



**T. C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
OLAN HASTALARIN VİTREUS VE
SERUMLARINDA PDGF, VEGF, PlGF VE b-FGF
DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

**Dr. Ümit Ü. İNAN
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doktor Öğretim Üyesi Tülay KOCA**

2022- AFYONKARAHİSAR

**T. C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Fizyoloji Anabilim Dalı

**YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLAN HASTALARIN
VİTREUS ve SERUMLARINDA PDGF, VEGF, PIGF VE b-FGF
DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

Dr. Ümit Ü. İNAN

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Tülay KOCA**

2022- AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Doktora Öğrencisinin

Danışmanın

Adı Soyadı : Ümit Übeyt İnan

Ünvanı Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tülay Koca

İmza:

İmza:

KABUL ve ONAY

Dr. Öğr. Üyesi Tülay Koca danışmanlığında Ümit Übeyt İnan tarafından hazırlanan “Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olan Hastaların Vitreus ve Serumlarında PDGF, VEGF, PIGF ve b-FGF Düzeylerinin Önemi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

07 / 01 / 2022

JÜRİ:

Başkan: Prof. Dr. Tülay KÖKEN
(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

.....

Üye: Prof. Dr. Ahmet ERGÜN
(Başkent Üniversitesi)

.....

Üye: Doç. Dr. Mustafa SAYGIN
(Süleyman Demirel Üniversitesi)

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tülay KOCA
(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Arzu KESKİN AKTAN
(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

.....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Özal ÖZCAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitim olanaklarımızı en üst seviyede oluşturan ve yönlendiren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Dr. Öğretim Üyesi Tülay KOCA başta olmak üzere akademi yolculuğumda yanımda olan tüm hocalarıma, özellikle Doktora tez projemin hazırlanması, yürütülmesi ve yazımının her aşamasında değerli bilgi ve önerileri ile beni yönlendirerek destek olan, yardımını esirgemeyen danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Tülay KOCA'ya teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde ve bilimsel desteğinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Tülay KÖKEN ve laboratuvar çalışanlarına, biyokimya kitlerinin temininde destek olan Bayer firmasına ayrıca teşekkür ederim. Koşulsuz sevgi ve destekleriyle her zaman ve her durumda yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ümit Ü. İNAN
Afyonkarahisar, Aralık 2021

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLAN HASTALARIN VİTREUS VE SERUMLARINDA PDGF, VEGF, PIGF VE b-FGF DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Dr. Ümit Übeyt İNAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi
Ocak 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Tülay KOCA

ÖZET

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-A), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), plasental büyüme faktörü (PIGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) fizyolojik olarak göz içi ve sistemik dolaşımda gösterdikleri etkileri ile fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Çalışmamızda yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (y-YBMD) hastalarında bazal vitreus ve serum VEGF-A, PDGF, PIGF, FGF düzeylerinin anti-VEGF tedavisi (intravitreal ranibizumab) sonrası değişiminin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Yaş tip YBMD tanısı konulan 38 hastanın 38 gözü prospektif ve girişimsel bu çalışmaya dahil edildi. Bazal ve tedaviden sonra 1 ay aralar ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral maküla kalınlığı (SMK) ölçümleri alındı. Hastalara aylık intravitreal 0,5 mg/0,05ml ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Tanı anında, 1. ve 4. intravitreal enjeksiyondan bir gün sonra kan örneği, 1., 2. ve 4. intravitreal enjeksiyon sırasında ise vitreus örneği alınarak -80 °C’de saklandı ve sonrasında (ELISA yöntemi ile) değerlendirildi. Çalışmayı tamamlayan 31 hastanın ortalama yaşı 70,96±7,69 (58-86) yıl idi. Hastaların 19’u (%61,3) kadın, 12’si (%38,7) erkekti. Epiretinal membran veya maküla deliği tanısı ile vitreoretinal cerrahi uygulanan hastalardan vitreus alınan yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı 17 kontrol bireyin ortalama yaşı 71,41±7,78 (60-82) yıl idi. Ortalama DEİGK ve SMK’nda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Ortalama VEGF, PDGF ve PIGF değerleri 1. vitreus örneğinde sırasıyla 49,27±32,28, 27,86±16,29 ve 12,17±6,87 pg/mL iken, 2. vitreus örneğinde sırasıyla 23,61±10,56, 27,31±11,16 ve 11,08±6,07 pg/mL ve 3. vitreus örneğinde sırasıyla 20,66±7,74, 27,25±12,94 ve 13,50±8,98 pg/mL idi. Üç ölçüm arasındaki fark VEGF’te istatistiksel olarak anlamlı bulunurken PDGF ve PIGF’de anlamlı saptanmadı (sırasıyla p<0,001, p=0,82 ve p=0,13). 1. serum örneğinde ölçülen ortalama VEGF, PDGF, PIGF ve FGF değerleri sırasıyla 336,84±172,48, 3583,41±1492,95, 15,72±4,44 ve 2,77±1,74 pg/mL iken 2. serumda bu değerler sırasıyla 326,37±164,75, 3640,96±1458,84, 15,44±3,61 ve 2,80±1,72 pg/mL ve ilk intravitreal enjeksiyondan 3 ay sonra 4. intravitreal enjeksiyondan 24 saat sonra elde edilen 3. serumda bu değerler sırasıyla 320,34±170,99, 3428,80±1477,91, 14,99±4,01 ve 2,45±1,18 pg/mL olarak saptandı. Serum büyüme faktörlerinin ilk, ikinci ve üçüncü ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Vitreus VEGF düzeyi kontrol grubundan daha yüksek izlendi (p=0.037). İntravitreal ranibizumab tedavisi göz içi VEGF düzeylerinde ilk 3 ay boyunca supresyona neden olurken, 1. ve 4. enjeksiyonun ertesi günü sistemik VEGF düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmadı. Diğer faktörlerin vitreus ve serum değerlerinde tedaviye bağlı anlamlı değişiklik gözlenmedi. Kan VEGF ve FGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Anahtar kelimeler: Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu, PDGF, PIGF, VEGF, FGF, Vitreus, Serum

THE IMPORTANCE OF PDGF, VEGF, PIGF AND b-FGF LEVELS IN VITREOUS AND SERUM OF PATIENTS WITH WET TYPE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Umit Ubeyt INAN, MD

Afyonkarahisar University of Health Sciences Institute of Graduate Education
Department of Physiology PhD Thesis
January 2022

Supervisor: Ass. Prof., Tulay KOCA

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), placental growth factor (PIGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF), take a place in physiologic processes displaying their physiologic effects in both intraocular environment and systemic circulation. In our study, we aimed to investigate changes in vitreous and blood VEGF, PDGF, PIGF and bFGF levels in wet-type age-related macular degeneration (w-AMD) after anti-VEGF therapy with intravitreal ranibizumab injections. In our study, we recruited 38 eyes of 38 patients with w-AMD. Measurements of baseline best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were taken and repeated 1 month after treatments. All patients received consecutive monthly intravitreal injection of 0.5 mg/0.05ml ranibizumab. First blood samples were collected at the day of the first injection, second sample at the next day, and third samples at the next day after the fourth injection (at month 3). Vitreous samples were collected at the time of 1, 2 and 4. intravitreal injections. Samples were stored at -80 °C. The levels of VEGF-A, PDGF, PIGF, FGF in the samples were measured by enzyme-linked immunosorbent assay kits. Mean age of 31 patients who completed the study was 70.96 ± 7.69 years. Nineteen patients were female (61.3%) and 12 were male (38.7%). Mean age of age- and sex-matched 17 controls who undergone vitreoretinal surgery for epiretinal membran or macular hole was 71.41 ± 7.78 years. A statistically significant improvement in BCVA and CMT was observed in all patients. Mean levels of VEGF, PDGF and PIGF were 49.27 ± 32.28 , 27.86 ± 16.29 and 12.17 ± 6.87 pg/mL for the first vitreous samples and 23.61 ± 10.56 , 27.31 ± 11.16 and 11.08 ± 6.07 pg/mL, respectively for the second vitreous samples and 20.66 ± 7.74 , 27.25 ± 12.94 and 13.50 ± 8.98 pg/mL, respectively for the third vitreous samples. The difference between the three measurements was statistically significant in VEGF, but not in PDGF and PIGF ($p < 0.001$, $p: 0.82$ and $p: 0.13$, respectively). Blood VEGF and PDGF levels were 336.84 ± 172.48 pg/ml and 3583.41 ± 1492.95 pg/ml at baseline; 326.37 ± 164.75 pg/ml and 3640.96 ± 1458.84 pg/ml at month 1 and 320.34 ± 170.99 pg/ml and 3428.80 ± 1477.90 pg/ml at month 3. Blood PIGF and bFGF levels were 17.72 ± 4.44 pg/ml and 2.77 ± 1.74 pg/ml at baseline; 15.44 ± 3.61 pg/ml and 2.80 ± 1.72 pg/ml at day 1 and 14.98 ± 4.0 pg/ml and 2.45 ± 1.18 pg/ml at month 3. There was no significant difference between the first, second and third measurements of serum growth factors. Baseline vitreous VEGF level was higher than the control group ($p = 0.037$). While intravitreal ranibizumab treatment caused suppression of intraocular VEGF levels for the first 3 months, it did not cause significant changes in systemic VEGF levels the day after the 1st and 4th injections. There was no significant treatment-related change in vitreous and serum values of other factors. A positive correlation was found between blood VEGF and FGF levels.

Keywords: Age-Related Macular Degeneration, PDGF, PIGF, VEGF, FGF, Vitreous, Serum

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. RETİNANIN FİZYOLOJİ VE ANATOMİSİ.....	3
2.2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU.....	5
2.2.1. YBMD’nun Sınıflaması ve Kliniği	6
2.2.2. YBMD’nun Risk Faktörleri.....	8
2.2.3. YBMD’nun Fizyopatoloji	9
2.2.3.1. Fizyolojik ve Patolojik AnjiogeneZ.....	10
2.2.4. YBMD’nun Fizyopatolojisinde Etkili Büyüme Faktörleri.....	13
2.2.4.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF).....	13
2.2.4.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-2/ b-FGF).....	17
2.2.4.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü- B (PDGF)	17
2.2.4.4. Plasental Büyüme Faktörü (PlGF).....	20
2.2.4.5. Angiopoietin-2.....	22
2.2.4.6. Pigment Epitelyum Kaynaklı Faktör (PEDF).....	23
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNUN TEDAVİSİ.....	23
2.3.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen).....	24
2.3.2. Ranibizumab.....	25

2.3.3. Aflibercept.....	28
2.3.4. Bevacizumab.....	28
2.3.5. Brolucizumab.....	29
2.3.6. Faricimab.....	29
2.3.7. GP-102	30
2.3.8. Anti-VEGF Ajanlara Bağlı Sistemik Yan Etkiler.....	30
2.3.9. Tromboembolik Risk	31
2.3.10. Hipertansiyon.....	31
2.3.11. Proteinüri.....	31
2.3.12. Göz Dışı Kanamalar	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

BDNF	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BRVO	Retinal Ven Dal Oklüzyonu
CBA	Cytometric Bead Immunoassay
CFH	Kompleman Faktör H
CNTF	Siliyer Nörotrofik Faktör
DEİGK	Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği
DMÖ	Diyabetik Maküla Ödemi
DRP	Diyabetik Retinopati
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EPO	Eritropoetin
ERM	Epiretinal Membran
Fab	Antikor Fragmanı
FFA	Fundus Flöresein Anjiyografi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF-1	Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1
IGF-1	İnsülin Büyüme Faktörü-1
ICGA	İndosiyanin Yeşili Anjiyografi
IL-1	İnterlökin-1
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IVT	İntravitreal
IV	İntravenöz
KNV	Koroid Neovaskülarizasyonu
N-YBMD	Neovasküler-Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
ONL	Dış Nükleer Tabaka
PDGF	Platelet (Trombosit) Derived (Kaynaklı) Büyüme Faktörü
PDGFR	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
PDT	Fotodinamik Tedavi
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
PEDF	Pigment Epitel Kaynaklı Faktör

PIGF	Plasental Büyüme Faktörü
PPV	Pars Plana Vitrektomi
RAP	Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
RPE	Retina Pigment Epiteli
RVO	Retinal Ven Oklüzyonu
SRVO	Santral Retinal Ven Oklüzyonu
TGF	Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör-A
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1.1 AREDS çalışmasındaki YBMD sınıflaması.....	7
Tablo 1.2 Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavi yöntemleri.....	24
Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	39
Tablo 4.2 Hastalardan tedavi süresince ölçülen ortalama DEİGK'leri ondalık değerleri ve SMK ölçümleri	41
Tablo 4.3 Vitreus sıvısında tedavi süresince ölçülen büyüme faktörleri ortalama düzeyleri.....	43
Tablo 4.4 Hasta ve kontrol grubunda vitreus sıvısında ölçülen büyüme faktörlerinin düzeyleri.....	47
Tablo 4.5 Tedavi süresince ölçülen serum büyüme faktörlerinin düzeyleri.....	48
Tablo 4.6 Büyüme faktörlerinin ortalama vitreus ve serum değerleri.....	49

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1 Retinal Pigment Epiteli ve Fizyolojik Fonksiyonları.....	3
Şekil 1.2 Normal Maküla Anatomisi.....	4
Şekil 1.3 Makula tabakaları ve druzen gelişiminin şematik gösterimi.....	5
Şekil 1.4 Koroid Neovaskülarizasyonu Fizyopatolojisi.....	9
Şekil 1.5 VEGF'in Başlattığı Angiogenik Yolağın Şematik Görünümü....	14
Şekil 1.6 PDGF ve VEGF Moleküllerinin Etkisi ile Anjiogenez Adımlarının Gelişimi.....	19
Şekil 1.7 Plasental Büyüme Faktörünün (PlGF) Yapısının Modeli ve PlGF homodimerleri.....	21
Şekil 1.8 İntravitreal Anti-VEGF Tedavi Uygulamasının Şematik Görünümü.....	24
Şekil 1.9 Bevacizumab ve Ranibizumabın Soyağacı.....	25
Şekil 3.1 Vitreus ve Serum Örneklerinin Toplanma Zamanlarını Gösteren Çalışmanın Akış Şeması.....	37
Şekil 4.1 Çalışma Süresince Ölçülen Subfoveal Koroid Kalınlıkları.....	42
Şekil 4.2 Vitreus Sıvısında Tedavi Süresince Ölçülen VEGF Ortalama düzeyleri.....	44
Şekil 4.3 Vitreus Sıvısında Tedavi Süresince Ölçülen PDGF ortalama düzeyleri	44
Şekil 4.4 Vitreus Sıvısında Tedavi Süresince Ölçülen PlGF ortalama düzeyleri.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) veya diğer tanımı ile eksudatif veya neovasküler YBMD (n-YBMD), 60 yaş üstü görme kaybının en önde gelen nedenidir (Bressler ve ark., 1988). Yaş tip YBMD patogenezinde anjiyogenezis yer alır. Anjiyogenezis oluşurken birçok olay basamaklar şeklinde birbirini izleyerek ortaya çıkmaktadır. İlk olarak anjiyogenezise neden olan bir uyarının oluşması (hipoksi, iskemi), daha sonra bu etkenden dolayı anjiogenik faktörlerin salınması ve ilgili faktör ya da faktörlerin de bazal membranı parçalaması söz konusudur. Bunu sırasıyla endotel hücrelerinin aktivasyonu, adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve tüp oluşumu takip eder, sonuçta yeni kan damarlarının var olandan çoğalması gerçekleşir (Conway ve ark., 2001). Patogenezinde yer alan anjiogenezisin bu aşamalarında büyüme faktörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (Aiello ve ark., 1994; Ferrara ve ark., 2003). Büyüme faktörlerinin bir kısmının artması, bir kısmının azalması ve/veya aralarındaki dengenin bozulması, YBMD'nin oluşmasına ve görme seviyesinin azalmasına, kalıcı hasarların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Aiello 1996; Funatsu ve ark., 2005). YBMD'nin oluşumunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) yanında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), plasental büyüme faktörü (PIGF) ve temel-fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) adlı büyüme faktörlerindeki değişimlerin yer aldığı ileri sürülmüştür (de Oliveira Dias ve ark., 2011; Funk ve ark., 2009). Yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanlar uygulanmaktadır. Bu ajanlar göz içinde VEGF molekülünü baskılayarak aktif neovasküler membranın sızdırmasını ve retinada ödem oluşturmasını durdurmaktadır. Neovasküler membran sızıntısı fundus flöresein anjiyografisi ile saptanırken maküladaki kalınlık optik koherens tomografi ile ölçülmektedir. Tedavi sonrası düzelen makula ödemi ilacın etkisi kaybolmaya başlayınca nüks etmektedir. Böylece görme keskinliği arttıkça ve makula ödemi kuruyuncaya kadar aylık tekrarlanan tedavi yapılmakta ve daha sonra takiplerde nüks izlenirse tedavi tekrar başlamaktadır. Göz içine yapılan anti-VEGF ajan sistemik dolaşıma geçerek sistemik VEGF'i de etkileyebilir. Fizyolojik olarak dolaşım sistemimiz için gerekli olan VEGF düzeylerinin etkilenmesinin sistemik kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarla ilişkili olup olmadığı araştırılmaktadır.

Tedavinin sistemik VEGF düzeyini baskılama miktarı sistemik etki olasılığını artırmaktadır. Tedavi ile hem göz hem de sistemik olarak VEGF dışında PlGF, PDGF ve bFGF düzeylerinin ne oranda etkilendiği araştırma konusudur.

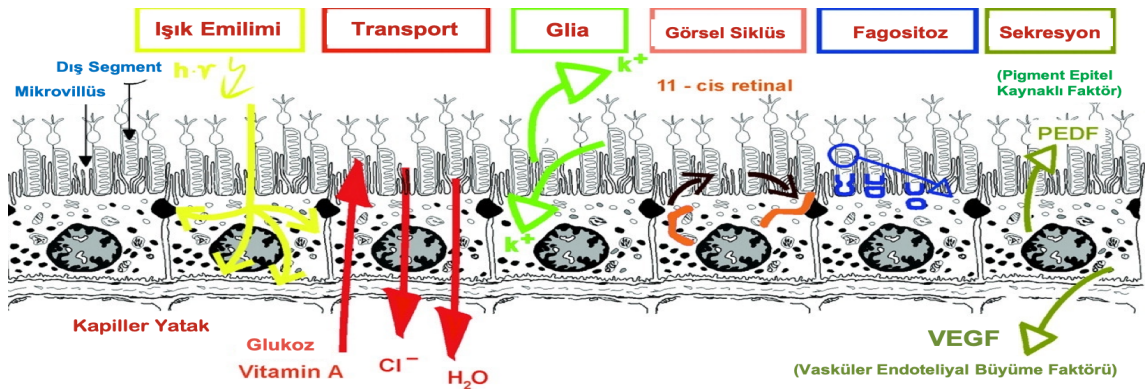
Yaş tip YBMD gelişen hastalarda acaba bu büyüme faktörlerinin hangilerinin seviyeleri, serumda ve vitreusta artmakta veya azalmaktadır? Aralarında acaba bağlantı var mıdır? Birisinin artması ve/veya azalması diğeri veya diğerlerinin artmasına ve/veya azalmasına neden olmakta mıdır? Serum ve/veya vitreustaki seviyelerinin artması ve/veya azalması arasında korelasyon var mıdır? Rutin anti-VEGF tedavisi sonrası bu faktörler vitreusta ve serumda nasıl değişmektedir? Bu değişim ilk tedavi ve 3 dozluk yükleme sonrası nasıl olmaktadır? Bu tez çalışması ile ilgili faktörlerin serum ve vitreustaki seviyeleri ölçülerek, ilgili sorulara cevap aranmaya çalışıldı.

Tez çalışması öncesi yaptığımız literatür çalışmasında aynı metodoloji ile yapılmış aynı faktörlerin hem serum hem de vitreusta araştırılmış olduğu bir çalışmaya rastlamadık. Aköz sıvı yerine vitreus örneği olarak direkt olarak vitreusta ve serumda bu faktörlerin düzeyini ölçerek anti-VEGF tedavinin hem vitreus hem de serumdaki bu faktörlere etkilerini çalışmamız nedeniyle literatürdeki ilk çalışmadır. Tez çalışmamızda bu soruları araştırmak amacı ile ilk kez tanı konmuş 31 yaş tip YBMD hastasında ilk tedavi, birinci ayda ikinci tedavi ve üçüncü ayda dördüncü tedavi sırasında gözden vitreus örneği temin edilerek saklandı. Bu örneklerde VEGF, PlGF ve PDGF-BB çalışıldı. İlk tedavi öncesi, ilk tedaviden bir gün sonra ve 3. ayda dördüncü tedaviden bir gün sonra hastalardan kan alınarak serum VEGF, PlGF, PDGF-BB ve bFGF düzeylerine bakıldı. Serumda veya vitreusta bu faktörlerin tedavi ile nasıl değiştiği, birbirleri arasında ve anatomik ve görsel sonuçlarla korelasyonu olup olmadığı analiz edildi. Biyokimyasal tespit analizinin izin vermemesi nedeniyle vitreusta bFGF düzeyine bakamadık. Neovasküler bir retina hastalığı olmayıp primer epiretinal membran veya makula deliği tanısı ile vitrektomi ameliyatı yapılacak 17 hastada bir kez olarak ameliyat sırasında vitreus örnekleri alınıp aynı faktörlerin düzeyine bakılarak vitreus çalışması için kontrol grubu oluşturuldu.

2. GENEL BİLGİLER

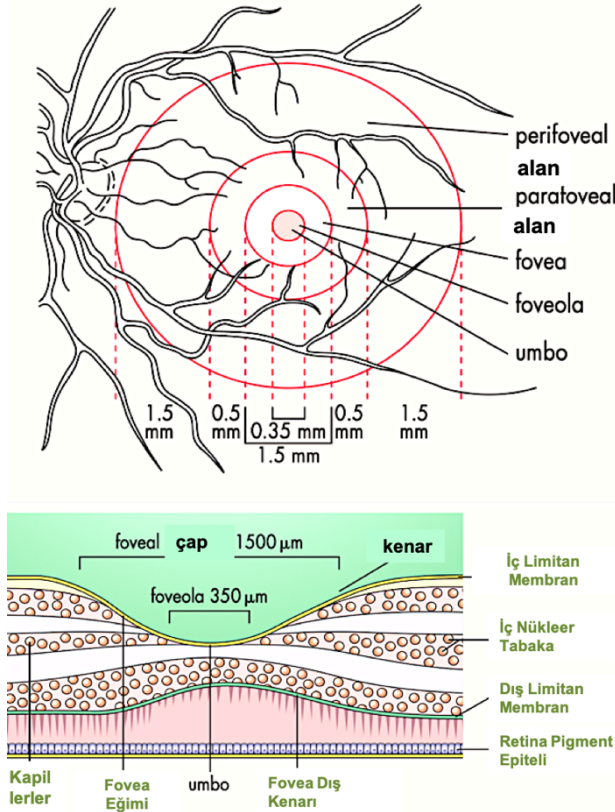
2.1. Retinanın Fizyolojisi ve Anatomisi

Retina duyuşal reseptörleri ile ışık duyarlı bir dokudur. Maküla retinanın tam arkasında merkezde yer alan ve en yüksek konsantrasyonda fotoreseptörlere sahip bölge olup, yüksek rezolüsyonlu görme keskinliğinden sorumludur. Kişinin detayları iyi görebilmesi için gerekli merkezi görme keskinliğini sağlar. Fovea makülanın en merkezde yer alan daha küçük kısmı olup santral ve en keskin görmenin oluşumundan sorumludur. Makülada çoğunlukla kon fotoreseptörleri yer alırken maküla merkezinden perifer doğru basil fotoreseptör yoğunluğu artar. Koniler merkezi ve yüksek rezolüsyonlu keskin görme keskinliği dışında renkli görmeden sorumlu iken basil fotoreseptörler perifer görme alanı ve karanlığa adaptasyondan sorumludur. Fotoreseptörlerin altında retina pigment epiteli (RPE) yer almaktadır. RPE kan retina bariyerinin parçası olup birçok fonksiyonu vardır (İnan ve Öztaşan, 2011). Fotoreseptör fagositozu, besin transport ve birçok büyüme faktörü sekresyonu görevlerinden bazılarıdır. Bruch's membranı RPE ve koroidi ayıran besin değiş tokuşuna izin verebilen bir membrandır. Bruch membranının altında ise retinanın dış tabakalarının kan desteğinden sorumlu olan koryokapillaris ve koroid tabakası yer alır (İnan ve Öztaşan, 2011, Strauss, 2005; Shubert 2009, ; Krebs ve Krebs, 1989) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Retinal pigment epiteli (RPE) ve fizyolojik fonksiyonları. RPE fotoreseptör dış segment ve koryokapillaris (kapiller yatak) arasındadır. Tezimizde çalıştığımız anjiojenik büyüme faktörleri RPE ve diğer retinal hücreler tarafından üretilmektedir (Strauss, 2005'den revize edildi).

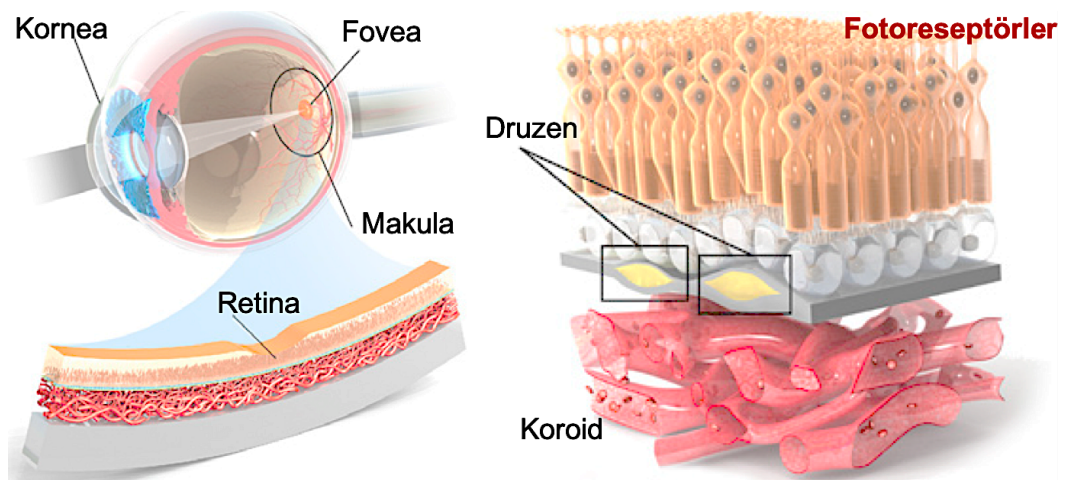
Retinanın merkezi görmeden sorumlu anatomik bölgesine maküla denir. Sarı nokta olarak da isimlendirilir. Makülanın merkezi, optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm altında yer alır (Shubert, 2009). Üst ve alt temporal damar arkaları ile sınırlanan maküla yaklaşık 5 mm çapındadır. Maküla terimi (macula lutea, sarı nokta), sarı ksantofilik pigmentin arka kutupta birikmesi nedeniyle verilmiştir. Makülanın merkezine fovea, foveanın merkezine foveola ve bunun tam ortasına ise umbo adı verilir. Koniler en yoğun olarak 150-200 mikrometre (μm)'lik bir alanda yer alırlar ve bu alan santral koni buketi olarak isimlendirilir. Foveola ve umboda esas olarak bulunan foto reseptörler konilerdir. Santral koni buketi, çapı 350 μm ve kalınlığı 150 μm olan fovea ve foveola tarafından sarılmıştır. Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölge parafoveal alan olarak isimlendirilir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır. Parafoveyayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde alan perifoveal alan adını alır. Bu alan çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (Krebs ve Krebs, 1989). Bu yapıların anatomik ilişkisi Şekil 1.2'de görülmektedir



Şekil 1.2. Normal maküla anatomisi. Fundus fotoğrafı üzerinde makülaki bölgelerin daireler ile şematik maküla histolojisi üzerine izdüşümü ile anatomik sınırların birbirleri ile ilişkisi gösterilmektedir. En merkezdeki 350 mikron çapındaki foveola en değerli bölgedir. En merkezdeki 1500 mikron çapındaki alan fovea bölgesidir. Vasküler yapısı anlamda en merkezdeki 500 mikronluk bölge foveal avasküler zon olarak adlandırılmaktadır. En dıştaki yaklaşık 5500 mikron çapı olan daire makülayı temsil etmektedir. YBMD lezyonları sıklıkla bu bölge içinde yer almaktadır. Şekilden de görüldüğü gibi tam fovea merkezinde iç retinal katlar kaybolmakta, fotoreseptör bölgesinde konların şekline bağlı bir elevasyon dikkati çekmektedir. YBMD lezyonları fovea merkezine ne kadar yakın ise veya sekonder eksudasyon fovea merkezini ne kadar etkiliyor ise görme kaybı o kadar fazla olmaktadır (Shubert, 2009'dan revize edildi).

2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü bireylerde geri dönüşü olmayan santral görme kaybının en sık nedenidir (Bressler ve ark., 1988). Prevalansı yaşla birlikte artmakla birlikte 55-64 yaş arası %14,4, 65-74 yaş arası %19,4, 74 yaş üzerinde %28 olarak saptanmıştır (Klein ve ark., 1997). Klinik olarak neovasküler olmayan (kuru veya atrofik) ve neovasküler (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Erken YBMD druzen ve RPE anomalilerini, geç YBMD ise coğrafik atrofi, RPE dekolmanı, koroid neovaskülarizasyonu ve diskiform skarları içermektedir. Lezyonların %90'ını neovasküler olmayan form, %10'luk kısmını ise neovasküler form oluşturmaktadır. Fakat geri dönüşü olmayan görme kayıplarının %90 sebebini neovasküler form oluşturmaktadır (Bird ve ark. 1995). Neovasküler YBMD gelişimi öncesi druzen ve RPE değişiklikleri (fokal hiperpigmentasyon ve RPE atrofileri) izlenir. Druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarıklık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur (Şekil 1.3). Bunlar her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir (Bressler ve ark., 1988).



Şekil 1.3. Makula tabakaları ve druzen gelişiminin şematik gösterimi. Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasında hücre dışı materyalden druzen gelişmektedir (The Angiogenesis Foundation kaynağından revize edildi).

Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Sert druzen, çapı 63µm'den küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaş üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir (Green ve ark., 1985). Yumuşak druzen 63µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğiliminde olup 1000µm üzerine çıktıklarında druzenoid pigment epitel dekolmanı (PED) olarak tanımlanır. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arası verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, koroid neovasküler membran (KNV) gelişmesi açısından büyük risk taşır. İkinci gözde de KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (Bressler ve ark., 1988). YBMD'de maküler neovaskülarizasyon genellikle retina altındaki koroidal dolaşımdan ortaya çıkmaktadır (Holz ve ark., 2004). YBMD'de koroid kalınlığının oldukça ince olduğu ve anti-VEGF tedavisi ile daha da incelendiği bildirilmiştir (İnan S ve ark., 2019a).

Klinikte KNV, seröz maküla dekolmanı, retina ödemi, sert eksuda, PED, retina veya RPE altı hemorajiler ve fibrozis şeklinde kendini gösterebilir (Guyer ve ark., 1996). Sosyal ve ekonomik bir sorun olan YBMD'de yaşam kalitesi oldukça düşmektedir. Bu hastalarda majör depresyon belirtileri geliştiği belirlenmiştir. Görme kaybı yaşlılarda yürüme sıkıntısı ve düşme riskini de artırır (İnan S ve ark., 2019b; Klein ve ark., 2008).

2.2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Sınıflaması ve Kliniği

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu için birçok sınıflama sistemi mevcut olup genel olarak druzen büyüklüğü, druzen alanı, pigment değişiklikleri ve diğer gözdeki tutulumuna dayanır. National Institutes of Health (NIH)-tarafından desteklenerek gerçekleştirilen Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasındaki sınıflamada hastalık 5 kategoriye ayrılır (Tablo 1.1) (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000).

Tablo 1.1. YBMD sınıflaması (Age-Related Eye Disease Study, 2000).

Kategori 1	Her iki gözde hiç druzen görülmemesi veya yaygın olmayan küçük druzen tablosu ile YBMD klinik bulgusu olmaması
Kategori 2	En az bir gözde yaygın küçük druzen, yaygın olmayan intermedier druzen veya pigment değişiklikleri
Kategori 3	En az bir gözde büyük druzen, yaygın intermedier druzen ve santral olmayan geografik atrofi
Kategori 4	En az bir gözde geografik atrofi veya foveada büyük druzen gibi eksudatif olmayan lezyonlara bağlı olduğu düşünülen 20/32'den daha az görme keskinliği
Kategori 5	Neovasküler YBMD

Hastalığın ilerlemesi anlamında kategori 2, YBMD'nin erken formu kabul edilir. Kategori 3 intermedier formdur. Kategori 4 ve 5 ileri evre YBMD formudur. Erken YBMD'de görme kaybı genellikle hafif ve asemptomatik olmakla beraber puslu ve bulanık görme, azalmış kontrast sensitivitesi, bozulmuş karanlık adaptasyonu ve küçük yazıları görmek için daha parlak ışık ihtiyacı veya ilave büyütme ihtiyacı gibi semptomlar bulunabilir. Bu semptomlar RPE atrofisi veya üstündeki fotoreseptörlerin hasarı veya atrofisine bağlı olarak gelişebilir. Hastalık erken formdan intermedier veya ileri evre YBMD'ye ilerleyebilir (AREDS Research Group, 2000). Yaş tip YBMD olarak ifade edilen neovasküler form koroid içinden kaynaklanan neovaskülerizasyonun Bruch's membranını geçerek RPE altına veya RPE'yi de geçerek retina altına ilerlemesi ile karakterizedir (Bird ve ark., 1995). Makülada sızıntı, kan ve serum toplanması ile retinada hasar gelişir ve görme keskinliği giderek azalır. Tedavisiz seyrinde koroid neovaskülerizasyonu subretinal bir fibrozis ile sonuçlanır. Haftalar, aylar ve bazen yıllar içinde gelişen subretinal fibrozis hemen daima kalıcı merkezi görme kaybına neden olur (Bird ve ark., 1995; Green ve Enger, 1993).

İleri evre YBMD'nin diğer tipi ileri evre kuru veya noneksudatif tip (AREDS kategori 4) olup fovea merkezinde geniş bir alanda progresif atrofiye bağlıdır. Geografik atrofi genellikle aylar veya yıllar içinde sinsi şekilde görsel kayba doğru ilerler. İleri YBMD'nin her iki şekline bağlı santral görme kaybı, okuma, yazma, yüzleri tanıma gibi günlük aktiviteleri yerine getirme kabiliyetini etkileyerek yaşam kalitesinde ciddi azalmaya yol açar (İnan S ve ark., 2019b; Klein ve ark., 2008).

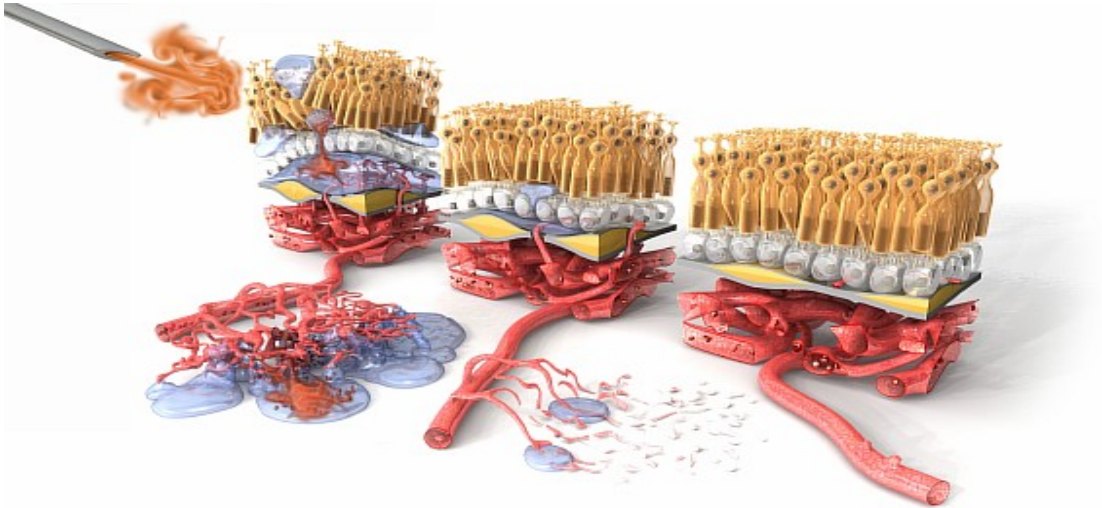
2.2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Risk Faktörleri

YBMD için genel olarak kabul edilmiş olan risk faktörleri arasında ileri yaş, beyaz ırk, sigara ve ailede YBMD öyküsü yer alır. YBMD prevalansı 50 yaş üstünde her dekatta 4,2 kat olacak şekilde hızlıca artış gösterir. Ortalama tahmin edilen ileri evre YBMD prevalansı 50 yaşında %0,08 iken, 60 yaşında %0,33, 70 yaşında %1,38, 80 yaşında %5,6 ve 90 yaşında %20,1 bulunmuştur. Sigara içilmesi YBMD gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuş olup sigara içim miktarı arttıkça YBMD gelişme riski de artmaktadır (Klein ve ark., 2004). Genetik çalışmalar bazı genlerde polimorfizmlerin YBMD vakalarının yaklaşık %74'ünü açıklayabileceğini düşündürmekte olup özellikle kompleman sistemindeki faktör H, faktör B ve C2 genlerindeki polimorfizmler YBMD gelişimindeki majör genetik faktörlerdir (İnan, 2010, 2015; Soysal ve ark., 2012). Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında ise hipertansiyon, obesite, diyet ile yüksek yağ alınması ve diyetle düşük düzeyde antioksidan ve çinko alınması sayılabilir (İnan, 2010, 2012, 2015; Kayatz ve ark., 2001).

Güneşe maruziyet ve elastik doku dejenerasyonu da YBMD ile ilişkili bulunmuştur ve KNV gelişimi için risk faktörüdür (Blumenkranz ve ark., 1986). Antioksidanların ve çinko takviyesinin hastalığın ileri evrelere ilerlemesini önlediği, balık tüketilmesinin ise hem hastalığın ortaya çıkışını hem de ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (Chua ve ark., 2006). Ek olarak kompleman aktivasyonu, enflamasyon, Sitomegalovirus ve Chlamydia Pneumonia kronik enfeksiyonları YBMD gelişiminde suçlanan faktörler arasındadır (Miller ve ark., 2004).

2.2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Fizyopatolojisi

Multifaktöryel bir hastalık olan YBMD'nin patofizyolojisi son yıllardaki klinik araştırmalardaki ilerlemeler ile büyük oranda aydınlatılmış olmasına rağmen tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Hastalığın patofizyolojisi kompleks bir şekilde genetik, çevresel, metabolik ve fonksiyonel faktörlerin etkileşimini içerir. İleri yaş, sigara, diyet ve obezite gibi risk faktörleri oksidatif stres ile ilişkili olarak etkili oluyor olabilir (İnan ve ark. 2015). Son yıllardaki araştırmalar ileri evre YBMD'nin her iki tipinde de hastalığın tetiklenmesinde enflamasyon ve immün sistemin rol oynadığını göstermektedir (Ambati ve ark., 2003). Druzen depozitlerinin sadece uzaklaştırılamayan atık birikintileri olmayıp aynı zamanda enflamasyon, kompleman sistemi lokal ve sistemik immün-ilişkili mekanizmaları içeren lokal aktif süreçlerin yan ürünü olduğu anlaşılmaktadır (Anderson ve ark., 2002; Johnson ve ark., 2000). Normal yaşlanmada bu süreçler druzenin patolojik dönüşümünü tetikler gözükmemektedir (Şekil 1.3 ve 1.4).



Şekil 1.4. Koroid neovaskülarizasyonun fizyopatolojisinde druzen gelişimi sonrası anjiyenez mekanizmalarının çalışmaya başlaması ve yeni damarlanmaların tomurcuklanma ile ortaya çıkıp RPE altına ve sonra retina altına doğru ilerleyişinin illüstre edilmesi (The Angiogenesis Foundation).

YBMD’de RPE hücreleri genellikle dejenere olur ve nihayetinde atrofi ile ölürler. RPE hücreleri fotoreseptörlerin dış segment disklerini günlük olarak fagosite edip sindiren retinanın fagositik hücreleri olarak işlev görür. RPE hücreleri yüksek oksijen kullanmaları, sürekli ışık uyarısına maruz kalmaları ve fotoreseptörlerce üretilen ve açığa çıkarılan yüksek düzeydeki lipid peroksidasyonuna maruz kalması gibi nedenlere bağlı olarak kronik oksidatif stres altında fonksiyon görür. RPE hücrelerinin proteolizisinde oksidatif stres ile lizozomal fonksiyon bozukluğu arasındaki bağlantı bilinmektedir. RPE hücre kaybının, hastalık patogenezi, progresyonu ve komplikasyonların gelişmesi ile sonuçlanan immünolojik enflamatuvar kaskatın aşırı aktivasyonunda can alıcı rolü oynadığı düşünülmektedir (Zhou ve ark., 2006). Yeni damarların gelişmesi, RPE’nin bu değişiklikleri ile Bruch membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, rölatif hipoksi, Bruch membranındaki çatlaklar ve enflamatuvar olaylara bağlanmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve birçok molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir (İnan, 2012).

Neovasküler YBMD kendi haline bırakıldığında doğal seyri sırasında görme keskinliği dramatik şekilde azalmaktadır. Ortalama bazal görme keskinliği 20/87 iken 3 ayda 1 sıra kayıp ve 12 ayda 2,7 sıra kayıp, 24 ayda 4 sıra kayıp izlenmiştir. Hastalarda 6 sıra kayıp ile ciddi görme kaybı olanların oranı 6 ayda %21,3 iken 3 yılda %41,9 düzeyine çıkmıştır. 20/200 ve daha az gören hasta oranı bazal %19,7 oranından 3 yılda %75,7 düzeyine çıkmıştır. Hastaların %12,2 ‘sinde 12 ayda diğer gözde de n-YBMD gelişmiş, bu oran 4 yılda % 26,8 olmuştur (Wong ve ark., 2008).

2.2.3.1. Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenez

Embriyonik gelişim ve postnatal vasküler yeniden şekillenme süreçleri sırasında iki tip yeni damar oluşum şekli bulunmaktadır. Bunlardan birisi olan vaskülogenezis embriyogenezisin çok erken evrelerinde oluşan ve anjioblast olarak bilinen vasküler endotelial prekürsör hücrelerin diferansiyasyon ve agregasyonu ile de novo yeni damar oluşumu prosesi olarak tanımlanabilir. Diğer tip ise anjiogenezis olarak adlandırılır. (Asahara ve ark., 1997; Djonov ve ark., 2000; Djonov ve ark., 2003). Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların

revaskularizasyonunda rol oynar. Patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalık ve oküler neovaskularizasyonla birlikte olabilir (Diaz-Flores ve ark., 1994; Conway ve ark., 2001). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve YBMD anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (Jampol ve ark., 1994).

Birçok patofizyolojik olayda karşımıza çıkan anjiogenezis endotelial hücre migrasyonu ve proliferasyonunu, ekstraselüler proteolizisi ve damar yeniden şekillenmesini içeren birkaç bağımsız süreçten ibarettir (Şekil 1.5) (Diaz-Flores ve ark., 1994). Birden fazla büyüme faktörünün kan damarı gelişiminin regülasyonunu içeren moleküler olaylarda yer aldığı gösterilmiştir. Anjiogenik faktörlerden VEGF, transforming growth faktör (TGF), fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), n-YBMD patogenezinde rol oynamaktadır (de Oliveira Dias ve ark., 2011). Önceleri VPF veya vaskülotrofin olarak da adlandırılmış olan VEGF, heparin bağlayıcı mitojen bir peptit olup küçük ve büyük kan damarlarının endotel hücrelerine spesifiteye sahiptir. Vasküler permeabilite ve anjiogenezisi iletir. TGF ise hücre proliferasyonu, anjiogenezis ve ekstraselüler matriks depozisyonunda yer alan bir faktördür. Diğer bir anjiogenik heparin bağlayıcı büyüme faktörü olan b-FGF'ün oküler neovaskularizasyon sürecine katıldığı düşünülmüştür. PDGF, RPE hücreleri için kemotaktik olup göz içi vasküler proliferasyonu uyardığı bilinmektedir. RPE hücrelerinin, tüm bu faktörleri ürettiği gösterilmiştir (İnan ve Öztaşan, 2011; de Oliveira Dias ve ark., 2011). Koroid neovasküler membranlarda artmış düzeyde VEGF, bFGF ve TGF gösterilmiştir (Funk ve ark., 2009).

Retina pigment epitel hücreleri fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozunu sağlar ve retinaya odaklanmış ışığın enerjisini absorbe eder. Fizyolojik olarak RPE iyon, su ve metabolik son ürünleri subretinal aralıktan koroidal sirkülasyona transfer eder. Aynı zamanda RPE glikoz, retinol, yağ asitleri gibi besinleri koroidal sirkülasyondan alarak fotoreseptörlere iletir. RPE hücreleri siliyer nörotrofik faktör (CNTF), PDGF, VEGF ve pigment epithelium-derived factor (PEDF) gibi retina ve koryokapillarisin bütünlüğünün devamı için gerekli olan birçok büyüme faktörü sekrete eder (İnan ve Öztaşan, 2011; Zhang ve Ma 2007). Koroid neovaskularizasyonunun gelişimi için en

önemli mediatörün VEGF olduğu bilinmektedir. Bruch's membranındaki yaşlanma ile ilgili değişiklikler, koryokapillaris atrofisine ve bölgesel hipoksiye yol açmaktadır. Sonuçta ortaya çıkan dış retina hipoksisi RPE hücrelerinden VEGF aşırı salınımını uyarak koroid neovaskülarizasyonu oluşumu için önemli bir neden olabilir. Eksperimental gözlemler, hipoksinin neden olduğu VEGF upregülasyonunun koroid endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve damar lümen oluşumuna neden olduğunu desteklemiştir (İnan, 2012).

Anjiogenezi başlatan en erken adım mevcut damarların vazodilatasyonu ve artmış permeabilitesidir. Vasküler permeabilitenin artması fibrin, büyüme faktörleri ve enflamatuar faktörler gibi plazma proteinlerinin çevre alana ekstravazasyonuna yol açar. Birikmiş olan plazma proteinleri endotel hücre migrasyonu için destekleyici bir yapı oluşturur. Büyüme faktörleri ve enflamatuar faktörler ayrıca ekstraselüler matriksin (ECM) degradasyonu için bazı enzimleri aktif hale getirirler. Ekstraselüler matriksin degradasyonu sadece endotel hücrelerinin migrasyonu için boşluk oluşturmakla kalmaz aynı zamanda VEGF, b-FGF ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi anjiogenik faktörlerin salınmasını sağlar. Bu büyüme faktörleri endotel hücrelerinin daha aktif hale gelmelerini ve mevcut damardan göç ederek tomurcuklanan yeni damar lümeni oluşturmalarını uyarır (Mousa ve ark., 1999).

İleri çalışmalar, proteazlar, büyüme faktörleri (bFGF, GM-CSF, TGF-alpha, IGF-I, PDGF, VEGF/VPF, TGF-beta, IGF, Ang-2) ve diğer sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a, substance P, prostaglandinler, interferonlar, thrombospondin 1) salınması ile aktive olmuş makrofajların anjiogenik sürecin her bir fazını etkileyebilme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında lokal ekstraselüler matriks değişikliği, endotel hücre proliferasyonunun uyarılması ve diferansiye kapillerlerin oluşumu ile vasküler büyümenin inhibisyonu yer alır. Proanjiogenik büyüme faktörlerinin neovasküler göz hastalıklarının fizyopatolojisinde yer aldığı bildirilmiştir (Grossniklaus ve ark., 2002, Zhang ve Ma, 2007).

Retinal neovaskularizasyonu olan hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF, IGF-1, interleukin-8, PlGF, hepatosit growth factor (HGF), PDGF, FGF ve anjiopoetinler gibi faktörlerin düzeyleri incelenmiştir. Bu faktörlerin içinden VEGF merkezi rol oynamaktadır (Khaliq ve ark., 1998; Freyberger ve ark., 2000; Aiello ve ark., 1994). İskemik retinopatili hayvan modellerinde VEGF ekspresyonu ile oküler neovaskularizasyon arasında ilişki bulunmuştur. Artmış VEGF ekspresyonunun retinal ve subretinal neovaskularizasyona neden olmak için yeterli olduğu ve VEGF reseptörleri aracılığı ile sinyal uyarısının gerekli olduğu gösterilmiştir (Ozaki ve ark., 2000). Göz içi neovaskularizasyonu endojen olarak inhibe eden anjiostatik büyüme faktörleri de tanımlanmıştır. Bunlar arasında önemlileri angiostatin, endostatin, antithrombin III, thrombospondin, platelet factor-4, soluble VEGF receptor-1, ve PEDF sayılabilir. Bu ajanların bir kısmı rekombinant protein veya gen transferi ile göz içine verildiğinde oküler neovaskularizasyonu inhibe etmiştir (Stellmach ve ark., 2001; Lai ve ark., 2002). Bu faktörlerin oküler neovaskularizasyonun fizyolojik regülasyonunda ne derecede rol oynadıkları tam saptanmış değildir. Antianjiogenik rolü iyi belirlenmiş faktörlerin başında PEDF gelmektedir (Dawson ve ark., 1999).

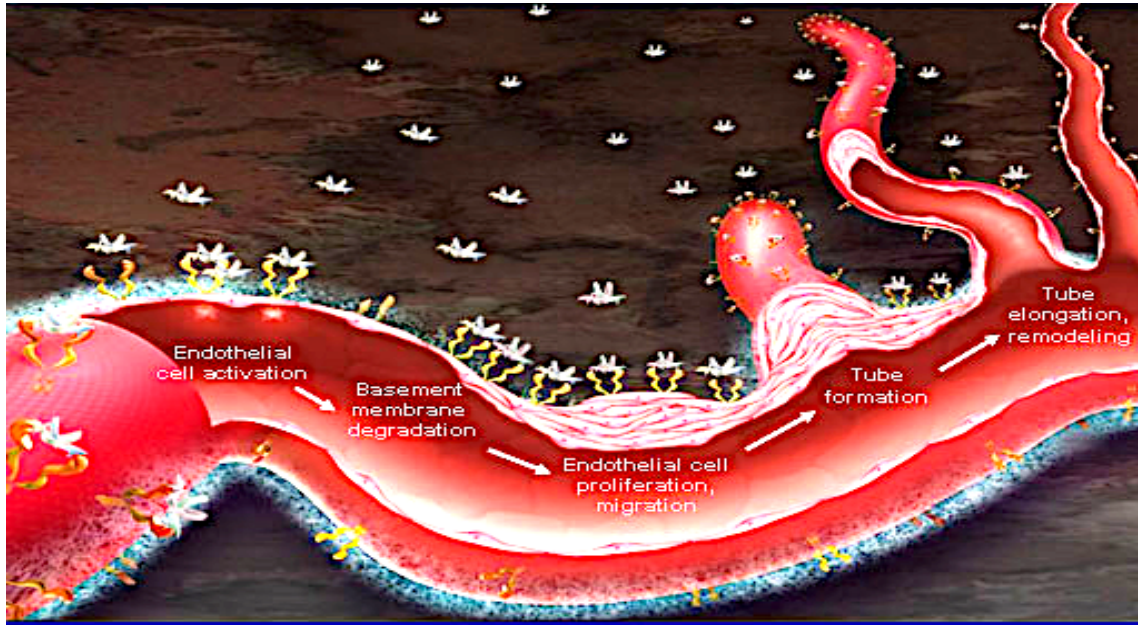
2.2.4. Yaşa-Bağlı Makula Dejenerasyonu Fizyopatolojisinde Büyüme Faktörleri

2.2.4.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Michaelson 1948’te göz içi neovaskularizasyonda patogeneizde bir takım büyüme faktörlerinin yer aldığını öne sürmüştür. 1971’de Folkman’ın kanser tedavisi olarak bu anjiogenik faktörlerin hedeflenmesi gerektiğini önermesinden sonra n-YBMD, diyabetik makula ödemi, proliferatif diyabetik retinopati gibi göz içi proliferatif ve ödematöz hastalıkların tedavisinde yeni bir farmakoterapi sınıfı doğmuştur (Michaelson, 1948; Folkman ve Klagsbrun, 1987; Ferrara, 2016). Epiretinal ve subretinal neovaskularizasyon ve intraretinal ödeme yol açan göz içi anjiogenik sürecin gelişiminde en önemli faktörlerden birisinin VEGF olduğu gösterilmiştir.

VEGF, ilk kez vaskularize tümörlerde tanımlanmış 46-kDa homodimerik glikoproteindir. VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF E ile PDGF ve PlGF içeren bir

ailenin üyesidir. Bu düzenleyiciler bir akış şeması gösteren bir dizi protein kaskatını aktive eden transmembran trozin kinaz reseptörleri ile etkileşerek biyolojik etkilerini gösterirler. VEGF-A günümüze değin tanımlanmış en potent proanjiogenik proteindir. Anjiogenezin en spesifik ve kritik düzenleyicisidir. Altı adet VEGF izoformu (110, 121, 145, 165, 189, 206) identifiye edilmiştir (Ferrara ve ark., 2003; Ferrara ve ark., 2006). VEGF damar geçirgenliğinin artmasında potent bir aktiviteye sahip olup histaminin etkisinden 5000 kat daha fazla bir etkiye sahiptir (Dvorak ve ark., 1995; Aiello, 1996). VEGF biyolojik etkilerini VEGFR1 reseptörü (fms-like tyrosine kinase-1 / Flt-1) ve VEGFR2 reseptörü (kinase insert domain-containing receptor Flk-1/KDR) aracılığı ile gösterir. Diğer reseptörleri VEGFR3 ve nörofilinlerdir. VEGF potent bir anjiogenik stimülatör olup, endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu, proteolitik aktivitesi ve kapiller lümen oluşumu dahil anjiogenezin birçok adımını uyarır (Şekil 1.5). Koroid neovaskülarizasyonu oluşumunda majör rol oynar (Dvorak ve ark., 1995; Aiello ve ark., 1994; de Oliveira Dias ve ark., 2011). VEGF gözün fizyolojik yaşamında retinal vasküler ve nöronal hücreler için sağkalım veya koruyucu faktör olarak görev yapar. Uzun dönem anti-VEGF tedavi ile toksisite bildirilmemiş olmakla beraber retinal iç katmanlarda değişiklik geliştiği saptanmıştır (İnan, 2007; Inan U ve ark., 2019).



Şekil 1.5. VEGF'in başlattığı anjiogenik yolağın şematik görünümü. Endotel hücre aktivasyonu sonrası damarlarda sıvı kaçakları ve bazal membran hasarı meydana gelmektedir. Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonuna neden olan bu olaylar sonrası yeni damar oluşumunu başlatmaktadır (Das ve McGuire, 2003).

VEGF, ürokinaz tip ve doku-tipi plazminojen aktivatörlerinin ve metalloproteinaz interstisiyel kollajenazın ekspresyonunu indükler. Bu şekilde hep birlikte gelişen indüksiyon lokal ekstraselüler matriksin degradasyonunu sağlar ve endotel hücrelerinin göç etmesini kolaylaştırır. Aynı zamanda vasküler hiperpermeabiliteye aracılık ederek neden olduğu damardan sızmış plazma proteinlerinin endotel hücrelerinin gelişmeleri için bir substrat görevi gördüğü ileri sürülmüştür. Bu özellikleri nedeni ile anti-anjiogenik tedavide çekici bir hedef haline gelmiştir. VEGF'in oküler neovaskülarizasyon modellerinde gerekli ve yeterli olduğu gösterilmiştir. Anjiogenezis mekanizmaları dışında sağlıklı gözde sürekli olarak bir ekspresyonu bulunan VEGF'in nöroprotektif ve nörorejeneratif olduğu da bilinmektedir (Rakic ve ark., 2003; Ambati ve ark., 2003; İnan, 2007; İnan ve ark., 2007).

Yaş tip YBMD hastalarında subfoveal fibrovasküler membranda, çevresindeki dokularda ve RPE'de yüksek düzeyde VEGF ve VEGF reseptörü saptanmıştır (Schwesinger ve ark., 2001). İndüklenmiş KNV hayvan modellerinde neovasküler lezyonlarda VEGF mRNA düzeylerinin yükselmiş olduğu bulunmuştur (Yi ve ark., 1997). Kültüre RPE hücrelerinde hipoksiye, reaktif oksijen türlerine ve sitokinlere maruz kalınca VEGF ekspresyonunun hem mRNA hem de protein düzeyinde upregüle olduğu gösterilmiştir (Schwesinger ve ark., 2001). Çalışmalar KNV gelişiminde VEGF'in majör faktör olduğunu düşündürmüştür (Spilsbury ve ark., 2000). Bir maymun KNV modelinde VEGF bağlayan rekombinant humanize monoklonal antikor parçası (Fab) intravitreal verildiğinde retinada toksisite oluşturmada KNV oluşumunu anlamlı olarak önlemiş ve mevcut KNV'den sızıntıyı da azaltmıştır (Krzystolik ve ark., 2002). Preklinik çalışmalarda bu gözlemlere dayanarak VEGF ekspresyonunu hedef alan ajanlar geliştirilerek klinik kullanıma girmiştir (Ferrara 2016a; Ferrara 2016b).

Yaş tip YBMD, anjiogenezis kökenli neovasküler hastalıklarından biri olduğundan patogenezinde enflamatuar, oksidatif ve dejeneratif mekanizmalar yanında anjiogenik veya anjiostatik büyüme faktörlerinin yeri büyük önem arz etmektedir. Bu büyüme faktörleri arasında yer alan VEGF, FGF, PlGF, PDGF, PEDF, Angiopoietin 1-2 gibi faktörlerden en önemlisi olarak VEGF etkin rol oynamaktadır (de Oliveira Dias ve ark., 2011; Funk ve ark., 2009). Diğer faktörler de etkilerini VEGF ile etkileşerek gösteriyor

gözükmetedir. Proliferatif diabetik retinopati, diabetik makula ödemi ve retinal ven tıkanıklığı gibi oküler neovasküler hastalıklar yanında n-YBMD’nda da göz içi VEGF düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (Schwesinger ve ark., 2001).

VEGF reseptörlerinin yaş tip YBMD hastalarının vitreusunda kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir. Anti-VEGF enjeksiyon öncesi alınan vitreus örneklerinden yapılan ölçümlerde, anti-VEGF tedaviye cevap veren grupta aktif reseptör düzeylerinin daha yüksek olduğu ve tedaviye cevap ile korele olduğu bildirilmiştir. Anti-VEGF sonrası aköz örneklerinde VEGF supresyonu geliştiği nüks olgularında bu supresyonun kaybolduğu bildirilmiştir. VEGF-A sekresyonunun RPE hücrelerinin hem bazal hem de apikal tarafında yüksek düzeyde olduğu ancak bazal tarafında sekresyonun daha yüksek olduğu bulunmuştur (Davuluri ve ark., 2009; Muether ve ark., 2012, Muether ve ark., 2013a; Muether ve ark., 2013b).

Neovasküler göz hastalığı gelişmiş hastaların kanlarında da VEGF düzeylerinin yükselmiş olduğu bildirilmiştir. Örneğin proliferatif diabetik retinopatili hastalarda kan VEGF düzeylerinin kontrolden belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (İnan ve ark., 2005; Yeboah ve ark., 2016). Aynı şekilde n-YBMD hastalarında da plazma VEGF düzeylerinin artmış olduğu iddia edilmiştir (Davuluri ve ark., 2009). Plazma VEGF düzeyi hem hipertansif hem diabetik hastalarda 108,1 pg/mL (42,7-206,5), sadece diyabetiklerde 54,4 pg/mL (15,4-197,1), sadece hipertansiflerde 51,7 pg/mL (11,9-118,4) ve kontrol bireylerde 47,2 pg/mL (22,1-104,5) olarak ölçülmüştür (Yeboah ve ark., 2016). Lim ve ark. (2004), kontrol bireylerde plazma VEGF düzeyini 90 pg/mL (10–230), diyabetiklerde 180 pg/mL (120–420) ve kardiyovasküler hastalığın eşlik ettiği diyabetiklerde 200 pg/mL (130–825) olarak saptanmıştır. Yaş tip YBMD hastalarında serum ve plazma VEGF düzeyinin diyabetiklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda biyolojik faktörlerin kan düzeyleri serumdan elde edilmiştir. Serumda pıhtılaşma gerçekleştiği için trombositlerden serum içine VEGF sızması olabilir. Dolayısı ile serum örneklerinde VEGF konsantrasyonunun daha yüksek saptanması doğaldır. Plazma oluşturulurken pıhtılaşma engellendiği için trombositler diğer şekilli elemanlar ile birlikte çökerken plazma içine VEGF sızıntısı olmayacağı için plazmada VEGF konsantrasyonu seruma göre daha düşük elde edilebilir.

2.2.4.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-2 / b-FGF)

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda KNV oluşumda VEGF dışında yer alan faktörlerden birisi de FGF'dir. Cerrahi olarak eksize edilmiş KNV membranlarda RPE hücrelerinde b-FGF varlığı gösterilmiştir (Frank ve ark., 1994; Martin ve ark., 2004). FGF-2 mRNA, RPE, koroid damarları endotel hücreleri, lazer ile indüklenmiş KNV lezyonlarındaki fibroblastlarda upregüle olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde FGF-2'nin sürekli salınımı ile KNV uyarılabilmektedir (McLeod ve ark., 2002). FGF-2 geninin hedeflenmesinin lazer ile indüklenmiş KNV gelişimini inhibe etmemiş olması KNV gelişimi için gerekli olmadığını göstermektedir (Rosenthal ve ark., 2003). Retinada FGF'nin aşırı ekspresyonunun fizyolojik mekanizmaları aştığında anjiojenik olduğu düşünülmüştür (Ambati ve ark., 2003; Stahl ve ark., 2009; Rosenthal ve ark., 2007; Hunt ve Davis, 1990). Fibroblast büyüme faktör-2, aynı zamanda basic-FGF veya b-FGF olarak bilinmekte olup 9 üyesi olan FGF ailesinin bir üyesi olarak heparin bağlayan bir büyüme faktörüdür. İn vivo koşullarda FGF potent bir anjiojenik faktör olup vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve RPE hücreleri dahil birçok hücre tarafından sekrete edilir. FGF Müller glia hücrelerinden VEGF ve HGF sekresyonunu indükleyerek hücre proliferasyonunu uyarır. Rat KNV modelinde lazer uyarısından 2-7 gün arasında KNV alanında RPE ve koryokapillariste maksimum VEGF ve bFGF ifadesi ortaya çıkar (Stahl ve ark., 2009; Rosenthal ve ark., 2007; Hunt ve Davis, 1990; Rosenthal ve ark., 2003; Zhang ve Ma 2007).

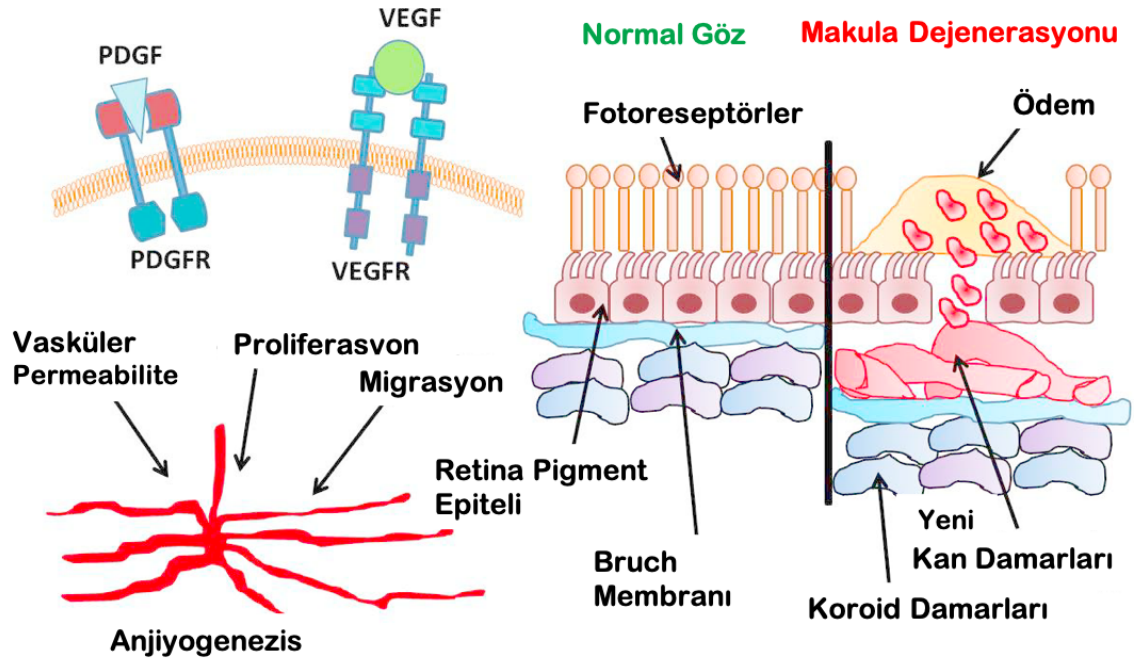
2.2.4.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü- B (PDGF-B)

Neovasküler hastalığın ortak bir özelliği iskemiye yol açan vasküler bir yaralanmanın olmasıdır. Bu yaralanma birçok faktörün salınımına neden olur. Retinal neovaskülarizasyon için VEGF'in anjiojenik bir faktör olduğunun 1948'te ileri sürülmesinden bu yana neovaskülarizasyonda yer alan birçok faktör tanımlanmıştır. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), neovaskülarizasyon ile ilişkili birçok genin artmış ekspresyonuna aracılık eden bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu genler yeni damarlanma oluşumundan sorumlu anahtar faktörlerin transkripsiyonunu artırır. Bu faktörler arasında VEGF, PDGF ve PlGF yer alır (İnan, 2012).

PDGF-BB, RPE hücrelerinden eksprese edilen diğer bir büyüme faktörü olup retinal perisitler için sağkalım faktörüdür. PDGF-BB, perisit endotel bağının anahtar düzenleyicisi olup KNV gelişiminde perisitleri göreve çağırdığı bilinmektedir. Perisitler KNV kompleksinin önemli bir komponenti olup damarların stabilizasyonunu sağlar ve anti-VEGF ajanların penetrasyonunu sınırlar. Retinada PDGF RPE hücreleri, retinal glia hücreleri, perisitler için potent bir mitojen ve kemoatraktan olup perisit canlılığı için kritik öneme sahiptir (Lindahl ve ark., 1997). Neovasküler YBMD'li gözlerde maküлада dış nükleer tabakada artmış PDGF ekspresyonu gözlenmiştir, ancak maküladaki iç koroidal hücrelerden tomurcuklanma ve proliferasyon üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (Kliffen ve ark., 1997; Browning ve ark., 2008; Wilkinson-Berka ve ark., 2004). Perisit dejenerasyonu ve PDGF eksikliği artmış VEGF ekspresyonu ve anjiogenez ile ilişkili bulunmuştur (Wilkinson-Berka ve ark., 2004). Ayrıca PDGF koroid neovaskülarizasyonunda yara iyileşmesi cevabı olarak gelişen fibrozis sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 1.6).

İnsan PDGF ailesi dört farklı polipeptit zincirinden oluşan dimerik proteinlerden (PDGF-A-D) ibarettir. İlk olarak trombositlerden izole edilmiştir. Baskın olarak homodimerik olan PDGF'ler (PDGF-AA ve PDGF-BB), büyüme faktörü domaini paylaşır. PDGF proteinleri 2 tirozin kinaz reseptörüne (PDGFR-a ve PDGFR-b) bağlanır. PDGF proteinleri ve PDGFR-b fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar ve RPE dahil birçok hücrede üretilmektedir (Heldin ve ark., 1999). Anjiogenezde PDGF'in rolü yeni damar oluşturmak üzere PDGFR-b eksprese eden perisitler ve vasküler düz kas hücreleri gibi mural hücreleri desteklemektir. Perisitler ve vasküler düz kas hücreleri damarları çevrelerler. Perisitler, arteriol, kapiller ve venül gibi damarlarda endotel ile bazal membranı paylaşırken, vasküler düz kas hücreleri venler ve arterler gibi daha büyük damarların çevresinde konsantrik tabakalar oluşturur. Anjiogenez kaskatında perisitlerin desteklenmesi sonradan gerçekleşir, dolayısı ile endotel hücrelerinin VEGF çekilmesine veya yokluğuna duyarlı olduğu plastisite penceresi denen bir dönem oluşur. VEGF duyarlı bu pencere dönemi kısa sürelidir, çünkü VEGF gelişmekte olan damarlardaki perisit korumasını hızlandırır. Perisit koruması oluştuğunda damar stabilize hale gelir ve VEGF çekilmesine dirençli hale gelir. VEGF yokluğuna hassas bu sensitif pencere dönemi anti-anjiogenez tedavide PDGF inhibitörleri ile VEGF inhibitörlerini kombine

etmenin temelini oluşturmuştur. Hayvan modelinde göziçi anti-PDGF-B enjeksiyonu yeni oluşmakta olan damarlardan perisitlerin ayrılmasına yol açmıştır. Klinik olarak VEGF inhibisyonu kan damarlarının regresyonunu sağlamamakta sadece damar gelişimini kısıtlamaktadır. Koroidal neovaskülarizasyon olgularında çoğunlukla tanı konulduğu esnada yeni damarlar maturasyon kazanmış durumdadır. Hayvan modelinde tek başına anti-PDGFR-b antikoru KNV gelişimi üzerine çok az etki oluştururken bu antikorun anti-VEGF aptamer oligonükleotid protein ile kombine verilmesi, KNV gelişimini daha iyi bloke etmiştir (Heldin ve ark., 1999). Lazer ile oluşturulmuş KNV modelinde VEGF blokajının etkili ancak PDGF-B blokajının etkisiz olduğu bununla birlikte her ikisinin blokajı ile daha büyük bir etki gözlemlendiği bildirilmiştir (de Oliveira Dias ve ark., 2011). Hem VEGF-A hem de PDGF-B sinyalinin inhibe edilmesinin birçok neovasküler büyüme modelinde sadece VEGF-A blokajına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (Jo ve ark., 2006; Dong ve ark., 2014).

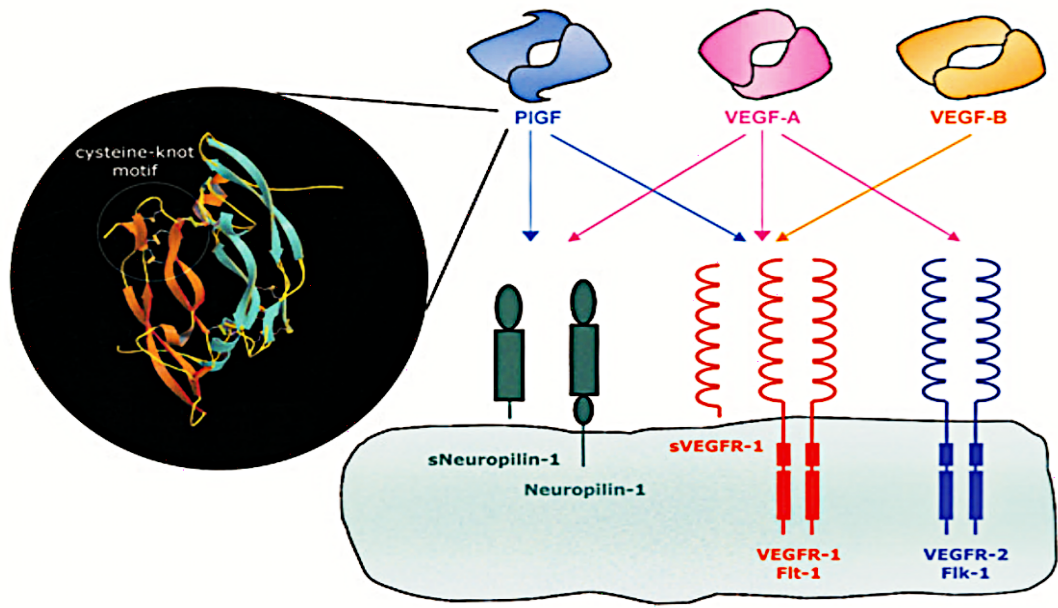


Şekil 1.6. PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) etkisi ile anjiyogenez adımlarının gelişimi ve normal gözdeki fotoreseptör-RPE/koroid kompleksindeki neovaskülarizasyon gelişiminin şematik gösterilmesi. PDGFR: PDGF reseptör, VEGFR: VEGF reseptör. (Roy, 2014'dan revize edildi).

Görüldüğü gibi n-YBMD fizyopatolojisinde birçok faktör karıştığı için tedavisinde de birçok faktörün hedeflendiği kombine tedavilerin geliştirilmesi daha iyi sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. PDGF inhibisyonu yapan bir ajanın (pegpleranib/fovista) faz III sonuçları ile başka ajanların faz 2 çalışmaları (Rinucumab-aflibercept, Nesvacumab-aflibercept, Squalamine Lactate/Regorafenib) ilave fayda sağlamadığını göstermiş veya yan etkileri (X-82/tyrogenex) nedeni ile çalışmaları durdurulmuş olsa da diğer anti-PDGF ajanlar (GB-102, PAN-90806/ Pazopanib, Durasert, CLS-AX/ataxinib, OTX-TKI/sunitinib) ile preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir (Heldin ve ark., 1999; Jo ve ark., 2006; de Oliveira Dias ve ark., 2011; Dong ve ark., 2014; Sadiq ve ark., 2015; Jaffe ve ark., 2017; Rosenfeld ve ark., 2018; Cohen ve ark., 2020; Samanta ve ark., 2020; Liu ve ark., 2021; Hussain ve ark., 2021; Arepalli ve ark., 2021).

2.2.4.4. Plasental Büyüme Faktörü (PlGF)

Subretinal patolojik anjiogenezin gelişiminde VEGF-A'nın mutlaka gerekli olduğu ancak yeterli olmadığı yönünde bulgular vardır (Ribatti, 2008). Plasental büyüme faktörü (PlGF) 1991 yılında yeni bir anjiogenik büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Reseptörü VEGFR1'dir (Carmeliet ve ark., 2001). Biyolojik özellikleri olarak VEGF ailesinin bir üyesidir. Moleküler yapısı VEGF-A'ya benzemektedir (Şekil 1.7). İnsan PlGF en az 4 izoformdan oluşur. Bunlar, PlGF-1 (PlGF₁₃₁), PlGF-2 (PlGF₁₅₂), PlGF-3 (PlGF₂₀₃), ve PlGF- 4 (PlGF₂₂₄) izoformlarıdır. PlGF izoformlarının büyüklükleri dışında sekresyon özellikleri ve bağlanma afiniteleri de farklıdır. (Ribatti, 2008; Carmeliet ve ark., 2001). Retinada PlGF ekspresyonu hipoksi ile upregüle olmaz, ancak ROP modelinde PlGF eksikliği retinal neovaskülarizasyon miktarını %60 azaltmıştır. Dolayısı ile PlGF retinal endotelial hücreler için proanjiogeniktir. PlGF ayrıca PDR hastalarında neovasküler membranlarda ve vitreusta saptanmıştır. PlGF, VEGFr-1 ve VEGFR-2 arasındaki sinyal iletimi başlatarak patolojik anjiogenezi desteklemektedir. Hayvan deneylerinde PlGF, endotel hücrelerinde VEGF sinyalinin şiddetini artırır. PlGF'nün bir şekilde VEGFR-2 aracılığı ile hücreleri VEGF etkisine duyarlı hale getirdiği ileri sürülmüştür (Carmeliet ve ark., 2001).



Şekil 1.7. Plasental büyüme faktörünün (PlGF) yapısının modeli ve PlGF homodimerleri, VEGF-A ve VEGF-B'nin ilgili reseptörlerine bağlanmasının şematik gösterilmesi. VEGFR-1 ve 2, 7 immüoglobulin alanı ve tirozin kinaz alanından oluşur. VEGFR-1 aynı zamanda soluble formda bulunmaktadır. Nörofilin-1 reseptörü bir hücre dışı bölge (transmembran bölge) ve bir sitoplazmik bölgeden oluşur. VEGFR-1'in iki formu da gösterilen tüm homodimerler tarafından tanınırken Nörofilin-1 sadece PlGF ve VEGF-A tarafından tanınır ve VEGFR-2 sadece VEGF-A tarafından tanınır (De Falco et al, 2002).

Cerrahi ile çıkarılmış KNV spesimenlerinde yüksek düzeyde PlGF tespit edilmiştir. Hayvan KNV modelinde PlGF reseptörünün nötralize edilmesi KNV sıklığı ve şiddetini azaltmış olup KNV oluşumunda PlGF'n de rol oynadığını göstermektedir (de Oliveira Dias ve ark., 2011). Sağlıklı RPE ve koroid hücreleri tarafından fizyolojik düzeyde PlGF sekrete edilmektedir. PlGF'ün esas olarak RPE bazal yüzünden sekrete edildiği apikal yüzden az miktarda salındığı gösterilmiştir (Klettner ve ark., 2015).

VEGF ve PlGF RPE/koroid kompleksinde sürekli olarak salındığı ve düzenlendiği halde PlGF esas olarak koroidden sekrete edilir. PlGF anjiogenezis, enflamasyon ve vazopermeabilitede önemli rol oynar. Spesifik olarak PlGF, n-YBMD ve diyabetik retinopati (DRP) gibi oküler hastalıklarda patolojik anjiogenezisi uyarır ve vasküler permeabiliteyi artırır. PlGF'ün anti-VEGF tedavilerinde direnç katkıda bulunan bir faktör olarak yer aldığı düşünülmüştür. Dolayısı ile son yıllarda n-YBMD ve DRP'de yeni bir terapötik hedef haline gelmiştir (Rakic ve ark., 2003).

Huo ve ark (2015), fare hayvan modelinde lazer ile indüklenmiş KNV lezyonlarında anti-VEGF uygulamanın KNV'yi bloke ettiğini, tek başına anti-PIGF'nin etki etmediğini ancak PIGF antagonisti ile anti-VEGF uygulamanın etkiyi artırdığını göstermişlerdir. PIGF antagonisti anti-VEGF'in supresyon etkisini artırmaktadır. TGF-beta ilişkili büyüme faktörleri VEGF ve PIGF üretim ve sekresyonunu indüklemektedir. PIGF tarafından uyarılan RPE hücre migrasyonu fibrovasküler doku oluşumuna katkıda bulunur (Hollborn ve ark., 2006).

Son yıllarda klinik kullanıma giren anti-VEGF ajanlardan birisi olan aflibercept hem VEGF hem de PIGF inhibisyonu sağlamaktadır. Dolayısı ile anjiogenetik iki faktörün birden inhibisyonu ile YBMD tedavisinde daha etkin ya da daha uzun süreli bir etkinin ortaya çıkacağı düşünülmüştür. Klinik çalışmalarda 3 aylık doz sonrası 2 aylık aralarla etkin olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda sadece VEGF inhibisyonu sağlayan ranibizumab molekülü ile vitreus ve serumda VEGF ile birlikte PIGF konsantrasyon değişimlerinin bakılması literatüre katkı sağlayacaktır.

2.2.4.5. Angiopoietin-2

Vitreus angiopoietin-2 düzeyi, PDR hastalarında artmış olarak saptanmıştır (Hammes ve ark., 2004). Angiopoietin-2 diabetik retinopatide perisit kaybı ve vasküler tekrar şekillenme moleküler mekanizmalarında yer almaktadır. Angiopoietin-2 inhibisyonu sağlayan ajanların n-YBMD hastalarında klinik etkinliğine yönelik faz çalışmaları devam etmektedir (Hussein ve ark., 2021).

2.2.4.6. Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF)

Oküler anjiogenezis, yeni damar oluşumunu stimüle eden ve inhibe eden faktörler arasındaki denge tarafından kontrol edilir. Yaş tip YBMD hastalarının vitreusunda PEDF düzeyinin kontrol gözlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (Holekamp ve ark. 2002). Öte yandan PEDF antianjiogenik ajanlar arasında en güçlü anjiogenezis inhibitörüdür ve fizyoloji anjiogenezis durumlarında dengeyi sağlar (Cao ve ark., 2001).

2.3. Yaşı Bağlı Makula Dejenerasyonunun Tedavisi

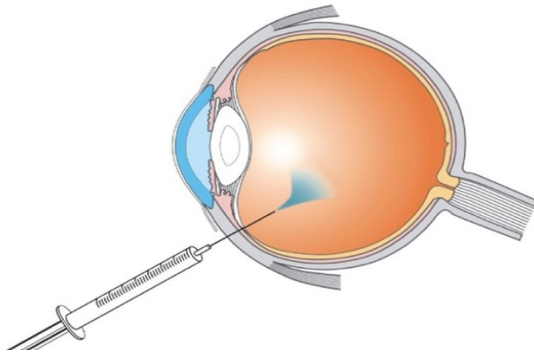
Neovasküler YBMD tedavisi bazı yeni spesifik hedeflerin belirlenmesi ile hızla gelişmektedir. Patogeneizde hedef biyokimyasal ve patofizyolojik mekanizmaların başında anjiogenezis gelmektedir. Anjiogenezisin temel taşı olan VEGF inhibisyonunu hedefleyen farmakoterapilerin n-YBMD hastalarında görme kaybını azalttığı ve hatta görmede düzelmeye de yol açtığı gösterilmiştir. VEGF molekülünün retinal vasküler ve nöronal elemanlar için koruyucu olduğu bilinmesine rağmen laboratuvar ve hayvan çalışmalarında belirgin oküler toksisitesi gösterilememiştir (İnan, 2007; İnan ve ark., 2007). Günümüze değin geliştirilmiş anti-VEGF ajanlar pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept ve brolucizumab molekülüdür. Bu ajanlar sadece VEGF inhibisyonu yaparken PDGF ve Ang-2 inhibisyonu yapan ajanlar ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir. Günümüzde anti-VEGF tedavi ile edindiğimiz deneyim çoğu hastada başarılı olduğunu gösterse de anti-VEGF tedaviye yanıt hastadan hastaya değişmektedir. Anti-VEGF tedaviye cevabı belirleyen biyolojik parametreler olup olmadığı varsa neler olduğu kesin bilinmemektedir. Giderek artan sofistike teknolojilere ve laboratuvar yöntemlerine rağmen bu hastaların tedavileri ile ilgili halen karşılanmamış ihtiyaçlar bulunmaktadır. Mevcut tedavi protokolleri bazısı nüks olmadan düzenli aralarla fiks tedavi veya aylık yükleme fazından sonra tedavi aralığını uzatarak nüks olmadan tedaviye devam edilmesini veya daha yaygın olarak tekrar tedaviyi rekürrens gelişince önermektedir. Hastalık rekürrensleri retina anatomisinde hasara yol açan sızıntı ve ödem ile başladığı için rekürrens başlamadan aktiviteyi ve tekrar tedavi ihtiyacını tahmin edecek ve kılavuzluk edecek yöntemler, aynı zamanda tedaviye suboptimal cevap veren veya dirençli olgularda yeni tedavi hedeflerine ulaşmak amacı ile hangi faktörlerin etkili olduğunun anlaşılması gibi henüz karşılanmamış gereksinimler bulunmaktadır. Tablo 1.2’de tedavide kullanılan ajanlar görülmektedir.

Tablo 1.2. Yaşa bağı makula dejenerasyonu tedavi yöntemleri

YBMD' DE ANTİ-ANJİOGENİK TEDAVİLER	
A-VEGF İNHİBİSYONU SAĞLAYAN İLAÇLAR (ANTİ-VEGF TEDAVİ)	
1) Selektif VEGF inhibitörü	
a.	Pegaptanip (VEGF-165 inhibitörü)
2) Pan-VEGF inhibitörleri	
a.	Ranibizumab (anti-VEGF)
b.	Bevacizumab (anti-VEGF)
c.	Aflibercept (VEGF ve PlGF inhibitörü)
d.	Brolucizumab (anti-VEGF)
e.	Faricimab (VEGF ve Angiopoietin-2 inhibitörü)
f.	GP-102 (VEGF ve PDGF inhibitörü)
B-DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ	
a.	Fotodinamik tedavi

2.3.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen)

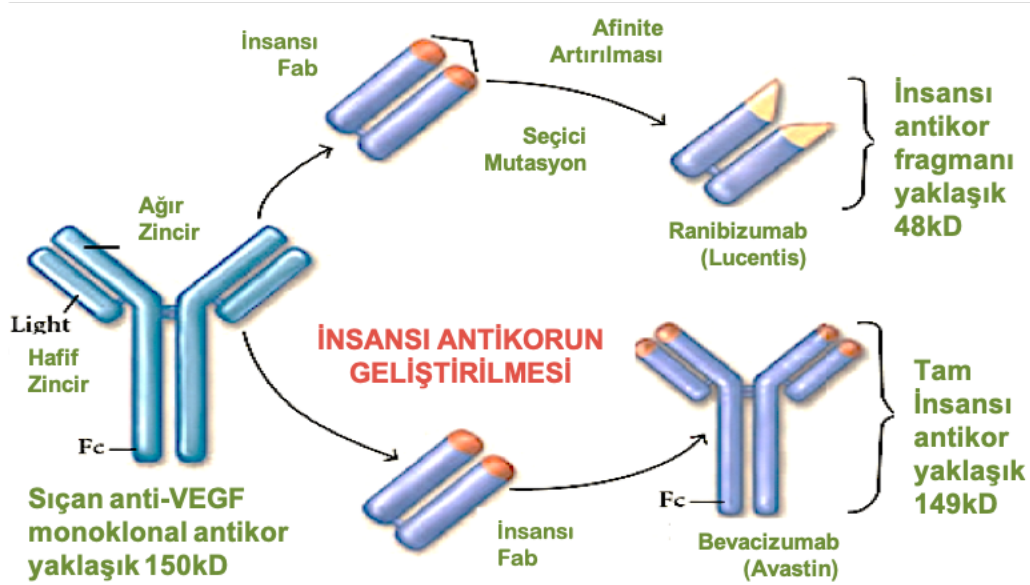
Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals, Pfizer, New York, USA), intravitreal enjeksiyonu 2004'te FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF olup, gözdeki en önemli izoform olan VEGF165'i bağlayan bir RNA aptameridir. Selektif inhibisyon sağlar. Etkinliği diğer pan-VEGF inhibisyonu yapan ajanlara göre düşük kaldığı için kullanımı sınırlanmıştır (Ricci ve ark., 2020; Hussein ve ark., 2021)



Şekil 1.8. İntravitreal anti-VEGF tedavi uygulamasının şematik görünümü (Honda et al, 2013).

2.3.2. Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) n-YBMD, miyopik KNV, retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi ve diyabetik maküla ödeminde kullanılan VEGF inhibitörü ajandır. Ranibizumab, VEGF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm formlarını nötralize eder. Ranibizumab rekombinant monoklonal IgG1 kappa izotipinde antikor Fab fragmanıdır, moleküler ağırlığı 48 kD'dir (Şekil 1.9). Küçük moleküler ağırlığı, vitreustan retina ve koroide difüzyonunu artırır. Büyük moleküllerin önce retina daha sonra kan retina bariyerini geçerek sistemik dolaşıma kolayca ulaşmalarına FcRn reseptörlerinin varlığının aracılık ettiği düşünülmektedir. Öte yandan Fc bölgesi içermeyen ranibizumabın serumdaki ömrü birkaç saat sürer. Ranibizumab ayrıca böbrek tarafından kolayca filtre olabildiği için renal katabolizmaya da maruz kalır (Kliffen ve ark., 1997, Xu ve ark., 2013). Fab parçası, IgG'den daha fazla diffüze olup retinaya daha hızlı penetrasyon sağlayan ve retinadan ayrılması daha çabuk olan bir moleküldür. Klinik koşullarda anti-VEGF'e sistemik maruziyetin derecesi önemlidir, çünkü sistemik anti-VEGF tedavisi ile gözlenen hipertansiyon, arteriyel trombotik olaylar ve proteinüri olayları ile ilişkilendirilmiştir. Fab parçası sayesinde anti-VEGF etkiye sistemik maruziyet minimize edilir.



Şekil 1.9. Bevacizumab ve ranibizumabın soyağacı. Diyagram, sıçan ana monoklonal antikorundan geliştirilen molekülleri göstermektedir (Ferrara, 2006'dan revize edildi).

İki büyük faz 3 çalışması olan MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile, 24 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin, sadece ciddi görme kaybını önlemekle kalmayıp, başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak görme keskinliğinde kazanç sağladığı gösterilmiştir. (Rosenfeld ve ark., 2006; Brown ve ark., 2006). Baskın klasik lezyonların tedavisinde fotodinamik tedavi (FDT) ile ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan ANCHOR çalışmasının 1 yıllık sonuçlarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark., 2006).

Maymun ve tavşanlarda vitreus, retina ve aköz gibi oküler kompartımanlardaki ranibizumab konsantrasyonu her 3 günde %50 azalmıştır. Radyoaktivite ile işaretlenmiş olan ranibizumab enjeksiyondan 24 saat sonra RPE dahil tüm retinal katlarda saptanmıştır. Ranibizumabın intravitreal enjeksiyon sonrası retina ve aköz hümore dağılımı yanında aköz ve vitreus kompartımanları arasındaki sıvı geçiş paterni bu Fab molekülün koroid damarları veya aköz dışı akım sayesinde sistemik sirkülasyona geçtiğini düşündürmüştür. İntravitreal enjeksiyon sonrası 0,5 mg ranibizumabın serum eliminasyon yarılanma ömrü 3,59 gün bulunmuştur. Ranibizumab, ilaç pasajını yavaşlatan statik yapıdaki vitreus içine enjekte edilir. Enjeksiyondan birkaç gün sonra sistemik sirkülasyona yavaşça geçip FcRn reseptör parçası içermediği için sistemik katabolizmaya uğrar. İntravitreal enjeksiyon günü veya sonraki gün serum VEGF düşüklüğü bildirilmesi seruma geçtiğini göstermektedir. Maymun ve tavşanda intravitreal enjeksiyon sonrası serum ranibizumab konsantrasyonu vitreus konsantrasyonundan sırası ile 1500 ve 10000 kat daha düşük bulunmuştur (Mordenti ve ark., 1999; Tucker ve ark., 1999; Gaudreault ve ark., 2005; Saunders ve ark., 2015).

Gaudreault ve ark (2005), maymun gözünde intravitreal ranibizumabın (IVR) farmakokinetiğini incelemişlerdir. Hayvanlara bilateral intravitreal 0,5 veya 2,0 mg ranibizumab verilmiştir. Ranibizumab yarılanma ömrü 3 gün ile tüm göz içi kompartımanlardan paralel şekilde temizlenmiş, 6-24 saatte retinaya dağılmış ve retina konsantrasyonu vitreusun üçte biri olarak saptanmıştır. İntravitreal enjeksiyon sonrası biyoyararlanımı %50-%60 (0,5 ve 2,0 mg için) olmuştur. İntravitreal uygulama sonrası vitreus pik konsantrasyonu 6 saat sonra 169 µg/mL olarak bulunmuştur. Vitreustan

retina veya aköz hümöre dağılımı hızlı olmuştur. Hem retina hem aközdeki maksimum konsantrasyona 6 saatte ulaşmıştır. Enjeksiyon sonrası vitreus yarılanma ömrü 2,6 gün çıkmıştır. Ranibizumab yarılanma ömrü aköz ve retinada 2,3 ve 2,6 gün bulunmuştur. Aközden eliminasyonu 41 gün olarak hesaplanmıştır (Saunders ve ark., 2015). Aköz ve retinada ilaç maruziyeti vitreustan 2-3,3 kat daha düşük olmuştur. Enjeksiyon sonrası serum maksimum konsantrasyon zamanı 6 saat olup sonra hızla azalmıştır. Serum yarılanma ömrü yaklaşık 3,5 gün bulunmuştur. Enjeksiyon sonrası serum ranibizumab konsantrasyonu 150 ng/mL bulunmuştur. Serum konsantrasyonu vitreus konsantrasyonundan 1500 kat düşük bulunmuştur. Vitreus VEGF konsantrasyonu aközün 2,4-5,7 katı bulunmuştur. Retinal VEGF konsantrasyonu ise vitreusun yaklaşık 2 katı fazla bulunmuştur (Gaudreault ve ark., 2005; Krohne ve ark., 2012).

Xu ve ark. (2013), n-YBMD hastalarındaki ranibizumab farmakokinetiğinin özelliklerini ortaya koymak amacıyla YBMD hastalarından aldıkları serum örneğinde konsantrasyon-zaman ilişkisini incelemiştir. Sonuçta 229 hastadan 696 konsantrasyon-zaman kaydını analiz etmişlerdir. Sistemik konsantrasyon-zaman verilerini en iyi tek kompartıman modelinin izah ettiğini, ilk sıra sistemik geçiş ve sistemik eliminasyon olduğunu bildirmişlerdir. Vitreus eliminasyon yarılanma ömrü 9 gün ve sistemik eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 2 saat bulunmuştur. Sistemik-vitreus maruziyet oranı 1:90000 bulunmuştur. Hem aylık hem 3 aylık rejimlerde 0,3 mg ve 0,5 mg dozlarda serum ranibizumab konsantrasyonlarının, in vitro koşullarda VEGF-A uyarısı altındaki endotel hücre proliferasyonunun %50 inhibisyonu için gerekli aralığın (IC₅₀: 11-27ng/mL) altında olduğu bildirilmiştir. Maksimum serum konsantrasyonu enjeksiyondan 0,5 gün sonra ulaşılmıştır. Aylık 0,5 mg ranibizumab tedavisi ile dalgalanma göstermeyen bir şekilde median serum konsantrasyonu 0,22 ng/ml bulunmuştur. Enjeksiyondan 30 gün sonra serum konsantrasyonu örneklerin %20'sinde tespit sınırının (0,3 ng/mL) üstünde bulunmuştur. Vitreus yarılanma ömrü (9 gün) tam büyüklükteki monoklonal antikor olan bevacizumabın vitreus yarılanma ömrüne (8-11gün) yakın çıkmıştır.

Son 15 yıldaki deneyim ranibizumab dahil anti-VEGF tedavinin n-YBMD, diyabetik maküler ödem (DMÖ), retinal ven oklüzyonu (RVO) gibi oküler neovasküler hastalıklarda etkin olduğunu göstermiştir. Ranibizumab Faz III trial çalışmalarının

sonuçlarına dayanılarak yapılan analizde ABD’de n-YBMD’ye bağlı legal körlük oranının 2 yılı aşkın bir sürede %72 azaldığı ortaya çıkmıştır. Anti-VEGF inhibitörlerinin kullanıma girdiği 2006 yılından sonra n-YBMD kaynaklı legal körlük oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte gerçek yaşam verileri birçok hastanın tedaviye uyum sağlayamadığı veya gerekenden çok daha az tedavi aldığı için trial çalışmalardan daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile kronik tedavinin maliyet ve diğer yükleri anti-VEGF tedavinin faydalarını sınırlamaktadır. Anti-VEGF ajanlar dışında diğer proanjiojenik moleküllerin de hedeflenerek yeni terapötik ajanların geliştirilmesi veya uzun süreli yavaş salınım teknolojilerin geliştirilmesi ile gerçek yaşamda da antianjiojenik tedavinin faydaları tam anlamı ile kullanılabilir (Ferrara ve Adamis, 2016; Ricci ve ark., 2020).

2.3.3. Aflibercept

Aflibercept (Eylea; Bayer, Basel, Switzerland ve Regeneron Pharmaceutical, Inc., Tarrytown, NY, USA) oftalmolojide kullanılan antianjiojenik ajanların yeni üyesidir. Eylea onkolojide kullanılan ziv-afliberceptin (Zaltrap; Regeneron Pharmaceutical, Inc.) göz içi formülasyonu olup intravitreal verildiğinde göz toksisitesini minimize etmek için özel olarak pürifiye edilmiş ve tamponlanmıştır. VEGF-Trap 2002 yılında tanımlanmış PlGF ile VEGF-A’nın tüm izoformlarına bağlanan bir rekombinant füzyon proteindir. Diğer intravitreal tedavilere üstünlüğü uygulama sıklığının daha seyrek olması ve VEGF-A’nın tüm izoformları ile PlGF’ye de afinite göstermesi sayılabilir. Eylea 110kD ağırlığında reseptör olup IgG’ye birleştirilmiş ekstraselüler VEGF reseptör dizilerini (VEGFR-1/Flt-1 ve VEGFR-2) içerir. Aflibercept sadece tüm VEGF-A izoformlarını değil aynı zamanda proanjiojenik VEGFR1 ligandları PlGF ve VEGF-B’yi de bloke eder (Stewart, 2012; Ricci ve ark., 2020).

2.3.4. Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc. South San Francisco, California, USA), VEGF-A’nın tüm izoformlarını inhibe eden humanize edilmiş total uzunlukta murin monoklonal antikorudur. Kanser tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk

antianjiojenik ilaçtır. Bevacizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. Bevacizumabın sistemik kullanımı hem görme keskinliği hem de FFA ve OKT bulgularına göre etkili bulunurken tek görülen yan etki antihipertansif ile kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon olarak bildirilmiştir. Intravitreal bevacizumab'ın ranibizumaba benzer şekilde YBMD hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (Michels ve ark., 2005; Ricci ve ark., 2020).

2.3.5. Brolucizumab

Brolucizumab, moleküler ağırlığı 26 kDa olan ve önceki anti-VEGF tedavilerinden daha yüksek molar dozlamaya izin veren hümanize tek zincirli bir antikor fragmanını içeren yeni bir anti-VEGF tedavi ajanıdır. Daha uzun süreli etki süresi potansiyeli, gösterilmiş olan daha fazla doku penetrasyonu ile desteklenmektedir. Ranibizumab ile karşılaştırıldığında, başlangıç dozundan sonra tedaviye medyan 30 günlük bir artış bildirmiştir. HAWK ve HARRIER çalışmaları brolucizumabın etkinliğinin aflibercept'ten daha az olmadığını göstermiştir. Bu yeni molekül ile 3 aylık aralar ile tedavi ümidi oluşmuştur (Dugel ve ark., 2021; Nguyen ve ark., 2020).

2.3.6. Faricimab

Faricimab (Roche/Genentech; Basel, İsviçre) hem VEGF-A hem de Ang-2'yi hedefleyen bispesifik antikordur. LUCERNE (NCT03823300) ve TENAYA (NCT03823287) çok merkezli faz 3 çalışmaları olup, her 16 haftada bir faricimab (aralığı 12 veya 8 haftaya düşürme opsiyonu ile) veya aflibercept tedavi kollarına randomize edilen 1.280 katılımcı ile başlatıldı. Bu çalışmaların beklenen tamamlanma zamanı 2022 üçüncü çeyreğidir. Şubat 2021'de yayınlanan ara sonuçlar, her iki çalışmanın da birincil son noktalarına ulaştığını ve faricimab'ın aflibercept için aşağı olmayan görsel kazanımları gösterdiğini ortaya koydu. TENAYA'daki hastaların %45,7'si ve LUCERNE'deki hastaların %44,9'u her 4 ayda bir tedavi edilebilmiştir. TENAYA'daki hastaların ek %34'ü (n=107/315) ve LUCERNE'deki hastaların %32,9'u (n=104/316) her 3 ayda bir tedavi edilebilmiştir. Her iki çalışmada, 4 aya kadar aralıklarla verilen faricimab, 2 ayda bir verilen aflibercept'e benzer şekilde makula kalınlığında azalma sağlamıştır (Hussein ve ark., 2021).

2.3.7. GB-102

GB-102 (Gray Bug Vision; Redwood City, CA), hem VEGF-A hem de PDGF'ye karşı aktiviteye sahip bir Tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib maleattır. Yılda iki kez formülasyon için tasarlanmış enjekte edilebilir depo ilaçtır. İlaç, zamanla yavaş yavaş bozulan biyolojik olarak aşınabilir polimer nanopartiküller içinde kapsüllenir. Patentli GrayBug formülasyonu, diğer nanopartiküllerde görülen inflamatuvar yanıtı önlemek için tasarlanmıştır ve nanopartiküller, görsel eksenin bulanıklaştırmamak için enjeksiyon bölgesinde kalır. Faz 1/2a çalışmasının (ADAGIO) sonuçları Ocak 2019'da duyurulmuştur. Çalışmada, doz sınırlayıcı toksisite veya ciddi oküler yan etki olmaksızın, birincil sonlanım noktası olan güvenlik ve tolere edilebilirliğe ulaşıldığı bildirilmiştir. Faz 2b çalışması devam etmektedir (Hussain ve ark., 2021).

2.3.8. Anti-VEGF Ajanlara Bağlı Sistemik Yan Etkiler

Erken YBMD hastalarında inme riski ile ilgili çelişkili sonuçlar verilirken kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu iletilmiştir (Sun ve ark., 2009; Ikram ve ark., 2012). Anti-VEGF tedavi sırasında belirtilmiş sistemik yan etkiler arasında miyokart enfarktüsü, hipertansiyon, stroke, geçici iskemik atak, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, gastrointestinal perforasyon, proteinüri, gecikmiş yara iyileşmesi yer almaktadır (İnan, 2007; Avery ve ark., 2014). Uzun süreli sistemik VEGF supresyonu yapan ilaçlarda yan etki bildirilme eğilimi gözükmemektedir. Yan etkilerin anti-VEGF tedaviye bağlı olup olmadığı kesin değildir. Bu yan etkiler ile anti-VEGF ajanlar arasında sebep-sonuç ilişkisi gösterilmemiştir (Avery 2014). Yan etkilerin çoğunun hastalardaki komorbid hastalıklardan kaynaklanması olasıdır. Anti-VEGF tedaviye bağlı sistemik VEGF supresyonunun bu riskleri artırıyor olması ihtimali göz ardı edilmemektedir (Hyman ve ark., 2000). Anti-VEGF ajanlar ile tedavi edilen hastalarda artmış sistemik yan etkilerin tam mekanizması açık olmamakla beraber kullanılan ilaçların seruma geçişi katkıda bulunuyor olabilir. İntravitreal enjeksiyon sonrası sistemik sirkülasyonda anti-VEGF ajan ve VEGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. SAILOR çalışması, doz bağımlı bir sistemik yan etki artışını desteklemese de bu ihtimal göz ardı edilmemelidir (Boyer ve ark., 2009).

2.3.9. Tromboembolik Risk

Metastatik karsinomlu hastalarda sistemik bevacizumab kullanımı artmış sistemik yan etkileri göz önüne sermiştir. Muhtemel bir mekanizma endotelial hücre hasarının rolü ve koagülasyon kaskatının uyarılması olabilir (Scappaticci ve ark., 2007). Vasküler bütünlüğün korunması ve endotel hücre canlılığını devam ettirmek üzere endoteliumun normal fonksiyon görmesi için VEGF gerekli bir faktör olduğundan anti-VEGF tedavinin endotel hücre disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülmüştür. Tüm VEGF izoformlarının inhibisyonu sağlayan ajanların normal kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebileceği yönünde endişe sözkonusudur (İnan, 2007; Avery ve ark., 2014).

2.3.10. Hipertansiyon

Anti-VEGF tedavisi alan hastalarda kan basıncını yükselmesinin bir mekanizması nitrik oksit sentaz upregülasyonu üzerine olan VEGF'in rolünden kaynaklanıyor olabilir. VEGF inhibisyonu endojen nitrik oksit azalmasına ve sonuçta vazokonstriksiyon oluşumuna neden olabilir. Diğer bir mekanizma ise VEGF inhibisyonundan kaynaklanan sistemik vasküler dirençte artış olması ile ilgili olabilir. Böyle bir artış damar sayısında azalmaya neden olur ve renin-anjiyotensin sistemini etkiler (Avery ve ark., 2014; İnan, 2007).

2.3.11. Proteinüri

Glomerüler ve tübüler kapiller ağın regülasyonunda VEGF yer aldığı için glomerüler kapiller ağın endotel hücrelerinin disfonksiyonu glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına ve sonuçta vasküler sızıntı ile proteinüri oluşumuna yol açabilir (Avery ve ark., 2014; İnan, 2007).

2.3.12. Göz Dışı Kanamalar

VEGF inhibisyonu endoteliumda defektlere yol açar, prokoagülan fosfolipitleri açığa çıkarır ve endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesini azaltarak sonuçta trombozis ve kanamaya yol açabilir (İnan, 2007).

Mevcut veriler anti-VEGF ajanların genel olarak güvenli olduğu yönündendir. Sistemik VEGF supresyonu belirgin anti-VEGF ajanlar ile tedavide inme, kalp yetmezliği, nonoküler kanama gibi sistemik yan etki riskinde bir artış eğilimi söz konusu olabilir. Bu yüzden klinik pratikte son 3 ay içinde stroke veya enfarktüs geçirmiş hastalarda anti-VEGF tedavinin geciktirilmesi yönünde bir eğilim vardır. İntravitreal anti-VEGF ajanların sistemik güvenliğini dikkate alan endişelerin çoğu kardiyovasküler sağlık ile ilgili olduğundan anti-VEGF tedavisi altındaki hastaların düzenli sistemik muayeneler ile değerlendirilmelerini önermek doğru gözükmektedir (Chakravarthy ve ark., 2012; Martin ve ark., 2011, Avery 2014).

Bu çalışmada rutin intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile anti-VEGF tedavisinin göziçi VEGF, PlGF ve PDGF faktörlerinde yol açtığı olası değişiklikleri ortaya koymak; aynı zamanda sistemik olarak bu faktörlerin etkilenip etkilenmediğini ve göz içi bu faktörlerin düzeyleri ile serum düzeyleri arasında korelasyon bulunup bulunmadığını ve nihayet hem göz içi hem de serum büyüme faktörlerinin düzeyleri ile klinik parametreler arasında korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine az görme şikâyeti ile başvuran ve yapılan göz muayenesi sonucu yaş tip YBMD teşhisi ilk kez konulan 38 hastanın 38 gözü çalışmaya dahil edildi. Aynı zaman dilimi içerisinde görme azalması ile başvuran ve idiyopatik makula deliği veya idiyopatik epiretinal membran tanısı ile cerrahi tedavi endikasyonu konup pars plana vitrektomi ameliyatı uygulanacak hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu 17 hastanın 17 gözünden oluştu. Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (2015/06-148) alındı. Çalışmaya alınan her hasta ile birebir görüşüldü. Mevcut göz hastalıkları, yapılacak uygulamalar ve tedaviler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastalara onam belgesi beraber okundu ve çalışmadan çıkarılma kriterleri hakkında açıklamalarda bulunularak onamları alındı.

Hasta grubunda dışlanma kriterleri olarak şunlar gözetildi: Daha önce herhangi bir anti-VEGF ajan ile intravitreal tedavi uygulanmış olan hastalar veya herhangi bir nedenden dolayı intravitreal, subtenon veya ön kamara içerisine steroid enjeksiyonu yapılmış olan hastalar, herhangi bir nedenle vitreoretinal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diyabetik retinopati, ven dal tıkanıklıkları gibi ek retinal patolojisi bulunan hastalar, daha önce gözünde üveit gibi inflamatuvar bir patolojisi bulunan hastalar, glokom tanılı hastalar ile optik koherens tomografi (OKT) çekimini engelleyecek düzeyde kornea üzerinde opasite ve vitre içi hemorajisi bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalardan intravitreal enjeksiyon sırasında vitreus örneği alınacağı için tanı konulmuş hastalardan posterior vitre dekolmanı gelişmiş ve vitreusu likefiye olup jel formunu kaybettiğinin düşünüldüğü hastalar çalışmaya alındı. Bunun için gözdibi muayenesinde weiss halkasının gözlenmesi, OKT veya göz ultrasonografisinde arka hyaloidin decole olduğuna dair bulgular gözetildi. PVD / vitreus likefaksiyonu bulgusu olmayan hastalar dışlandı. Kontrol grubunda herhangi bir retinal vasküler hastalığı, glokomu olanlar, önceden intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanmış olanlar veya önceden göz cerrahisi geçirmiş olanlar kontrol grubundan dışlandı. Kontrol grubunda vitreus örneği alınması pars plana vitrektomi ameliyatı sırasında vitrektomiye başlamadan önce gerçekleştirildi. Pars plana trokarlar

yerleştirildikten sonra ve infüzyon hattı bağlanmadan önce geniş görüntüleme altında üst trokarlardan birisinin içinden insülin iğnesi ile çekilerek vitreus örneği alındı.

Hastaların sistemik ve oküler bulguları kaydedildi. Tüm hastalara çalışmaya alınmadan önce tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli yardımı ile ölçüldü ve logMAR değerleri kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneyi takiben Goldmann aplanasyon tonometrisi yardımı ile göz içi basıncı ölçülerek kaydedildi. Pupilla dilatasyonunu takiben fundus muayenesi 90 diyoptri lens kullanılarak yapıldı. Fundus floresein anjiografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) görüntüleme yöntemleri tüm hastalara ilk muayenede uygulandı ve yaş tip YBMD tanısı konuldu. Yaş tip YBMD tanı kriteri olarak:

1. OKT görüntülemesinde koroid neovasküler membran (KNV) kaynaklı intraretinal veya subretinal sıvı varlığı, pigment epitel dekolmanı, aynı ve diğer gözde druzen varlığı, retina pigment epitel değişiklikleri (atrofi veya hiperpigmente noktalar) gözlenmesi,
2. Direkt gözde muayenesinde maküladaki kabarıklık izlenmesi, makula veya çevresinde retinal/subretinal hemoraji ve/veya eksudalar izlenmesi,
3. FFA görüntülemesinde maküladaki klasik koroidal neovaskülarizasyonu düşündürür tarzda erken evrede başlayan sınırları belirgin hiperflöresans ve geç evrelerde belirgin flöreseinin göllenmesi izlenmesi veya gizli koroidal neovaskülarizasyonu düşündürür tarzda erken evrede sınırları belirsiz noktasal-benekli tarzda hiperflöresans noktalarının geç evrelerde hiperflöresans sızdırma göstermesi olarak kabul edildi. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder olmayan koroid neovaskülarizasyonu olguları (myopik KNV, idiyopatik KNV, enflamatuar KNV, veya diğer nedenlere sekonder KNV olguları) dışlandı.

Büyüme faktörlerinin (VEGF-A, PDGF, PIGF, FGF) intravitreal enjeksiyon öncesi serum değerlerini değerlendirilebilmek amacıyla hastalardan tanı anında serum örneği alınarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı, hücreleri ve debrisini uzaklaştırmak amacıyla 4 °C, 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi ve çalışma anına kadar -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.1. İntravitreal Enjeksiyon ve Vitreus Örneği Elde Edilmesi Tekniği

Hastalara intravitreal enjeksiyon uygulaması ameliyathane odasında steril koşullar altında yapıldı. Topikal anestezi sonrası povidon iyodin ile kapak kenarı ve kirpikler yıkandı. Hastanın üzeri steril örtü ile örtüldükten sonra kirpik ve kapak kenarına iğnenin temasını önlemek amacıyla kapak spekülumu takıldı. Konjonktiva yüzeyine tekrar povidon iyodin damlatılarak 2 dakika beklendi. Havası alınmış boş 27 G insulin enjektörü ile fakik gözlerde limbusa 4 mm mesafeden, psödotakik gözlerde 3,5 mm mesafeden göz içine girildi. Yaklaşık 0,2-0,3 cc vitreus alındıktan sonra iğne ucunu gözden çıkarmadan enjektörün hazne kısmı değiştirilerek 1. doz intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis) enjeksiyonu (0,5 mg/0,05ml) uygulandı ve iğne ucu dikkatlice geri çekildi. Vitreus çekilirken çok hafif uygulanan şırıngadaki ilk negatif basınçlı (vakum) işleme hiç tepki vermeyen hastalarda vitreus çekilmesi için ısrar edilmedi. Bu işlem sırasında vitreusun enjektöre kolayca gelmediği olgular dışlandı. İlk enjeksiyon sırasında ilk uygulamada şırıngaya kolaylıkla vitreus sıvısının geldiği hastalarda sonraki uygulamalarda da kolaylıkla vitreusun enjektör şırıngasına geldiği gözlemlendi. Uygulama sonrası steril aplikatör ile ilacın ve vitreusun reflusu engellendi. Enjeksiyon uygulama saati not edildi. Elde edilen vitre örneği steril ependorf tüpüne aktararak hızla Biyokimya bölümüne ulaştırıldı ve çalışma anına kadar -80 °C’de derin dondurucuda muhafaza edildi. Enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik olarak moksifloksasin (Vigamox, Alcon) tedavisi başlanan hastalar enjeksiyon sonrası üçüncü gün polikliniğe kontrole çağrıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Yaş tip YBMD rutin klinik tedavisinde uygulanan ilk 3 yükleme dozu sonrası aylık takipte gerekirse tedavi protokolü uygulanmıştır. İlk yıl 12 ay boyunca aylık tedavi veya ilk 3 yükleme dozundan sonra tedavi et uzat protokolleri uygulanabilmekle beraber çalışmamızda yükleme dönemi sonrası gereğinde tedavi et (PRN) protokolü uygulanmıştır. İlk 3 enjeksiyondan sonra 4 ayda makula tamamen kuru ise ve görme artışı beklenmiyorsa enjeksiyon planlanmamıştır ve bu hastaların dahil edilmemesi planlanmıştır. 4. ayda 3 hasta, tedavi uygulanmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Dolayısı

ile çalışma protokolünde 4. ayda enjeksiyon gereken hastalar gözönüne alınarak hastalara aylık planlı 4 ranibizumab enjeksiyonu çerçevesinde vitreus ve serum örnekleri alınması planlandı. Toplamda 31 hastada 3 ayda 4 enjeksiyon uygulandı. (Bazal, 1.ay, 2. ay ve 3.ay). 3. ayda son vitreus örneği alındıktan sonra hastaların tedavisinin aylık kontroller ve gerekirse tedavi (PRN) şeklinde yapılması planlandı.

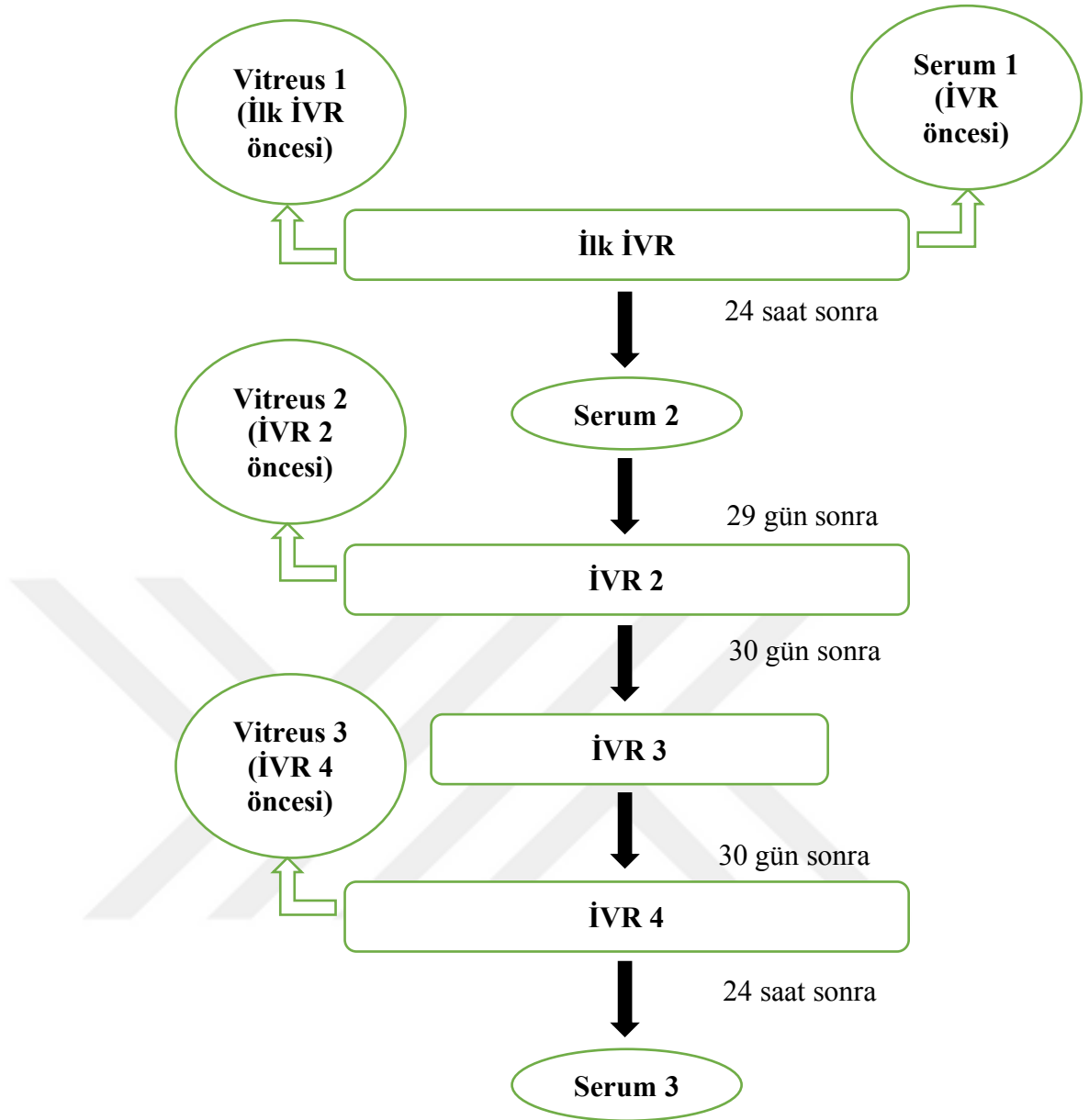
Büyüme faktörlerinin enjeksiyondan 1 gün sonraki serum değerlerini değerlendirebilmek amacıyla hastalardan enjeksiyon günü ve enjeksiyon yapılmasını takiben 24. saatte serum örneği alınarak laboratuvara ulaştırıldı. Serum örnekleri ilk enjeksiyondan önce, ilk enjeksiyondan 24 saat sonra ve 3. ayda 4. enjeksiyondan 24 saat sonra alındı.

Vitreus örnekleri 1., 2., ve 4. ranibizumab enjeksiyonu uygulaması sırasında alındı. Vitreus örneği steril ependorf tüpüne aktarılarak hızla laboratuvara ulaştırılarak çalışma anına kadar -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Vitreus ve serum örneklerinin alınma zamanlarını gösteren zaman -akış diyagramı Şekil 3.1 de gösterilmiştir.

Hastalar aylık takip edildi. Aylık kontrol muayenelerinde ETDRS eşeli ile görme keskinliği, Goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı, dilatasyon sonrası fundus muayenesi ile OKT görüntüleri alındı. Aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastalar her intravitreal enjeksiyon sonrası 3. gün polikliniğe kontrole çağrılarak intravitreal enjeksiyona bağlı oluşabilecek oküler komplikasyonlar açısından ön ve arka segment muayeneleri ve göz içi basınç ölçümleri yapıldı.

3.3. Vitreus VEGF-A, PDGF ve PIGF Miktar Analiz Yöntemleri

Vitreusta VEGF-A, PDGF-BB ve PIGF ölçümü R&D marka Human ELISA kiti ile yapıldı (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka ELISA okuyucu cihazında (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.



Şekil 3.1. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında vitreus ve serum örneklerinin toplanma zamanlarını gösteren çalışmanın akış şeması.

3.4. Serum VEGF-A, PDGF, PIGF ve FGF Analiz Yöntemleri

Serum örnekleri laboratuvara ulaşınca hücreleri ve debrisini uzaklaştırmak amacıyla 4 C, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüje edildi ve çalışma anına kadar -80 C derin dondurucuda muhafaza edildi. Serumda VEGF-A, PDGF-BB, PIGF ve FGF ölçümü R&D marka Human ELISA kiti ile yapıldı (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). Absorbans

okuması ChemWell 2910 marka ELISA okuyucu cihazında (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri, intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ve tedavi süresince ölçülen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), santral makula kalınlığı (SMK) ve subfoveal koroid kalınlıkları ile vitreus ve serumda saptanan büyüme faktörlerinin konsantrasyonları kaydedildi. Ayrıca kontrol grubunun klinik özellikleri ve vitreusda ölçülen büyüme faktörlerinin konsantrasyonları kaydedildi. Hasta grubunda tedavi öncesi bazal görme keskinliği, FFA, FFA'da koroid neovasküler membran alan ölçümü, OCT tarama ile SMK ölçümü alınmış hasta grubunda 1 ay ara ile enjeksiyon tekrarına geldikleri günde DEİGK ölçümü ve OCT tarama tekrarlanmıştır. Kontrol grubunda hastalar makula deliği veya idiyopatik epiretinal membran nedeniyle görmesi azalmış ve SMK değişmiş olduğundan görme keskinliği ve OCT bilgileri kaydedilmedi. Bu hastalarda herhangi bir evre YBMD, diyabetik retinopati ve retina damar hastalığı bulgusu veya öyküsü olmadığından; vitrektomi ameliyatı sırasında vitreus alınmasına uygun olduğundan vitreus çalışması için kontrol grubuna dahil edildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda sistemik hastalık varlığı (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, koroner kalp hastalığı) ve sigara öyküsü kaydedildi.

3.5. İstatistiksel analiz

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 18.0 paket programı kullanıldı. Görme keskinliği, makula kalınlıkları, serum ve vitreus parametreleri değerleri karşılaştırılırken tekrarlanan ölçümlerde Repeated Measures ANOVA testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Veriler arasında korelasyon değerlendirilirken Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırma yapılırken dağılımı düzenli olmayan veriler Mann Whitney U testi, dağılımı düzenli olan veriler için bağımsız örnekler t testi uygulandı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Takiplerine düzenli gelmeyen hastalar ile intravitreal enjeksiyon öncesi tek seferde vitreus alınamayan 4 hasta ve 4. enjeksiyonda makulası kuru olduğu için tedavi uygulanmayan 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı tamamlayan 31 hastanın ortalama yaşı $70,96 \pm 7,69$ (58-86 yaş) yıl idi. Hastaların 19'u (%61,3) kadın, 12'si (%38,7) erkekti. Çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilen 17 bireyin ortalama yaşı $71,41 \pm 7,78$ (60-82 yaş) yıl idi. Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin 9'u (%52,9) kadın, 8'i (%47,1) erkekti. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu idi (sırasıyla $p=0,85$, $p=0,57$). Hastaların tümü yeni tanı yaş tip YBMD olup tedavi rejimi olarak çalışma süresince aylık ardışık 4 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulandı. Üç aylık çalışma süresi sonunda hastaların takibine Retina biriminde devam edildi. Tanı amaçlı çekilen fundus flöresein anjiyografisi (FFA) görüntüleme ile tespit edilen ortalama lezyon boyutu $3,03 \pm 1,65$ optik disk boyu idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hasta grubu ve vitreus kontrol grubunda demografik ve klinik özellikler

	HASTA GRUBU (n=31)	KONTROL (n=17)	p
Cinsiyet (K/E) (n)	19/12	9/8	0,57
Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	$70,9 \pm 7,7$	$71,4 \pm 7,8$	0,85
Göz (Sağ/Sol)	20/11	10/7	0,76
KNV alanı (mm ²) (ortalama $\pm$ SD)	$3,03 \pm 1,65$	-	-
Sigara Öyküsü (Hiç içmeyen) (n)	17	12	0,36
Sistemik Hastalık (n)			
Hipertansiyon	14	5	0,36
Diyabet	4	4	0,42
Hiperlipidemi	4	3	0,68
Koroner Kalp Hastalığı	1	2	0,28
Göz Hastalığı, (n)			
Glokom	0	0	-
Diyabetik Retinopati	0	0	-

KNV = Koroid neovaskülarizasyonu; SD= standart deviyasyon

4.1. İntravitreal Enjeksiyona Bağlı Oluşan Komplikasyonlar

İntravitreal enjeksiyon sonrası 4 hastada göziçi basınç ölçümlerinde normal sınırların üzerinde değerler izlendi. Bir haftalık antiglokomatöz tedavi ile göziçi basınç yüksekliği kontrol altına alındı. Üç hastada enjeksiyon sonrası ön kamarada +1 hücre izlendi. Bir hafta uygulanan topikal steroid tedavisi sonrası ön kamarada herhangi bir reaksiyon tespit edilmedi. Takip boyunca hastaların hiçbirinde, retinal yırtık, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve endoftalmi gibi oküler komplikasyon ve serebro-vasküler, kardiyovasküler ve kanama bozuklukları gibi sistemik komplikasyon izlenmedi.

4.2. Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği ve Santral Makula Kalınlığı

Hastaların intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde (0. ay), intravitreal tedavisi başlandıktan 1 ay ve 3 ay sonra ETDRS eşeli ile ölçülmüş DEİGK ondalık değerleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. Ortalama DEİGK tedavi öncesi $0,19 \pm 0,16$, 1.ayda $0,28 \pm 0,21$ ve 3.ayda $0,30 \pm 0,21$ olarak bulundu. Başlangıç DEİGK ile karşılaştırıldığında 1.ay ve 3.ay DEİGK’nde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,004$, $p<0,001$). Ayrıca 1. ay ve 3. ayda elde edilen ortalama DEİGK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Hastalardan OKT cihazı ile ölçülen ortalama SMK tedavi öncesi $417,70 \pm 210,92 \mu\text{m}$, 1.ayda $332,03 \pm 131,51 \mu\text{m}$ ve 3. ayda $307,13 \pm 103,82 \mu\text{m}$ idi (Tablo 4.2). Tedavi öncesi SMK ile karşılaştırıldığında 1.ay ve 3.ay ortalama SMK’da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,002$). 1. ay ve 3. ayda elde edilen ortalama SMK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Bonferroni düzeltmeli Repeated Measures ANOVA testi, $p=0,035$).

Tablo 4.2. Yaşa bağımlı makula dejenerasyonu hastalarında tedavi süresince ölçülen ortalama DEİGK ondalık değerleri ve SMK ölçümleri

	DEİGK (ondalık) (Ortalama±SD)	p	SMK (µm) (Ortalama±SD)	p
0. ay	0,19±0,16	a: <0,001	417,70±210,92	a: <0,001
1. ay	0,28±0,21	b: 0,004	332,03±131,51	b: 0,011
2. ay	0,30±0,21	c: <0,001 d: 0,033	307,13±103,82	c: 0,002 d: 0,35

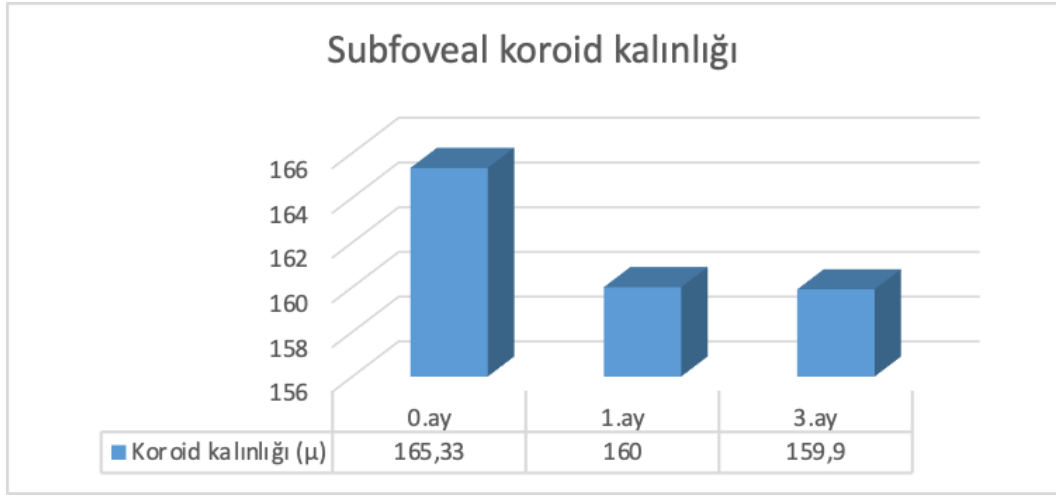
DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı, **a:** Üç ölçüm arası anlamlılık düzeyi, **b:** 0.ay-1.ay , **c:** 0. Ay – 3.ay, **d:** 1.ay -3. ay (Repeated Measures ANOVA, Bonferroni Düzeltmeli).

4.2.1. Santral Makula Kalınlığı ile Görme Keskinliği Korelasyonu

Hastaların intravitreal enjeksiyon tedavisi öncesi ortalama SMK değeri 417,70±210,92µm ortalama DEİGK 0,19±0,16 olarak bulundu ve bu iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,427$ $p=0,019$). İntravitreal enjeksiyon tedavisinin 1. ayında ve 3. ayında elde edilen ortalama SMK ile DEİGK ölçümlerinin her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,463$ $p=0,010$, $r=-0,418$ $p=0,021$).

4.3. Subfoveal Koroid Kalınlığı

Hastaların intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesinde ortalama subfoveal koroid kalınlığı 165,33±38,30 µm, intravitreal tedavinin 1. ayında 160,00±38,75 µm ve 3. ayında 159,90±37,79 µm saptanırken ölçümler arası fark anlamlı idi (Repeated Measures ANOVA, $p=0,001$) (Şekil 4.1). Tedavinin 1. ayında ve 3. ayında ölçülen ortalama subfoveal koroid kalınlıkları başlangıç ortalamasına göre istatistiksel olarak daha ince bulunurken (sırasıyla, $p=0,011$ ve $p=0,012$), 1. ay ve 3. ay ortalama subfoveal koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,98$; Bonferroni düzeltmeli Repeated Measures ANOVA testi).



Şekil 4.1. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında çalışma süresince ölçülen ortalama subfoveal koroid kalınlıkları. 1. ayda ve 3. ayda bazal değere göre istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p:0,011$ ve $p:0,012$).

4.3.1. Subfoveal koroid kalınlığı ile Görme Keskinliği Korelasyonu

Hastaların intravitreal enjeksiyon tedavisi öncesi ölçülen DEİGK ile çalışma öncesi ve çalışmanın 1. ve 3. ayında ölçülen ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde çalışmanın 1. ve 3. ayında ölçülen DEİGK ile çalışma öncesi ve çalışmanın 1. ve 3. ayında ölçülen ortalama subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

4.4. Büyüme faktörlerinin ortalama vitreus değerleri

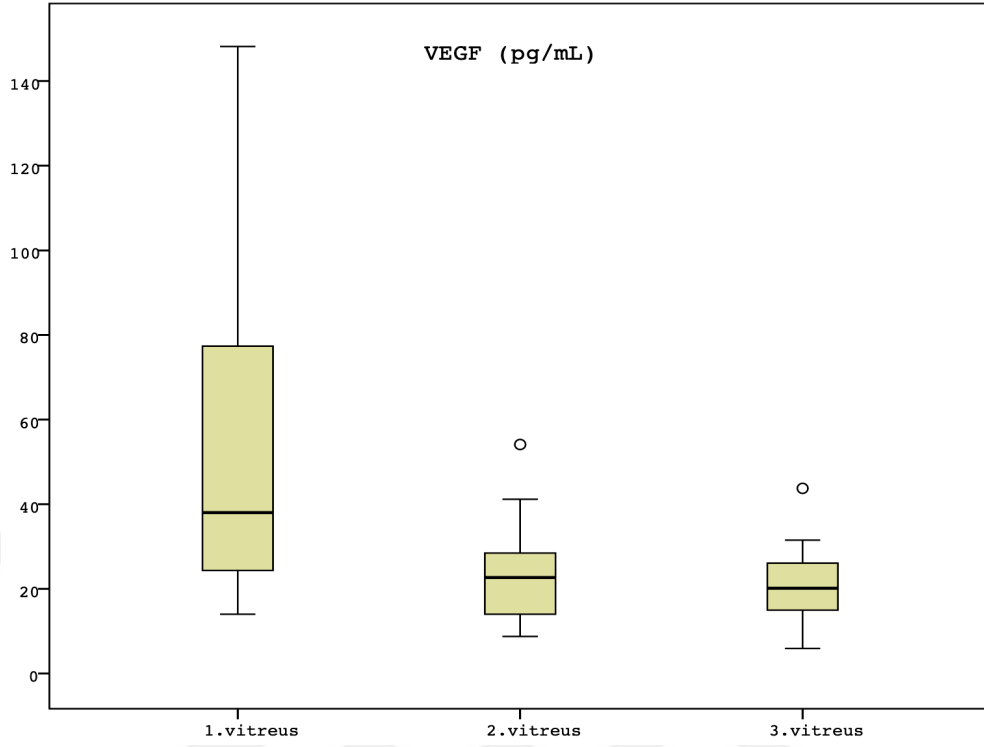
İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi alınan 1. vitreus sıvısında ölçülen ortalama VEGF, PDGF ve PlGF değerleri sırasıyla $49,27\pm32,28$ pg/mL, $27,86\pm16,29$ pg/mL ve $12,17\pm6,87$ pg/mL olarak bulundu. İlk intravitreal enjeksiyondan 1 ay sonra 2. intravitreal enjeksiyon esnasında elde edilen 2. vitreus sıvısında ölçülen ortalama VEGF, PDGF ve PlGF değerleri sırasıyla $23,61\pm10,56$ pg/mL, $27,31\pm11,16$ pg/mL ve $11,08\pm6,07$ pg/mL olarak bulundu. İlk intravitreal enjeksiyondan 3 ay sonra 4. intravitreal enjeksiyon esnasında elde edilen 3. vitreus sıvısında ölçülen ortalama VEGF, PDGF ve PlGF değerleri sırasıyla $20,66\pm7,74$, $27,25\pm12,94$ ve $13,50\pm8,98$ pg/mL olarak bulundu. Repeated Measures ANOVA testinde vitreus VEGF ölçümleri

arasında anlamlı fark bulundu (Bonferroni düzeltmeli) ($p<0,001$). İlk vitreus ve 2. Vitreus VEGF değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$), ilk ve üçüncü vitreus örnekleri arasındaki VEGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). İkinci ve üçüncü vitreus VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,074$). Repeated Measures ANOVA testinde vitreus PDGF ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Bonferroni düzeltmeli) ($p=0,818$). Her üç vitreus örneklerindeki PlGF düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişiklik izlenmedi (Bonferroni düzeltmeli Repeated Measures ANOVA testi) ($p=0,130$)

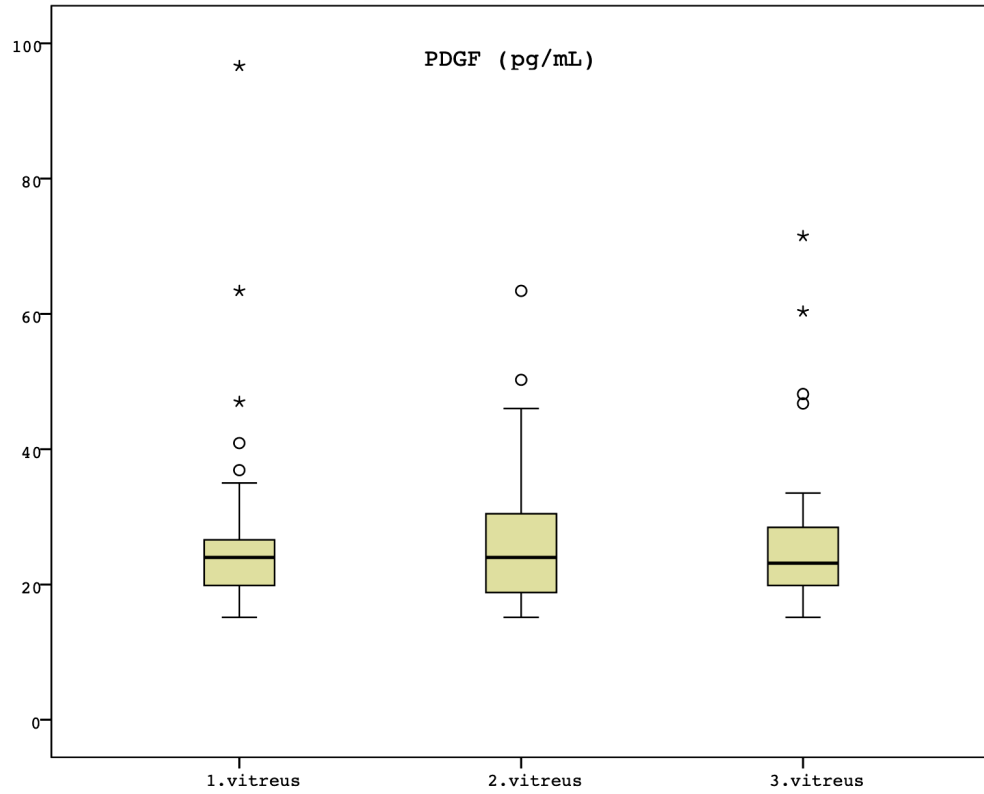
Tablo 4.3. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında vitreus sıvısında tedavi süresince ölçülen büyüme faktörleri ortalama düzeyleri

	1. VİTREUS	2. VİTREUS	3. VİTREUS	p
VEGF (pg/mL)	49,27±32.28	23,61±10.56	20,66±7.74	a: <0,001 b: <0,001 c: <0,001 d: 0,074
PDGF (pg/mL)	27,86±16,29	27,31±11,16	27,25±12,94	a: 0,82 b: 0,98 c: 0,96 d: 1,00
PlGF (pg/mL)	12,17±6,87	11,08±6,07	13,50±8,98	a: 0,13 b: 0,61 c: 0,66 d: 0,19

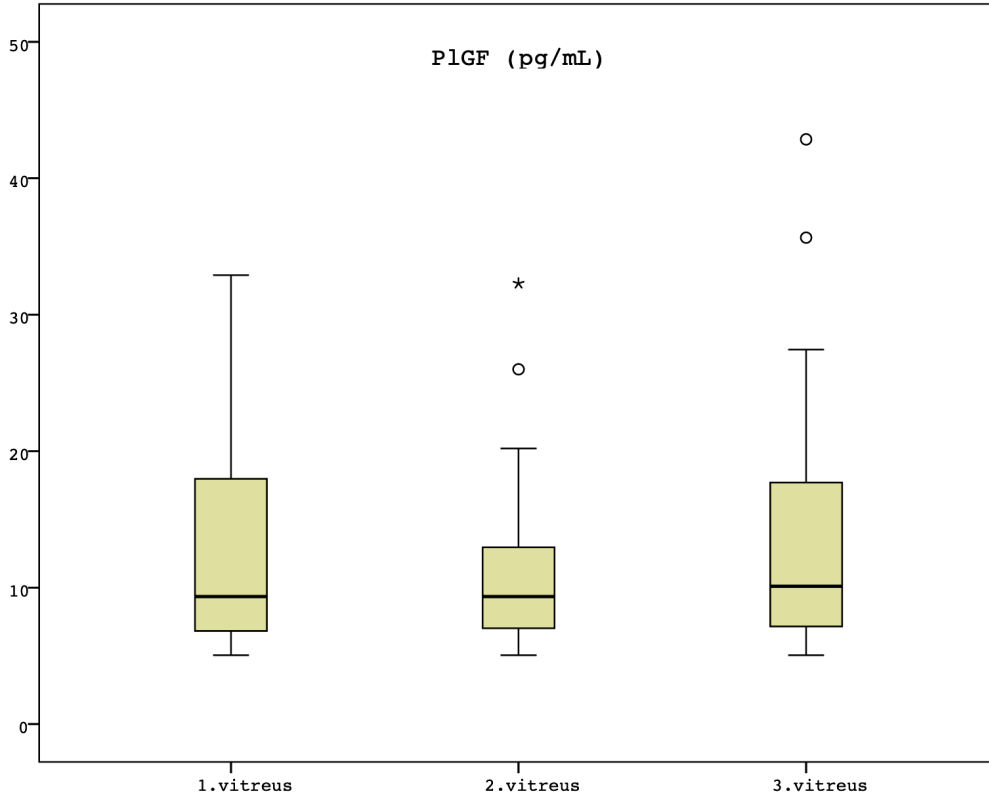
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, PlGF: Plasental büyüme faktörü, **a:** Alınan 3 vitreus örnek ölçümleri arasındaki karşılaştırma, **b:** 1. vitreus - 2. vitreus karşılaştırması, **c:** 1. vitreus - 3. vitreus karşılaştırması, **d:** 2. vitreus - 3. vitreus karşılaştırması. (Repeated Measures ANOVA testi, Bonferroni düzeltmeli).



Şekil 4.2. Vitreus sıvısında tedavi süresince ölçülen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ortalama düzeylerinin 'box-plot' grafik ile gösterilmesi. 2 ve 3. vitreus örneklerindeki VEGF değeri bazal değere göre istatistiksel olarak daha düşüktü.



Şekil 4.3. Vitreus sıvısında tedavi süresince ölçülen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ortalama düzeylerinin 'box-plot' grafik ile gösterilmesi. Ölçümler arasında anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 4.4. Vitreus sıvısında tedavi süresince ölçülen plasental büyüme faktörü (PlGF) ortalama seviyelerinin ‘box-plot’ grafik ile gösterilmesi. Ölçümler arasında anlamlı fark bulunmadı.

4.4.1. Vitreus sıvısında ölçülen büyüme faktörlerinin birbirleriyle korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisi öncesi vitreus VEGF değeri ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisi öncesi vitreus PDGF değeri ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisi öncesi vitreus PlGF değeri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,092$ $p=0,62$; $r=-0,059$ $p=0,75$). İkinci vitreus sıvısında ölçülen VEGF ile PDGF ve PlGF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,047$ $p=0,80$; $r=-0,155$ $p=0,41$). Üçüncü vitreus sıvısında ölçülen VEGF ile PDGF ve PlGF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,293$ $p=0,11$; $r=0,278$ $p=0,13$).

4.4.2. Kontrol grubunun vitreus sıvılarında ölçülen ortalama büyüme faktörleri konsantrasyonları

Yaş ve cinsiyet uyumlu 17 sağlıklı bireyden alınan vitreus örneğinde ortalama VEGF $36,15 \pm 6,89$ pg/mL, PDGF $39,19 \pm 13,26$ ve PlGF $13,03 \pm 6,42$ pg/mL idi (Tablo 4.4). Tedavi öncesi hasta grubunda ölçülen ortalama VEGF $49,27 \pm 32,28$ pg/mL olarak bulundu ve kontrol grubunda ölçülen ortalama VEGF konsantrasyonundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,037$). Tedavinin 1. ve 3. ayında ölçülen vitreus VEGF konsantrasyonları ile kontrol grubunda saptanan vitreus VEGF konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Tedavi öncesi hasta grubunda ölçülen ortalama PDGF $27,86 \pm 16,29$ pg/mL olarak bulundu ve kontrol grubunda ölçülen ortalama PDGF konsantrasyonundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p=0,018$). Tedavinin 1. ve 3. ayında ölçülen vitreus PDGF konsantrasyonları ile kontrol grubunda saptanan vitreus PDGF konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,004$).

Tedavi öncesi hasta grubunda ölçülen ortalama PlGF $12,17 \pm 6,87$ pg/mL olarak bulundu ve kontrol grubunda ölçülen ortalama PlGF konsantrasyonundan daha düşük idi ancak arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,67$). Tedavinin 1. ve 3. ayında ölçülen vitreus PlGF konsantrasyonları ile kontrol grubunda saptanan vitreus PlGF konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,31$, $p=0,84$).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda vitreus sıvısında ölçülen büyüme faktörlerinin düzeyleri

		HASTA	KONTROL	p
VEGF (pg/mL)	1.vitreus	49,27±32,28	36,15±6,89	a: 0,037
	2.vitreus	23,61±10,56		b: <0,001
	3.vitreus	20,66±7,74		c: <0,001
PDGF (pg/mL)	1.vitreus	27,86±16,29	39,19±13,26	a: 0,018
	2.vitreus	27,31±11,16		b: 0,002
	3.vitreus	27,25±12,94		c: 0,004
PlGF (pg/mL)	1.vitreus	12,17±6,87	13,03±6,42	a: 0,675
	2.vitreus	11,08±6,07		b: 0,314
	3.vitreus	13,50±8,98		c: 0,848

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü, PlGF: Plasental büyüme faktörü, p:bağımsız örnekler t testi, **a:** 1. vitreus kontrol karşılaştırması, **b:** 2. vitreus -kontrol karşılaştırması, **c:** 3. vitreus - kontrol karşılaştırması.

4.5. Büyüme faktörlerinin ortalama serum değerleri

İlk intravitreal ranibizumab enjeksiyon öncesi alınan 1. serum örneğinde ölçülen ortalama VEGF, PDGF, PlGF ve FGF değerleri sırasıyla 336,84±172,48, 3583,41±1492,95, 15,72±4,44 ve 2,77±1,74 pg/mL olarak bulundu.

İlk intravitreal enjeksiyondan 24 saat sonra elde edilen 2. serumda ölçülen ortalama VEGF, PDGF, PlGF ve FGF değerleri sırasıyla 326,37±164,75, 3640,96±1458,84, 15,44±3,61 ve 2,80±1,72 pg/mL düzeyinde bulundu.

İlk intravitreal enjeksiyondan 3 ay sonra 4. intravitreal enjeksiyondan 24 saat sonra elde edilen 3. serum örneğinde ölçülen ortalama VEGF, PDGF, PlGF ve FGF değerleri

sırasıyla 320,34±170,99, 3428,80±1477,91, 14,99±4,01 ve 2,45±1,18 pg/mL olarak tespit edildi.

Repeated Measures ANOVA testinde başlangıç, ikinci ve üçüncü serum örneklerinde ölçülen VEGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,174$), Her üç serum PDGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Repeated Measures ANOVA, $p=0,815$). Her üç serum PlGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Repeated Measures ANOVA, $p=0,620$). Her üç serum bFGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Repeated Measures ANOVA, $p=0,291$).

Tablo 4.5. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında tedavi süresince ölçülen serum büyüme faktörlerinin düzeyleri

	1. SERUM	2. SERUM	3. SERUM	p
VEGF (pg/mL)	336,84±172,48	326,37±164,75	320,34±170,99	a: 0,17 b: 0,26 c: 0,45 d: 0,99
PDGF (pg/mL)	3583,4±1492,9	3640,9±1458,8	3428,8±1477,9	a: 0,82 b: 0,97 c: 0,99 d: 0,93
PlGF (pg/ml)	15,72±4,44	15,44±3,61	14,99±4,01	a: 0,62 b: 0,96 c: 0,92 d: 0,76
FGF (pg/mL)	2,77±1,74	2,80±1,72	2,45±1,18	a: 0,29 b: 0,94 c: 0,64 d: 0,32

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, PlGF: Plasental büyüme faktörü, FGF: Fibroblast büyüme faktörü **a:** 3 ölçüm arasındaki karşılaştırma, **b:** 1. serum - 2. serum karşılaştırılması, **c:** 1. serum - 3. serum karşılaştırılması, **d:** 2. serum - 3. serum karşılaştırılması (Repeated Measures ANOVA testi,).

4.5.1. Serumda ölçülen büyüme faktörlerinin birbirleriyle korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde 1. serumda ölçülen VEGF ile 1. serumda ölçülen PDGF ve 1. serumda ölçülen PlGF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,187$ $p=0,37$, $r=0,225$ $p=0,29$). Birinci serumda ölçülen VEGF ile 1. serumda ölçülen FGF arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,491$ $p=0,013$). İkinci serumda ölçülen VEGF ile 2. serumda ölçülen PDGF ve 2. serumda ölçülen PlGF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,169$ $p=0,43$, $r=0,293$ $p=0,16$). İkinci serumda ölçülen VEGF ile 2. serumda ölçülen FGF arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,405$ $p=0,05$). Üçüncü serum örneğinde ölçülen VEGF ile PDGF, PlGF ve FGF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,392$ $p=0,06$, $r=-0,048$ $p=0,83$ ve $r=-0,071$ $p=0,74$).

4.6. Büyüme faktörlerinin ortalama vitreus ve serum değerlerinin karşılaştırılması ve korelasyonu

İntravitreal anti-VEGF tedavisi öncesi ölçülen vitreus VEGF düzeyi başlangıç serum VEGF düzeyinden ve vitreus PDGF düzeyi serum PDGF düzeyinden anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Tedavinin 3. ayında vitreus VEGF düzeyi serum VEGF düzeyinden ve tedavinin 3. ayında vitreus PDGF düzeyi serum PDGF düzeyinden anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Tedavi öncesi vitreus sıvısında ölçülen PlGF düzeyi, serumda ölçülen PlGF düzeyinden istatistiksel olarak daha düşük bulunurken tedavinin 3. ayında vitreus ve serum PlGF düzeyi arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,047$ ve $p=0,081$) (Tablo 4.6).

Büyüme faktörlerinin serum ve vitreus konsantrasyonlarının korelasyonu incelendiğinde, 1. vitreus sıvısında ölçülen VEGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,205$ $p=0,32$, $r=0,312$ $p=0,13$, $r=0,085$ $p=0,70$).

Tablo 4.6. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu grubunda hem vitreus hem de serumda çalışılan büyüme faktörlerinin ortalama değerleri

		VİTREUS	SERUM	p
VEGF (pg/mL)	Başlangıç	49,27±32,28	336,84±172,48	a: <0,001
	3.ay	20,66±7,74	320,34±170,99	b: <0,001
PDGF (pg/mL)	Başlangıç	27,86±16,29	3583,4±1492,9	a: <0,001
	3.ay	27,25±12,94	3428,8±1477,9	b: <0,001
PIGF (pg/mL)	Başlangıç	12,17±6,87	15,72±4,44	a: 0,047
	3.ay	13,50±8,98	14,99±4,01	b: 0,081

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, PIGF: Plasental büyüme faktörü, a: Başlangıç vitreus ve serum değerlerinin karşılaştırılması, b: 3.ayda vitreus ve serum değerlerinin karşılaştırılması

İkinci vitreus sıvısında ölçülen VEGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,012$ $p=0,95$, $r=0,050$ $p=0,82$, $r=-0,002$ $p=0,99$). Üçüncü vitreus sıvısında ölçülen VEGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen VEGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,138$ $p=0,51$, $r=-0,092$ $p=0,67$, $r=-0,068$ $p=0,75$).

Birinci vitreus sıvısında ölçülen PDGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PDGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,288$ $p=0,14$, $r=-0,182$ $p=0,37$, $r=-0,098$ $p=0,64$). İkinci vitreus sıvısında ölçülen PDGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PDGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,311$ $p=0,11$, $r=-0,177$ $p=0,38$, $r=-0,162$ $p=0,44$). Üçüncü vitreus sıvısında ölçülen PDGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PDGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,324$ $p=0,09$, $r=-0,188$ $p=0,36$, $r=-0,185$ $p=0,37$).

Birinci vitreus sıvısında ölçülen PIGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PIGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,273$ $p=0,19$, $r=0,094$ $p=0,66$, $r=-0,012$ $p=0,95$). İkinci vitreus sıvısında ölçülen PIGF ile 1.

2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PlGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,338$ $p=0,11$, $r= 0,139$ $p=0,52$, $r=-0,322$ $p=0,13$). Üçüncü vitreus sıvısında ölçülen PlGF ile 1. 2. ve 3. serum örneğinde ölçülen PlGF konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r= 0,038$ $p=0,86$, $r=-0,134$ $p=0,53$, $r= -0,144$ $p=0,51$).

4.7. Büyüme faktörlerinin vitreus konsantrasyonlarının DEİGK ile korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde büyüme faktörlerinin (VEGF, PDGF, PlGF) tedavi öncesi vitreus konsantrasyonları ile tedavi öncesi 0.gün DEİGK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0.49$ ve $r=0,127$; PDGF için $p=0.87$ ve $r=0,029$; PlGF için $p=0.68$ ve $r=0,076$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 1.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 1. ay DEİGK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0.794$, $r=-0.049$, PDGF için $p=0.632$, $r=0.089$, PlGF için $p=0,222$, $r=0,226$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 3.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 3. ay DEİGK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,525$, $r=-0,119$, PDGF için $p=0,737$, $r=0,063$, PlGF için $p=0,635$, $r=0,089$).

4.8. Büyüme faktörlerinin vitreus konsantrasyonlarının SMK ile korelasyonu

Büyüme faktörlerinin (VEGF, PDGF, PlGF) tedavi öncesi vitreus konsantrasyonları ile tedavi öncesi 0.gün Santral makula kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,662$, $r=-0,083$, PDGF için $p=0,777$, $r=-0,054$, PlGF için $p=0,206$, $r=-0,237$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 1.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 1. ay SMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,320$, $r=-0,188$, PDGF için $p=0,735$, $r=-0,065$, PlGF için $p=0,616$, $r=0,096$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 3.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 3. ay SMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,831$, $r=-0,041$, PDGF için $p=0,976$, $r=0,006$, PlGF için $p=0,207$, $r=-0,237$).

4.9. Büyüme faktörlerinin vitreus konsantrasyonlarının subfoveal koroid kalınlığı ile korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde büyüme faktörlerinin (VEGF, PDGF, PlGF) tedavi öncesi vitreus konsantrasyonları ile tedavi öncesi 0.gün subfoveal koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Sırasıyla VEGF için $p=0,425$, $r=-0,151$, PDGF için $p=0,764$, $r=0,057$, PlGF için $p=0,188$, $r=0,247$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 1.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 1. ay subfoveal koroid kalınlıkları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,842$, $r=-0,038$, PDGF için $p=0,655$, $r=0,085$, PlGF için $p=0,062$, $r=0,345$). Büyüme faktörlerinin tedavinin 3.ayındaki vitreus konsantrasyonları ile hastaların 3. ay subfoveal koroid kalınlıkları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla VEGF için $p=0,818$, $r=-0,044$, PDGF için $p=0,675$, $r=0,080$, PlGF için $p=0,259$, $r=0,213$).

4.10. Büyüme faktörlerinin vitreus konsantrasyonlarının koroidal neovaskülarizasyon lezyon boyutu ile korelasyonu

Yapılan korelasyon analizinde tedavi öncesi 0.gün koroidal neovaskülarizasyon lezyon boyutu ile VEGF, PDGF ve PlGF'nin tedavi öncesi vitreus konsantrasyonları ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0,076$ $p=0,69$, $r=-0,083$ $p=0,66$, $r=0,144$ $p=0,44$). Tedavi öncesi 0.gün koroidal neovaskülarizasyon lezyon boyutu ile VEGF, PDGF ve PlGF'nin 1.ay vitreus konsantrasyonları ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0,095$ $p=0,62$, $r=0,219$ $p=0,24$, $r=0,097$ $p=0,61$). Tedavi öncesi 0.gün koroidal neovaskülarizasyon lezyon boyutu ile VEGF, PDGF ve PlGF'nin 3.ay vitreus konsantrasyonları ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0,079$ $p=0,67$, $r=0,148$ $p=0,43$, $r=-0,111$ $p=0,55$).

5. TARTIŞMA

Yaş tip YBMD hastalarında rutin anti-VEGF tedavisinin, fizyolojik olarak gözde ve kanda mevcut anjiogenik büyüme faktörleri ile ilişkisi üzerindeki bilgileri artırmak amacı ile intravitreal ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrasında vitreus VEGF, PlGF ve PDGF ve serum VEGF, PlGF, PDGF ve bFGF düzeylerini araştırdığımız çalışmamızda tedavi öncesi alınan vitreus örneklerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış VEGF-A ve azalmış PDGF-BB konsantrasyonları tespit ettik. Tedavi süresince iki kez daha alınan vitreus ve serum örneklerinde vitreus VEGF-A konsantrasyonu süprese kalmış iken PDGF-BB ve PlGF konsantrasyonunda anlamlı değişiklik saptanmadı. Serumda ölçülen büyüme faktörlerindeki değişiklikler anlamlı saptanmadı. Kullandığımız ELISA yöntemi için elde edilen vitreus örneğinin miktarının yeterli olmaması nedeni ile vitreus örneklerinde b-FGF çalışılmadı. Araştırdığımız büyüme faktörlerinin sistemik düzeylerini tespit etmek üzere çalışmamızda serum örnekleri kullanıldı. Göz içi VEGF, PDGF ve PlGF düzeylerini tespit etmek için doğrudan vitreus örnekleri kullanıldı.

Gözde sekrete edilen VEGF'in vitreus düzeyleri retinal ve koroidal VEGF düzeyleri ile korele olduğu var sayıldığı için onun yerini tutmak üzere vitreus VEGF düzeyinin retina ve koroidin VEGF ekspresyon miktarını yansıttığı kabul edilmektedir (Aiello ve ark., 1994; Adamis ve ark., 1994; Wells ve ark., 1996). YBMD hastalarında çok nadiren vitrektomi ameliyatı gerektiğinden vitreustan örnek alınma çalışması için vitrektomi ameliyatı yöntemi tasarlanması pratik değildir. İntravitreal enjeksiyon tedavisi sırasında vitreus örneği alınması kolay ve kabul edilebilir şekilde mümkündür. Ayrıca oldukça hassas laboratuvar teknolojilerinin gelişmiş olması ile de çok küçük miktarlarda vitreus örneği alınması testlerin çalışılması için yeterli olabilmektedir. Çalışmamızda vitreus örnekleri ameliyathane koşullarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu hemen öncesinde alınmıştır. İntravitreal enjeksiyon sırasında örnek alınması yönteminde steril koşullar altında 50-200 µL arası vitreus örneği alınması mümkündür. Hastalarda vitreus santralindeki likefiye vitreusun elde edilmesi ile alınan bu örnek aköz hömöre nispetle vitreus kompozisyonunu çok daha iyi yansıtacaktır. Potansiyel olarak enjektörle aspirasyon yöntemi ile böyle bir girişimin yan etkileri muhtemel olmakla beraber

dikkatli yapıldığı sürece bu riskin oldukça küçük olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızda olguların hiçbirinde vitreus örneği alınmasına bağlı herhangi bir yan etki görülmedi. Bununla birlikte vitreus çekintisi olmayacak şekilde dikkatli aspirasyon yapılmasının önemini vurgulamak gerekir. Bu işlem ile vitreus hacminin azaltılarak yapılacak ilaca alan açılması ayrı bir avantaj olup ayrıca ön kameradan parasentez ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Çalışma amacı ile veya parasentez amaçlı ön kameraya girişimin enfeksiyon veya fakik hastada lense hasar riski taşıması aköz çalışmasına göre bu yöntemin avantajıdır. İğne ucu vitreus merkezinde iken manuel olarak enjektörde hafif vakum oluşturulması ile vitreus kolayca gelmektedir. Özellikle vitreusun likefiye olduğu senil grupta bu manevra daha kolay olmaktadır. İğne vitreus merkezinde iken insülin şırıngası ile parmakla hafif vakum ile vitreus gelmiyor ise daha fazla vakum uygulanmamıştır. Literatürde intravitreal enjeksiyon sırasında alınmış vitreus örneği ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Duh ve ark., 2004; Zhu ve ark., 2008; Huber ve ark., 2012; Beer ve ark., 2006). Literatürde yer alan bu yöntem ile direkt olarak vitreustaki konsantrasyonu öğrenmek amacı ile direkt olarak vitreus örneği elde ettik. Çalışmamızda direkt olarak vitreustan çalışılmasının bir diğer nedeni de literatürde daha çok aköz VEGF düzeyleri çalışılmış olmasına rağmen oldukça farklı ve çelişkili sonuçların verilmesi nedeni ile doğrudan vitreustan konsantrasyonun saptanmasının daha kesin ve kararlı sonuçlar vereceğinin düşünülmesidir. Çalışmamızda vitreusun kullanılmasının arka segment mediatör durumunu direkt olarak yansıttığı için çok daha değerli olduğunu düşünüyoruz.

Wang ve ark. (2014a), aylık ranibizumab dozlaması veya 2 ayda bir enjeksiyon uygulaması sonrası bazal aköz VEGF konsantrasyonunun hem birinci ay hem de ikinci ayda anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. Jonas ve Mauaier (2007), aköz VEGF düzeyini neovasküler YBMD grubunda kontrol grubundan anlamlı olmayan düzeyde yüksek saptamışlar, aköz b-FGF konsantrasyonlarını ise YBMD grubunda düşük konsantrasyonda saptarken, kontrol grubunda saptayamamışlardır. Sakurada ve ark. (2015), eksudatif YBMD'li hastalarda aköz VEGF düzeyinin kontrolden yüksek olmamasını n-YBMD'nin fokal makular hastalık olmasına bağlamışlardır. Muether ve ark. (2013)'nın çalışması, aköz VEGF seviyelerinin KNV aktivitesini yansıtmadığını gösterir niteliktedir. Aköz PDGF-AA düzeylerinin tüm YBMD evrelerinde kontrol grubuna göre azalmış saptanması YBMD patogenezinde yer aldığını gösterebilir.

Neovasküler YBMD’de VEGF ve PDGF konsantrasyonları ters yönde korelasyon gösteriyor olabilir. Muether ve ark. (2013), YBMD hastalarının aközlerinde angiopoietin-1, b-FGF, PDGF-BB ve VEGF-D seviyelerini saptayamadıklarını bildirmişlerdir. PlGF koroid neovasküler membranlarda tespit edilmiş ve PlGF reseptör nötralizasyonunun KNV inhibisyonuna yol açtığı bilinmesine rağmen, Rakic ve ark., 2003, aköz örneklerde PlGF saptayamamışlardır. Aynı şekilde FGF-a koroid neovasküler membranlarda eksprese olduğu gösterilmiş olmasına rağmen aköz FGF-a seviyeleri intermedier YBMD grubunda saptanabilir düzeyin üstünde saptanırken erken YBMD ve n-YBMD grubunda saptanabilir eşiğin altında bulunmuştur (Rakic ve ark., 2003; Otani ve ark., 2002; Hu ve ark., 2009). Yaş tip YBMD’li hastalarda anti-VEGF tedavisinden sonra FGF-1, FGF-2, PlGF humor aköz düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (Cabral ve ark., 2018). Çalışmamızdaki sonuçlar da bu çalışma ile uyumlu olup anti-VEGF tedavisi sonrası vitreus PlGF düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Funk ve ark. (2009), neovasküler YBMD hastalarında kontrol gözlere kıyasla aköz hüümörde VEGF konsantrasyonlarının artmış, PDGF-AA konsantrasyonlarının ise azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma neovasküler YBMD hastalarında göz içi sıvılarında VEGF düzeylerinin yükseldiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu yöndedir. Deneysel çalışmalarda RPE hücrelerinin koroide bakan bazal tarafından VEGF sekresyonu yaptıkları düşünüldüğünde göz içi VEGF seviyesinin yükselmesi ilginç bir bulgu ve aynı zamanda çelişkili gibi gözükmemektedir (Mousa ve ark., 1999). Bununla birlikte YBMD olgularında patogeneizde enflamasyonun yer elması ve koroid neovasküler membranlarda birçok enflamatuvar mediatör ve hücrenin saptanması nedeni ile RPE-Bruch Membranı-koryokapillaris bölgesindeki bu enflamasyona bağlı RPE hücreleri arasındaki tightjunction’ların fonksiyonunun bozulması dış kan retina bariyerinin bozulması kuvvetle olasıdır (Lopez ve ark., 1996). Bozulan kan retina bariyeri nedeni ile RPE bazal tarafındaki VEGF sekresyonunun retina ve vitreus tarafına difüzyonu ile vitreusta VEGF seviyesi yükselebilir. Dış-kan retina bariyerinin bozulma derecesine ve neovaskülerizasyonun tipine ve VEGF üretiminin derecesine bağlı olarak vitreusa geçen VEGF miktarı hastadan hastaya değişebilir. Bu durum da çalışmalar arasındaki farklılıkları açıklıyor olabilir.

Funk ve ark. (2009), neovasküler YBMD'li gözlerde VEGF ile birlikte PDGF'inde hastalık ile ilişkili olduğunu ve aktif neovasküler YBMD'de göz içi PDGF konsantrasyonunun VEGF ile ters orantılı olarak azaldığını bildirmişlerdir. İnsan gözünde VEGF ve PDGF'in ne şekilde etkileşip anjiogenezi etkiledikleri tam olarak bilinmemektedir. PDGF-A aşırı ekspresyonuna sahip hayvan modelinde retinal kapiller kayıp daha az gelişmiş ve VEGF daha az artış göstermiştir (Yamada ve ark., 2000). Dolayısı ile neovasküler YBMD'li gözlerde PDGF ve VEGF'in konsantrasyonlarının ters korelasyon göstermesi prelinik çalışmalardaki gözlemler ile de açıklanabilir. Neovasküler YBMD hastalarında bazal PDGF-BB değeri kontrol bireylerden daha düşük bulunmuş; ayrıca ranibizumab ile 12 ay tedavi sonunda daha da düşmüştür, (Rezar-Dreindl ve ark., 2016). İntravitreal ranibizumab ile tedavi edilen idiopatik koroid neovaskülarizasyonu hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası aköz VEGF ve b-FGF düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aköz VEGF düzeyi KNV ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır. Aköz b-FGF düzeyi KNV grubunda, kontrol grubundan düşük saptanmış olup fark anlamlı bulunmuştur (Yin ve ark., 2016). Diabetik makula ödem hastalarında intravitreal aflibercept sonrası 3 enjeksiyon sırasında alınan aközlerde PIGF ve PDGF-AA düzeylerinin de VEGF gibi suprese olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamız ile uyumlu olmamakla beraber hasta grubu diabetik makula ödemi olup PDGF-BB yerine PDGF-AA çalışılmıştır (Juncal ve ark., 2020; Utsumi ve ark., 2021).

Çalışmamızda göziçi anti-VEGF tedavisinin serum büyüme faktörlerine etkisini ortaya koymak için serum VEGF, PIGF, PDGF ve b-FGF düzeylerini ölçtük. Göz sistemik sirkülasyondan nispeten izole olmasına rağmen neovasküler göz hastalıklarında kan-göz bariyeri sıklıkla bozulmuş durumdadır. Bu nedenle göz içine enjekte edilmesine rağmen ilaçlar kan dolaşımına geçebilirler. Maymunlarda intravitreal yapılan ranibizumab sonrası ilacın serum konsantrasyonunun vitreus konsantrasyonundan 1500 kat daha düşük olduğu tavşanda ise tespit sınırının altında olduğu gösterilmiştir (Gaudreault ve ark., 2005, Gaudreault ve ark., 2007). İnsanlarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası kanda tespit edilebilen maksimum ilaç konsantrasyonu oldukça düşük bulunmuştur (Wang ve ark., 2014b). Bu doz, in vitro ortamda ranibizumabın VEGF-A' yı %50 inhibe etmesi için gerekli konsantrasyon dozundan düşüktür. Bununla birlikte ranibizumabın sistemik geçişinin olması dolaşımdaki VEGF'i inaktive etmek üzere

ilacın bulunduğunu ve bu durumun da damarsal proliferasyon inhibisyonuna yol açarak doku iskemisine neden olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. VEGF çok yönlü bir sitokin olup olgunlaşmış erişkin damarında endotel hücrelerin antiapoptotik yollarını regüle eder (Ferrara ve ark., 2003; Ferrara ve ark., 2006). Plazmadaki VEGF'in vasküler protektif faktör olarak hareket ettiği, endotelin bütünlüğünün korunması yanında antitrombojenik ve anti-enflamatuvar özellikleri için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenler ile de kronik olarak anti-VEGF enjeksiyonları ile uzun süreli kan VEGF supresyonunun istenmeyen sistemik yan etkilere neden olabileceği endişesi oluşmaktadır (Avery, 2014).

Neovasküler YBMD, daha çok yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Neovasküler YBMD hastalarının çoğu sigara içimi, dengesiz beslenme ve hipertansiyon gibi arteriyel tromboembolik olaylar için risk taşıyan eşlik eden özellikleri bulunmaktadır (Christen ve ark., 1996; Delcourt ve ark., 1998; Alexander ve ark., 2007). Dolayısı ile bu hastalar aynı zamanda yüksek kardiyovasküler risk ve artmış tromboembolik olaylar ile sonuçlanan birçok eşlik eden hastalığa da sahip olabilmektedirler. Bu hastalıklar dolaşım yetersizliği ve doku beslenememesine bağlı olduğu için bu hastalıkların temelinde dolaşımdaki VEGF düzeyi önemli rol oynuyor olabilir (Vingerling ve ark., 1995). İntravitreal ranibizumabın güvenlik profili çeşitli klinik trial çalışmalarda değerlendirilmiştir (Schmidt-Erfurth, 2010). Ranibizumab ile yapılmış çalışmalarda tedavi alan gruplar ile kontrol grupları veya benzer yaş gruplarındaki tromboembolik olayların insidansları arasında anlamlı farklar gösterilmemiştir (Rosenfeld ve ark., 2006; Alexander ve ark., 2007). Öte yandan SAILOR çalışmasında (the Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD) 0,5 mg ranibizumab alanlarda stroke insidansı %1,2 ile 0,3 mg ranibizumab alan gruptaki %0,7 stroke oranından numerik olarak daha yüksek bulunmuş, önceden stroke öyküsü olanlarda oranlar daha yüksek bulunmuştur (Kourlas ve Abrams, 2007).

İntravitreal anti-VEGF ilaçların intravitreal enjeksiyonu sonrası sistemik emilim ile sonuçlandığını gösteren bulgular vardır. Sistemik geçiş VEGF'in kritik önem taşıdığı böbrek, kalp ve beyin gibi organlar için potansiyel bir tehlike oluşturabilir. Bu potansiyelin bilinmesi anti-VEGF sonrası ciddi sistemik komplikasyon endişesine neden olmaktadır (Avery ve ark., 2014). Ranibizumabın göz içi yarılanma ömrü 2,88 gün

bulunmuştur. Diğer anti-VEGF ajanların aksine ranibizumabın Fc fragmanı olmadığı için serum yarılanma ömrü birkaç saat gibi oldukça kısadır. Ayrıca ranibizumabın küçük moleküler yapısı nedeniyle böbrekten çok daha kolay filtre olmaktadır (Csaky ve Do, 2009).

Literatürde neovasküler YBMD nedeniyle başlanan anti-VEGF tedavisinde özellikle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası sistemik VEGF düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Birçok çalışmada ranibizumab enjeksiyonu sonrası sistemik VEGF düzeylerinin önemli oranda değişmediği bildirilmişken anlamlı azalma bildiren çalışmalar da mevcuttur. Grierson ve ark. (2013), n-YBMD hastalarında kontrol grubundan daha yüksek plazma VEGF düzeyleri saptamışlardır. VEGF plazma seviyeleri ilk ranibizumab enjeksiyonundan sonra dramatik olarak azalmıştır. İkinci ve üçüncü enjeksiyondan sonra düşük kalmıştır. Lip ve ark. (2000) da benzer bulgular iletmıştır. Neovasküler YBMD hastalarındaki tedavi öncesi plazma VEGF düzeyi başka iki çalışmada da bu çalışmadakine benzer şekilde saptanmıştır (Lip ve ark., 2001; Tsai ve ark., 2006; Yodoi ve ark., 2007). Başka bir seride sistemik VEGF düzeylerinin tek doz ranibizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra ve 1 ay sonra anlamlı azalma göstermediği bildirilmiştir (Machalinska ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ardışık 3 doz ranibizumab enjeksiyonundan 1 ay sonra sistemik VEGF değerlerinde anlamlı değişme izlenmez iken, ardışık 3 doz bevacizumab enjeksiyonundan sonra plazma VEGF değerlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (Carneiro ve ark., 2012). Sistemik VEGF düzeyinin azalması ile ilgili bir yorum ise sirkülasyondaki sistemik VEGF düzeylerinin önemli sayılabilecek bir kısmının göz içi üretimden kaynaklanıyor olmasıdır. Bu yoruma göre sistemik VEGF düzeylerinin göz içi VEGF düzeyleri ile korele olması gerekir. Ancak, hayvan farmakokinetik çalışmalarında intravitreal ranibizumab konsantrasyonunun 30 güne kadar 0,1 mg/mL düzeyinin üstünde kalmasına (yine göziçi VEGF supresyonunun 1 aya kadar devam etmesine rağmen serum VEGF'in inhibe olmaması) rağmen serumda saptanmaması veya çok düşük konsantrasyonun seruma ulaşması bu hipotezi çürütmektedir (Bakri ve ark., 2007; Gaudreault ve ark., 2005; Gaudreault ve ark., 2007; Zehetner ve ark., 2015b).

Neovasküler YBMD hastalarında göz içi (aköz veya vitreus) VEGF düzeyleri ile sirkülasyondaki kan VEGF düzeyleri arasındaki korelasyon çok fazla çalışılmamıştır.

Avery ve ark. (2014), intravitreal aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi ettikleri neovasküler YBMD hastalarında aflibercept plazma VEGF düzeyini enjeksiyondan 3 saat sonra başlamak üzere 7 güne kadar tespit sınırı olan 10pg/mL'in altına düşürmüştür. Her 3 ajan da hızlıca sistemik dolaşıma geçmekte ranibizumab erkenden dolaşımdan temizlenirken diğerleri dolaşımda daha uzun kalmakta ve VEGF supresyonuna neden olmaktadır. Ranibizumabın aksine afliberceptin yükleme fazı sırasındaki 3 enjeksiyon boyunca sistemik akümüasyonu gözlenmiştir. Lip ve ark. (2001), kuru ve yaş tip YBMD olgularında plazma VEGF düzeyinin kontrol grubuna kıyasla yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir. YBMD hastalarında saptanan bu yüksek VEGF düzeyinin YBMD tipi, vasküler hastalık öyküsü veya sigara içme öyküsü ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar plazmada yüksek VEGF, endotelial disfonksiyon, anormal kan akımı ve diğer trombojenesis komponentlerinin YBMD patogeneze katkıda bulunduğunu öngörmüşlerdir (Lip ve ark., 2001).

Yodoi ve ark. (2007), stabil neovasküler YBMD hastalarında serum VEGF düzeylerini aktif olgulardan daha yüksek bulmuşlardır. Carneiro ve ark. (2012), 'nın çalışmasında YBMD hastalarında plazma VEGF düzeyi kontrol grubundan farklı çıkmamıştır. Hasta grubunda 3. enjeksiyondan 28 gün sonra bevacizumab grubunda medyan VEGF düzeyinde %42 azalma saptanırken ranibizumab grubunda medyan VEGF değerindeki azalma sadece %0,7 oranında bulunmuştur. Bu bulgulardan iki ajan arasında sistemik etki farkının bulunduğu anlaşılmaktadır. Çalışmalar arasındaki fark için yazarlar hasta seçimi, ölçüm teknikleri ve etnik farklılıklara işaret etmişlerdir.

Machalinska ve ark. (2011), intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyondan 1 ve 4 hafta sonra aldıkları plazma örneklerinde sistemik VEGF düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını saptamışlardır. Sistemik VEGF düzeyinin de yaş, sigara öyküsü, hipertansiyon ve eşlik eden ateroskleroz gibi parametrelerden etkilenmediğini bildirmişlerdir. Literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu gözükken bu çalışmanın sonuçlarına göre de ranibizumab enjeksiyonu sonrası sistemik VEGF supresyonu gelişmiyor gözükmemektedir. Yoshida ve ark. (2014), çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmiştir. Gu ve ark. (2014), intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası n-YBMD hastasında bazal serum VEGF düzeyini hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı bulmamışlardır. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonundan 1 gün sonra

serum VEGF konsantrasyonu anlamlı olarak düşmüştür. Enjeksiyondan 3,7 ve 30 gün sonra bazal düzeyi ile fark anlamlı çıkmamıştır. Ortalama VEGF azalması 1. gün ve 3. günde %7,56 ve %4,52 bulunmuş, 1. gündeki en büyük azalma bir hastada %43,7 oranında olmuştur. Ranibizumab enjeksiyonu en sık 1 ay ara ile yapıldığından her defasında ilk 3 günlük pencere döneminden sonra normale geleceği düşünülebilir (Gu ve ark., 2014). Hem kendi çalışmamız hem de literatürde izlendiği gibi ranibizumabın sistemik VEGF üzerindeki etkisinin çok az olması beklenen bir durumdur. Bununla birlikte uzun dönem intravitreal ranbiziumab tedavisi altında sistemik VEGF düzeyinde birinci yılda %39,5 azalma ve ikinci yılda %46,7 oranında azalma bildirilmiştir (Enders ve ark., 2015). Bu veriler ranibizumab enjeksiyonunda bile kronik süreçte sistemik VEGF düzeylerinin etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ancak birçok çalışmada ranibizumab enjeksiyonundan 1 ay sonra serum VEGF değerlerinin korunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kronik tedavi alan hastalarda her enjeksiyondan sonra serum VEGF değerlerinin normalize olacağı yorumu yapılmıştır (Machalinska ve ark., 2011; Gu ve ark., 2014). Bu konunun ileri çalışmalarla açıklığa kavuşturulmasına ihtiyaç vardır.

Zhou ve ark. (2016), neovasküler glokomlu hastalarda aköz ve plazma PlGF düzeylerini incelemişlerdir. Aköz PlGF düzeyi intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası düşmüştür. VEGF-A benzer bir eğilim ile düşmüştür. Tedavi öncesi aköz VEGF ve PlGF konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon saptanmış bu korelasyon tedavi sonrası kaybolmuştur. Plazma VEGF-A konsantrasyonu hasta grubunda ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır. Plazma PlGF düzeyi hasta ve kontrol grubunda farklı çıkmamıştır. Aköz ve plazma VEGF veya PlGF arasında korelasyon bulunmamıştır. Zehetner ve ark. (2015a), YBMD hastalarında anti-VEGF tedavisi sonrası sistemik PlGF, VEGF-A ve VEGF-B düzeylerini incelemişlerdir. Hem kontrol hem de 3 ilaç kohort grubunda bazal plazma PlGF konsantrasyonu 12 pg/mL'nin altında ölçülmüştür. İntravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası sistemik PlGF upregülasyonu gözlenmiş ve enjeksiyondan 1 hafta sonra 38,0 pg/mL ve 4 hafta sonra 16,0 pg/mL ölçülmüştür. Ancak ranibizumab ve bevacizumab sonrası plazma PlGF konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik olmamıştır. Herhangi bir tedavi grubunda sistemik VEGF-A üzerine etki gözlenmemiştir. Aflibercept tedavisi sonrası sistemik PlGF upregülasyonu bu ilacın PlGF inhibisyonu da yapmasına sekonder rebound etki veya antianjiojenik tedaviye

karşıt düzenleyici cevabı yansıtabilir. Pongsachareonnont ve ark. (2018), humor aköz PIGF düzeylerini ranibizumaba cevap vermeyen grupta cevap veren gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda anti-VEGF tedaviye cevap grubu oluşturulmamış bu şekilde PIGF düzeylerinin tedaviye yanıtı göre farklılık gösterip göstermediğine bakılmamıştır. Anti-VEGF blokajın uyardığı regülatör cevap mekanizmalarının ortaya konmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Zehetner ve ark. (2014), n-YBMD hastalarında plazma PDGF-B ve VEGF düzeylerini araştırmışlardır. n-YBMD hastalarında plazma PDGF anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. n-YBMD hastalarında PDGF ve VEGF düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmuş olup ve bu ilişki ortak transkripsiyon yollarını paylaşıyor olmalarını gösteriyor olabilir. Sistemik PDGF düzeyinin n-YBMD hastalarında anlamlı olarak upregüle olmuş olduğu veya aktif koroid neovaskülarizasyonundan kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Bununla beraber n-YBMD hastalarında artmış plazma PDGF konsantrasyonunun tam nedeni belli değildir (Zehetner ve ark., 2014).

Sistemik VEGF konsantrasyonu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Literatürde sistemik VEGF düzeyi için serum veya plazma örneği kullanılmakla beraber plazma örneği daha çok kullanılmıştır. Gu ve ark. (2014) plazmadan VEGF düzeyinin %20 oranında saptanabildiğini oysa serum VEGF konsantrasyonunun %100 saptanabilir olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte YBMD hastalarında serum VEGF düzeyleri çok değişken bildirilmiştir. Gu ve ark. (2014)'nın çalışmasında 94 ile 802 pg/mL arasında değişen VEGF değeri saptanmıştır. Bununla birlikte hangisinin sistemik VEGF düzeyini daha iyi yansıttığı kesin değildir. Wang ve ark. (2014b), aynı hastalarda her iki örnekten de çalışmışlar ve serum düzeylerinin plazma düzeylerinden daha yüksek olduğunu saptamış olmalarına rağmen VEGF değişimi her iki tür örnekte benzer seyretmiştir. Dolayısı ile sistemik sirkülasyondaki VEGF düzeylerini ve değişimi izlemek için hem serum hem de plazma kullanılabilir. Geniş serili bir çalışmada serum VEGF düzeyleri ölçülmüş ve oldukça yüksek VEGF değerleri verilmiştir (Chakravarthy ve ark., 2012). Bu ölçümler serumda pıhtılaşma sırasında trombositlerden seruma salıverilen VEGF miktarına bağlı olabilir. Dolayısı ile serumdan ölçüm yapılırken kan dolaşımı içindeki VEGF ile trombositler içindeki VEGF te ölçülmüş olmaktadır. Aslında plazma VEGF düzeyleri de çalışmalar arasında oldukça farklı çıkmaktadır.

Bunun da nedeni pıhtılaşmayı önlemek ve trombosit aktivasyonunu engellemek için kullanılan farklı antikoagülanlara bağlı olabilir. Bu farklılıklara rağmen çalışmalar arası uyumlu olan bulgu ise büyük moleküler anti-VEGF'lerin sistemik VEGF düzeylerini ranibizumaba göre daha fazla düşürdüğüdür. Bunun da nedeni bu ajanların sistemik yarılanma ömürleridir. İntravitreal anti-VEGF potansiyel sistemik yan etkisini belirleyen faktörler ilaca sistemik maruziyet sonrası ilacın kan düzeyi, ajanın moleküler yapısına bağlı kandaki varlığının süresini yansıtan eliminasyon yarılanma ömrü ve sistemik VEGF supresyonunun derecesidir (Bakri ve ark., 2007; Gaudreault ve ark., 2007). İntravitreal ranibizumab ile tedavinin sistemik VEGF üzerine etkisinin düşük olduğu kendi çalışmamızla da desteklenmektedir. Neovasküler YBMD gibi oküler hastalıklarda antianjiogenik ajanların sistemik güvenliğini değerlendirmek üzere düşük düzeydeki güvenlik sinyallerini de tespit etmek için pazarlama sonrası sağlanacak veriler daha ileri bilgiler sağlayacaktır (Avery, 2014; Csaky ve Do, 2009).

Çalışmamızın Kısıtlılıkları: Hasta sayımızın az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın eksik yönleri olarak değerlendirilebilir. Vitreusta bFGF düzeyini ölçemememiz çalışmamızın eksik yanı sayılabilir. Ayrıca büyüme faktörleri ile beraber anti-VEGF ajan (ranibizumab) düzeyinin ölçülmesi faydalı olurdu. Çalışmanın serum kolunda kontrol grubunun olmaması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı olduğunu düşünüyoruz. Bununla birlikte çalışmamızda üç faktörün hem vitre hem serumda çalışılması yanında aköz sıvı yerine vitreus sıvısının kullanılmasının çalışmamızın güçlü yanı olduğunu ve ileri çalışmalara örnek olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, n-YBMD'de KNV oluşumu VEGF-A aşırı sekresyonu ile sınırlı olmayan pro-anjiogenik ve antianjiogenik etkilerin kompleks dengesinin bir sonucudur. İntravitreal ranibizumab tedavisi, intravitreal VEGF-A konsantrasyonunda tedavi süresi boyunca tedavi öncesine göre anlamlı düşüşe neden olmuştur. İntravitreal PDGF-BB, PlGF ve serumda incelenen VEGF-A, PDGF-BB, PlGF ve b-FGF üzerine anlamlı değişikliklere neden olmamıştır ve tedavi ve takip süresince oküler ve sistemik yan etkiler gözlenmemiştir. Anti-VEGF tedavilerin büyüme faktörleri üzerine yapılacak ileri çalışmalar ile n-YBMD patogenezi daha iyi anlaşılabilir ve farklı tedavi rejimlerin geliştirilmesini ve yeni terapotik hedeflerin tanımlanmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Neovasküler YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile ilk 3 aylık dönemde 4 doz sonrası santral maküla kalınlığında anlamlı azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artışlar gözlemlendi.
2. Neovasküler YBMD hastalarında vitreus VEGF düzeyi kontrol grubundan daha yüksek saptandı.
3. N-YBMD hastalarında vitreus VEGF düzey yüksekliği sağlıklı kontrol grubuna göre $p:0,037$ düzeyinde ılımlı bir anlamlılık sergilediği bulundu. Bu durum n-YBMD hastalarında vitreus VEGF düzeyinin diabetik maküla ödemi veya retina ven tıkanıklığı hastalarında literatürde bildirilmiş olan çok yüksek düzeylere çıkmadığını göstermektedir. Çalışmamızın bu sonucu önceki çalışmalar ile uyumludur.
4. Neovasküler YBMD hastalarında vitreus PDGF düzeyi kontrol grubundaki fizyolojik düzeylerden daha düşük saptandı.
5. Neovasküler YBMD hastalarında vitreus PlGF düzeyi kontrol grubundaki fizyolojik düzeylerden farklı bulunmadı.
6. Neovasküler YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile vitreus VEGF düzeyinde ilk enjeksiyondan 1 ay sonra ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra anlamlı bir supresyonun geliştiği ve devam ettiği gözlemlendi.
7. Neovasküler YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile vitreus PDGF düzeyinde ilk enjeksiyondan 1 ay sonra ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra anlamlı bir supresyonun gelişmediği bulundu.
8. YBMD hastalarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonları ile vitreus PlGF düzeyinde ilk enjeksiyondan 1 ay sonra ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra anlamlı bir değişiklik gelişmediği bulundu.
9. Neovasküler YBMD hastalarında ilk intravitreal ranibizumab enjeksiyonun ertesi günü ve 4. enjeksiyonun ertesi günü sistemik VEGF düzeyinde anlamlı bir supresyon gelişmediği gözlemlendi.
10. Neovasküler YBMD hastalarında ilk intravitreal ranibizumab enjeksiyonun ertesi günü ve 4. enjeksiyonun ertesi günü sistemik PDGF ve PlGF düzeyinde anlamlı bir değişikliğin gelişmediği bulundu.

11. Bazal ve ikinci serum örneklerindeki VEGF düzeyleri ile FGF düzeyleri arasında korelasyon saptandı. VEGF düzeyleri ile diğer faktörler arasında korelasyon saptanmadı.
12. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası vitreus ve serum büyüme faktörleri arasında korelasyon saptanmadı.
13. Hastaların bazal ve 3 ay vitreus VEGF düzeyleri ile hastaların bazal ve 3. ay görme keskinlikleri arasında korelasyon saptanmadı.
14. Vitreus VEGF supresyon miktarı ile SMK azalması veya görme artış miktarı arasında korelasyon saptanmadı.
15. Hastaların hem bazal hem de 1. ay ve 3. ay vitreus VEGF düzeyleri ile aynı zaman noktalarındaki santral maküla kalınlıkları arasında korelasyon saptanmadı.
16. Ranibizumab tedavisinin 1 ve 3. ayında subfoveal koroid kalınlığında bazal değerlere kıyasla anlamlı incelmeye olduğu saptandı.
17. Bazal vitreus VEGF düzeyleri ile bazal koroid kalınlığı arasında ve 3. ay vitreus VEGF düzeyi ile 3 ay koroid kalınlığı arasında korelasyon izlenmedi.
18. VEGF düzeyindeki azalma miktarı ile koroid kalınlığındaki azalma arasında korelasyon saptanmadı.
19. Koroid kalınlığındaki azalma ile son görme düzeyi veya görme artış miktarı arasında korelasyon saptanmadı.
20. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası ölçülen vitreus büyüme faktörlerinin düzeyleri ile koroidal neovaskülarizasyon lezyon boyutu arasında korelasyon saptanmadı.
21. Öz sonuç olarak çalışmamızda kontrol ile karşılaştırıldığında yaş tip YBMD hastalarının vitreusunda VEGF düzeylerinin daha yüksek, PDGF değerlerinin daha düşük ve PlGF düzeylerinin benzer olduğu, intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası vitreus VEGF düzeyinin anlamlı olarak suprese olurken PDGF ve PlGF düzeylerinin anlamlı değişmediği; serum VEGF, PDGF, PlGF ve bFGF düzeylerinin ranibizumab tedavisi sonrası farklılık göstermediği, hem vitreus hem de serum büyüme faktörleri ile görme keskinliği ve makula kalınlığı ölçümleri arasında korelasyon bulunmadığı; vitreus ve serum büyüme faktörleri arasında korelasyon bulunmadığı; tedavi öncesi ve tedavinin ertesi günü serum VEGF ve serum bFGF arasında korelasyon olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- Adamis, A.P., Miller, J.W., Bernal, M.T., D'amico, D.J., Folkman, J., Yeo, T.K. et al. (1994) 'Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy'. *Am J Ophthalmol*, 118, pp.445-450.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000) '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*, 107, pp.2224-2232.
- Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., Shah, S.T. et al. (1994) 'Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders'. *N Engl J Med*, 331, pp.1480-1487.
- Aiello, L.P. (1996) 'Vascular endothelial growth factor and the eye'. Past, present and future. *Arch Ophthalmol*, 114, pp.1252-1254.
- Aiello, L.P., Northrup, J.M., Keyt, B.A., Takagi, H., Iwamoto, M.A. (1995) 'Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells'. *Arch Ophthalmol*, 113, pp.1538-1544.
- Alexander, S.L., Linde-Zwirble, W.T., Werther, W., Depperschmidt, E.E., Wilson, L.J., Palanki, R. et al. (2007) 'Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients'. *Ophthalmology*, 114, pp.2174-2178.
- Ambati, J., Ambati, B.K., Yoo, S.H., Ianchulev, S., Adamis, A.P. (2003). Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Surv Ophthalmol*, 48, pp.257-293.
- Anderson, D.H., Mullins, R.F., Hageman, G.S., Johnson, L.V. (2002) 'A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye'. *Am J Ophthalmol*, 134, pp.411-431.
- Arepalli, S., Kaiser, P.K. (2021) 'Pipeline therapies for neovascular age related macular degeneration'. *Int J Retina Vitreous*, 7(1), pp.55.
- Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., Van Der Zee, R., Li, T. et al. (1997) 'Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis'. *Science*, 275, pp.964-967.
- Avery, R.L., Castellarin, A.A., Steinle, N.C., Dhoot, D.S., Pieramici, D.J., See, R. et al. (2014) 'Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration'. *Br J Ophthalmol*, 98, pp.1636-41.
- Avery, R.L. (2014) 'What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned?' *Br J Ophthalmol*, 98, Suppl 1:i7-10.
- Bakri, S.J., Snyder, M.R., Reid, J.M., Pulido, J.S., Ezzat, M.K., Singh, R.J. (2007) 'Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis)'. *Ophthalmology*, 114, pp.2179-2182.

- Beer, P.M., Wong, S.J., Hammad, A.M., Falk, N.S., O'Malley, M.R., Khan, S. (2006) 'Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients'. *Retina*, 26, pp.871-876.
- Bird, A.C., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Chisholm, I.H., Coscas, G., Davis, M.D. et al. (1995) 'An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration'. *Surv Ophthalmol*, 39, pp.367-374.
- Blumenkranz, M.S., Russell, S.R., Robey, M.G., Kott-Blumenkranz, R., Penneys, N. (1986) 'Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization'. *Ophthalmology*, 93, pp.552-558.
- Boyer D.S., Heiser J.S., Brown D.M., Francom S.F., Ianchulev T., Rubio R.G. (2009) 'A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration'. *Ophthalmology*, 116, pp.1731-39.
- Bressler, N.M., Bressler, S.B., Fine, S.L. (1988) 'Age-related macular degeneration'. *Surv Ophthalmol*, 32, pp.375-413.
- Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J.S., Kim, R.Y. et al.; ANCHOR Study Group. (2006) 'Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration'. *N Engl J Med*, 355, pp.1432-1444.
- Browning, A.C., Dua, H.S., Amoaku, W.M. (2008) 'The effects of growth factors on the proliferation and in vitro angiogenesis of human macular inner choroidal endothelial cells'. *Br J Ophthalmol*, 92, pp.1003-1008.
- Cabral T., Lima L.H., Mello L.G.M., Polido J., Correa É.P., Oshima A. et al. (2018) 'Bevacizumab Injection in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Increases Angiogenic Biomarkers'. *Ophthalmol Retina*, 2(1), pp.31-37.
- Cao, W., Tombran-Tink, J., Elias, R., Sezate, S., Mrazek, D., McGinnis, J.F. (2001) 'In vivo protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, pp.1646-1652.
- Carmeliet, P., Moons, L., Luttun, A., Vincenti, V., Compernelle, V., De Mol, M. et al. (2001) 'Synergism between vascular endothelial growth factor and placenta growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions'. *Nat Med*, 7, pp.575-583.
- Carneiro, A.M., Costa, R., Falcao, M.S., Barthelmes, D., Mendonca, L.S., Fonseca, S.L. et al. (2012) 'Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab'. *Acta Ophthalmol*, 90, pp.e25-30.
- Chakravarthy, U., Harding, S.P., Rogers, C.A., Downes, S.M., Lotery, A.J., Wordsworth, S. et al., IVAN Study Investigators. (2012) 'Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial'. *Ophthalmology*, 119, pp.1399-1411.
- Christen, W.G., Glynn, R.J., Manson, J.E., Ajani, U.A., Buring, J.E. (1996). 'A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men'. *JAMA*, 276, pp.1147-1151.
- Chua, B., Flood, V., Rochtchina, E., Wang, J.J., Smith, W., Mitchell, P. (2006) 'Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy'. *Arch Ophthalmol*, 124, pp.981-986.

- Cohen M.N., O'Shaughnessy D., Fisher K., et al. (2020) 'APEX: a phase II randomised clinical trial evaluating the safety and preliminary efficacy of oral X-82 to treat exudative age-related macular degeneration'. *Br J Ophthalmol*, 105, pp.716–722.
- Conway, E.M., Collen, D., Carmeliet, P. (2001) 'Molecular mechanisms of blood vessel growth'. *Cardiovasc Res*, 49, pp.507-521.
- Csaky, K., Do, D.V. (2009) 'Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies'. *Am J Ophthalmol*, 148, pp.647-656.
- Das A., Mcguire P.G. (2003) 'Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition'. *Prog Retin Eye Res*, 22, pp.721-48.
- Davuluri, G., Espina, V., Petricoin, E.F., Ross, M., Deng, J., Liotta, L.A. et al. (2009) 'Activated Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Shed Into the Vitreous in Eyes with Wet Age-related Macular Degeneration'. *Arch. Ophthalmol*, 127, pp.613-621.
- Dawson, D.W., Volpert, O.V., Gillis, P., Crawford, S.E., Xu, H., Benedict, W., et al. (1999) 'Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis'. *Science*, 285, pp.245-248.
- De Oliveira Dias, J.R., Rodrigues, E.B., Maia, M., Magalhaes, O., J.R., Penha, F.M., Farah ME. (2011) 'Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy'. *Br J Ophthalmol*, 95, pp.1631-1637.
- Delcourt, C., Diaz, J.L., Ponton-Sanchez, A., Papoz, L. (1998) 'Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies Oculaires Liees a l'Age'. *Arch Ophthalmol*, 116, pp.1031-1035.
- Diaz-Flores, L., Gutierrez, R., Varela, H. (1994) 'Angiogenesis: an update'. *Histol Histopathol*, 9, pp.807-843.
- Djonov, V., Baum, O., Burri, P.H. (2003) 'Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis'. *Cell Tissue Res*, 314, 107-117.
- Djonov, V., Schmid, M., Tschanz, S.A., Burri, P.H. (2000) 'Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation'. *Circ Res*, 86, pp.286-292.
- Dong, A., Seidel, C., Snell, D., Ekawardhani, S., Ahlskog, J.K., Baumann, M. et al. (2014). 'Antagonism of PDGF-BB suppresses subretinal neovascularization and enhances the effects of blocking VEGF-A'. *Angiogenesis*, 17, pp.553-562.
- Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., Ogura Y., Weissgerber G., Gedif K. et al. (2021) 'Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration'. *Ophthalmology*, 128, pp.89-99.
- Duh, E.J., Yang, H.S., Haller, J.A., De Juan, E., Humayun, M.S., Gehlbach, P. et al. (2004) 'Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis'. *Am J Ophthalmol*, 137, pp.668-74.
- Dvorak, H.F., Brown, L.F., Detmar, M., Dvorak, A.M. (1995) 'Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis'. *Am J Pathol*, 146, pp.1029-1039.

- Enders, P., Muether, P.S., Hermann, M., Ristau, T., Fauser, S. (2015) 'Long-term alterations of systemic vascular endothelial growth factor levels in patients treated with ranibizumab for age-related macular degeneration'. *Retina*, 35, pp.454-458.
- Ferrara, N., Gerber, H.P., Lecouter, J. (2003) 'The biology of vascular endothelial growth factor and its receptors'. *Nat Med*, 9, pp.669-676.
- Ferrara N., Damico L., Shams N., Lowman H., Kim R. (2006) 'Development of ranibizumab, an anti-VEGF antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration'. *Retina*, 26, pp.859-70.
- Ferrara, N. (2016) 'Vascular endothelial growth factor and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy'. *Transl Vis Sci Technol*, 5, pp.10.
- Folkman, J., Klagsbrun, M. (1987) 'Angiogenic factors'. *Science*, 235, pp.442-447.
- Frank, R.N., Amin, R.H., Elliott, D., Puklin, J.E., Abrams, G.W. (1996) 'Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes'. *Am J Ophthalmol*, 122, pp.393-403.
- Freyberger, H., Brocker, M., Yakut, H., Hammer, J., Effert, R., Schifferdecker, E. et al. (2000) 'Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy'. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 108, pp.106-109.
- Funatsu, H., Yamashita, H., Noma, H., Mimura, T., Nakamura, S., Sakata, K. et al. (2005) 'Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243, pp.3-8.
- Funk, M., Karl, D., Georgopoulos, M., Benesch, T., Sacu, S., Polak, K. et al. (2009) 'Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab'. *Ophthalmology*, 116, pp.2393-2399.
- Gaudreault, J., Fei, D., Rusit, J., Suboc, P., Shiu, V. (2005) 'Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, pp.726-733.
- Gaudreault, J., Fei, D., Beyer, J.C., Ryan, A., Rangell, L., Shiu, V. et al. (2007) 'Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized anti- body fragment directed against vascular endothelial growth factor-A, following intravitreal administration in rabbits'. *Retina*, 27, pp.1260-1266.
- Green, W.R., McDonnell, P.J., Yeo, J.H. (1985) 'Pathologic features of senile macular degeneration'. *Ophthalmology*, 92, pp.615-627.
- Green, W.R., Enger, C. (1993) 'Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture'. *Ophthalmology*, 100, pp.1519-35.
- Grierson, R., Meyer-Rüsenberg, B., Kunst, F., Berna, M.J., Richard, G., Thill, M. (2013) 'Endothelial progenitor cells and plasma vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor-1 during ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration'. *J Ocul Pharmacol Ther*, 29, pp.530-538.
- Grossniklaus, H.E., Ling, J.X., Wallace, T.M., Dithmar, S., Lawson, D.H., Cohen, C. et al. (2002) 'Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization'. *Mol Vis*, 21, pp.119-26.

- Gu, X., Yu, X., Dai, H. (2014) 'Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration: effects on serum vascular endothelial growth factor concentration'. *Curr Eye Res*, 39, pp.518-521.
- Guyer, D.R., Yannuzzi, L.A., Slakter, J.S., Sorenson, J.A., Hanutsaha, P., Spaide, R.F. et al. (1996) 'Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography'. *Ophthalmology*, 103, pp.2054-2060.
- Hammes, H.P., Lin, J., Wagner, P., Feng, Y., Vom, H.F., Krzizok, T. et al. (2004) 'Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy'. *Diabetes*, 53, pp.1104-1110.
- Heldin, C.H., Westermark, B. (1999) 'Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor'. *Physiol. Rev*, 79, pp.1283-1316.
- Holekamp, N.M., Bouck, N., Volpert, O. (2002) 'Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration'. *Am J Ophthalmol*, 134, pp.220-227.
- Hollborn, M., Tenckhoff, S., Seifert, M., Kohler, S., Wiedemann, P., Bringmann, A. et al. (2006) 'Human retinal epithelium produces and responds to placenta growth factor'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244, pp.732-741.
- Holz, F.G., Pauleikhoff, D., Klein, R., Bird, A.C. (2004) 'Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease'. *Am J Ophthalmol*, 137, pp.504-510.
- Honda M., Asai T., Oku N., Araki Y., Tanaka M., Ebihara N. (2013) 'Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on ocular targets'. *Int J Nanomedicine*, 8, pp.495-503.
- Hu W., Criswell M.H., Fong S.L., Temm C.J., Rajashekhar G., Cornell T.L. et al. (2009) 'Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development'. *Exp Eye Res*, 88, pp.79-91.
- Hunt, R.C., Davis, A.A. (1990) 'Altered expression of keratin and vimentin in human retinal pigment epithelial cells in vivo and in vitro'. *J Cell Physiol*, 145, pp.187-199.
- Huo, X., Li, Y., Jiang, Y., Sun, X., Gu, L., Guo, W. et al. (2015) 'Inhibition of ocular neovascularization by co-inhibition of vascular endothelial growth factor-A and placental growth factor'. *Cell Physiol Biochem*, 35, 1787-96.
- Hussain R.M, Shaukat B.A., Ciulla L.M., Berrocal A.M., Sridhar J. (2021) 'Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration'. *Drug Des Devel Ther*, 15, pp.2653-2665.
- Hyman, L., Schachat, A.P., He, Q., Leske, M.C. (2000) 'Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group'. *Arch Ophthalmol*, 118, 351-8.
- Ikram, M.K., Mitchell, P., Klein, R., Sharrett, A.R., Couper, D.J., Wong, T.Y. (2012) 'Age-related macular degeneration and long-term risk of stroke subtypes'. *Stroke*, 43, pp.1681-1683.
- Inan S., Baysal Z., Inan U.U. (2019a) 'Long-Term Changes in Submacular Choroidal Thickness after Intravitreal Ranibizumab Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration: 14-Mo Follow-Up'. *Curr Eye Res*, 44, pp.908-915.

- Inan S., Cetinkaya E., Duman R., Dogan I., Inan U.U. (2019b) 'Quality of life among patients with age-related severe macular degeneration assessed using the NEI-VFQ, HADS-A, HADS-D and SF-36 tests. A cross-sectional study'. *Sao Paulo Med J.* 137, pp.25-32.
- İnan Ü.Ü., Serteser M, Ermiş SS, Demir S, Köken T, Öztürk F (2005) 'Diabetik retinopatili hastalarda serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve nitrik oksit düzeyleri'. *T Oft Gaz*, 35, sf. 496-503.
- İnan Ü.Ü. (2007) 'Anti VEGF ajanlarda toksisite-Yan etkiler. Özel Sayı (Vitreoretinal Cerrahide Yenilikler)' *Retina-Vitreus*, 15, sf.55-62.
- Inan U.U., Avcı B., Kusbeci T., Kaderli B., Avcı R., Temel S.G. (2007) 'Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes'. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, pp.1773-81.
- İnan Ü.Ü. (2010) 'Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ve Genetik'. Özel Sayı: Retina Hastalıklarında Güncel Tedavi Yöntemleri, *Retina-Vitreus*, 18, sf.9-16.
- İnan Ü.Ü., Öztaşan N. (2011) 'Retina Pigment Epitel Fizyolojisi'. *Retina-Vitreus*, 15, sf.55-62.
- İnan Ü.Ü. (2012) 'Retinal vasküler hastalıkların patogeneğinde hipoksi ve enflamasyon'. *Retina-Vitreus*, 20, sf.1-5.
- İnan Ü.Ü (2015) 'Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Özel Sayısı'. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*, 8, sf.11-9.
- Inan U.U., Baysal Z., Inan S. (2019) 'Long-term changes in retinal layers in patients undergoing intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Retinal layers after anti-VEGF therapy'. *Int Ophthalmol*, 39, pp.2721-2730.
- Jaffe G.J., Ciulla T.A., Ciardella A.P., Devin F., Dugel P.U., Eandi C.M. et al. (2017) 'Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial'. *Ophthalmology*, 124, pp.224-234.
- Jampol, L.M., Ebroon, D.A., Goldbaum, M.H. (1994) 'Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management'. *Surv Ophthalmol*, 38, pp.519-540.
- Jo, N., Mailhos, C., Ju, M., Cheung, E., Bradley, J., Nishijima, K. et al. (2006) 'Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization'. *Am J Pathol*, 168, pp.2036-2053.
- Johnson, L., Ozaki, S., Staples, M., Erickson, P., Anderson, D. (2000) 'A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation'. *Exp Eye Res*, 70, 441-449.
- Jonas, JB., Neumaier, M. (2007) 'Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema'. *Ophthalmic Res*, 39, pp.139-142.
- Juncal V.R., Mak M.Y.K., Bamakrid M., Muni R.H. (2020) 'Changes in Aqueous Cytokine Levels Following Intravitreal Aflibercept in Treatment-Naïve Patients with Diabetic Macular Edema'. *J Ocul Pharmacol Ther*, 36, pp.697-702.

- Kayatz, P., Thumann, G., Luther, T.T., Jordan J.F., Bartz-Schmidt K.U., Esser P.J. et al. (2001) 'Oxidation causes melanin fluorescence'. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, pp.241-246.
- Khalik A., Foreman D., Ahmed A., Weich H., Gregor Z., Mcleod D. et al. (1998) 'Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy'. *Lab Invest*, 78, pp.109-116.
- Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., Meuer, S.M. (1997) 'The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study'. *Ophthalmology*, 104, pp.7-21.
- Klein, R., Peto, T., Bird, A., Vannewkirk, M.R. (2004) 'The epidemiology of age-related macular degeneration'. *Am J Ophthalmol*, 137, pp.486-495.
- Klein, R., Meuer, S.M., Knudtson, M.D., Iyengar, S.K., Klein, B.E. (2008) 'The epidemiology of retinal reticular drusen'. *Am J Ophthalmol*, 145, pp.317-326.
- Klettner, A., Kaya, L., Flach, J., Lassen, J., Treumer, F., Roeder, J. (2015) 'Basal and apical regulation of VEGF-A and placenta growth factor in the RPE/choroid and primary RPE'. *Mol Vis*, 21, pp.736-748.
- Kliffen, M., Sharma, H.S., Mooy, C.M., Kerkvliet, S., De Jong, P.T. (1997) 'Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy'. *Br J Ophthalmol*, 81, 154-162.
- Kourlas, H., Abrams, P. (2007) 'Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review'. *Clin Ther*, 29, pp.1850-1861.
- Krebs, W., Krebs, S. (1989) 'Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina'. *Am J Anat*, 184, pp.225-36.
- Krohne, T.U., Liu, Z., Holz, F.G., Meyer, C.H. (2012) 'Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans'. *Am J Ophthalmol*, 154, pp.682-686.
- Krzystolik M.G., Afshari M.A., Adamis A.P., Gaudreault J., Gragoudas E.S., Michaud N.A. et al. (2002) 'Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment'. *Arch Ophthalmol*, 120, pp.338-346.
- Lai, Y.K., Shen, W.Y., Brankov, M., Lai, C.M., Constable, I.J., Rakoczy, P.E. (2002) 'Potential long-term inhibition of ocular neovascularisation by recombinant adeno-associated virus-mediated secretion gene therapy'. *Gene Ther*, 9, pp.804-813.
- Lim, H.S., Blann, A.D., Chong, A.Y., Freestone, B., Lip, G.Y. (2004) 'Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in diabetes: implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention'. *Diabetes Care*, 27, pp.2918-2924.
- Lindahl, P., Johansson, B.R., Levéen, P., Betsholtz, C. (1997) 'Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice'. *Science*, 277, pp.242-245.
- Lip, P.L., Belgore, F., Blann, A.D., Hope-Ross, M.W., Gibson, J.M., Lip, G.Y. (2000) 'Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41, pp.2115-2119.

- Lip, P.L., Blann, A.D., Hope-Ross, M., Gibson, J.M., Lip, G.Y. (2001) 'Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction'. *Ophthalmology*, 108, pp.705-710.
- Liu Y., Feng M., Cai J., Li S., Dai X., Shan G. et al. (2021) 'Repurposing bortezomib for choroidal neovascularization treatment via antagonizing VEGF-A and PDGF-D mediated signaling'. *Exp Eye Res*, 204, pp.108446.
- Lopez, P.F., Sippy, B.D., Lambert, H.M., Thach, A.B., Hinton, D.R. (1996) '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*, 37, pp.855-868.
- Machalinska, A., Paczkowska, E., Pabin, T., Safranow, K., Karczewicz, D., Machalinski, B. (2011) 'Influence of ranibizumab on vascular endothelial growth factor plasma level and endothelial progenitor cell mobilization in age-related macular degeneration patients: safety of intravitreal treatment for vascular homeostasis'. *J Ocul Pharmacol Ther*, 27, pp.471-475.
- Martin, D.F., Maguire, M.G., Ying, G.S., Grunwald, J.E., Fine, S.L., Jaffe, G.J. (2011) 'Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration'. *New Engl J Med*, 364, pp.1897-1908.
- Martin, G., Schlunck, G., Hansen, L.L., Agostini, H.T. (2004) 'Differential expression of angioregulatory factors in normal and CNV-derived human retinal pigment epithelium'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242, pp.321-326.
- McLeod, D.S., Taomoto, M., Otsuji, T., Green, W.R., Sunness, J.S., Lutty, G.A. (2002) 'Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43, pp.1986-1993.
- Michaelson, I.C. (1948) 'The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases'. *Trans Ophthalmol Vis Sci*, 68, pp.137-180.
- Michels, S., Rosenfeld, P.J., Puliafito, C.A., Marcus, E.N., Venkatraman, A.S. (2005) 'Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study'. *Ophthalmology*, 112, pp.1035-1047.
- Miller, D.M., Espinosa-Heidmann, D.G., Legra, J., Dubovy, S.R., S ner, I.J., Sedmak, D.D. et al. (2004) 'The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration'. *Am J Ophthalmol*, 138, pp.323-328.
- Mordenti, J., Cuthbertson, R.A., Ferrara, N., Thomsen, K., Berleau, L., Licko, V. et al. (1999) 'Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration'. *Toxicol Pathol*, 27, pp.536-544.
- Mousa, S.A., Lorelli, W., Campochiaro, P.A. (1999) 'Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells'. *J Cell Biochem*, 74, pp.135-43.
- Muether, P.S., Hermann, M.M., Viebahn, U., Kirchhof, B., Fauser, S. (2012) 'Vascular endothelial growth factor in patients with exudative age-related macular degeneration treated with ranibizumab'. *Ophthalmology*, 119, pp.2082-2086.

- Muether, P.S., Hermann, M.M., Droge, K., Kirchhof, B., Fauser, S. (2013a) 'Long-term stability of VEGF suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration'. *Am J Ophthalmol*, 156, pp.989-993.
- Muether, P.S., Neuhaus, I., Buhl, C., Hermann, M.M., Kirchhof, B., Fauser, S. (2013b) 'Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration'. *Retina*, 33, pp.1809-1814.
- Nguyen Q.D, Das A, Do D.V., Dugel P.U., Gomes A, Holz F.G. et al. (2020) 'Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration'. *Ophthalmology*, 127, pp.963-976.
- Otani, A., Takagi, H., Oh, H., Koyama, S., Ogura, Y., Matsumura, M. et al. (2002) 'VEGF family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes'. *Microvasc Res*, 64, pp.162-169.
- Ozaki, H., Seo, M.S., Ozaki, K., Yamada, H., Yamada, E., Okamoto, N. et al. (2000) 'Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization'. *Am J Pathol*, pp.156, 697-707.
- Pongsachareonont P., Mak M.Y.K., Hurst C.P., Lam W.C. (2018) 'Neovascular age-related macular degeneration: intraocular inflammatory cytokines in the poor responder to ranibizumab treatment'. *Clin Ophthalmol*, 12, pp.1877-1885.
- Rakic, J.M., Lambert, V., Devy, L., Lutun, A., Carmeliet, P., Claes, C. et al. (2003) 'Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, pp.3186-3193.
- Rezar-Dreindl, S., Sacu, S., Eibenberger, K., Pollreis, A., Bühl, W., Georgopoulos, M. et al. (2016) 'The Intraocular Cytokine Profile and Therapeutic Response in Persistent Neovascular Age-Related Macular degeneration'. *Invest Ophthalmol Vis*, 57, pp.4144-4150.
- Ribatti, D. (2008) 'The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis, a historical review'. *Angiogenesis*, 11, pp.215-21.
- Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpp M, Zarbin M (2020) 'Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches'. *Int J Mol Sci*. 2020, 21, pp.8242.
- Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., Boyer, D.S., Kaiser, P.K., Chung, C.Y. et al. MARINA Study Group. (2006) 'Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration'. *N Engl J Med*, 355, pp.1419-31.
- Rosenfeld P.J, Feuer W.J. (2018) 'Lessons from Recent Phase III Trial Failures: Don't Design Phase III Trials Based on Retrospective Subgroup Analyses from Phase II Trials'. *Ophthalmology*. 125, 1488-1491.
- Rosenthal, R., Strauss, O. (2003) 'Investigations of retinal pigment epithelial cells of choroidal neovascular membranes from patients with age-related macula degeneration'. *Adv Exp Med Biol*, 533, pp.107-113.
- Rosenthal, R., Heimann, H., Agostini, H., Martin, G., Hansen, L.L., Strauss, O. (2007) 'Ca²⁺ channels in retinal pigment epithelial cells regulate vascular endothelial growth factor secretion rates in health and disease'. *Mol Vis*, 13, pp.443-456.

- Roy K, Kanwar R.K, Kanwar J.R (2014) 'Targeted inhibition of tumour vascularisation using anti-platelet derived growth factor/vascular endothelial growth factor aptamers'. *Austin J Nanomed Nanotechnol.* 2, 1027, pp.1-7.
- Sadiq, M.A., Hanout, M., Sarwar, S., Hassan, M., Do, D.V., Nguyen, Q.D. et al . (2015) 'PDGF inhibitors: A potential therapeutic approach for ocular neovascularization'. *Saudi J Ophthalmol*, 29, pp.287-291.
- Samanta A, Aziz A.A, Jhingan M, Singh S.R, Khanani A.M, Chablani J. (2020) 'Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020'. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 9, pp.250-259.
- Saunders, D.J., Muether, P.S., Fauser, S. (2015) 'A Model of the Ocular Pharmacokinetics Involved in the Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Ranibizumab'. *Br J Ophthalmol*, 99, pp.1554-1559.
- Scappaticci, F.A., Skillings, J.R., Holden, S.N., Gerber, H.P., Miller, K., Kabbavar, F. et al. (2007) 'Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab'. *J Natl Cancer I*, 99, pp.1232-1239.
- Schmidt-Erfurth, U. (2010) 'Clinical safety of ranibizumab in age related macular degeneration'. *Expert Opin Drug Saf*, 9, pp.149-165.
- Schwesinger, C., Yee, C., Rohan, R.M., Joussen, A.M., Fernandes, A., Meyer, T.N. et al. (2001) 'Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium'. *Am J Pathol*, 158, pp.1161-1172.
- Schubert H.D. (2009) 'Structure and Function of the Neural Retina, Section 1 Basic Science Part 6 Retina and Vitreous'. *Ophthalmology Yanoff M&Duker JS*, 3. Edition. Elsevier, pp.511-517.
- Soysal Y, Inan U.U, Kusbeci T., Imirzalioglu N. (2012) 'Age-Related Macular Degeneration and Association of CFH Y402h and Loc387715 A69s Polymorphisms in a Turkish Population'. *DNA Cell Biol.* 31, pp.323-30.
- Spilisbury, K., Garrett, K.L., Shen, W.Y., Constable, I.J., Rakoczy, P.E. (2000) 'Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization'. *Am J Pathol*, 157, 135-144.
- Stellmach, V., Crawford, S.E., Zhou, W., Bouck, N. (2001) 'Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor'. *Proc Natl Acad Sci*, 98, pp.2593-2597.
- Stewart, M.W., Rosenfeld, P.J., Penha, F.M., Wang, F., Yehoshua, Z., Bueno-Lopez, E. et al. (2012) 'Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye)' *Retina*, 32, pp.434-457.
- Strauss O. (2005) 'RPE in Visual Function'. *Physiol Rev.* 85, pp.845-81
- Sun, C., Klein, R., Wong, T.Y. (2009) 'Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study'. *Ophthalmology*, 116, pp.1913-1919.

The Angiogenesis Foundation. https://angio.org/wp-content/uploads/2018/05/Patient-Centered-Outcomes-in-Wet-Age_30th_May.pdf_adresinden ulaşılabilir. Erişim tarihi: 26 Ekim 2021

Tsai, D.C., Charng, M.J., Lee, F.L., Hsu, W.M., Chen, S.J. (2006) 'Different plasma levels of VEGF and nitric oxide between patients with choroidal and retinal neovascularization'. *Ophthalmologica*, 220, pp.246-251.

Tucker, C.E., Chen, L.S., Judkins, M.B., Farmer, J.A., Gill, S.C., Drolet, D.W. (1999) 'Detection and plasma pharmacokinetics of an anti-vascular endothelial growth factor oligonucleotide-aptamer (NX1838) in rhesus monkeys'. *J Chromatogr B Biomed Sci*, 732, pp.203-212.

Utsumi T., Noma H., Yasuda K., Goto H., Shimura M. (2021) 'Effects of ranibizumab on growth factors and mediators of inflammation in the aqueous humor of patients with diabetic macular edema'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 259, pp.2597-2603.

Vingerling, J.R., Dielemans, I., Bots, M.L., Hofman, A., Grobbee, D.E., De Jong, P.T. (1995) 'Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study'. *Am J Epidemiol*, 142, pp.404-409.

Wang, X., Sawada, T., Kakinoki, M., Miyake, T., Kawamura, H., Saishin, Y. et al. (2014a) 'Aqueous vascular endothelial growth factor and ranibizumab concentrations after monthly and bimonthly intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252, pp.1033-1039.

Wang, X., Sawada, T., Sawada, O., Saishin, Y., Liu, P., Ohji, M. (2014b) 'Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration'. *Am J Ophthalmol*, 158, pp.738-744.

Wells, J.A., Murthy, R., Chibber, R., Nunn, A., Molinatti, P.A., Kohner, E.M. et al. (1996) 'Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation'. *Br J Ophthalmol*, 80, pp.363-366.

Wilkinson-Berka J.L, Babic S., De Gooyer T., Stitt A.W., Jaworski K., Ong L.G. et al. (2004) 'Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy'. *Am J Pathol*, 164, pp.1263-1273.

Wong T.Y., Chakravarthy U., Klein R., Mitchell P., Zlateva G., Buggage R. et al. (2008) 'The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis'. *Ophthalmology*, 115, pp.116-26.

Xu, L., Lu, T., Tuomi, L., Jumbe, N., Lu, J., Eppler, S. et al. (2013). 'Pharmacokinetics of Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Population Approach'. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, pp.1616-1624.

Yamada, H., Yamada, E., Ando, A., Seo, M.S., Esumi, N., Okamoto, N. et al. (2000) 'Platelet-derived growth factor-A-induced retinal gliosis protects against ischemic retinopathy'. *Am J Pathol*, 156, pp.477-487.

Yeboah, K., Kyei-Baafour, E., Antwi, D.A., Asare-Anane, H., Gyan, B., Amoah, A.G. (2016) 'Circulating angiogenic factors in diabetes patients in a tertiary hospital in Ghana'. *J Diabetes Metab Disord*, 15, pp.44.

- Yi X., Ogata N., Komada M., Yamamoto C., Takahashi K., Omori K. et al. (1997) 'Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235, pp.313-319.
- Yin, H., Fang, X., Ma, J., Chen, M., Yang, Y., Guo, S. et al. (2016) 'Idiopathic Choroidal Neovascularization: Intraocular Inflammatory Cytokines and the Effect of Intravitreal Ranibizumab Treatment'. *Sci Rep*, 6, 3pp.1880.
- Yodoi, Y., Sasahara, M., Kameda, T., Yoshimura, N., Otani, A. (2007) 'Circulating hematopoietic stem cells in patients with neovascular age-related macular degeneration'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48, pp.5464-5472.
- Yoshida, I., Shiba, T., Taniguchi, H., Takahashi, M., Murano, T., Hiruta, N. et al. (2014) 'Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration'. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252, pp.1483-1489.
- Zehetner, C., Kirchmair, R., Neururer, S.B., Kralinger, M.T., Bechrakis, N.E., Kieselbach, G.F. (2014) 'Systemic upregulation of platelet derived growth factor B in patients with neovascular age-related macular degeneration'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55, pp.337-344.
- Zehetner, C., Bechrakis, N.E., Stattin, M., Kirchmair, R., Ulmer, H., Kralinger, M.T. et al. (2015a) 'Systemic counterregulatory response of placental growth factor levels to intravitreal aflibercept therapy'. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56, pp.3279-3286.
- Zehetner, C., Kralinger, M.T., Modi, Y.S., Walzl, I., Ulmer, H., Kirchmair, R. et al. (2015b) 'Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial'. *Acta Ophthalmol*, 93, pp.e154-159.
- Zhang, S.X., Ma, J.X. (2007) 'Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy'. *Prog Retin Eye Res*, 26, pp.1-37.
- Zhou, J., Jang, Y.P., Kim, S.R., Sparrow, J.R. (2006) 'Complement activation by photooxidation products of A2E a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium'. *Proc Natl Acad Sci*, 103, 16182-16187.
- Zhou, M., Wang, J., Wang, W., Huang, W., Ding, X., Zhang, X. (2016) 'Placenta Growth Factor in Eyes with Neovascular Glaucoma is Decreased after Intravitreal Ranibizumab Injection'. *PLoS One*, 11, pp.e0146993.
- Zhu, Q., Ziemssen, F., Henke-Fahle, S., Tatar, O., Szurman, P., Aisenbrey, S. et al. (2008) 'Vitreous Levels of Bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in Patients with Choroidal Neovascularization'. *Ophthalmology*, 115, pp.1750-1755.

T.C.
AFYONKARAHİSAR
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	02.04.2015	Toplantı Numarası	2015/06	Toplantı Saati	10:00	Etik Kurul Kodu
						2011 -KAEK-2

KARAR – 148

Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN' ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olan Hastaların Vitreus Ve Serumlarında PDGF, VEGF, PlGF ve b-FGF Düzeylerinin Önemi” başlıklı çalışma dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

ASLİGİBİDİR

02.04.2015

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bilgehan PEKTAŞ

Raportör

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLAN HASTALARIN VİTREUS VE SERUMLARINDA PDGF, VEGF, PIGF VE b-FGF DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Yazar Ümit Übeyt İnan

Gönderim Tarihi: 21-Ara-2021 10:51AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1734579430
Dosya adı: mit._nan_AFS_Fizyoloji_AD_Doktora_Tezi.pdf (4.93M)
Kelime sayısı: 23912
Karakter sayısı: 154037

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLAN HASTALARIN VİTREUS VE SERUMLARINDA PDGF, VEGF, PIGF VE b-FGF DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

ORJİNALLİK RAPORU

%2

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%3

★ istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart

Üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart Üzerinde

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Ümit Übeyt İNAN
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri: 10.09.1968/ Bulanık
Medeni Durumu : Evli
Telefon : 05323233989
E-posta : uuinan@gmail.com
Yazışma Adresi : Erkmen Hürriyet Mah. Mimar Sinan Cad.
ParkVizyon Konutları B Blok Daire 6
03200 Afyonkarahisar

EĞİTİM

Lisans : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (1993)
Doktora: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı (2022)

YABANCI DİL

İngilizce : (ÜDS: 90, 2001-Kasım)

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
1994-1999	Celal Bayar Üniversitesi	Arş. Gör. Dr.
1999-2004	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	Yrd. Doç. Dr.
2004-2009	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	Doç. Dr.
2009-2017	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	Prof. Dr.
2017-Halen	Afyon Park Hayat Hastanesi	Prof. Dr.

YAYINLAR / BİLİMSEL ETKİNLİK

1. Inan UU, Ozturk F, Ermiş SS. Pharmacologic pupil dilation in diabetic patients. *Retina* 2003; 23:254-256.
2. Inan UU, Yucel A, Ermis SS, Ozturk F. The effect of latanoprost and brimonidine on blood Flow velocity of the retrobulbar vessels. A 3-Month Clinical Trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:155-160.
3. Inan UU, Sivaci RG, Ozturk F. author reply: The effectiveness of oxygenation and suction in cataract surgery. Is suction of CO 2 enriched air under the drape during the cataract surgery necessary? *Eye*, 2004; 18:789-90.
4. Inan UU, Ermis SS, Orman A, Onrat SS, Yücel A, Ozturk F, Asagıdag A, Celik A. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:293-9.
5. Inan UU, Yilmaz MD, Demir Y, Degirmenci B, Ermis SS, Ozturk F. Characteristics of lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome: Case report of a family and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1307-14.
6. Inan UU, Bozkurt E, Ozturk F, Ermiş S, Yaman S. Effect of diclofenac on prevention of posterior capsule opacification in human eyes. *Can J Ophthalmol*. 2006;41:624-9.
7. Inan UU, Yavas G, Ozturk F. “Können zilioretinale Arterien altersabhängige Makuladegeneration beeinflussen?,” [Does the cilioretinal artery affect age-related macular degeneration?] *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007;224:127-8.
8. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, Kaderli B, Avci R, Temel SG. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1773-81.
9. Avci R, Inan U, Kaderli B. Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for decompression of branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:120-7.
10. Avci R, Inan UU, Kaderli B. Long-term results of excision of plaque-like foveal hard exudates in patients with chronic diabetic macular oedema. *Eye*. 2008;22:1099-104.

11. Avci B, Avci R, Inan UU, Kaderli B. Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3438-46.
12. Soysal Y, Inan UU, Küsbeci T, Imirzalioglu N. Age-Related Macular Degeneration and Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S Polymorphisms in a Turkish Population. *DNA Cell Biol.* 2012;31(3):323-30.
13. Avci R, Yilmaz S, Inan UU, Kaderli B, Kurt M, Yalcinbayir O, Yildiz M, Yucel A. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy without internal limiting membrane peeling for optic disc pit maculopathy. *Eye (Lond).* 2013;27(12):1359-67.
14. Yavas GF, Küsbeci T, Inan UU. Multifocal electroretinography in subjects with age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol.* 2014;129(3):167-75.
15. Inan UU, Polat O, Inan S, Yigit S, Baysal Z. Comparison of pain scores between patients undergoing panretinal photocoagulation using navigated or pattern scan laser systems. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):15-8.
16. Polat O, Inan S, Özcan S, Doğan M, Küsbeci T, Yavaş GF, Inan ÜÜ. Factors Affecting Compliance to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:205-10.
17. Avci R, Yilmaz S, Inan UU, Kaderli B, Cevik SG. Vitreoretinal surgery for patients with severe exudative and proliferative manifestations of retinal capillary hemangioblastoma because of von Hippel-Lindau disease. *Retina.* 2017;37:782-88.
18. Avci R, Kapran Z, Ozdek Ş, Teke MY, Oz O, Guven D, Yilmaz S, Kaderli B, Durukan AH, Sobaci G, Unver YB, Akduman L, Kaynak S, Dogan I, Inan UU. Multicenter study of pars plana vitrectomy for optic disc pit maculopathy: MACPIT study. *Eye (Lond).* 2017;31:1266-1273.
19. Inan S, Polat O, Yigit S, Inan U. PASCAL laser platform produces less pain responses compared to conventional laser system during the panretinal photocoagulation: a randomized clinical trial. *Afri Health Sci.* 2018;18(4):1010-1017
20. Inan ÜÜ, Baysal Z, Inan S. Long-term changes in retinal layers in patients undergoing intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : Retinal layers after anti-VEGF therapy. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(12):2721-2730.

21. Inan S, Cetinkaya E, Duman R, Dogan I, Inan UÜ. Quality of life among patients with age-related severe macular degeneration assessed using the NEI-VFQ, HADS-A, HADS-D and SF-36 tests. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2019 137:25-32.
22. Inan S, Baysal Z, Inan UU. Long-Term Changes in Submacular Choroidal Thickness after Intravitreal Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 14-Mo Follow-Up. *Curr Eye Res.* 2019;44(8):908-915.
23. Inan S, Polat O, Karadas M, Inan UU. The association of exudation pattern with anatomical and functional outcomes in patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63:238-244.
24. Romano MR, Parolini B, Allegrini D, Michalewska Z, Adelman R, Bonovas S, Bopp S; EVRS study group. An international collaborative evaluation of central serous chorioretinopathy: different therapeutic approaches and review of literature. The European Vitreoretinal Society central serous chorioretinopathy study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: e549–e558
25. Inan S, Polat O, Ozcan S, Inan UU. Comparison of Long-Term Automated Retinal Layer Segmentation Analysis of the Macula between Silicone Oil and Gas Tamponade after Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmic Res.* 2020;63:524-532.
26. Polat O, Inan S, Baysal Z, Yigit S, Inan UU. Comparison of navigated laser and conventional single-spot laser system for induced pain during panretinal photocoagulation. *Lasers Med Sci.* 2020;35:687-693.
27. Cetinkaya E, Inan S, Yigit K, Sabaner MC, and Inan UU. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Multifocal Electroretinography Results in the Long-Term Follow-Up of Glaucoma Patients. *Ophthalmology Research: An International Journal* 2020;13(4): 22-32.
28. Yigit K, Inan UÜ, Inan S, Dogan M, Yavas GF, Cetinkaya E. Long-term full-field and multifocal electroretinographic changes after treatment with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2021;41(4):1487-1501.