geç dönemlerinde multifokal veya diffüz göllenme şeklinde hiperfloresans verirler. Anjiyografinin erken fazında geç dönemdeki sızıntının kaynağı olabilecek bir odak saptanamaz. Gizli (okült) KNV, FA'daki görüntüsüne göre farklı iki formda görülür; Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans ^(3, 85).

Fibrovasküler PED, RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. FA'nın orta fazında düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsizdir Bu durum PED ve KNV kombinasyonudur. KNV'ye ait hiperfloresans PED'e ait floresanstan daha belirgin olup sıcak spot olarak adlandırılır. FA'da floresein verilişinden 30-60 saniye sonra sınırları belirsiz, granüler tarzda boyanır. Floresans 90-120 saniye boyunca giderek artmasına rağmen, klasik KNV kadar keskin sınırlı ve parlak hiperfloresans gözlenmez. Geç fazda membran boyanabilir veya boya sensoriyal retina altına sızabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir ^(3, 86).

Kaynağı Belirsiz Geç Faz Hiperfloresans: FA'nın erken fazında kaynağı belirlenemeyen zayıf hiperfloresans veren, geç fazda ise RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli hiperfloresans gösterir. Boya verilişinden 2-5 dakika sonra belirginleşir ve boyanın sensoriyal retina altında göllenmesine bağlı yaygın sızıntı ile karakterizedir ⁽⁸⁷⁾.

Pigment Epitel Dekolmanı (PED): YBMD ile ilişkili farklı tiplerde PED tanımlanmış olup, pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik, seröz, druzenoid ya da fibrovasküler olmak üzere farklılık gösterir FA görüntüleri ayırımlarında önemlidir. Herbirinin prognoz ve tedavi şekilleri farklılık göstermektedir ^(83, 87).

Fibrovasküler PED; Okült tip KNV bulgusudur. Anjiografide hafif floresans verir, doluşu ise yavaş ve lekeli. Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı tüm anjiogram boyunca değişiklik göstermez. Seröz PED; FA'da erken fazdan itibaren giderek artan, sınırları keskin ve düzgün parlak bir hiperfloresans gösterirken geç fazda belirgin sızıntı izlenmez. Seröz PED'ler, hem atrofik hem de eksüdatif tip YBMD'de gelişebilir. Hemorajik PED; FA'nın tüm evrelerinde floresansı bloke eder. Hemoraji yoğun olmadığı sürece çevresindeki KNV'ye ait hiperfloresans saptanabilir. Druzenoid PED; FA'da hafif bir floresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez. Çok sayıda yumuşak druzenin birleşmesinden oluştuğu için girintili-çukurlu kenarlara sahiptir.

Retina Pigment Epiteli Yırtılması; Kendiliğinden ya da daha sık olarak PED'li gözlerde KNV'nin lazer fotokoagülasyonla tedavisine sekonder olarak gelişebilmektedir. Merkezi görmede ani kötüleşme ile fark edilebilir. FA'da RPE'nin bulunmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak hiperfloresans verirken,

parlak sahanın bir kenarında RPE'nin yırtılıp kendi üzerine katlandığı kısım hipofloresandır. İSYA'da hiperfloresan sınırlı hipofloresans alanı izlenir. OKT'de ise katlanan RPE'ye bağlı hiperrefleksivite göze çarpar. Beklenildiği üzere subfoveal tutulumda prognoz kötüdür. Sekonder vitreus hemorajisi klasik ya da okült KNV'den RPE veya nörosensöryel retina altına hemoraji olabilir. Hemorajinin çok masif olduğu durumlarda, hemorajik sensöriyel retina dekolmanı ve hemorajinin vitre içine açılmasıyla vitreus hemorajisi görülebilir ⁽³⁾.

YBMD'deki KNV'nin doğal seyri fibrovasküler skar ile sonlanır. Çoğunlukla lezyonların ortasında skatrizasyon, periferinde ise aktif KNV bulguları mevcuttur. Aktif KNV'li lezyonda oftalmolojik olarak fibrotik dokunun lezyonun dörtte birinden daha fazla yer kaplaması hali, '*neovasküler skar*' olarak tanımlanmıştır. Zamanla KNV'deki fibröz doku, lezyonun büyük kısmını oluşturur ve FA'da lezyon periferinde sızıntı görülmezse, genellikle yuvarlak olan bu lezyona '*diskiform skar*' adı verilir ^(83, 85, 88).

2.6. Tanı ve Sınıflandırmada Yardımcı Testler

2.6.1. Floresein Anjiografi (FA)

YBMD'de atrofi ve eksüdatif tip ayrımında en önemli tetkiktir. Druzen tipi ve üzerindeki RPE'nin durumunun incelenmesinde yarar sağlamaktadır. Ancak asıl olarak, KNV varlığının saptanması ve lokalizasyonunun belirlenmesinde önem taşır. KNV ile FAZ arasındaki ilişkinin değerlendirilerek eksüdatif hastalığın sınıflandırılmasında ve tedavi planının yapılmasında altın standarttır ^(79, 80). YBMD'da lezyonun drumuna göre floresein paterni, hiperfloresan ve hipofloresan lezyonlar şeklinde görüntü verebilir ⁽⁵⁴⁾. YBMD'de hiperfloresans, normal bariyerin kaybı sonucu koroidal floresansın (pencere defekti) görülmesidir. Bu tip hiperfloresans, sert druzen, RPE atrofisi ve jeografik atrofilerde görülür. Yumuşak druzen ve seröz PED'de, lezyonun olduğu boşluklara floresein sızması sonucu göllenme tarzında hiperfloresans görülür. Anormal kan damarların hücreler arası bağları zayıf olduğundan floreseinin damar dışına sızması beklenir. YBMD'de görülen KNV ve intraretinal neovaskülarizasyonda erken dönemde (koroid dolum fazında) başlayan ve ilerleyici hiperfloresans oluşur sınırları belirgin, yeni damar ağı dolmasına bağlı hiperfloresans vermeye başlar, FA'nın 1.-2.

dakikalarında subretinal alana sızıntı olmasına bağlı giderek daha hiperfloresan hale gelir ve sınırları belirsizleşir^(54, 78).

FA'da hipofloresans, floresans blokajı veya vasküler dolum defektini gösterir. YBMD'de floresans blokajı intraretinal, sub-retinal, sub-pigment epitel hemorajisi veya pigment proliferasyonu nedeniyle oluşabilir. Neovaskülarizasyonun olmadığı ileri YBMD'de hipofloresans, koroidal vasküler atrofi veya fotodinamik tedavi sonrası vasküler oklüzyon nedeniyle oluşabilir⁽⁷⁸⁾. Neovaskülarizasyonun olmadığı kuru tip YBMD'de sert druzen, üzerindeki RPE incilmesi ve depigmentasyon nedeniyle pencere defekti şeklinde hiperfloresans görüntü verirken yumuşak druzen, progresif göllenme şeklinde hiperfloresans görülmektedir. Klasik KNV (FA'da koroidal dolum fazına denk gelen erken dönemde boyanma ile karakterize) sınırları belirgin lezyondur⁽⁵⁴⁾. Okült KNV, FA'da geç dönemde boyanma ile karakterize sınırları belirsiz lezyondur. Başlangıçta az floresans gösterirken, FA'nın geç dönemlerinde multifokal veya diffüz göllenme şeklinde hiperfloresans verirler Aynı lezyonda her iki komponent de birlikte bulunabilir⁽⁸⁹⁾.

2.6.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografisi (İSYA)

İndosiyanin yeşili, sahip olduğu biyolojik özelliklerden dolayı koroid sirkülasyonunun normal fizyolojisinin tetkik edilmesinde değer taşıdığı kadar, eksüdatif YBMD tanısında FA'ya yardımcı bir yöntemdir. FA'ya göre daha az oranda yan etkiye sahiptir⁽⁹⁰⁾. FA'da izlenen klasik KNV'ler İSYA'de de benzer hiperfloresans paternine sahip olmasına rağmen yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. İSYA FA'ya yardımcı olarak özellikle aşağıdaki durumlarda uygulanır;

- Okült ve sınırları belli olmayan KNV'lerde,
- KNV ve PED sınırının ayırt edilmesi için fibrovasküler PED'lerde,
- Hemoraji, pigment ve eksüda ile birlikte görülen KNV'lerde,
- Lazer skarına komşu rekürren KNV'lerde,
- FA'da zor ayırt edilen besleyici damarın görülmesinde.

Okült KNV, İSYA'nın erken fazında, klasik KNV'nin FA'da görüldüğü gibi keskin sınırlı, dantel şeklinde izlenebilir. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir. Okült KNV'deki damar ağı da bazen İSYA'nın

erken fazında sınırları belirli olarak izlenebilir. Eğer hiperfloresan odak bir diskten daha küçükse sıcak nokta (hot spot), bir disk alanından büyükse plak olarak adlandırılır.

Genellikle sıcak noktalar sızıntı ile beraber aktif proliferen damarları temsil ederken, plaklar sızdırmayan ve geç fazda hafif floresans veren inaktif KNV'leri temsil etmektedirler. Sıcak nokta ve plakların birlikte bulunduğu durumlara kombine lezyonlar denir. Kombine lezyonlarda sıcak nokta plağın içinde, kenarında veya dışarısında yer alabilir ^(79, 80, 91).

2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT arka segmentin muayenesinde objektif, non-invaziv ve kalitatif bir muayene yöntemi olup son yıllarda giderek gelişen teknoloji ile popüleritesi artmıştır. OKT, YBMD tanısında ve diğer maküler patolojilerden ayırt edilmesinde FA ve İSYA'ya yardımcı bir tetkiktir. Retina tabakalarını ve topoğrafik olarak görüntü alındığı için; KNV'nin lokalizasyon ve genişliğinin saptanıp, KNV'ye sekonder gelişen sıvının subretinal, intraretinal ya da RPE altında olabilecek birikiminin belirlenmesinde, hemorajinin, eksüdasyonun, kistik maküler ödemin, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ile lokalizasyonunun ve özellikle tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde çok faydalı bir araçtır. OKT'de RPE ve koriokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektan bantta düzensizlik, yerel birikinti ve kalınlaşmalar ile lokalize elevasyonlar şeklinde görülen druzenin üzerindeki retina genellikle sağlıklı görünümündedir. Kalsifiye olmuş druzen daha fazla yansıma yapacağından OKT'de daha parlak olarak görülür. Diğer bir atrofik tip YBMD bulgusu olan jeografik atrofide, RPE ve koriokapillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektan band ve retinal dokularda incelme ile birlikte koroidal dokuya ait yansımalarda artış görülür ^(79, 92, 93).

Klasik KNV, OKT'de RPE-koriokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektan bandın lokalize kalınlaşması ve sensoryal retinaya doğru genişlemesi şeklinde görülür. Genellikle RPE, KNV olan alanda ayırt edilemez. İyi sınırlı lezyonların çevre dokulardan ayırt edilmesi mümkün olmakla beraber, geniş intraretinal ve subretinal hemorajiler ile subretinal fibrozis ya da seröz, hemorajik PED veya retina atrofisi gibi patolojiler KNV'nin görülmesini engelleyebilir. OKT'de KNV aktivitesi ile

ilgili bilgi veren üç temel öge bulunmaktadır. Bunlar intraretinal ya da subretinal sıvı birikimleri, intraretinal veya subretinal hemorajiler ve fibrozistir. OKT sadece retinada sıvı lokalizasyonunu vermenin yanı sıra miktar ve karakteri hakkında da bilgi vermektedir.

Intraretinal sıvı birikimleri diffüz ya da kistik şekilde olabilirken, subretinal sıvı birikimleri nörosensoryal retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür. Subretinal kanamalarda, kanama bölgesinin bulunduğu alanın retina alt yüzeyine yakın kısımlarında orta dereceli bir yansıma gözlenirken, daha derine inildikçe RPE ve koroid yansımasının silindiği mutlak hiporeflektan (gölgelenme koridoru) izlenecektir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar genellikle düşük aktivasyon gösterirler. Ancak ileri dönem hastalıkta dahi, atrofik skarlara aktif KNV eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Diskiform skarda, OKT’de RPE koriokapillaris bandı genişler, sınırları düzensizleşir ve üzerindeki retinada incelme görülür.

OKT’de PED, seröz, hemorajik veya fibrovasküler olarak farklı görünümlere yol açar. Seröz PED genellikle yüksek ve geniş tabanlı RPE’nin lokalize elevasyonu ve dekolman altında siyah boş bir alan şeklinde görülür. Yükselti bölgesinde RPE sınırları net olarak görülebilir. Fibrovasküler PED, OKT’de küçük ve sığ RPE elevasyonları ve bunun altındaki fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansıması şeklinde görülür. Dekole bölgedeki RPE net olarak takip edilememekte ve altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden ötürü kaybolmuştur. Genellikle fibrovasküler PED’e diffüz ya da kistik tipte retina içi sıvı birikimi eşlik etmektedir. Hemorajik PED’de ise, dekolle bölgedeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansıma mevcuttur. Dekole alanda RPE altında kalan boşluğun RPE komşuluğundaki bölgesi orta derecede yansıma verirken, daha derinlere inildikçe gölgelenme koridoru hâkimdir ^(79, 92, 93).

2.7. YBMD’de Tedavi Yöntemleri

Atrofik tip YBMD tedavisini ve hastalığın ilerlemesi ile eksüdatif tipe dönüşümünün engellenmesini sağlayabilecek kabul edilmiş etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Yapılan tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya yavaşlatmaya yöneliktir ^(8, 94). Sigara kullanan hastalar sigara bırakmaya teşvik edilmelidir. Sigaranın

YBMD ile ilişkili olduğu bilinmektedir ^(95, 96, 97). LAST çalışmasında atrofik YBMD hastalarında 10 mg/gün lutein desteğinin maküla pigment yoğunluğunu, kontrast duyarlılığı ve görme keskinliğini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek doz lutein ve zeoksantin sağlam retinada erken YBMD hastalık gelişimine etkisi yokken, geç evre YBMD'ye progresyonun önlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir ^(39, 98). Blue Mountain çalışmasında beta karotenin YBMD riskini arttırdığının bildirilmesi üzerine günümüzde kullanımı önerilmemektedir. Aynı çalışmada C ve E vitamini kullanımı da etkili bulunmamıştır. D vitamini, omega 3 ve 6, çinko alımının antioksidan tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır ^(99, 100, 38). Sonuç olarak, erken evre YBMD saptandığında 10 mg/gün lutein ve 500-1000mg/gün omega 3 alımı önerilebilir. Semptomsuz erken YBMD'de 6 ile 24 ay aralarla muayene önerilebilir ^(94, 99).

2.7.1. Lazer Fotokoagülasyon

Eksterafoveal veya jukstafoveal sadece sınırları belirgin KNV'de membranlar üzerine uygulanabilir. Lazer termal etkisiyle KNV ablasyonuna dayanır. 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 nörosensöriyel retina hasarlanır ve yok olur. 200 µm'lik 200-500 mW gücünde spot kullanılarak ardışık yanıklarla lezyon sınırlarını 100 µm aşacak ve birbirini örtecek tarzda spotlar uygulanarak lezyon tamamen beyazlatılmalıdır. Tedavi sonrasında ilk FA 3 hafta sonra çekilmelidir Etkili bir tedavi yöntemi değildir günümüzde zorunlu kalmadıkça kullanılmamaktadır ⁽⁹⁴⁾.

2.7.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)

FDT, YBMD'ye bağlı subfoveal KNV tedavisi için ilk ilaçlı tedavidir. Fotodinamik tedavi, sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben, 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma ile neovasküler membranda vazooklüzyon oluşturulması esasına dayanmaktadır termal lazer fotokoagülasyona göre nörosensöriyel retinaya daha az zarar veren bir tedavi şeklidir ⁽⁵⁴⁾.

Bu fotokimyasal aktivasyon sonrası artan serbest radikallerin neovasküler alandaki endotelde yol açtığı oksidatif hasar sonucu damarlarda tromboz gelişir. Tedavinin etkinliğini ve tedavi tekrarı gereksinimini değerlendirmek için kontrol FA çekilir. Lezyonlu bölgeden floresein sızıntısının devamı halinde her 3 ayda bir tedavi tekrarlanabilir ⁽¹⁰¹⁾. FDT'nin sık tekrarlanma gereksinimi, yan etki olarak anjiyojenik uyarının artışı, damar geçirgenliğinde artışa neden olup tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Tedavinin optimum olabilmesi için FDT ile yapılan tedaviler antianjiyojenik özellikte damar geçirgenliğini engelleyen triamsinolon ve anti-VEGF (bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab) intravitreal enjeksiyonu ile kombine edilmektedir. Bu kombinasyonlar tedavinin etkinliğini arttırmakta ve tedavi uygulama sıklığını azaltmaktadır ⁽⁸⁵⁾.

FDT tek başına uygulandığında yaş tip YBMD'de görme kaybı hızını yavaşlatmakta veya durdurabilmektedir. Bu tedavi sonrasında nadiren görme artışı olur. Oysa FDT ve antianjiyojenik enjeksiyonu ile yapılan kombinasyon tedavilerinde daha az uygulama sayısı ile görme kaybı hızının yavaşlatılabildiği veya durdurulabildiği, hatta FDT monoterapisi ile karşılaştırıldığında görme artışı oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir ⁽¹⁰¹⁾.

2.7.3. Anti-VEGF Tedavi

VEGF anjiyojenezde olduğu kadar normal damarların da oluşumunda da önemli bir büyüme faktörüdür. Damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiyojenezi başlatır. Başta özellikle hipoksida RPE hücreleri olmak üzere gözde perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, müller hücreleri ve ganglion hücrelerinden salındığı, endotel hücre çoğalmasını ve retinal damar geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiyojenezde önemli rol oynamaktadır. Patolojik okuler neovaskülarizasyonda sorumlu izoform VEGF₁₆₅'dir. YBMD'de anti-VEGF tedavi başlıca anti-VEGF aptamer, anti-VEGF antikorlar, gen tedavisi ve protein kinaz C inhibisyonunu içermektedir ⁽¹⁰²⁾.

2.7.3.1. Aptamerler

Kelime anlamı uyan kısım olan aptamer, hedef proteine çok yüksek afiniteyle bağlanabilen, antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş RNA veya DNA oligonükleotidleri olarak tanımlanabilir. Küçük RNA benzeri moleküller de denebilir.

Pegaptanib Sodyum: Pegaptanib sodyum, bir ribonükleik asit aptameri olup sadece VEGF165'e selektif olarak kuvvetle bağlanır. Molekül ağırlığı yaklaşık 50 kD, oligonükleotid (28 nükleotid) osmolalitesi 280-360 mOsm/kg ve pH'sı 6-7 arasındadır. Yarı ömrü 1 gündür. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) çalışmasında FDT'den farklı olarak pegaptanibin, YBMD'ye bağlı tüm KNV tiplerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde kullanılan ilk VEGF-A inhibitörüdür. Subfoveal KNV'li 1208 YBMD hastasını içeren iki eş zamanlı, randomize, prospektif, sham kontrollü, çift kör, çok merkezli VISION çalışmasında, olgulara üç değişik dozda (0,3mg, 1mg veya 3mg) ve 6 hafta arayla 48 hafta boyunca intravitreal pegaptanib sodyum uygulamaları yapılmış ve plasebo kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki seçilmiş baskın klasik lezyonlara enjeksiyondan ortalama 1 hafta önce FDT uygulanmıştır. 54 haftalık takip sonunda pegaptanib tedavisi uygulanan tüm gruplarda 3 sıradan daha az kayıp kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve 0,3 mg üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı görülmüştür. 3 mg pegaptanib uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla %70 ve %55 olarak bulunmuştur. En az bir harflik görme artışı çalışma grubunda %33, kontrol grubunda ise %23 oranında saptanmıştır. 54. haftadan sonra 0,3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grup ile 54. haftada pegaptanib tedavisinin kesildiği ve hiç pegaptanib enjeksiyonu yapılmayan grup 2. yılda karşılaştırıldığında 0,3 mg pegaptanib tedavisine devam edilen grupta görme kaybının, tedavinin kesildiği gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0,3 mg pegaptanib ile tedavi edilen gözlerin %59'unda görme sabit iken, kontrol grubunda bu oran %45 olarak bulunmuştur ^(103, 104). Ancak FDT ile karşılaştırıldığında görmenin korunmasında ve görme kaybının yavaşlatılmasında çok fazla fark görülmemiştir. Uygulama açısından emniyetli bir ilaçtır, endoftalmi % 1,3, travmatik lens hasarı % 0,7, retina dekolmanı % 0,6 oranında

saptanmıştır^(54, 85). Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) yaş tip YBMD endikasyonunda kullanım için Aralık 2004'te onay almıştır. Son yıllarda yayınlanan birçok çalışmada YBMD tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir^(84, 105, 106, 107, 108). 2008 yılında Bennett ve ark. intravitreal moksifloksasin ile kombine pegaptanib tedavisinin eksüdatif hastalığın tedavisinde daha etkin olduğunu bildirmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Küçük Engelleyici RNA (siRNA): Küçük engelleyici RNA'lar uzun DNA'lardan ribonükleaz 3 yardımıyla oluşturulan 21 ve 22 nükleotidli çift sarmallı oluşumlardır. Özgün genler susturularak bunların kodladığı proteinlerin üretimi engellenir. İlk defa Fire ve Mello tarafından 1998'de etkinliği gösterilen siRNA ile pek çok mRNA kopyası engellenebileceğinden gelecek vaad eden bir tedavi modalitesi olduğu düşünülmektedir⁽¹⁰⁹⁾. VEGF üretimini baskılamak için intravitreal olarak üç ayrı dozda verilen siRNA'nın, hayvan çalışmalarında KNV'yi engellemesi üzerine, klinik çalışmalara geçilmiştir. İntrasellüler VEGF-A üretimini önlemeye yönelik Cand5 (Bevasiranib) ile ilgili ilk çalışmalar Reich ve ark., ile Tolentino ve ark., tarafından yapılmıştır^(110, 111). 2006'da yayınlanan randomize, çift kör, çok merkezi CARE çalışmasında beklenen sonuçlar çıkmamasına rağmen, gerek bevasiranib gerekse de yeni bir molekül olan VEGFR üretimini önlemeye yönelik siRNA- 027 ile çalışmalar sürdürülmektedir^(110, 111, 112).

2.7.3.2. Monoklonal Antikorlar

Ranibizumab: Ranibizumab 48 kD büyüklüğünde, insanlaştırılmış fare monoklonal Fab fragmanıdır. VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eder. Monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuştur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve kompleman aracılıklı immun yanıtların oluşturmayacağı düşünülmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, YBMD tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF'e karşı ranibizumab tüm retina katlarını geçebilir. İnsanlarda intravitreal uygulamadan sonra sistemik dolaşımda çok az oranda saptanmıştır⁽⁵⁾.

Ranibizumabın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için birçok randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalar yapılmıştır. 2006 yılında yayınlanan MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial Of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Neovascular AMD) çalışmasında 716 minimal klasik veya okült tip KNV'li olguda aylık intravitreal olarak uygulanan ranibizumabın 0,3 mg ve 0,5 mg'lık dozları ile sham enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. İkinci yıl sonunda 0,3 mg, 0,5 mg ve plasebo kontrol grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı sırasıyla % 92, % 90 ve % 52,9 bildirilmiş olup ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta, plasebo kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca iki yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrol grupta sırası ile % 26, % 33 ve % 3,8 olarak saptanmıştır⁽¹¹³⁾.

MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde, görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNV büyüklüğü ve KNVM tipi olduğu saptanmıştır. Diğer büyük faz III araştırması olan ANCHOR çalışmasında ise 432 baskın klasik tip KNV'li hastada intravitreal 0,3 mg veya 0,5 mg'lık ranibizumabın aylık enjeksiyonları FDT monoterapisi ile karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sonunda 3 sıradan daha az kayıp gruplarda sırası ile % 94, % 96 ve % 64 olarak saptanmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı ise 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla % 35,7, % 40,3 ve % 5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar, FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur⁽¹¹⁴⁾. Tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift kör, kontrollü, çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış, daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bir indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir⁽¹¹⁵⁾. Baskın klasik tip KNV'li olguların dahil edildiği FOCUS çalışmasında, FDT monoterapisi ile FDT-ranibizumab kombinasyonu karşılaştırılmış ve bir yıl sonunda monoterapiye oranla kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁵⁾. Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan hastaların verileri, ANCHOR çalışmasında ranibizumab monoterapisi alanlarla kıyaslandığında ise belirgin bir fark olmadığı görülmüştür⁽¹¹⁶⁾. MARINA ve ANCHOR

çalışmalarında oküler ve sistemik yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir ^(113, 114) . Tüm bu çalışma gruplarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir. Günümüzde eksudatif tip YBMD’de görme artışı sağladığı ve güvenilirliği ispatlanmış tek antianjiyojenik göz preparatıdır.

Bevacizumab: VEGF-A’nın biyolojik olarak aktif olan tüm izoformlarını inhibe eden, insanlaştırılmış fare monoklonal antikordur. FDA tarafından göz hastalıkları için kullanımı ruhsatlandırılmamış, aslında metastatik kolon kanserlerinde kullanım onayı almış bir ilaçtır. Molekül ağırlığı 150 kD ve yarı ömrü 17-21 gün olup 2 adet antijen bağlayıcı bölgesi bulunmaktadır ⁽¹¹⁷⁾. Önceleri molekül büyüklüğü nedeniyle retina penetre olamayacağı düşünülerek sistemik kullanılmış ancak yan etki olarak hipertansiyon, proteinüri, serebral ve myokardiyal infarktüs gibi tromboembolik olayların görülmesi üzerine kullanımı sınırlanmıştır ⁽¹¹⁸⁾.

Birçok çalışmada intravitreal bevacizumab uygulaması sonrası vitreus ve retinadaki VEGF inhibisyonunun KNV’nin gerilemesinde etkili olduğu gösterilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Spaide ve ark., Avery ve ark., Emerson ve ark., yaptıkları çalışmalarda bevacizumabın YBMD tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir ^(119, 120, 121). Dhalla ve ark., Augustin ve ark., YBMD tedavisinde bevacizumabın FDT ve intravitreal steroid enjeksiyonları ile kombinasyonlarını çalışmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir ^(122, 123). İntravitreal uygulama sonrası enflamasyon artışı, santral retinal arter oklüzyonu, RPE rüptürü ve akut görme kaybı gibi oküler yan etkiler yanında hipertansiyon, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, derin ven trombozu ve ölüm gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir ⁽¹²⁴⁾.

VEGF Trap: VEGFR-1 ve VEGFR-2 antijen bağlayan kısımlarıyla immunglobulin Fc parçasının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteini olup tüm VEGF izoformlarını bağlayabilmektedir. Eklenen Fc parçası ile molekülün yarı ömrü uzatılmıştır. Subkutan ya da tek doz intravitreal enjeksiyonlar ile farelerde deneysel KNV’de başarı sağlanmış ve klinik çalışmalara (Clear) başlanmıştır ⁽¹²⁵⁾. Sonuç olarak iyi tolere edilen maksimum VEGF-trap (Regeneron) dozu 1 mg/kg olarak bulunmuş ve bu dozda ilacın etkisinin yaklaşık 2 hafta sürdüğü gösterilmiştir. Görülen ciddi sistemik

yan etkiler nedeniyle emniyeti sorgulanan ilacın, sistemik kullanımından çok lokal olarak intravitreal uygulanımına yönelik çalışmalara geçilmiştir^(112, 119, 125, 126, 127).

Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri: Tüm VEGF reseptör alt tiplerini, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini ve c-Kit reseptörlerini inhibe edebilen tirozin kinaz inhibitörleri, TP-kompetatif inhibisyon yapabilen küçük, organik moleküller olup, VEGF reseptörlerinin hücre içine uzanan kinaz parçalarına bağlanarak anjiojenez ve lenfanjiojenezi bloke eder. Daha küçük molekül ağırlıklı ajanların geliştirilmesiyle, hücre içi ve hücreler arası dağılımları arttırılmaya ve intravitreal yarı ömürleri uzatılmaya çalışılmaktadır. Özellikle Vatalanib (PTK787) ve AG-013958 isimli ajanlar ile deneysel hayvan çalışmaları planlanarak etkinliklerinin belirlenmesinin ardından faz I klinik çalışmalarına geçilmiştir⁽¹²⁸⁾.

2.7.4. Cerrahi Tedavi

Submaküler cerrahi, vitrektomiye takiben foveanın temporalinden yapılan küçük bir retinotomi odağından foveadaki fotoreseptörler korunarak subfoveal hemoraji ya da KNV'nin çıkarılması esasına dayanır. Burada en büyük problem membran eksizyonu esnasında oluşabilen geniş RPE kaybıdır. RPE replasmanı, RPE transplantasyonu ya da otogreft RPE transplantasyonu ile pigment epiteli subretinal mesafeye yerleştirilmeye çalışılmaktadır. Belirgin submaküler hemoraji varlığında, doku plazminojen aktivatörü kullanılarak intravitreal genişleme özelliği olan gazların uygulanması ve hastaya yüzüstü pozisyon verilerek hemorajinin maküla altından hareketlendirilmesi ve vitrektomi vasıtasıyla pıhtının manüel olarak uzaklaştırılması da planlanabilir. Cerrahinin başarısı için uygun vaka seçimi önemli olsa da, kontrol grubuna göre görmenin korunması ve artması açısından üstünlüğü yoktur⁽¹²⁹⁾.

Maküla translokasyonu, foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. Öncelikle fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanıp, göziçi lens implante edilir. Sonrasında üç girişli vitrektomi yapıp özellikle vitreus tabanının iyice temizlenmesinin ardından ince silikon uçlu kanül ile retina altına periferden verilecek sıvı ya da hava yardımıyla total dekolman oluşturulur. Retina ora serratadan 360 derece kesilerek serbestleştirilir. Subretinal membran ve fibrozis forseps yardımıyla temizlenip, bölgeye

endolazer fotokoagülasyon uygulanır. Retina perflorokarbon vasıtasıyla yatıştırılırken, fovea üst ya da alt kadrana doğru kaydırılarak sağlam RPE, Bruch membranı ve koroid dokusunun üzerine yerleştirilir. 360 derece retinektomi sahasına endolazer fotokoagülasyon uygulanmasının ardından perflorokarbon-silikon değişimi yapılır. Retinal rotasyonun 30 dereceyi aşması halinde gelişecek görsel dengesizliğin giderilmesi için eş seansta ya da sonraki seansta rotatuar kas cerrahisi yapılabilir. Retina dekolmanı, diplopi, maküla deliği, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran, hipotoni ve sekonder keratopati gibi ciddi komplikasyon oranının yüksek olması ve prospektif randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle uygulama alanı sınırlı kalmıştır ⁽¹³⁰⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine Ekim 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran, yapılan oftalmolojik muayene ve tetkiklerinde eksudatif tip YBMD saptanan ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu önerilen 48 hastanın 48 gözü çalışmaya alındı. Görme keskinliğini etkileyebilecek belirgin başka bir oftalmolojik hastalığı bulunan hastalar ile patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV'si olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu çalışma kapsamında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formları alındı. Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası FA, OKT değişiklikleri ve yaşam kalitesi anketi skorları, demografik özellikleri prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların Snellen ve ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) eşelleri ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri, Goldman aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve 78 D'lik lens ile dilatasyonlu fundus muayeneleri yapıldı.

Tüm hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası FA ve OKT incelemeleri yapıldı. Lezyon büyüklüğü ve tipi saptandı. Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon uygulamaları tamamlandıktan sonra hastalar için, aynı araştırmacı tarafından yaşam kalitesi anketi (VFQ-25-TR) dolduruldu.

Bu çalışmada kullanılan Ulusal göz enstitüsü görsel fonksiyon anketi (the National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ) görme bağımlı fonksiyonları ve çeşitli oküler durumların yaşam kalitesine etkilerini ölçmek için geliştirilmiş 51 madde içeren bir ankettir^(131, 132). Güvenilirliğinin ve geçerliliğinin değerlendirilmesi için anket, görme azlığına neden olan beş durumdan birine sahip hastalar ile kontrol grubu olarak göz hastalığı olmayan normal bireylere uygulanmıştır⁽¹⁴⁴⁾. Yanıtların iç tutarlılığı ve cevapların yeniden oluşturulabilirliği NEI-VFQ anketinin güvenilirliğini göstermiştir^(132, 133). NEI-VFQ anketi görme azlığına neden

olan veya yol açan pek çok durumun etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. NEI-VFQ-25 denek sayısının fazla olduğu klinik araştırmalar gibi anketin toplam cevaplama süresinin problem yaratabileceği koşullar için geliştirilmiş NEI-VFQ'nin kısaltılmış bir sürümüdür⁽¹³⁴⁾.

Ranibizumab enjeksiyonu için sosyal sağlık güvencesi olan hastalara rapor çıkarıldı ve bir aylık aralarla 3 doz ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi cerrahi el dezenfeksiyonu, steril eldiven uygulaması, bölgesel alan temizliği % 10'luk betadin ile yapıldıktan sonra proparakain hidroklorür ile topikal anestezi sağlandı ve % 5'lik betadin damla uygulandı. Steril örtü ve kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra, psödotak hastalarda limbusun 3,5 mm, fakik hastalarda ise limbusun 4 mm gerisinden temporalden 27 gauge enjektör ile 0,5 mg ranibizumab enjektör iğnesi vitreusa santralize olacak şekilde 7-8 mm ilerletilerek vitreus içine enjekte edildi. Uygulama sonrasında hastalara topikal antibiyotik tedavisi başlandı (4 kez/gün).

Enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında ise 3 ayda bir kontrolleri yapıldı. Her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile ölçüldü ve fundus görüntüleri Topcon Image Net cihazıyla, OKT görüntüleri ise spectral OKT SLO OPKO/OTI ile alındı. Biyomikroskopla her kontrolde oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve OKT ile KNVM'ları takip edildi. Üç enjeksiyonda tamamlandıktan sonra FA tetkiki yapıldı ve tedavi sonrası yaşam kalitesi anketi tekrar dolduruldu.

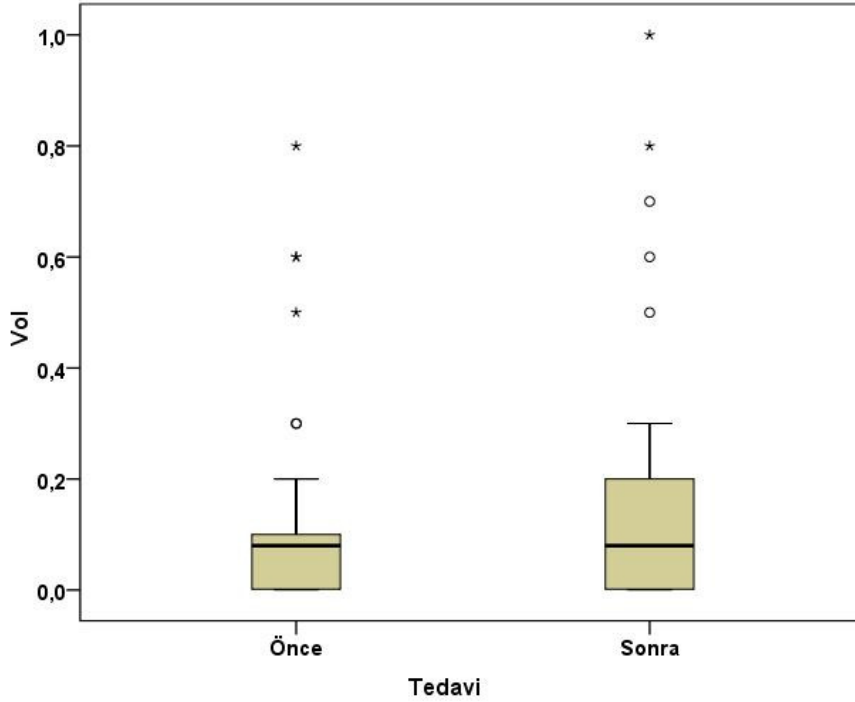
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma(gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Öncesi-Sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş tip YBMD tanısı alan, ortalama yaşı $69,81 \pm 9,843$ (50-90) olan 48 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 23'ü (% 48) kadın, 25'i (% 52) erkektir. Çalışmaya katılan 25 erkeğin ortalama yaşı $69,28 \pm 9,42$ (50-85), 23 kadının ortalama yaşı ise $70,39 \pm 10,47$ (51-90)'dır. 48 hastanın, 14'ünde (% 29) hipertansiyon, 1'inde (% 2) diyabet mevcuttu. Sigara kullanan hasta sayısı 23 (% 48) olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalar aile hikayesi yönünden sorgulandığında 6 (% 13) hastada aile hikayesi pozitif saptanmıştır.

Lezyonların 36'sı (% 75) subfoveal, 12'si (% 25) jukstafoveal yerleşimli, lezyon tipi olarak 19'u (% 39,6) baskın klasik KNVM, 18'i (% 37,5) okult KNVM, 11'i (% 22,9) minimal klasik KNVM olarak bulunmuştur. Hastalar ortalama 20 ± 6 ay takip edilmiştir. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Snellen eşeline göre tedavi öncesinde 48 olgunun düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ortalama $0,112 \pm 0,02$ (0,008-0,8) olarak bulunurken, üç enjeksiyon sonrası $0,14 \pm 0,03$ (0,008-1) olarak ölçülmüştür. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Tedavi öncesi ve sonrası Vo değişiklikleri Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vo Değişiklikleri

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri

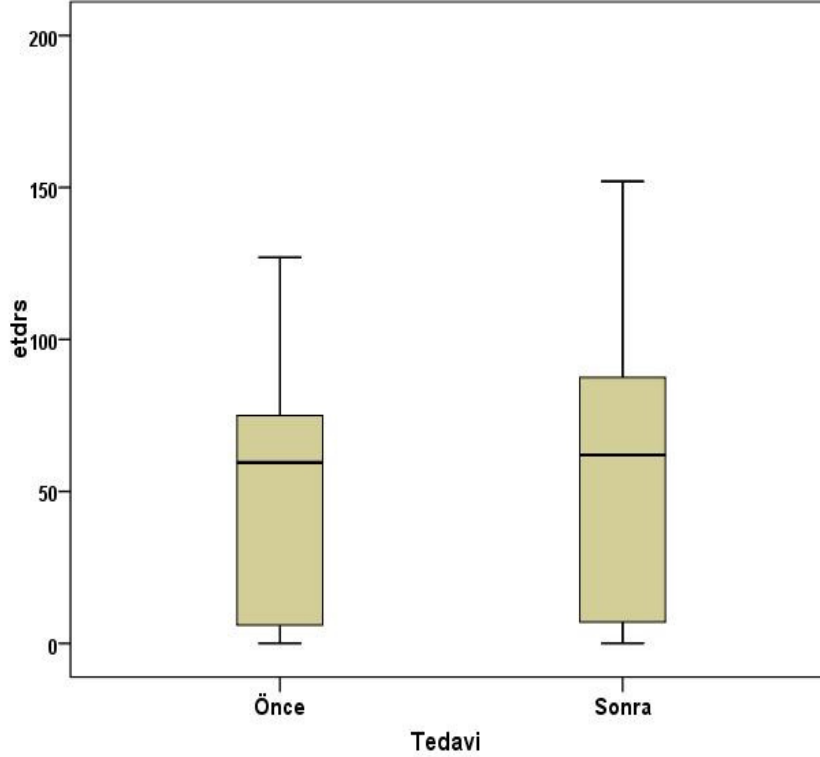
Yaş (yıl)	
Ortalama ($\pm$ SS)	69,81 $\pm$ 9,843
Değer aralığı	50-90
Cinsiyet n (%)	
Kadın	23 (% 48)
Erkek	25 (% 52)
KNVM* Tipi n (%)	
Baskın klasik	19 (% 39,6)
Minimal klasik	11 (% 22,9)
Gizli	18 (% 37,5)
KNVM* Yeri n (%)	
Subfoveal	36 (% 75)
Jukstafoveal	12 (% 25)
Sigara Kullanımı n (%)	
Kullanıyor	23 (% 48)
Kullanmıyor	25 (% 52)
Aile Hikayesi n (%)	
Var	6 (%13)
Yok	42 (%87)
Hipertansiyon n (%)	
Var	14 (% 29)
Yok	34 (%71)
DM* n (%)	
Var	1 (%2)
Yok	47 (%98)

DM: Diyabetis Mellitus

*KNVM: Koroid Neovasküler Membran

Hastalar ETDRS eşelinde işlem öncesi 49,29 $\pm$ 5,8 (0-127) harf okuyabilirken tedavi sonrası 55,23 $\pm$ 6,77 (0-152) harf okuyabilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Tedavi öncesi ve sonrası ETDRS değişiklikleri Şekil 4.2’de verilmiştir. Görme keskinliği değişimi ETDRS eşeline göre gruplandırıldığında; 3 sıra ve üzerinde kazanımı olan 12 (% 25) hasta, 3 sıradan az kazanç olan 28 (% 58,3) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 6 (% 12,5) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 2 (% 4,2) hasta olarak kaydedilmiştir. ETDRS değişimi KNVM tipi ile kıyaslandığında istatistiksel fark anlamlı değildi (p=0,465). Ancak KNVM yeri ile ETDRS değişimi arasında istatistiksel

fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,010$). ETDRS değişimi ile cinsiyet, sigara kullanımı, DM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken HT ($p=0,155$) ve aile hikayesi pozitif olan ($p=0,077$) hastalarda ETDRS artışı daha düşük bulunmuştur.

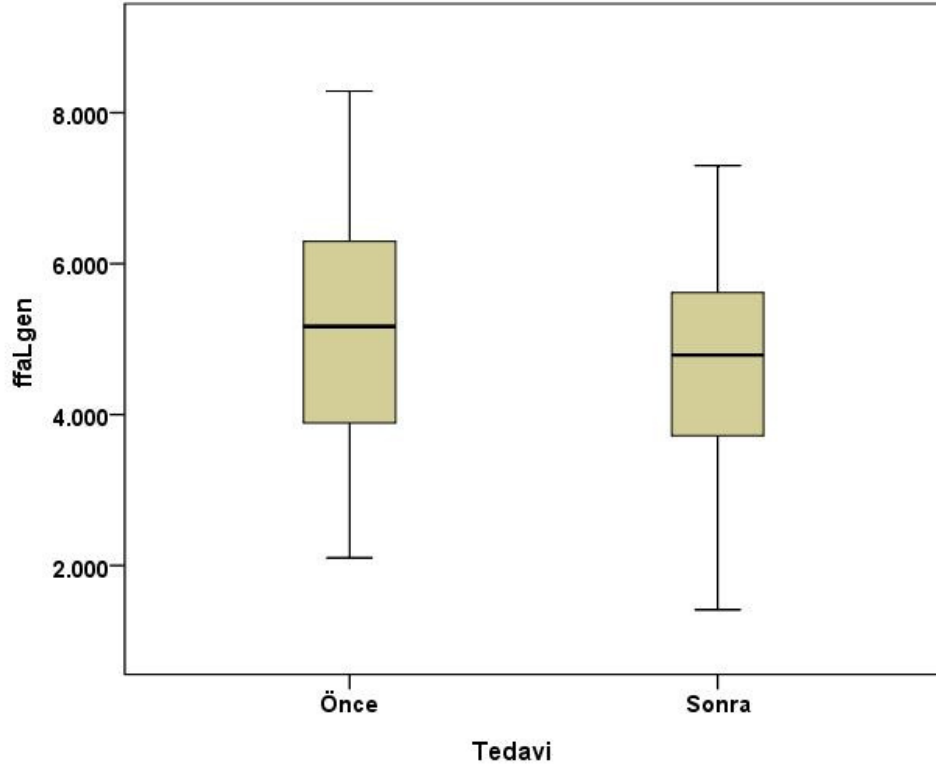


Şekil 4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası ETDRS Değişiklikleri

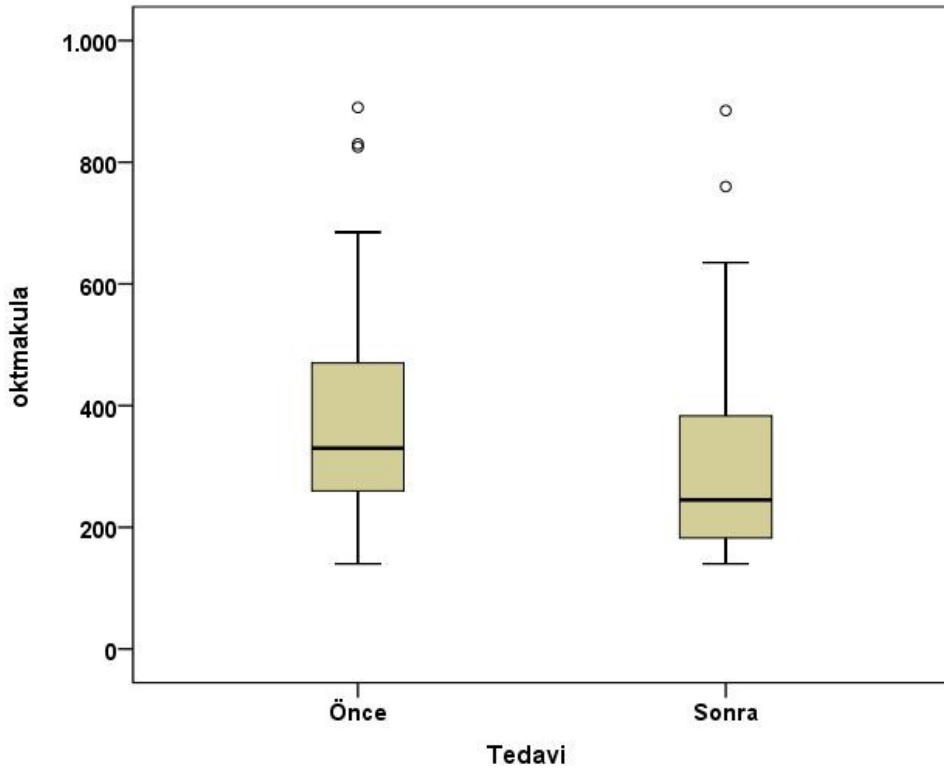
İşlem öncesi FA’de ortalama lezyon genişliği $5169,44 \pm 210,49 \mu\text{m}$ (2102- 8285) üç ranibizumab enjeksiyonu sonrası $4765,83 \pm 192,10 \mu\text{m}$ (1415-7300) olarak ölçüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası FA değişiklikleri Şekil 4.3’de verilmiştir.

FA’da işlem öncesi 47 (% 97,9) olguda sızıntı var iken tedavi sonrası 20 (% 41,7) olguda sızıntı saptandı. 28 (% 58,3) hastada FA’da sızıntı azalmış veya yoktu.

OKT’de işlem öncesi ölçülen merkezi makula kalınlığı $384,08 \pm 26,78 \mu\text{m}$ (140- 890 μm) olup işlem sonrası ölçülen merkezi makula kalınlığı $298,40 \pm 23,88 \mu\text{m}$ (140- 885 μm) olarak saptandı. İşlem öncesi OKT’de subretinal ya da intraretinal sıvı 33 hastada (% 68,8) belirgin iken tedavi sonrası 17 hastada (% 35,4) sıvı mevcudiyeti devam ettiği saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası OKT değişiklikleri Şekil 4.4’de verilmiştir.

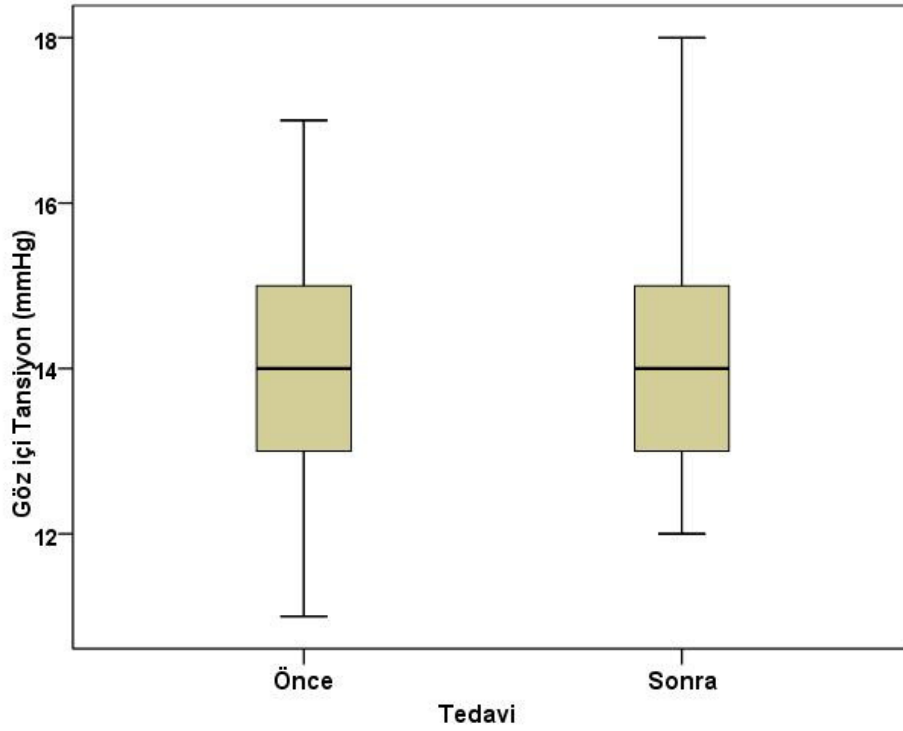


Şekil 4.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası FA Değişiklikleri



Şekil 4.4. Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT Değişiklikleri

Tedavi öncesi ölçülen göz içi tansiyon ölçümleri $13,96 \pm 0,19$ mmHg (11-17) iken tedavi sonrası $14,23 \pm 0,17$ mmHg (12-18) olarak ölçüldü. Ölçüm değerlerinden de açıkça görüldüğü gibi tedavi öncesi ve sonrası değerler yakın aralıklarda bulundu ($p > 0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası göz içi tansiyon ölçümlerindeki değişiklikler Şekil 4.5’de verilmiştir.

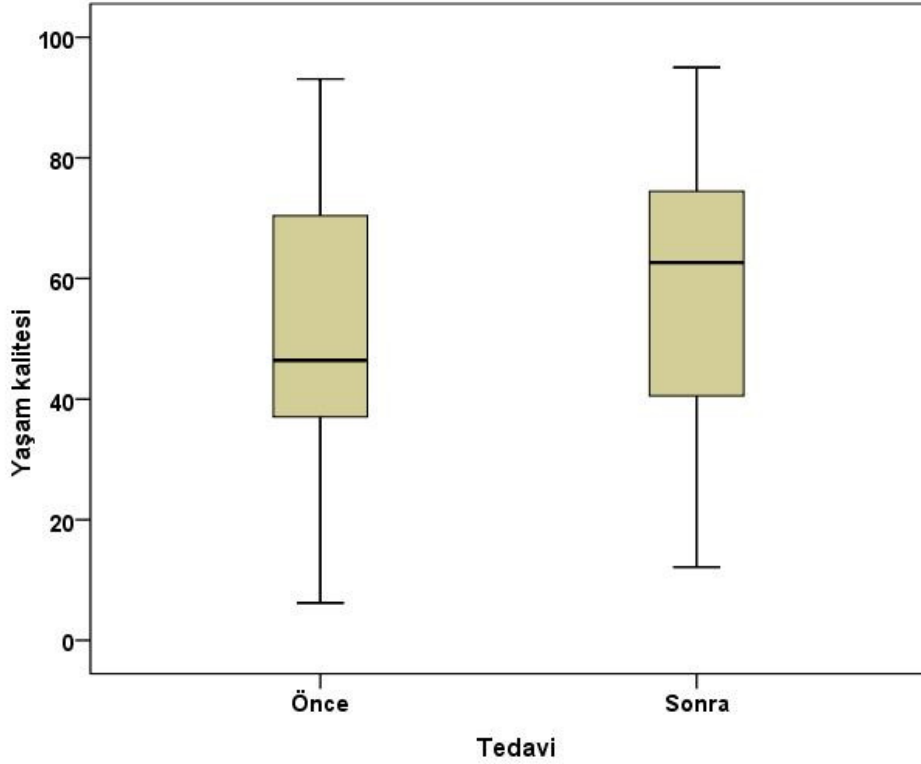


Şekil 4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Göz İçi Tansiyon Ölçümlerindeki Değişimler

NEI-VFQ 25 Yaşam Kalitesi Anketi’nin ranibizumab enjeksiyonu öncesi ortalama değeri $50,40 \pm 3,02$ (6,21-93,07) iken üç enjeksiyon sonrası hastalara uygulanan anketin ortalama değeri $59,26 \pm 3,03$ (12,14-95) olarak değişmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi anketindeki değişiklikler Şekil 4.6’da verilmiştir.

NEI-VFQ 25 Yaşam Kalitesi Anketi’ni dolduran her iki gözde görme keskinliği düşük olan hastalarda test sonuçları daha düşük bulunmuştur (% 6,21). Tek taraflı görme keskinliği düşük olan hastalar nispeten daha yüksek değerler verirken sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kişiler görme azlığı tek taraflı olmasına rağmen daha düşük değerler vermiştir. KNVM tipi ile yaşam kalitesi değişimi arasında

istatistiksel bir kazanım farkı saptanmamıştır ($p=0,363$). Ancak KNVM yerleşim yeri ile yaşam kalitesi değişimi arasında p değeri 0,155 olarak bulunmuştur. Jukstafoveal yerleşimli KNVM olan hastalar daha yüksek oranda yaşam kalitesi artışı verirken, subfoveal olan hastalar daha düşük oranda artış vermişlerdir. Jukstafoveal yerleşimli KNVM'nı olan hastalarda görme keskinliği artışı da daha yüksek bulunmuştur.

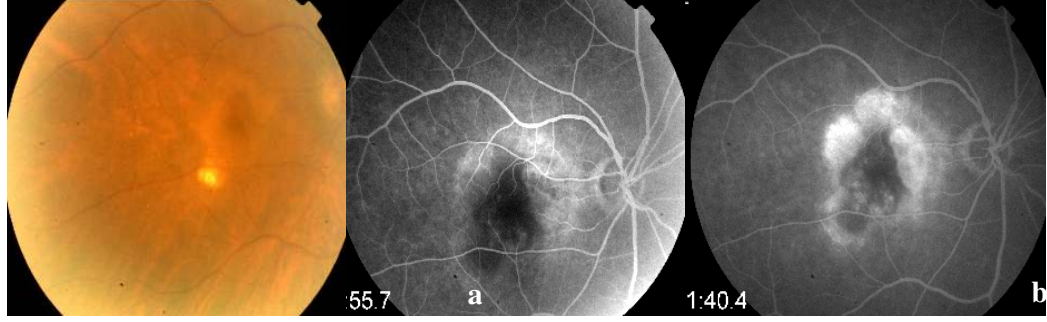


Şekil 4.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Yaşam Kalitesi Anketindeki Değişimler

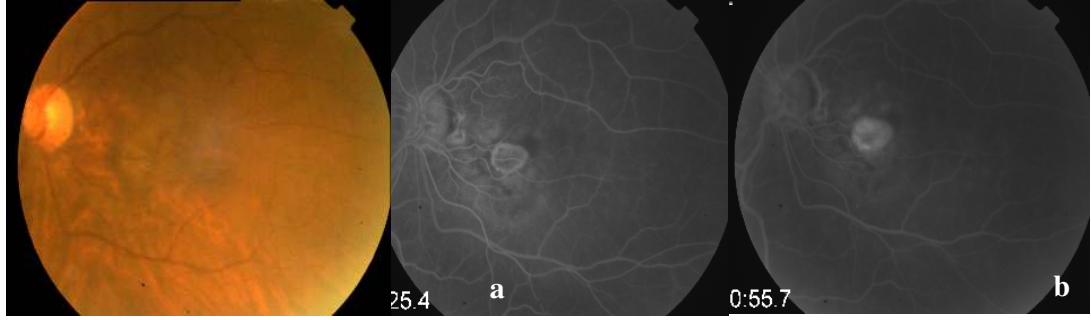
Yaş ve hastalığın tek veya çift taraflı olmasının, yaşam kalitesi değerlerine anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Görme keskinliğindeki artış ile yaşam kalitesindeki artış arasında anlamlı bir ilişki vardır ($R^2=0,683$; $p<0,001$).

KNVM tipi ile ranibizumab enjeksiyonu sonrası lezyonun gerilemesi arasında istatistiksel anlam bulunmamıştır ($X^2=1,847$; S.D.=2; $P=0,397$). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası 41 (% 85,4) hastada lezyon, diskiform skar yada neovasküler skar olarak sonuçlanırken, 7 (% 14,6) hastada KNVM devam ettiği için ilave intravitreal enjeksiyon önerilmiştir. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların FA ve OKT görüntüleri aşağıda verilmiştir.

KLİNİK UYGULAMALARIMIZDAN ÖRNEKLER



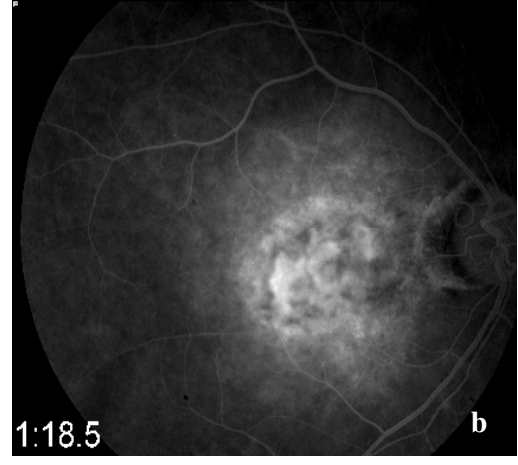
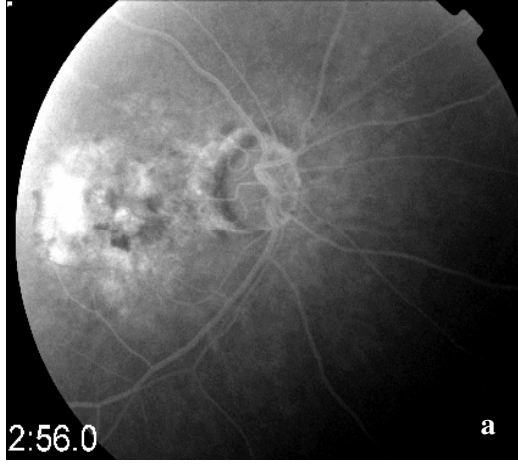
Şekil 4.7. Subfoveal Gizli KNVM Erken Dönem (a) ve Geç Dönem FA Görüntüsü (b)



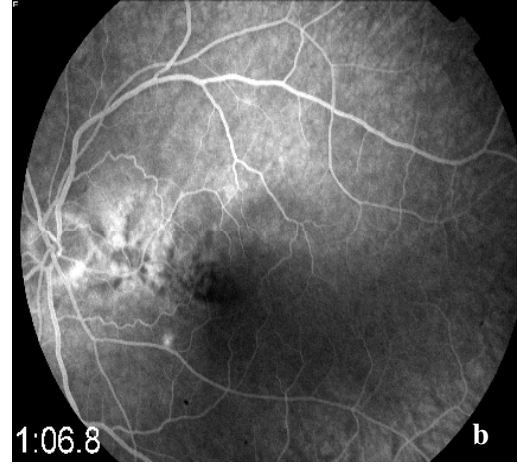
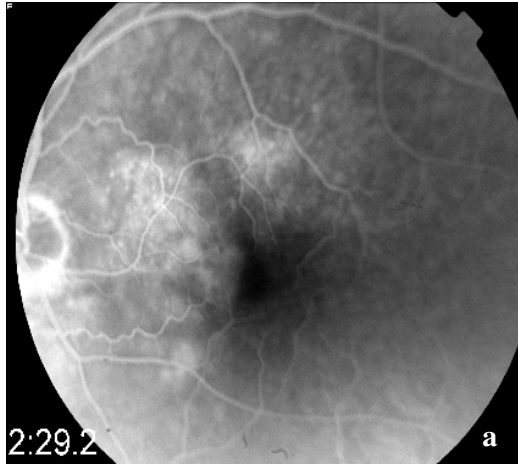
Şekil 4.8. Jukstafoveal Klasik KNVM Erken Dönem (a) ve Geç Dönem FA Görüntüsü (b)



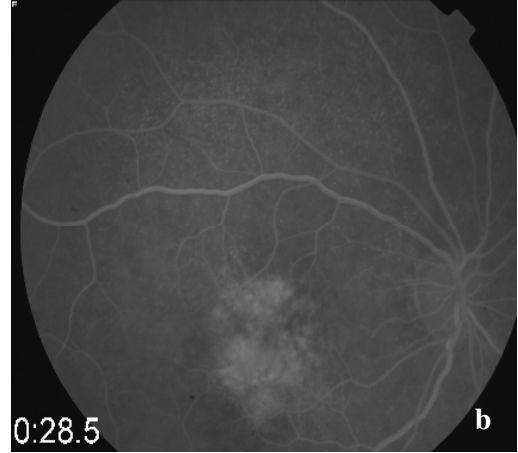
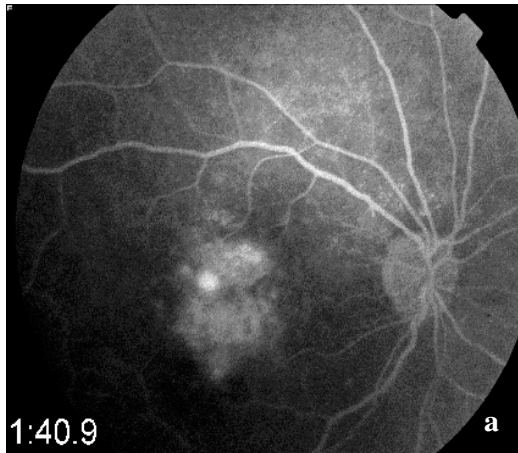
Şekil 4.9. PED Erken Dönem (a) ve Geç Dönem FA Görüntüsü (b)



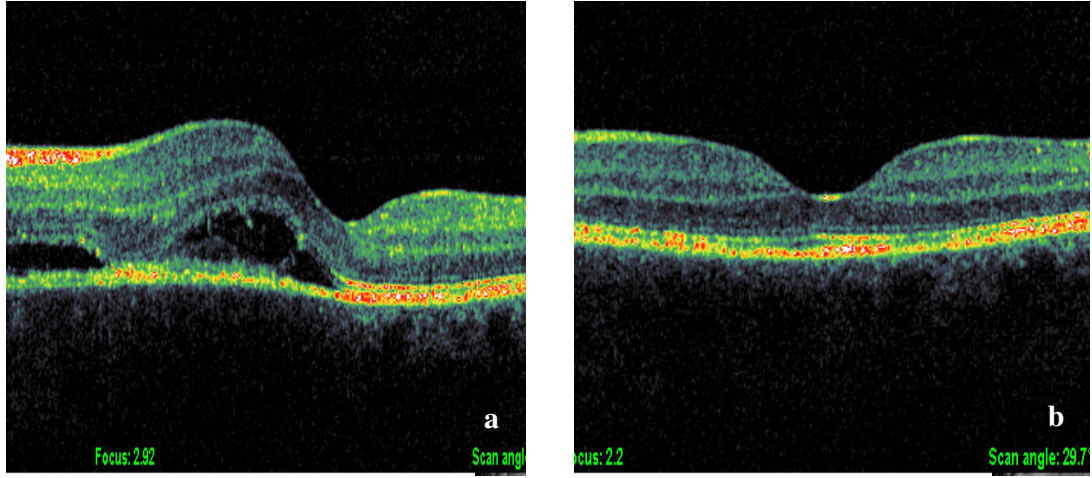
Şekil 4.10. Subfoveal Klasik KNVM Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası FA Görüntüsü (b)



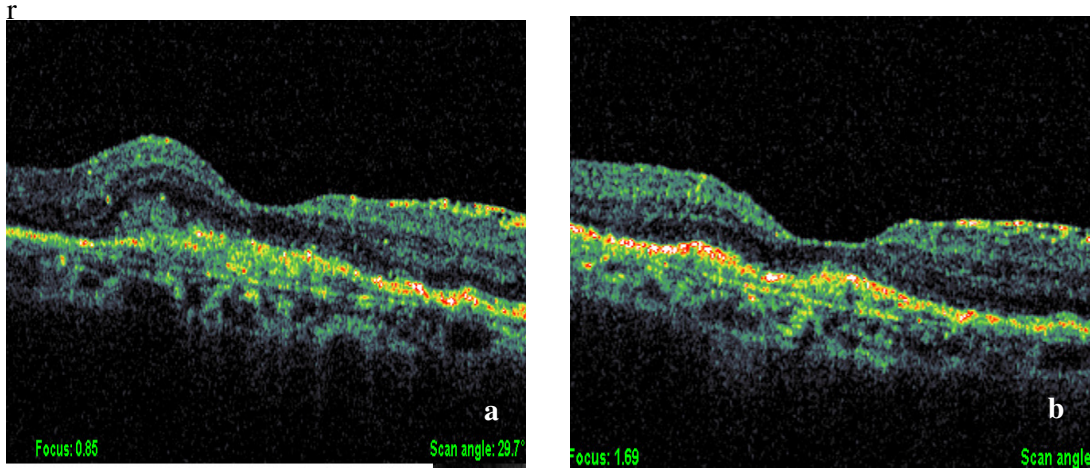
Şekil 4.11. Jukstafoveal Gizli KNVM Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası FA Görüntüsü (b)



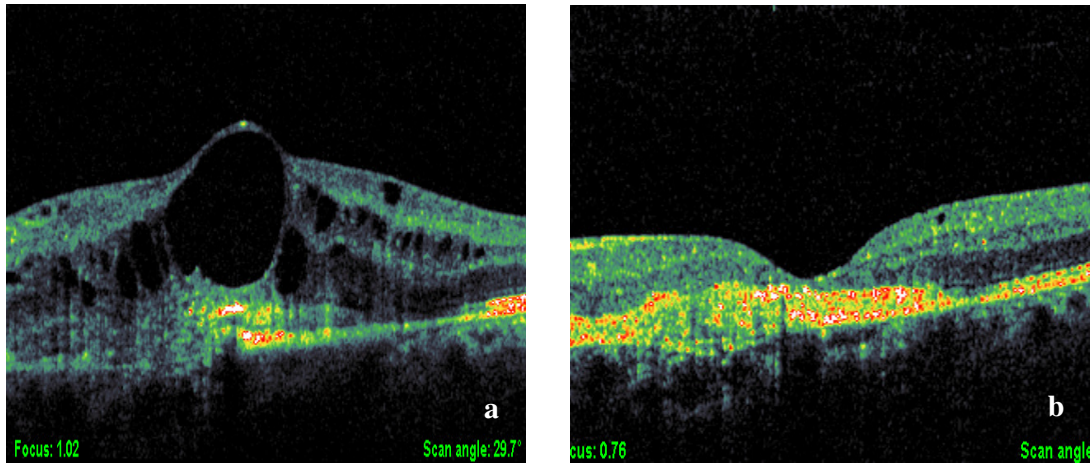
Şekil 4.12. Subfoveal Gizli KNVM Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası FA Görüntüsü (b)



Şekil 4.13. Seröz PED Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası OKT Görüntüsü (b)



Şekil 4.14. Subfoveal Klasik KNVM Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası OKT Görüntüsü (b)



Şekil 4.15. İntraretinal Sıvısı Olan Tedavi Öncesi (a) ve Tedavi Sonrası OKT Görüntüsü (b)

5. TARTIŞMA

YBMD gelişmiş ülkelerde ileri yaş santral görme kaybının en önemli nedenlerindendir ve genellikle 50 yaşından sonra başlar. Prevalansı ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Okuma, yazma ve günlük aktiviteleri zorlaştırması ile bireyleri başkalarına bağımlı hale getirmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte bu hastalık daha önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir.

Bizim çalışmamızda olguların toplumsal risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve aile hikâyesi sorgulanmış ve sistemik hastalıklar araştırılmıştır.

Daha önce yapılmış farklı çalışmalarda kadın ve erkekte YBMD sıklığı için değişik sonuçlar bildirilmiş olup; BMES çalışma gruplarında YBMD prevelansında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmemişken, Japonya’da yapılan çalışmalarda ise erken ve ileri YBMD prevalans ve insidansının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. NHANES III ve BDES çalışma gruplarında ise prevalans ve insidansın kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir ^(7, 9, 22). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise erkek hasta sayısı 25 (% 52’si), kadın hasta sayısı ise 23’tür (% 48’i), çalışmamızda anlamlı cinsiyet farkı saptanmamıştır.

Sigara kullanımı kuru ve yaş YBMD’de önemli bir risk faktörüdür. Sigaranın YBMD gelişiminde bağımsız ve kontrol edilebilir risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES gruplarının çalışmalarında görülmüştür ⁽³¹⁾. Uzun süre ve yüksek doz sigara kullanımıyla HDL’de düşüş, trombosit kümeleşmesi ve fibrinojen artışı sonucunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu yapması ⁽⁸⁾ dolayısıyla çalışmamızda biz de sigara içiciliğini araştırdık. Çalışmaya alınan 48 olgudan sigara kullanan kişi sayısı 23 (% 48) olarak saptanmıştır. Yaklaşık olarak başvuran her 2 hastadan 1’inde sigara içiciliğinin pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda sigara içen hastalarda tedavi ile ETDRS değişimi (artış veya kayıp) arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır.

Sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde 48 hastanın 14’ünde (% 29) hipertansiyon ve 1’inde (% 2) diyabet mellitus olduğu görülmüştür. YBMD ile diyabet mellitus arasında ilişki epidemiyolojik çalışmalarda gösterilememiştir. Bizim çalışmamızın verileri de bunu destekler niteliktedir. FES, Hyman ve ark., LALES ve

AREDS çalışmalarında neovasküler YBMD ile diastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız araştırmada ise çalışmaya alınan hastalarda HT sıklığı istatistiksel olarak % 29 oranında saptanmış olup, tedavi edilen HT olan hastalarda ETDRS artış miktarı HT olmayan hastalara göre daha düşüktü. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. HT, YBMD'nin patogenezinde rol aldığı gibi hastalarda tedaviye alınan yanıtı da olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Polikliniğe başvuran YBMD hastalarında kardiyovasküler açıdan stabilitenin sağlanması prognozu da olumlu etkiliyor gibi görünmektedir.

Ayrıca bizim çalışmamızda aile hikâyesi % 13 oranında pozitif olan hastalarda da ETDRS artış miktarı daha düşük bulunmuştur. Bu durum HT ve aile hikâyesi pozitif olan hastalarda olmayan hastalara göre prognoz daha olumsuz olduğunu göstermektedir. Klaver ve ark.⁽¹²⁾ 1998 yılında yaptıkları çalışmada pozitif aile hikâyesi bulunanlarda geç YBMD gelişim riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmiş olup bu da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

YBMD'nin tedavisinde ranibizumab günümüzde en etkin tedavi yöntemidir⁽¹¹³⁾. Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe ederek etki eder. VEGF damar endotel hücreleri için selektiftir ve anjiyogenez başlatır. VEGF-A iskemik ve inflamatuvar hastalıklardaki patolojik anjiyogenezde önemli rol oynamaktadır. Patolojik okuler neovaskülarizasyonda sorumlu izoform VEGF₁₆₅'dir. VEGF inhibitörü olan ranibizumab Monoklonal bir antikordur ve tüm retina katlarına penetrasyonu iyidir^(5, 102). Kullanılan diğer tedavilerde görme seviyesini korumak ana amaç iken ranibizumab tedavisinde ise olguların görme keskinliğinde artma ve bunun 1-2 yıl boyunca korunması önemli bir avantajdır⁽¹³⁵⁾.

MARINA çalışması minimal klasik veya klasik komponenti bulunmayan okült lezyon tanısı konmuş hastalarda Ranibizumab'ın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için gerçekleştirilen, çok merkezli, randomize, çift-kör ve sham enjeksiyon kontrollü bir faz III çalışmasıdır. Hastalara her ay 0,3 mg veya 0,5 mg 24 ay Ranibizumab yada sham enjeksiyon uygulanmıştır. İki yılın sonunda 3 sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab grubu ile kontrol grupta sırası ile % 26, % 33 ve % 3,8 olarak saptanmıştır⁽¹¹³⁾. MARINA çalışmasının iki yıllık sonuçları incelendiğinde görme prognozu için en önemli belirleyicilerin başlangıç görme keskinliği, KNVM büyüklüğü ve KNVM tipi olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız

çalışmada da başlangıç görme keskinliği yüksek olan hastalarda ETDRS artışı daha fazladır ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı olarak görülmüştür. Çalışmamızda KNVM tipi ile görme prognozu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Ancak jukstafoveal lezyonlarda görme prognozu daha iyi bulunmuştur. MARINA çalışmasının 2 yıllık takiplerinde görme keskinliği ranibizumab yapılan hastalarda korunurken (özellikle ilk 3 ay en hızlı görme kazancı) sham enjeksiyon grubunda giderek düşmüştür. MARINA çalışmasında sistemik yan etki olarak HT ve arteriyal tromboembolik olay sham enjeksiyon grubu ile benzer oranda bulunmuştur. Okuler yan etki olarak endoftalmi ve üveitik reaksiyon % 1,3 hastada görülmüş olup, bizim çalışmamızda ise herhangi bir okuler yan etki gelişmemiştir.

ANCHOR çalışması baskın klasik KNVM olan hastalarda ranibizumab tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik araştırmasıdır. Ayrıca çok merkezli, randomize ve çift-kör aktif-tedavi kontrollü faz-III çalışmasıdır. 423 baskın klasik tip KNVM'li hastalara aylık intravitreal 0,3 mg ve 0,5 mg Ranibizumab enjeksiyonları ile sham FDT tedavi ve FDT ile sham enjeksiyon karşılaştırılmıştır. Üç sıra ve üzeri görme artışı 0,3 mg ve 0,5 mg'lık ranibizumab enjeksiyonları ile FDT gruplarında sırasıyla % 35,7, % 40,3 ve % 5 olarak saptanmış ve hem görmenin stabilizasyonu hem de görme artışı yönünden ranibizumab uygulanan hastalar FDT monoterapisi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ⁽¹¹⁴⁾. Bizim ranibizumab ile tedavi ettiğimiz hastalarda 3 sıra ve üzeri kazanımı olan % 25 hasta, 3 sıradan az kazanımı olan ise % 28 hasta saptanmış olup bizim grubumuzdaki hastaların % 50'sinden fazlasında görme keskinliğinde artış olması da ranibizumab tedavisinin başarısını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların takibinde FA ve OKT tetkikleri kullanılmıştır. OKT'de merkezi maküla kalınlığı ve sıvı varlığı değerlendirilirken, FA'da lezyon tipini ve skar dokusunu değerlendirmek için kullandık. Çalışmamızda FA'da en geniş lezyon çapında ve OKT'de merkezi maküla kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı derecede küçülme saptanmış olup bu da tedavi başarısını göstermektedir.

Brown ve ark., yapmış oldukları çalışmada ranibizumab tedavisini FDT ile kıyaslamışlardır. FDT damar okluzyonu üzerinden etki ederken anti-VEGF tedavileri anjiyojenezi baskılayarak etki etmesi avantajıdır. FDT'nin kendisi de anjiyojenik

uyarıya, damar geçirgenliğinde artışa, oksidatif strese ve KNVM oluşumunun tetiklenmesine neden olmaktadır⁽¹¹⁴⁾.

Ranibizumab tedavisinin EDGK üzerine daha olumlu etkilerinin olduğu, vasküler sızıntıyı önlediği, retinal kalınlığı azalttığı, buna bağlı olarak da görme keskinliğini ve görmeye bağlı fonksiyonları artırdığı ve yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁴⁾. Çalışmamızda da hem snellen eşeline hem de ETDRS eşeline göre ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği artışı kaydedilmiş olup fark istatistiksel olarak da anlamlıdır.

Ranibizumab enjeksiyonunda tedavi sıklığının azaltılması amaçlanarak yapılan randomize, çift-kör, kontrollü ve çok merkezli bir araştırma olan PIER çalışmasında, tüm olgulara ilk üç ay içerisinde standart aylık enjeksiyonlar yapılmış ve daha sonra bir kısmında uygulama sıklığı 3 ayda bire indirilmiştir. Bir yıllık takip süresinin sonunda standart aylık enjeksiyon yapılan grubun aksine, seyrek enjeksiyon yapılan grupta ilk 3 ayda kazanılan görme artışının korunamadığı gözlenmiştir⁽¹¹⁵⁾.

Günümüzde tedavi yöntemlerinin belirlenmesi için hasta temelli öznel görme işlevi değerlendirmelerine duyulan ihtiyaç artmaktadır. Tedavi amaçlı girişimlerin hastaların yaşam kalitesini nasıl etkilediğini değerlendiren anketler daha kapsamlı bilgiler vermektedir⁽¹³⁶⁾. Çalışmamızda kullandığımız yaşam kalitesi anketi ise artık birçok hastalıkta tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Gelecek zamanda da yaşam kalitesi, tedavi yöntemlerini belirlemede ve hastalık yönetiminde belirleyici kriter olacağı öngörülmektedir. Sağlığa bağlı yaşam kalitesi anketlerinin en yaygın kullanılanı olan Amerikan Ulusal Göz Enstitüsü Görme İşlevi Anketi (NEI VFQ) Toprak ve ark., tarafından Türkçeye çevrilmiş ilk yaşam kalitesi anketidir. YBMD’de görme keskinliğinin düşmesinin yanında kontrast algılamada düşüklük, fotopsi, renk görmede azalma ve ışığa bağlı göz kamaşmasında artış görülebilmektedir. Tüm bu semptomların beraber değerlendirildiği yaşam kalitesi anketi işte bu noktada önem kazanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan NEI VFQ anketinde genel sağlıkla ilgili soruların yanında yakın görme, periferal görme, renkli görme, karanlıkta görme, akıl sağlığı ve sosyal fonksiyonla da ilgili tüm sorunlar beraber değerlendirilmektedir. Tüm bu fonksiyonların numerik sonucu değerlendirmede oldukça yol göstericidir.

Bu çalışmada; yaş ve hastalığın tek veya çift taraflı olmasının yaşam kalitesi sonuçlarına anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Görme keskinliğindeki artış ile yaşam

kalitesindeki artış arasında anlamlı bir ilişki vardır. NEI-VFQ 25 Yaşam Kalitesi Anketi'ni dolduran her iki gözde görme keskinliği düşük olan hastalarda test sonuçları daha düşük bulunmuştur (% 6,21). Tek taraflı görme keskinliği düşük olan hastalar nispeten daha yüksek değerler verirken ilginç olarak bazı hastalar ise tek taraflı görme kaybı olmasına rağmen daha düşük yaşam kalitesi değerleri vermiştir. Bu durum var olan görmenin kaybedilme endişesine bağlı olması ile açıklanabilir.

Revicki ve ark., AMD kaynaklı subfoveal KNVM'si olan 1134 hastaya NEI-VFQ 25 testini uygulamışlardır. Minimal klasik ve okult KNVM'si olan hastaları çalışmaya almışlardır. Hastalara 1, 2, 3, 6, 9 ve 12. aylarında yaşam kalitesi testi doldurulmuş (NEI VFQ-25 ve SF-36) ve sonuç olarak NEI VFQ-25 testinin AMD hastalarında vizyon ilişkili görme ölçümleri kadar oldukça güvenilir ve yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) ⁽¹³⁷⁾.

İyigün ve ark.'nın yaptığı 210 kişilik bir çalışmada ise katarakt, glokom, diyabetik retinopati ve AMD hastalarında NEI VFQ anketinin güvenilirliği ve geçerliliği araştırılmıştır. Tüm hastalık gruplarında NEI VFQ testinin global ve subgrupları arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır ($r > 0,80$). Kontrol ve hasta grubu arasında da anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Sonuç olarak kronik oftalmolojik hastalığı olan Türk hastalarda yaşam kalitesinin tespitinde güvenilirliği ve geçerliliği olan bir test olarak kabul edilmiştir ⁽¹³⁸⁾. Bizim yaptığımız çalışmada da intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği artan hastalarda NEI-VFQ 25 Yaşam Kalitesi değerlerinin arttığı saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Suner ve ark., yaptığı MARİNA verilerinin kullanıldığı 716 kişilik bir çalışmada aylık intravitreal ranibizumab yada sham enjeksiyon yapılmış, ANCHOR çalışmasında 423 hastaya aylık ranibizumab enjeksiyonu ile sham fotodinamik tedavi yada sham okuler enjeksiyon ile PDT uygulanmış ve hastalara NEI VFQ anketi doldurulmuş, sonuç olarak NEI VFQ anketinin duyarlı, hassas bir test olduğunu, görme keskinliği değişimi ile testte de puan değişimi olduğunu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır.

Sonuç olarak; YBMD'da artık yasal körlüğün önlenmesi, lezyon genişliğinde azalma, sızıntı alanında azalma, foveal kalınlıkta azalma ve yaşam kalitesinde (yakını ve uzağı görme, görme ile ilişkili bağımlılık) artış tedavide artık ulaşılan noktadır ve bizim çalışmamızda da bu hedeflere benzer sonuçlar bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

i. YBMD’unda hasta tanıyı aldığı andan itibaren hem hasta hem de hekimler için tedavi açısından oldukça zor bir süreç başlamaktadır. Bu durum iki taraf içinde sabır ister ve sıkı takip gerektirir. Tedavinin yüksek maliyetli olması çözümü daha da zorlaştırmakta ve eldeki imkânlar bazen hekimleri bazen de hastaları umutsuzluğa sürüklemektedir; ancak bilinçli olarak hastalığın tedavisinde etkili bir plan ile oldukça olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Hasta, hastalığı hakkında bilgilendirildiğinde ve eğitildiğinde bu, tedavi sürecine uyumu kolaylaştırmaktadır.

ii. Hastalığın erken tanısı önemlidir; erken tanı konulan hastaların tedaviye yanıtları daha başarılıdır.

iii. Başlangıç görme seviyeleri daha yüksek olan hastaların ranibizumab tedavisi ile ETDRS artış miktarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

iv. Sigara ve hipertansiyon YBMD’nun etyolojisinde rol almakta ve daha da önemlisi tedaviye verilen cevabı da olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden hastaların kardiyovasküler açıdan stabilitenin sağlanması ve sigarayı bırakmaları oldukça önemlidir. Bu durum aile hikayesi pozitif olan hastalar için de geçerlidir.

v. Ranibizumab tedavisi ile hastaların % 25’inde 3 sıra ve üzerinde kazanım, % 58,3’ünde ise 3 sıradan az kazanım gerçekleşmiştir.

vi. Ranibizumab tedavisi öncesinde ölçülen FA’da en geniş lezyon çapında ve OKT’de makuler kalınlıkta istatistiksel olarak da anlamlı olan küçülme gelişmiştir.

vii. Hastalarımızda intravitreal ranibizumab tedavisine bağlı komplikasyon görülmemiştir.

viii. Ranibizumab tedavisi öncesinde ve sonrasında doldurulan yaşam kalitesi anketi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir.

ix. İleri yaş ve çift taraflı görme kaybı olan hastalarda yaşam kalitesi anketi sonuçları daha düşük bulunmuştur.

x. Tek taraflı görme kaybı olmasına rağmen bazı hastalarda ise yaşam kalitesi anketi sonuçları var olan görmenin kaybedileceği endişesine bağlı olarak düşük oranlarda saptanmıştır.

xi. Ranibizumab tedavisi ile hastaların görme seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Tedavi uygulanan hastalara doldurulan NEI VFQ 25 anketi

güvenilir ve duyarlı bir testtir. Görme keskinliği değişimi ile testte de puan değişimi olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Lin RC, Rosenfeld PJ.** Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* **2007**; 47(1):117-137.
2. **Soubrane G, Bressler NM.** Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* **2001**; 85(4):483-495.
3. **Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R.** An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* **1995**; 39:367-374.
4. **Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L.** Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1984**; 102:1640-1642.
5. **Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS.** Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2005**; 112:1048-1053.
6. **Toprak AB, Eser E, Güler C.** Cross-validation of the Turkish Version of The 25-Item National Eye Institute Functioning Questionnaire. *Ophthalmologic Epidemiol* **2005**; 12:259-269.
7. **Hogan MI, Alvarado A, Weddell JE.** *Histology of the Human Eye An Atlas and Textbook.* Philadelphia: WB Saunders Company, **1971**; 508-519.
8. **Börümcek EY.** Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. *Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina "Güncel Tanı ve Tedavi"*. Ankara-Türkiye, **2008**.
9. **Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE.** Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **2007**; 114:253-262.
10. Risk factors for neovaskular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch. Ophthalmol* **1992**; 110:701-708.
11. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD.** Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* **2006**; 113:373-380.
12. **Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ.** Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:646-651.
13. **Smith W, Mitchell P.** Family history and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* **1998**; 26:203-206.

14. **Klein ML, Schultz DW, Edwards A.** Age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:1082-1088.

15. **Klein BE, Klein R.** Cataracts and macular degenerations in older Americans. *Arch Ophthalmol* **1982**; 100:571-573.

16. **Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB.** Associated factors for age related maculopathy in the adult population in the China. The beijingeye study. *Br J Ophthalmol* **2006**; 90:1087-1090.

17. **Wang JJ, Mitchell P, Smith W.** Refractive error and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1998**; 39:2167-2171.

18. **Ikram MK, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT.** Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy. The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**; 44:3778-3782.

19. **Mitchell P, Smith W, Wang JJ.** Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The blue mountains eye study. *Ophthalmology* **1998**; 105:1359-1361.

20. **Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ.** The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:506-513.

21. **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**; 107:2224-2232.

22. **Seddon JM, Chen CA.** *Epidemiology of age-related macular degeneration*. Ed. Ryan SJ, 4th Ed., Vol 2, Philadelphia, Mosby Co, **2006**; 58:1017-1027.

23. **Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch S, Greiner W, Willich SN.** Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. *Surv Ophthalmol* **2008**; 53:359-367.

24. **Sparrow JR, Miller AS, Zhou J.** Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. Laboratory science. *J Cataract Refract Surg* **2004**; 30:873-878.

25. **Wirtitsch MG, Schmidinger G, Prskavec M, Rubey M, Skorpik F, Heinze G, Findl O, Karnik N.** Influence of blue-light-filtering intraocular lenses on color perception and contrast acuity. *Ophthalmology* **2009**; 116:39-45.

26. **Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML.** Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *Am J Epidemiol* **1995**; 142:404-409.

27. **Snow K, Seddon J.** Do age related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents. *Ophthalmic Epidemiol* **1999**; 6:125-143.

28. **Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R.** Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **2008**; 145:308-316.
29. **Snow KK, Cote J, Yang W, Davis NJ, Seddon JM.** Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* **2002**; 134:842-848.
30. **Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE.** A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* **1996**; 276:1141-1146.
31. **Smith W, Assink J, Klein K, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT.** Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* **2001**; 108:697-704.
32. **Tan JS, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ.** Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2007**; 125:1089-1095.
33. **Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Klein R, Klein BEK, Joshi T, Sivakumaran TA, Iyengar S, Mitchell P.** Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiology* **2009**; 169:633-641.
34. **Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R.** Smoking, alcohol intake, estrogen use and age-related macular degeneration in Latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **2006**; 141:79-87.
35. **Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH.** Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* **2008**; 145:707-715.
36. **Kır N.** Non Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasansında Antioksidanlar, Mineraller, Beslenme. 28. *Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina "Güncel Tanı ve Tedavi"*. **2008**.
37. **Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A.** The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* **2003**; 2:20.
38. **Tan JS, Wang JJ, Flood V.** Dietary antioksidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2008**; 11:334-341.
39. **Chua B, Flood V.** Dietary Fatty Acids and the 5-Year Incidence of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* **2006**; 124:981-986.
40. **Ryan SJ.** Retina. St. Louis, Missouri, USA, **2001**.

41. **Cruickshanks KJ, Klein, Klein BEK.** Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119:246-250.
42. **Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R.** Sunlight and 10-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:750-757.
43. **Van Leeuwen R., Vingerling JR., Hofman A.** Cholesterol lowering drugs and risk of age-related maculopathy, prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Br Med J* **2003**; 326:255-256.
44. **Knudtson MD, Klein R, Klein BE.** Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* **2006**; 90:1461-1463.
45. **Aiello LP.** Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res* **1997**; 29:354-362.
46. **Boltz A., Luksch A., Wimpissinger B.** Choroidal Blood Flow and Progression of Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eye in Patients with Unilateral Choroidal Neovascularization *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2010**; 51:4220-4225.
47. **Blaauwgeers HGT, Holtcamp GM, Rutten H.** Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retina pigment epithelium and localisation of vascular growth factor receptors on the inner choriocapillaris. *Am J Ophthalmol* **1999**; 155:421-428.
48. **Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR.** Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1996**; 37:855-868.
49. **Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ.** Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in vitreous of patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* **1996**; 80:363-366.
50. **Karaçorlu M, Karaçorlu S.A, Özdemir H.** Koroid Neovaskülerizasyonları ve Fotodinamik Tedavi. *İstanbul Yelken Yayınları* **2006**; 3:13.
51. **Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL.** The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1990**; 108:1442-1447.
52. **Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH.** Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* **1985**; 92:615-627.
53. **Klein R, Klein BEK, Linton KLP.** Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1992**; 99:933-943.

54. **Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B.** Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. *American Academy of Ophthalmology*; **2006**.
55. **Green R.** Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* **1999**; 5:27.
56. **Curcio C, Leigh Millican C.** Basal linear deposit and large drusen are specific for age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* **1999**; 117:329-339.
57. **Alezzandrini A.** Enfermedad Macular Tratable. *Etiopatogenia, Diagnostico Tratamiento*. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; **2001**.
58. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 12. Retina and Vitreous. 2002.
59. **Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC.** Reticular pseudodrusen: a risk factor in age-related maculopathy. *Retina* **1995**; 15:183-191.
60. **Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R.** Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* **2004**; 111:1280-1287.
61. **Wang Q, Chappell RJ, Klein R.** Patterns of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1996**; 37:2234-2242.
62. **Wang JJ, Mitchell P, Smith W.** Bilateral involvement by age-related maculopathy lesions in a population. The Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* **1998**; 82:743-747.
63. **Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D.** Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology* **1996**; 103:1458-1466.
64. **Maguire P.** Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* **1986**; 102:621-625.
65. **Tsutsumi C, Sonoda KH, Egashira K.** The critical role of ocular-infiltrating macrophages in the development of choroidal neovascularization. *J Leukoc Biol* **2003**; 74:25-32.
66. **Shikun H, Man Lin J, Worpel V.** A role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* **2003**; 121:283-288.
67. **Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S.** The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol* **2002**; 21:33-49.
68. **Yazır Y.** Vasküler Endotelial büyüme faktörü (Vegf): reseptörler ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* **2007**; 29:128-136.

69. **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP.** VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2003**; 44:2155-2162.
70. **Zarbin MA.** Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Earl Ophthalmol* **1998**; 8:199-206.
71. **Schneiders, Greven C, Green R.** Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation. *Retina* **1998**; 18:242-250.
72. **Grossniklaus H, Cingle K, Doo Yoon Y.** Correlation of histologic dimensional reconstruction and confocal scanning laser microscopic imaging of choroidal neovascularization in eyes with age-related maculopathy. *Arc Ophthalmol.* **2000**; 118:625-629.
73. **Bynoe L, Chang TS, Funatta M.** Histopathologic examination of vascular patterns in subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmology.* **1994**; 101:112-117.
74. **Macular Photocoagulation Study Group.** Five year-follow up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* **1993**; 111:189-199.
75. **Sarks SH.** Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmia.* **1976**; 60:324-340.
76. **Berkow JW.** Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Amer J Ophthalmol.* **1984**; 97:143-147.
77. **Gitter KA, Schatz H, Yannuzzi LA.** Laser Photocoagulation of Retinal Disease. Classification of Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-Related Macular Degeneration. San Francisco: *Pacific Medical Pres.* **1988**.
78. **Pesce A, Santiago F, Gree WR.** Histopathology of age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degeneration.* **2006**: 40-43.
79. **Martidis A, Tennant MTS.** Age-related macular degeneration. *In Ophthalmology.* **2004**; 925-933.
80. **Kanski JJ.** Clinical Ophthalmology. Elsevier, Philadelphia **2007**; 629-643.
81. **Hazin R, Freeman PD, Kahook MY.** Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc* **2009**; 101:134-138.
82. **Boldt HC, Bressler SB, Fine SL.** Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* **1990**; 1:247-257.

83. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* **1991**; 109:1242-1257.
84. **VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization Clinical Trial Group**. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: An exploratory analysis. *Retina* **2005**; 25:815-827.
85. **Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H**. Koroid neovaskularizasyonları ve fotodinamik tedavi. Yelken basım, **2006**; 1-86.
86. **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: AREDS Report No.6. *Am J Ophthalmol* **2001**; 132:668-681.
87. **Macular Photocoagulation Study Group**. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **1996**; 114:400-412.
88. **Bressler NM, Bressler SB, Fine SL**. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* **1998**; 32:375-413.
89. **Müftüoğlu G**. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. **2008**; 47-54.
90. **Kanski JJ**. Klinik Oftalmoloji. Bölüm 10. **2007**; 402-403.
91. **Müftüoğlu G**. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Retina “Güncel Tanı ve Tedavi”. **2008**; 54-57.
92. **Hee MR, Baumal C, Puliafito C**. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* **1996**; 103:1260-1270.
93. **Caprioli J**. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* **2004**; 137:156-169.
94. **American Academy of Ophthalmology Retina Panel**. Preferred practice pattern® guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: *American Academy of Ophthalmology* **2008**.
95. **O’Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock LA, Beatty S**. Diet and risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87:712-722.
96. **Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L**. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA study. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:1031-1035.

97. **Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, Amouyel P.** Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a metaanalysis. *J Nutr* **1998**; 128:1450 -1471.
98. **Richter S, Stiles W, Statkute L.** Double masked, placebo controlled randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the prevention of AMD: The Veterans LAST study. *Optometry* **2004**; 75:216-230.
99. **The 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 number 8. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119:1417-1436.
100. **Parekh N, Chappell RJ, Millen AE.** Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* **2007**; 125:661-669.
101. **Sönmez K, Atmaca LS.** Yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 2:38-47.
102. **Kadayıfçılar S.** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Anti-VEGF Tedavi. 28. ulusal oftalmoloji kursu, Retina “Güncel Tanı ve Tedavi” **2008**; 55-60.
103. **VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization Clinical Trial Group.** Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Two years safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* **2006**; 113:992-1001.
104. **VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization Clinical Trial Group.** Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2006**; 113:1508-1521.
105. **Schmidt-Erfurth U, Pruenke C.** Management of neovascular age-related macular degeneration. *Retinal and Eye Research* **2007**; 26:437-451.
106. **Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET.** Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2004**; 351:2805-2816.
107. **Adamis AP, Shima DT.** The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* **2005**; 25:111-118.
108. **Bennett MD, Yee W, Bryan JS.** Pegaptanib combined with intravitreal injection of moxifloxacin as treatment of wet macular degeneration. *Retina* **2008**; 28:976-980.
109. **Fire A, Xu S, Montgomery MK.** Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **1998**; 391:806-811.

110. **Jiang J, Xia XB, Xu HZ.** Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1alpha and VEGF. *J Cell Physiol* **2009**; 218: 66-74.
111. **Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A.** Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis* **2003**; 9:210-216.
112. **Barakat MR, Kaiser PK.** VEGF inhibitors for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* **2009**; 18:637-646.
113. **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS.** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2006**; 355:1419-1431.
114. **Brown DM, Kaiser PK, Michels M.** Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2006**; 355:1432-1444.
115. **Regillo DC, Brown DM, Abraham P.** Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* **2008**; 145:239-248.
116. **Heier J, Boyer D, Ciulla T.** Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* **2006**; 124:1532-1542.
117. **Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliafito CA.** Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:495-511.
118. **Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA.** Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* **2005**; 112:1035-1047.
119. **Spaide RF, Laud K, Fine HF.** Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:383-390.
120. **Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD.** Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2006**; 113:363-372.
121. **Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CL.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* **2007**; 27:439-444.
122. **Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ.** Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* **2006**; 26:988-993.

123. **Augustin AJ, Puls S, Offermann I.** Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration (Verteporfin PDT, Bevacizumab, and Dexamethasone). *Retina* **2007**; 27:133-140.
124. **Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.** The international bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* **2006**; 90:1344-1349.
125. **Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G.** A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **2006**; 113:1522-1538.
126. **Ciulla TA, Rosenfeld PJ.** Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* **2009**; 20:158-165.
127. **Chappelov AV, Kaiser PK.** Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* **2008**; 68:1029-1036.
128. **Keiser PK.** Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* **2006**; 142:660-668.
129. **Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH.** Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no 11. *Ophthalmology* **2004**; 111:1967-1980.
130. **Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG.** Macular rotation with and without counterrotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **1999**; 237:313-325.
131. **Mangione CM, Berry S, Spritzer K.** Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:227-233.
132. **Mangione CM, Lee PP, Pitts J.** Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116:1496-1504.
133. **Clemons TE, Chew EY, Bressler SB.** Age-Related Eye Disease Study Research Group. National Eye Institute Visual Function Questionnaire in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS Report No. 10. *Arch Ophthalmol* **2003**; 121:211-217.
134. **Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR.** National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119:1050-1058.
135. **Arias RM.** 1-year retrospective review of ranibizumab for naive nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to ARM. *Retina* **2009**.

136. **Toprak B.** AMD ve Görme İlişkili Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi. *Sağlıkta Birikim*. Cilt 1 Sayı 2; **2000**.

137. [Revicki DA](#), [Rentz AM](#). Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. PMID: 19797233. **2009**

138. [İyigün E](#), [Bayer A](#). Validity and reliability study for the NEI-VFO-39 scale in chronic ophthalmic diseases--Turkish version. PMID: 20346083. **2009**

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Saadet ARSLAN

Doğum Tarihi ve Yeri: 20.10.1977-Gaziantep

Medeni Durumu: Evli

Adres: Güzelyalı Mah. 121. Sok Çukurova/ADANA

Telefon: 0 322 2350908

Faks: -

E-Posta: varslan@cu.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi

Varsa Mezuniyet Derecesi: -

Görev Yerleri: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

Dernek Üyelikleri: Türk Oftalmoloji Derneği

Alınan Burslar: -

Yabancı Dil(ler): İngilizce

Diğer Hususlar: -