



**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA
DEJENERASYONUNU HASTALARININ UZUN DÖNEM
TAKİBİNDE RETİNANIN FONKSİYONEL VE ANATOMİK
DEĞİŞİMLERİNİNDEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. ZekiBAYSAL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE
RETİNANIN FONKSİYONEL VE ANATOMİK
DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zeki BAYSAL

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Ümit Übeyt İNAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Kurulu Birimince 14.TUS.12 proje numarası ile desteklenmiştir

AFYONKARAHİSAR - 2016

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU
HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE RETİNANIN
FONKSİYONEL VE ANATOMİK DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan : Dr. Zeki BAYSAL
Tez Savunma Tarihi : 22.04.2016
Tez Kabul Tarihi : 22.04.2016
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta, tez danışmanlığımıda üstlenen Afyon Kocatepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN'a, Prof.Dr.Güliz Fatma YAVAŞ'a, Doç. Dr. Tuncay KÜSBECİ' ye, Yrd.Doç.Dr.Mustafa DOĞAN'a, Yrd.Doç.Dr. Sibel İNAN'a, Yrd. Doç. Dr. Reşat DUMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Rahmi Duman'a ayrıca tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan mesai arkadaşlarıma, sonsuz anlayışları ve destekleri içinteşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımın herbirine, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan, tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği veren değerli aileme ve desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Zeki BAYSAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar ÇİZELGESİ.....	iv
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
I.GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. MAKULA ANATOMİSİ	2
2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU.....	3
2.1. Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi ...	5
2.2. Anjiogenez	6
2.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	7
2.4. KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON VE VEGF	9
2.5. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA RİSK	
FAKTÖRLERİ	10
2.6. YAŞA BAĞLI MAKÜLA	
DEJENERASYONUNDAGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	10
2.6.1. Fundus Flöresein Anjiyografisi (FFA).....	10
2.6.2. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (İSYA)	14
2.6.3. Optik Koherens Tomografisi (OKT).....	15
2.6.4. Optik Koherens Tomografi İle Retinanın Segmentlerinin	
Görüntülenmesi.....	16
3. YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA	
TEDAVİ	20
3.1. Anti Vegf Tedavi Modaliteleri	20

3.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Diğer Tedavi Yöntemleri	25
3.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Gelecekteki Tedaviler	28
III. GEREÇ ve YÖNTEM	30
IV. BULGULAR.....	34
V. TARTIŞMA.....	53
VI. SONUÇ.....	73
VII. ÖZET	74
VIII. SUMMARY	76
IX. KAYNAKLAR	78

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo 1 Hastaların demografik özellikleri	35
Tablo 2 Olguların tedavi seyri boyunca EDGK logMar ve harf olarak değişimleri.....	36
Tablo 3 Olguların tedavi seyri boyunca göziçi basıncı ölçümlerinin değişimleri.....	38
Tablo 4 Olguların tedavi seyri boyunca merkezi makula kalınlık ölçüm değişimleri.....	39
Tablo 5 Olguların tedavi seyri boyunca RNFL kalınlık ölçüm değişimleri.....	41
Tablo 6 Olguların tedavi seyri boyunca GCL kalınlık ölçüm değişimleri	42
Tablo 7 Olguların tedavi seyri boyunca IPL kalınlık ölçüm değişimleri	43
Tablo 8 Olguların tedavi seyri boyunca INL kalınlık ölçüm değişimleri	45
Tablo 9 Olguların tedavi seyri boyunca OPL kalınlık ölçüm değişimleri	46
Tablo 10 Olguların tedavi seyri boyunca ONL kalınlık ölçüm değişimleri	47
Tablo 11 Olguların tedavi seyri boyunca RPE kalınlık ölçüm değişimleri.....	48
Tablo 12 Olguların tedavi seyri boyunca IRL kalınlık ölçüm değişimleri	50
Tablo 13 Olguların tedavi seyri boyunca ORL kalınlık ölçüm değişimleri	51

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil 1	Umbo ve foveola anatomik ilişkisi.....	2
Şekil 2	Umbo ve etrafındaki yapıların anatomik ilişkisi.....	3
Şekil 3	Sert druzenin fundus fotoğrafı ve FFA görünümü.....	11
Şekil 4	Yumuşak druzenin fundus fotoğrafı ve FFA görünümü.....	11
Şekil 5	Coğrafik atrofi, FFA’da belirgin koroid damarları.....	12
Şekil 6	Klasik KNV’li olgunun fundus fotoğrafı, erken ve geç faz FFA görüntüleri.....	13
Şekil 7	Fibrovasküler PED (erken ve geç faz FFA görüntüleri).....	13
Şekil 8	Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (erken ve geç faz FFA görüntüleri)	14
Şekil 9	3D OKT kesitleri.....	17
Şekil 10	ETDRS’ nin belirlediği 3 konsantrik katman ve 9 maküler sektörün sağ gözdeki görünümü.....	18
Şekil 11	3 D OKT ile elde edilmiş 11 retinal segmentin görüntüsü.....	18
Şekil 12	3 D OKT ile elde edilmiş retinal kalınlıkların renk skalası ile görünümü.....	20
Şekil 13	EİDGK’ nin tedavi seyri boyunca logMar olarak değişimi	37
Şekil 14	EİDGK’ nin tedavi seyri boyunca harf olarak değişimi.....	37
Şekil 15	20/40 altında ve 20/40 üzerinde tedavi seyri boyunca tespit edilen hasta sayısı.....	38
Şekil 16	Olguların tedavi seyri boyunca göziçi basıncı ölçümlerinin değişimi	38
Şekil 17	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral makula ve santral 1 mm’ lik alanın kalınlıklarının değişimi.....	40
Şekil 18	Santral makula ve total makula hacminin tedavi seyri boyunca değişimi.....	41
Şekil 19	Olguların tedavi seyri boyunca RNFL kalınlık ölçüm değişimleri....	41
Şekil 20	Olguların tedavi seyri boyunca GCL kalınlık ölçüm değişimleri.....	43
Şekil 21	Olguların tedavi seyri boyunca IPL kalınlık ölçüm değişimleri.....	44
Şekil 22	Olguların tedavi seyri boyunca INL kalınlık ölçüm değişimleri.....	45
Şekil 23	Olguların tedavi seyri boyunca OPL kalınlık ölçüm değişimleri.....	47

Şekil 24	Olguların tedavi seyri boyunca ONL kalınlık ölçüm değişimleri.....	48
Şekil 25	Olguların tedavi seyri boyunca RPE kalınlık ölçüm değişimleri.....	49
Şekil 26	Olguların tedavi seyri boyunca IRL kalınlık ölçüm değişimleri.....	51
Şekil 27	Olguların tedavi seyri boyunca ORL kalınlık ölçüm değişimleri.....	52



KISALTMALAR

RNFL	: Retinal sinir lifi tabakası
GCL	: Ganglion hücre tabakası
YBMD	: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
IPL	: İç pleksiform tabaka
INL	: İç nükleer tabaka
OPL	: Dış pleksiform tabaka
ONL	: Dış nükleer tabaka
RPE	: Retina pigment epiteli
IRL	: İç retinal tabakalar
ORL	: Dış retinal tabakalar
BM	: Bruch Membran
OD	: Optik disk
FAZ	: Foveal avasküler zon
μm	: Mikrometre
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
PED	: Pigment epitel dekolmanı
OKT	: Optik koherens tomografi
TD-OKT	: Time domain optik koherens tomografi
SD-OKT	: Spektral domain optik koherens tomografi
AREDS	: Age related eye disease study research group
MPS	: Maküler fotokoagülasyon çalışması
TTT	: Transpupiller termoterapi
Gy	: Gray
RAD	: The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration
FDT	: Fotodinamik Tedavi
TAP	: “Treatment of AMD with photodynamic therapy” çalışması
KNVM	: Koroidal neovasküler membran

VIP	: “Verteporfin in Photodynamic Therapy” çalışması
VIO	: “Visudyne in Occult” çalışması
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
VISION	: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization
ILM	: İç limitan membran
CATT	: “Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial”
MARINA	: Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration
ANCHOR	: The Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration
PIER	: Randomized, double-masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration
AMD FOCUS	: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration
PIGF	: Plakental büyüme faktörü
CLEAR AMD	: A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age related macular degeneration
IVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
EDGK	: Düzeltilmiş En iyi görme keskinliği
ART	: “Automatic real time” göz izleme fonksiyonu
logMAR	: Logarithm of Minimal Angle of Resolution
GİB	: Göz içi basıncı
SMK	: Santral maküler kalınlık
S1MMKO	: Santral 1 mm ‘lık alan kalınlık ortalaması
SMV	: Santral maküler volüm
TMV	: Total maküler volüm

I.GİRİŞ

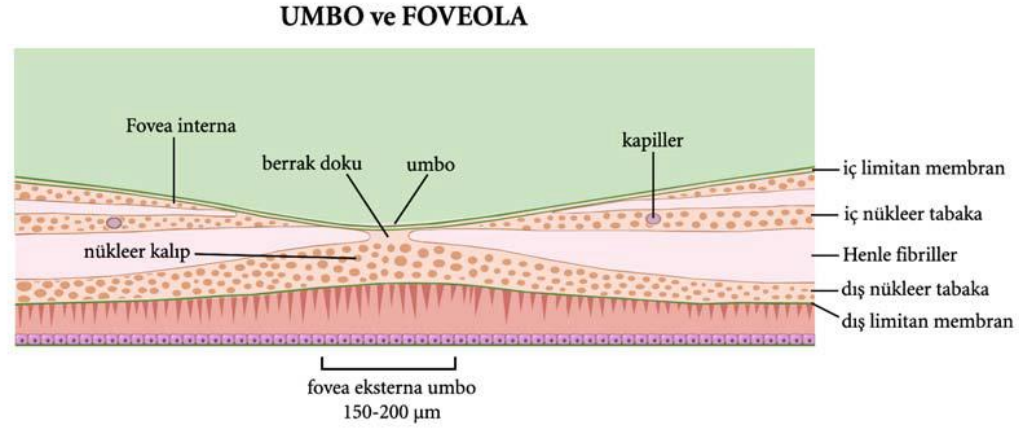
Günümüzde gelişmiş ülkelerde santral görmeyi bozan en önemli hastalık yaş tip YBMD' dur. Son yıllarda yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEGF'ler üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda anti-VEGF'lerin görme keskinliğini düzelttiği ve anatomik iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı yaş tip YBMD'nun başlangıç özelliklerini incelemek ve tedavisinde kullanılan ranibizumab'ın retinanın segment kalınlıklarına ayrı ayrı etkisini araştırmaktır. Yaş tip YBMD'nunda Ranibizumab tedavisinin retinanın segmentleri üzerine etkilerini inceleyen prospektif çalışmaliteratürdehalen yapılmamıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. MAKULA ANATOMİSİ

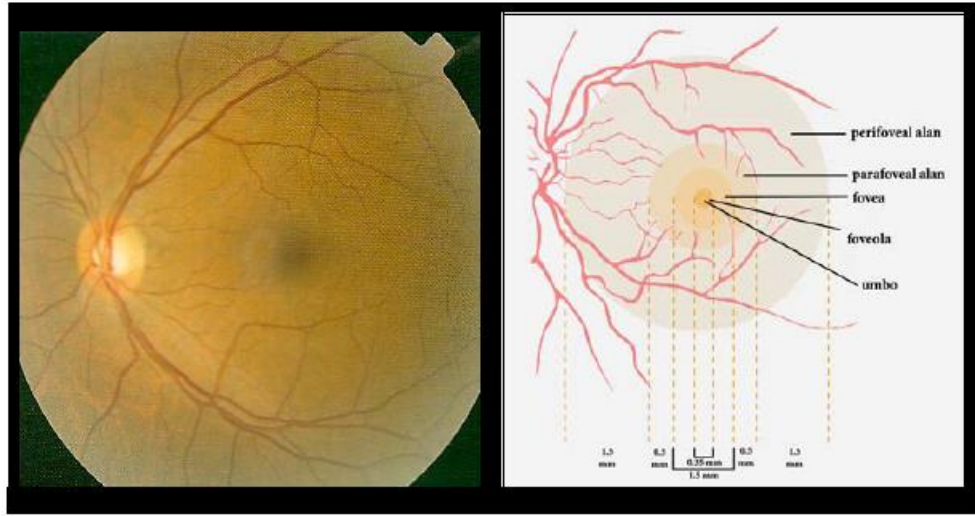
Makulanın merkezi, optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm altında yer alır (1). Üst ve alt temporal damar arkları ile sınırlanan makula yaklaşık 5 mm çapındadır. Makula terimi (macula lutea, sarı nokta), sarı ksantofilik pigmentin arka kutupta birikmesi nedeniyle verilmiştir. Makulanın merkezine fovea, foveanın merkezine foveola ve bunun tam ortasına ise umbo adı verilir. Bu yapıların anatomik görünümü şematik olarak Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1: Umbo ve foveola anatomik ilişkisi

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 μ ve kalınlığı 150 μ olan fovea ve foveola tarafından sarılmıştır. Umbo, retinanın keskin görüş açısından en gelişmiş alanıdır.

Fovea etrafındaki 0.5 mm’lik alana parafoveal alan, bunun da dışında kalan 1.5 mm’lik alan ise perifoveal alan adını alır. Bu yapıların anatomik ilişkisi Şekil 1.2’de görülmektedir.



Şekil 2: Umbo ve etrafındaki yapıların anatomik ilişkisi

2. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU

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

Druzen çok sayıda, sarı renkli, hafif kabarık, değişik büyüklükte birikintilerdir. Bu birikintiler Bruch membranının iç kollajenöz tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Bunlar her zaman makula dejenerasyonuna ilerlemez ve yalnızca normal yaşlanma bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici bir gelişim neticesinde aynı hastada zaman içerisinde farklı druzen formları oluşabilir. Druzen zamanla beyazlaşabilir, kenarları keskinleşebilir,

pigment birikebilir, kalsifiye olabilir veya gerileyebilir, yerinde incelmış retina pigment epitel veya jeografik atrofi alanları ortaya çıkabilir (5).

Druzenin sert ve yumuşak olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Sert druzen, fundoskopik olarak çapı 63µm'dan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin bir materyalin fokal birikintilerinden oluşmaktadır. Küçük sert druzen 40 yaşın üzerindeki postmortem gözlerin %87'sinde bildirilmiştir (6).

Yumuşak druzen 63µm'dan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilir. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğiliminde olup 1000µm üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanır. Histopatolojik olarak diffüz bazal laminar veya diffüz bazal lineer birikintilerle birlikte RPE-Bruch membranı kompleksinde yaygın fonksiyon bozukluğunu temsil ederler. Yumuşak druzenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı %13-20 arasında verilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir, KNV gelişmesi açısından büyük risk taşır. Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun diğer gözlerle ilgili 5 yıllık prospektif bir çalışmasında bir gözde neovaskülarizasyon geliştikten sonra diğer gözde KNV gelişme olasılığı büyük yumuşak druzenli gözlerde %30 olarak verilmektedir (7).

Neovasküler YBMD gelişme öncesi druzen dışındaki diğer bulguları ise RPE değişiklikleridir. Bunlar fokal hiperpigmentasyon, coğrafik ve coğrafik olmayan atrofilerdir. YBMD'de maküler neovaskülarizasyon genellikle retina altındaki koroidal dolaşımdan ortaya çıkmaktadır ve koroidal neovaskülarizasyon olarak adlandırılmaktadır. Neovaskülarizasyonun intraretinal komponentinden başladığı alt grup lezyon tipi tanımlarken ise retinal anjiomatöz proliferasyon terimi kullanılmaktadır (8).

Klinikte KNV seröz makula dekolmanı, retina ödemi, sert eksuda, pigment epitel dekolmanı, retina veya RPE altı hemorajiler ve fibrozis şeklinde kendini gösterebilir. Tarihsel olarak KNV terimi YBMD'ye sekonder tüm maküler neovaskülarizasyon formlarını tarif etmek için kullanılmıştır. Ancak neovasküler lezyonlar, özellikle uygulanacak tedavide belirleyici olduğu için flöresein anjiografi ve indosiyanin yeşil anjiografi (ICGA) yardımı ile çeşitli tiplere

ayrılmaktadır (9). En sık kullanılan sınıflandırma şeması, lezyonların flöresein anjiyografiye göre klasik, baskın klasik, minimal klasik ve gizli olarak ayrıldığı şemadır

Klasik tip KNV, anjiyografinin erken döneminde dantel tarzında boyanma gösteren keskin sınırlı membran varlığı ile karakterizedir. Klasik KNV ayrıca içerdiği klasik tip lezyonun yüzdesine göre eğer klasik bileşen %0 ile %50 arasında ise minimal klasik, eğer en az %50 oranında ise baskın klasik olarak adlandırılır. Gizli KNV ise anjiyografide geç dönemde sızdırma paterni gösteren (kaynağı belirsiz geç sızıntı, fibrovasküler PED) belirsiz sınırlara sahip membran ile karakterizedir. Neovasküler lezyon aynı zamanda, foveal avasküler zon (FAZ) ile olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır. FAZ merkezine 200µm den uzak olan ekstrofoveal KNV, FAZ merkezini tutan subfoveal KNV, FAZ merkezine 200µm den yakın olan ancak merkezi tutmayan jukstafoveal KNV olmak üzere üç tiptir (10).

Ciddi sosyal ve ekonomik bir sorun olan YBMD’de yaşam kalitesi oldukça düşmektedir. YBMD’li hastalarda majör depresyon belirtileri %33 olarak belirlenmiştir (11).

2.1. Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi

Neovasküler YBMD anormal kan damarları, RPE’nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek RPE ve retina altında ve içerisinde gelişmesi koroid neovaskülarizasyonu olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90’ından sorumlu tutulmaktadır

Yeni damarların gelişmesi Bruch membranındaki fokal ve yaygın birikintiler, relatif hipoksi, Bruch membranındaki yaşla ilgili yarılmalara ve enflamatuar olaylara bağlanmaktadır. VEGF’de dahil olmak üzere birçok uyarıcı molekülün bu mekanizma içerisinde rol aldığı düşünülmektedir. Anjiogenetik ve antianjiogenetik faktörler arasındaki denge yaşlanma ile ilgili değişiklikler sonucunda bozulmaktadır. KNV’ye ait besleyici damar Bruch membranını

geçtiğinde neovasküler ağ RPE'nin altında veya üzerinde yatay planda yayılmaktadır. Neovasküler lezyonların tamiri bağ dokusu ve RPE proliferasyonu ile olmakta ve sonuçta fibrotik ve kısmen vaskülarize bir skar dokusu ile üzerindeki nörosensoryel retinanın dejenerasyonu gelişmektedir (12).

2.2.Anjiogenez

Anjiogenez, yeni damar oluşumu ile karakterize çok basamaklı ve kompleks bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez, embriyonun gelişmesi ve büyümesi, yara iyileşmesi ve iskemik dokuların revaskülarizasyonunda kritik bir rol oynarken, patolojik anjiogenez kanser, ateroskleroz, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkla ve oküler neovaskülarizasyonla birlikte olabilir (13). Kimyasal yanıklar, neovasküler glokom, prematürite retinopatisi, diabetik retinopati, retina arter ve ven tıkanıklıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu anjiogenezin görülebildiği oküler patolojilerdir (14).

Retinal ve koroidal anjiogenez görme kaybının önemli nedenleri arasındadır ancak anjiogenez sürecinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Retinal dolaşımdan köken alan neovaskülarizasyon genellikle diabetik retinopati, retina ven oklüzyonu, prematür retinopatisi ve orak hücre retinopatisinde görülür. Koroidal dolaşımdan kaynaklanan neovaskülarizasyon YBMD, santral seröz retinopati, best hastalığı, makula distrofisi, oküler histoplazmozis, dejeneratif myopi ve travmaya bağlı olabilir (15).

Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre göçü ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks ve hücrel komponentlerin kompleks etkileşimleri ile kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir (16).

Anjiogenezin ilk basamağı damarlarda dilatasyon ve permeabilite artışıdır. Çevredeki matriksin degradasyonu ile birlikte endotel hücreleri göç etmek ve tüpler oluşturmak üzere aktifleşir ve çoğalırlar (17). Tomurcuklanan yeni damarların çevredeki diferansiye olmuş peri-endotel hücrelerinden ve

matriksden destek aldığı düşünülmektedir. Takiben maturasyon ve yeniden şekillenme fazı ile birlikte yeni bir damar ağı oluşur. Endotel hücre göçü ve invazyonu ürokinaz tip plazminojen aktivatörü, matriks metalloproteinazları ve muhtemelen sistein proteinaz sistemlerinin ortak aktivitesini gerektirir (18). Proteaz genlerinin ekspresyonu sitokinler ve fibroblast büyüme faktörü ve VEGF-A gibi anjiogenik faktörlerle artarken proteolizis artışı bir taraftan pro-proteinazların aktive olmasıyla, diğer taraftan plazminojen aktivatörü inhibitörleri, metalloproteinaz doku inhibitörleri ve sistatinlerin downregülasyonu ile sağlanır. Aktive olmuş endotel hücreleri $\alpha\beta_3$ gibi integrinleri eksprese ederek yıkılmış olan matriks içinde yayılır ve daha sonra çoğalmaya başlar. Takiben yeni oluşmuş kapillerlerin endotel hücreleri yeni bazal membran sentezler. Yeni kapillerlerin sağlamlığını ise perisit ve düz kas hücrelerinin sağladığı düşünülmektedir (19). Bu süreç platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) tarafından düzenlenmektedir (20).

2.3.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk olarak 1980'lerin başında deneysel kobay tümörünün yol açtığı batındaki asit sıvısında izole edilmiştir (21). Molar cinsinden, vasküler geçirgenlikte histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. Vasküler geçirgenlik faktörü, ilk kez klonlandığı ve eksprese edildiği 1989 yılına kadar kısmi olarak tanımlanabilmiş ve bu tarihte güçlü bir in vitro endotelyal hücre büyüme stimülatörü ve in vivo neovaskülarizasyon stimülatörü olduğu gösterilmiştir (22). Bu keşiflerden sonra vasküler permeabilite faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olarak adlandırılmıştır.

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli olan tip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D kanserde anjiogenez ve lenfanjiogenezde araştırma konusudur. VEGF-A 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Gözde ise

primer olarak gangliyon hücreleri, müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır (23).

VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir. VEGF165'in murindeki karşılığı VEGF164'dür. İzofomların heparine olan afiniteleri farklılık göstermekte olup heparine olan artmış afinite hücre yüzeyi ve bazal membranlardaki heparan sülfatla etkileşme yeteneği anlamına gelir. VEGF121 heparin afinitesi en düşük olan dolayısıyla daha çok intraselüler yerleşim gösteren ve salındığında uzak mesafelere yayılabilen formdur. Heparin afinitesi en yüksek olan VEGF206 ve yine yüksek heparin afiniteli VEGF189 hücre yüzeyi ve bazal membranlarda depolanan formlardır. VEGF 165 izoformunun da heparin afinitesi düşüktür ve anjiogenezin güçlü bir aktivatörüdür (24).

VEGF-A molekülünün VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır. VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotelial hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli metalloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogeneizde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır (25).

Temelde parakrin etki ile endotel hücreleri üzerinde etki gösteren VEGF'in son zamanlarda lökositler başta olmak üzere trombositler de dahil tüm enflamatuar hücre alt tiplerine bağlanarak etki gösterebildiği ve proinflamatuar bir ajan olduğu kabul görmüştür (26). Yeni elde edilen veriler enflamatuar hücrelerin kan-retina bariyeri hasarı ve neovaskülarizasyon süreçlerine katıldığına işaret etmektedir (27). Tüm izoformlar içinde VEGF165'in göz için en potent form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihi olarak yer alan izoformdur. VEGF164 gen ekspresyonunun inhibe edildiği farelerde normal retina vaskülarizasyon gelişiminin tamamlandığı, oksijen ile indüklenen retinopati modellerinde farelerde gerek VEGF164 gen eksikliği gerekse VEGF164 blokajı yoluyla patolojik neovaskülarizasyonun baskılandığı izlenmiştir (27).

2.4. KOROIDAL NEOVASKÜLARİZASYON VE VEGF

VEGF, KNV gelişiminden sorumlu en potent büyüme faktörüdür. YBMD'li gözlerde VEGF artışı otopsi ile RPE hücrelerinde (28) ve eksize edilen KNV membranlardaki transdiferansiye olmuş RPE hücrelerinde gösterilmiştir (29). YBMD saptanan hastalarda vitreus VEGF düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). VEGF, RPE hücrelerinin koryokapillaris bakan bazal yüzü tarafından sürekli üretilir, RPE ve koriokapillaris arasında parakrin sinyal iletiminde ve koriokapillarisin fenestralı yapısının devamında görev yapar (31). Hipoksi durumundaysa bazal yüzden VEGF salınımının abartılı bir şekilde arttığı ve VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerince zengin koryokapillarisde VEGF'nin de endotelde lökositlerin endotele adezyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Makrofajların da bu olayda rolünün olduğu, aktive makrofajların salgıladıkları proteolitik enzimlerle zaten incelmış olan Bruch membranını erode ederek koroidal kapillerlerin migrasyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (32).

Ortaya atılan başka bir senaryoya göre YBMD hastalarında Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin koriokapillarisine ulaşmasına engel olarak koriokapillarisin atrofisine yol açar. Bu şekilde Bruch membranından artıkların temizlenmesi azalacaktır. Bu feed-forward mekanizma hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ileberaber VEGF oluşumunu daha da fazla stimüle edecek ve KNV oluşumuna yol açacaktır (33).

Hayvan modellerinde de VEGF'in KNV gelişimindeki önemi ortaya konmuştur. Yapılan iki deneysel çalışmada, RPE'de VEGF-A üretiminin indüklenmesinin KNV gelişimi için yeterli olduğu gösterilmiştir (34). KNV etyopatogenezinde VEGF'in öneminin ortaya konması, VEGF'e yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır

2.5. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmış faktörler, ırk, yaş, aile hikayesi, hipertansiyon ve sigara içimidir (35). Güneşe maruziyet ve elastik doku dejenerasyonu da YBMD ile ilişkili bulunmuştur ve KNV gelişimi için risk faktörüdür (36)

Antioksidanların ve çinko takviyesinin hastalığın ileri evrelere ilerlemesini önlediği, balık tüketilmesinin ise hem hastalığın ortaya çıkışını hem de ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (37). Ek olarak kompleman aktivasyonu, enflamasyon, Sitomegalovirus ve Chlamydia Pneumonia kronik enfeksiyonları YBMD gelişiminde suçlanan faktörler arasındadır (38).

2.6. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDAGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ani, nonspesifik merkezi görme azalması, santral veya parasantral skotom,metamorfopsi, karanlık adaptasyon bozukluğu gibi semptomlardan herhangi biri mevcut olan hastalarda YBMD'den şüphelenilmelidir . YBMD için en spesifik semptom Amsler Grid Testi iletespit edilebilen metamorfopsidir (39).

YBMD tanı veya takibinde kullanılabilen görüntüleme yöntemleri :

- Fundus Flöresein Anjiografisi (FFA)
- İndosiyenin Yeşili Anjiografisi (İSYA)
- Optik Koherens Tomografisi (OKT)
- Elektoretinografi (ERG)

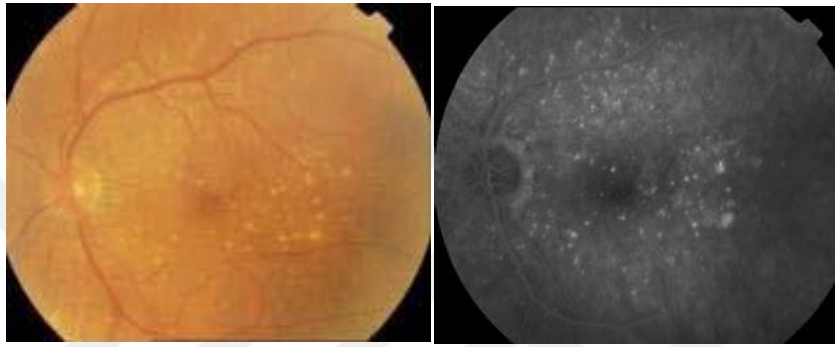
2.6.1.Fundus Flöresein Anjiografisi (FFA)

Fundus flöresein anjiografisi, KNVM şüphesi olan olgularda lezyonunözelliklerini belirlemek ve tedavi planlaması yapmak açısından faydalıdır. Lezyonunlokalizasyonu anjiografik olarak şöyle sınıflandırılır;

- Ekstrafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı $\geq 200 \mu\text{m}$)
- Jukstafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 μm)
- Subfoveal (FAZ merkezinin altında)

Kuru Tip (Non-neovasküler) YBMD FFA Bulguları

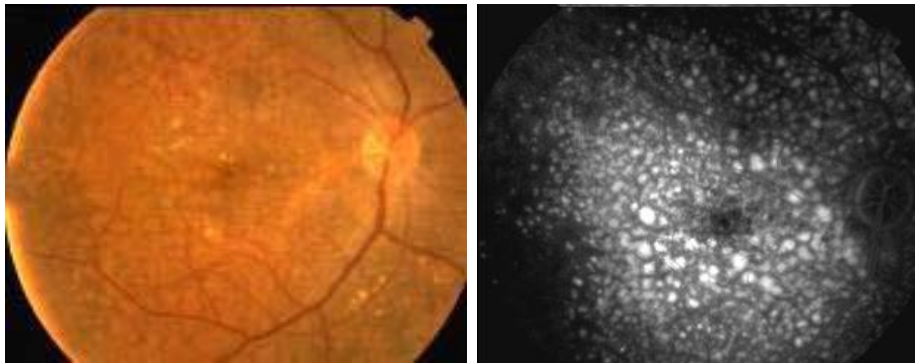
Sert druzen üzerindeki RPE'nin incilmesi ve depigmentasyonu nedeniyle FFA(fundus floresein anjiografi)'de tipik olarak pencere defekti gösterir (şekil 3) (40).



Şekil 3 : Sert druzenin fundus fotoğrafı ve FA görünümü

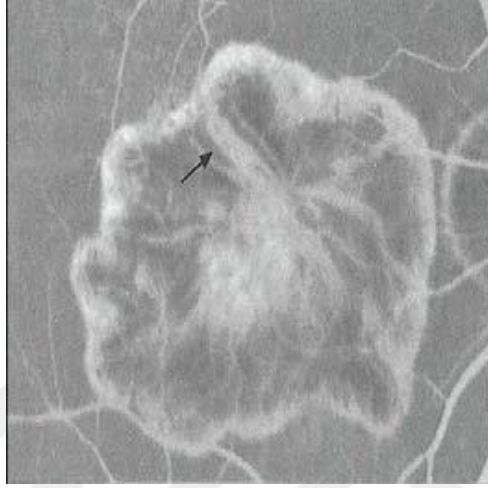
Yumuşak druzen FFA'de progresif hiperfloresans ve sınırları aşmayan boyagöllenmesi gösterir, druzenin büyüklüğü arttıkça floresansı azalır (Şekil 4).

Fokal hiperpigmentasyon FFA'de floresansın blokajı şeklinde görülür ve histolojik olarak fokal RPE hipertrofisi ve dış retina ile retina altı alana pigment göçü ile karakterizedir .



Şekil 4 : Yumuşak druzenin fundus fotoğrafı ve FFA görünümü

FFA’da coğrafik atrofi olan bölgelerde erken dönemde arka plan koroidal floresans belirgin olarak izlendiğinden hiperfloresans mevcuttur. Koryokapiller çokyavaş dolum gösterir. FFA’nın geç döneminde ise koroid ve skleral dokuboyanmasının daha görülebilir hale gelmesine bağlı olarak persistan hiperfloresansızlanır (şekil 5) (41).



Şekil 5 : Coğrafik atrofi, FFA’de belirgin koroid damarları

Yaş Tip (Neovasküler) YBMD FFA Bulguları :

Yaş tip YBMD’deki KNVM anjiyografik olarak 3 grupta sınıflandırılır;

1) Klasik KNVM

2) Gizli KNVM

a. Fibrovasküler PED

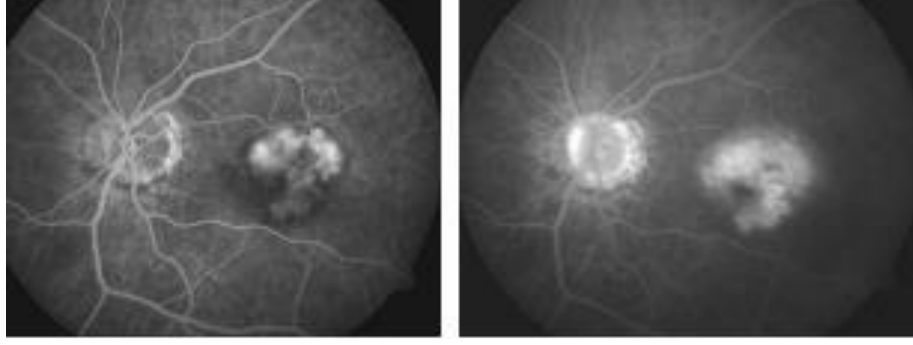
b. Kaynağı belirsiz geç sızıntı (KBGS)

3) Mikst

a. Baskın klasik: %50’si ve daha fazlası klasik komponent

b. Minimal klasik: %50’sinden azı klasik komponent

1)Klasik KNVM: Anjiyografinin erken fazından itibaren düzgün sınırlı, çevresindekoyu sınır olan, parlak koroidal floresans ile belirir. Sızıntıda giderek artma,sınırlarda bulanıklaşma görülür (şekil 6).

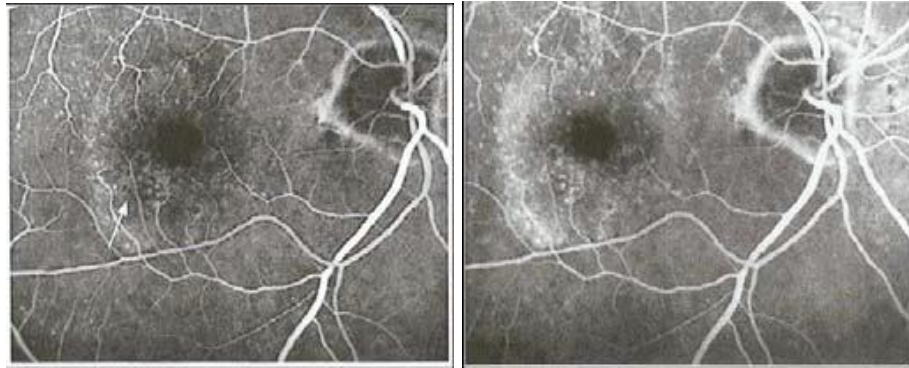


Şekil 6 : Klasik KNV’li olgunun fundus fotoğrafı, erken ve geç faz FFAgörüntüleri

2)Gizli KNVM:FFA erken fazında net sınırlara sahip olmaz, geç dönemde sızıntıgösterir. İki şekilde anjiografik bulgu verir (42);

a) Fibrovasküler PED:

RPE’nin düzensiz elevasyonu ile birlikte erken fazlarda minimal düzensizboyanma ve 1–2 dk sonra gittikçe artan hiperflöresans gösterir. Sınırlarıklasikkadar keskin sınırlı ve parlak değildir, geç fazlarda boyanma, kaçak olabilir(şekil 7). Seröz PED’in erken fazda kubbe şeklindeki parlakhiperflöresansı,geç fazlarda da devam eder ve dekolman alanındaki KNVM yoğunhiperfloresans nedeniyle seçilemeyebilir. Hemorajik PED de ise tüm fazlardablokaj görülür.



Şekil 7 : Fibrovasküler PED (erken dönem, geç dönem)

b) Kaynağı Belirsiz Geç Sızıntı (KBGS):

FFA'nın geç fazında RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperflöresans şeklindedir ve sınırları daima belirsizdir. Benekli, iğne ucu hiperfloresans veya yaygın sızıntı görülür (şekil 8).



Şekil 8 : Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (erken dönem , geç dönem)

3)Mikst KNVM:Lezyon komponent oranları TAP ve VIP çalışmalarında ayrıca değerlendirilmiş, FFA'de klasik komponenti % 50'den fazla olanlar baskın klasik, %50'den az olanlar ise minimal klasik olarak sınıflandırılmıştır (43).

2.6.2 İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi (İSYA)

Flöresein anjiyografi retina dolaşımının görüntülenmesinde oldukça yararlı olmasına karşın koroid dolaşımı için aynı derecede başarılı değildir. İSYA'nın özelliği %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillaristen çok yavaş geçmesi nedeniyle, kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi RPE'yi geçebilmesi ve yüksek oranda serum proteinlerine bağlanarak flöreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında daha uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri İSYA'yı, fundusun derin katları ile koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNVM'lerin saptanmasında daha etkin kılar. FFA'da izlenen klasik KNV'ler de İSYA'da benzer bir hiperflöresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. Birbirlerinden farklı özellikleri nedeniyle FFA ve İSYA çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir. İSYA'nın FFA'ya bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında da anormal damarları gösterebilmesidir.

2.6.3 Optik Koherens Tomografisi (OKT)

Biyolojik dokuların mikro yapılarının yüksek rezolüsyonlu tomografik kesitlerini sunan yeni bir görüntüleme sistemidir. Göze temas etmeden çekim yapılabilen ve invazif olmayan bir tekniktir (44). YBMD kliniğinde kullanım amaçları; membran lokalizasyonunu belirlemek, retina kalınlık ölçümü, retina içi ve altı sıvıların takibi, membran ile RPE ilişkisinin değerlendirilmesi, tedavi sonrası dokularda meydana gelen değişikliklerinin gözlenmesidir.

Drusen: RPE-koryo kapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür.

Pigment epitel dekolmanı (PED): Seröz, fibrovasküler ve hemorajik PED olmak üzere üç farklı grup altında incelenebilir.

Seröz PED;

OKT’de retinanın ve RPE’nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE dekolmanı altında kalan bölge siyah boşluk (optik boşluk) şeklinde (hiporeflektif bölge) görülür, ve bu alan altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisi nedeniyle kaybolmuştur. Bazı hastalarda seröz PED’e retina altı veya retina içi sıvı birikimi de eşlik edebilir.

Fibrovasküler PED;

Anjiogramın 30-60. Saniyesinde PED içinde granüler tarzda flörese in toplanmaya başlar ve 1-2. dakikada belirginleşir. RPE elevasyonuna sebep olur, buna ek olarak orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. Dekole RPE altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisi nedeniyle kaybolmuştur

Hemorajik PED ;

Dekole bölgedeki RPE altında kalan boşluk kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur, bununla beraber koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur.

Koroid Neovaskülarizasyonu (KNVM): OKT görüntülerinde KNVM, RPEkoryokapillariskompleksinde hiperreflektans gösteren lokalize bir şekilde kalınlaşma, ve/veya bunun retina içine doğru genişlemesi şeklinde görülür. Koroidneovaskülarizasyonlarının oluşturduğu yüksek yansımada kalan dokulardagölgeleme alanlarına neden olur. OKT görüntülerinde KNVM'nin aktivitesihakkında bilgi veren 3 temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvıbirikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve KNVM'deki fibrozistir. Retina içi/altı sıvı birikimleri ve hemorajiler birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar ise genellikle aktivitesidüşükolan membranlardır (45).

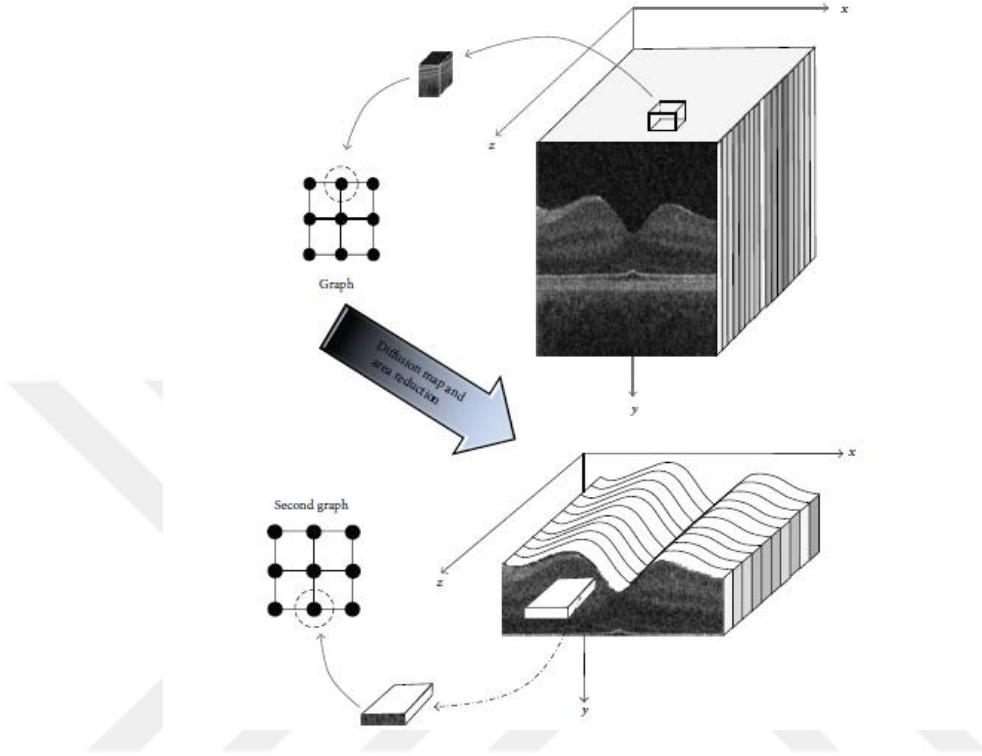
Coğrafik Atrofi: RPE-koryokapillaris kompleksi ve retina içi dokular incelmıştır. RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgeleme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir.

Diskiform Skar: KNVM'nin fibrotik komponenti fazla olduğu için OKT'de RPEkoryokapillariskompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırlarıbozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırıincelmıştır.

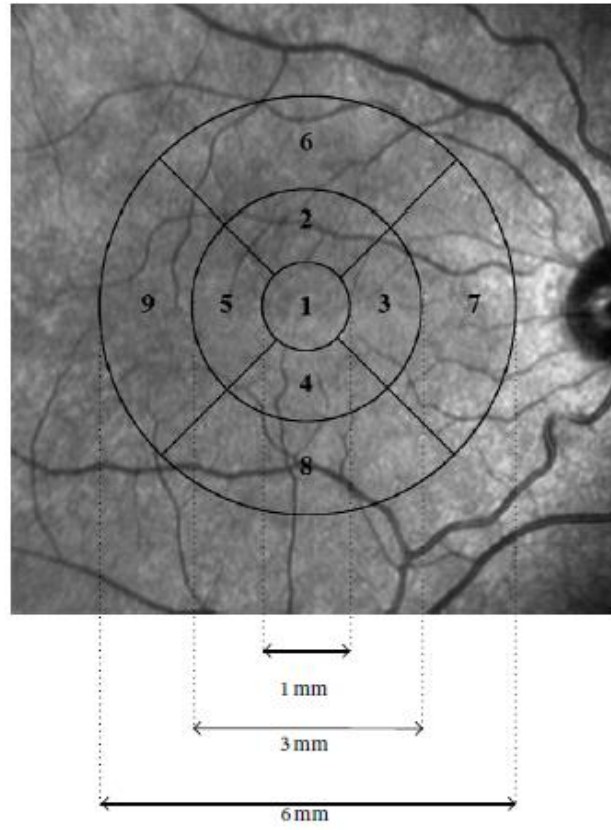
2.6.4Optik Koherens Tomografi İle Retinanın Segmentlerinin Görüntülenmesi

OKT teknolojisinin gelişmesi ile retinanın iç ve dış segmentlerinden daha yüksek çözünürlükte görüntü alınabilmektedir. Bu görüntülemeler sayesinde bazı hastalıkların tanı, takip ve prognozuna yönelik tahminler yapılabilmektedir (46). Retinal kalınlık analizi patolojik değişimleri ölçmek için önemli bir metottur (47). Farklı OKT sistemleri farklı kalınlık haritaları çıkarmakla beraber genellikle 6x6 mm maküler bölge ve optik sinir başını seçmektedir. RNFL kalınlığı glaukoma gibi retinanın sinir yapısını etkileyen hastalıklardan etkilemez ve bununla ilgili RNFL segmentasyon haritası kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır (48-52). Ayrıca bunun RNFL tabakası ile kalmayacağı diğer iç retina katmanlarının da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar vardır (46,53-68).

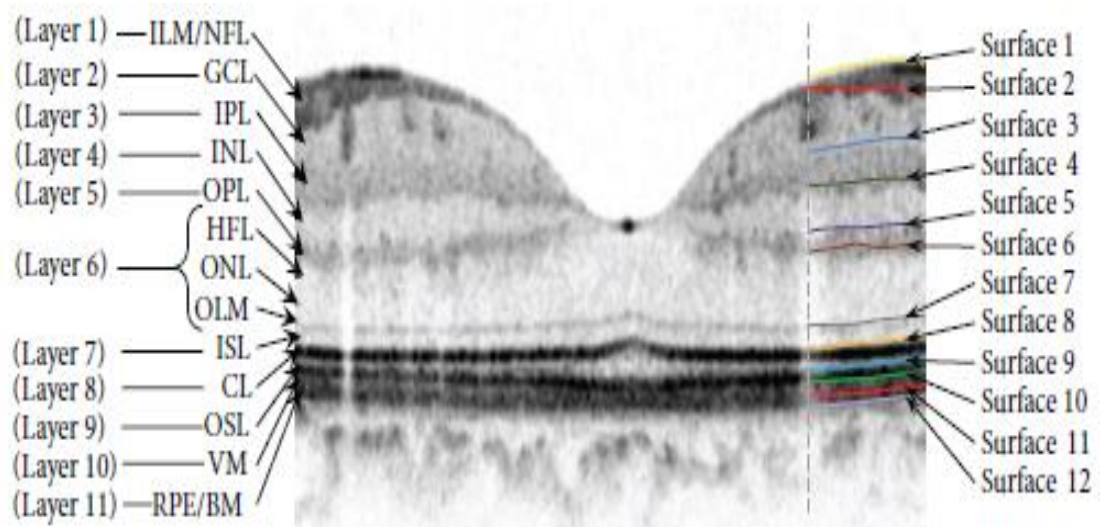
ETDRS nin belirlediği 3 konsantrik katman, 9 maküler sektör ve 3D OKT kesitleri birleştirilerek elde edilen 11 retina katmanı daha rahat ve daha ayrıntılı analiz edilebilmektedir (69). (şekil 9 10 11)



şekil 9 : 3D OKT kesitleri



Şekil 10 : ETDRS' nin belirlediği 3 konsantrik katman ve 9 maküler sektörün sağ gözdeki görünümü



Şekil 11 : 3D OKT ile elde edilmiş 11 retinal segmentin görüntüsü

Segment 1: Sinir lifi tabakası ve ganglion sinir aksonlarını içerir.

Segment 2: Ganglion sinir tabakası ve ganglion hücre gövdesini içerir.

Segment 3: İç pleksiform tabaka ve bipolar hücre aksonlarıyla ganglion hücre dentritleri arası sinaptik bağlantıları içerir.

Segment4: İç nükleer tabaka bipolar hücre gövdeleriyle horizontal, amakrin,müller hücrelerini içerir.

Segment 5: Dış pleksiform tabaka ve fotoreseptör hücreler ile iç nükleer tabakadaki hücreler arası sinaptik bağlantıları içerir.

Segment 6: Dış nükleer tabaka ve rod, cone hücre gövdeleri, eksternal limitan membran ile fotoreseptörler arası bağlantıları, fotoreseptörler ile müler hücreleri arası bağlantıları, henle tabakası denen fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir.

Segment 7: İç segment tabaka ve protein sentezi içeren sitoplazmik organelleri içerir

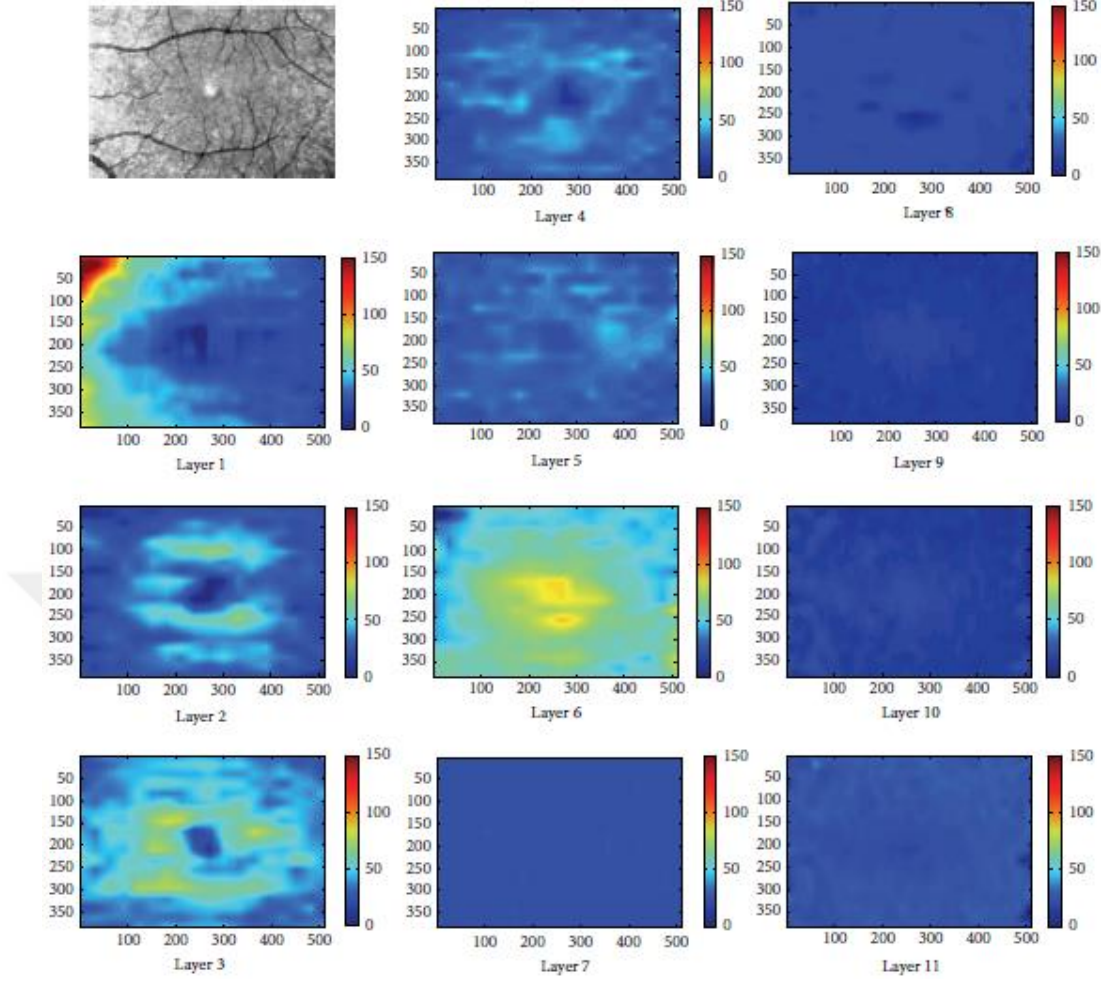
Segment 8: Silia bağlantı tabakası ve iç segmenti dış segmentten ayıran tabakadır.

Segment 9: Dış segment tabaka ve görme pigment yığınlarını içerir.

Segment 10: Verhoeff's membranı tabakası ve konfotoreseptorleri ile RPE dış segment uçlarını içerir

Segment 11: Retina pigment epiteli ve Bruch membran arası hegzagonal hücre bağlantılarını içerir.

OKT cihazı, elde ettiği 3D görüntüler aracılığıyla segmentlerin kalınlık ve hacimlerini x, y, z düzleminde çeşitli formüller kullanılarak otomatik hesaplayabilmektedir (70-71).



Şekil 12: OKT cihazı ile retinal kalınlıklar ölçülmüş ve renk skalası ile kalınlıkların değerlendirilmesi gösterilmiş

3.YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA TEDAVİ

1. VEGF İnhibisyonu Sağlayan İlaçlar (Anti-VEGF Tedavi)
2. Diğer Tedavi Yöntemleri

3.1.Anti Vegf Tedavi Modaliteleri

Tüm bu bilgiler ışığında KNV tedavisinde çeşitli anti-VEGF tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Bunlar;

- 1) Selektif VEGF inhibitörü

o Pegaptanib

2) PanVEGF inhibitörleri

o Ranibizumab

o Bevacizumab

oAflibercept

3) Steroidler

o Triamsinolon

Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab 2006 yılında tüm yaş tip YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikor parçasıdır ve tüm VEGFA izoformlarını inhibe etmektedir (72). Faz 1-2 klinik çalışmalarında, ranibizumabın güvenilir ve aktif olduğunun gösterilmesi üzerine yaş tip YBMD’de tedavisinde kullanımı ile ilgili iki büyük faz 3 çalışması yapılmış olup bunlar MARINA ve ANCHOR çalışmalarıdır.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışması, çok merkezli, 2 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup, minimal klasik veya gizli lezyonları olan hastalar 24 aylık 0.3mg veya 0.5mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu veya plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. 24 ay boyunca ayda bir enjeksiyon şeklinde uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin, sadece ciddi görme kaybını önlemekle kalmayıp, görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliği, lezyon boyutu ve tipinden bağımsız olarak kazanç sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre ranibizumab tedavisi, pegaptanib tedavisine göre görme kazancı sağlama konusunda daha üstün görünmektedir (73).

Baskın klasik lezyonların tedavisinde kullanım için FDA onayı almış FDT ile aynı tip lezyonlarda ranibizumabın etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in Age-Related Macular Degeneration)

çalışması da çok merkezli, çift kör bir çalışma olup, 1 yıllık sonuçlarında intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun hem görme keskinliğinde artış hem de lezyon boyutları ve sızıntısında azalma açısından FDT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (74).

Bu çalışmaların sonucunda, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yan etki açısından güvenli bulunmakla birlikte, intraoküler enflamasyon sıklığı dikkat çekicidir. 0.5mg dozda daha belirgin olmak üzere, her iki dozda da iridosiklit, vitritis ve üveit gibi yan etkiler %10-15 oranında ortaya çıkmaktadır (74).

Pegaptanib Sodyum (Macugen)

Pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals), intravitreal enjeksiyonu 2004'de FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF olup, insan gözündeki en önemli patolojik izoform olan VEGF165'i bağlayan bir RNA aptameridir. Aptamerler kimyasal olarak sentezlenen tek zincirli nükleik asit zincirleri olup üç boyutlu kompleks yapıları sayesinde küçük bir molekülden karmaşık bir proteine kadar geniş aralıktaki hedeflere, yüksek spesifite ve afinite ile bağlanmaktadır.

Pegaptanib, 28 bazlı bir oligonükleotid ve polietilen glikol kompleksinden oluşmaktadır. Yük ve üç boyutlu uyumu ile ekstraselüler VEGF165'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanarak VEGF reseptör stimülasyonunu engellemektedir (75).

Pegaptanib ile yapılmış olan prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli, kontrollü, 1208 neovasküler YBMD hastasının dahil edildiği Faz 2/3 çalışması VISION'ın (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) sonuçları 2004 yılında açıklanmıştır (76). Tüm anjiyografik lezyon tiplerinin dahil edildiği çalışmada 54 haftanın sonunda 1 yıl boyunca 6 haftada bir pegaptanib tedavisi alan grupta plaseboya göre ciddi görme kaybı (30 harf veya daha fazla) riskinin anlamlı olarak az olduğu (%10-%22) bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre 0.3mg pegaptanib sodyum neovasküler YBMD tedavisinde tüm anjiyografik alttıpler için kullanım onayı almıştır. Bununla birlikte pegaptanib tedavisine rağmen görme kaybının devam ettiği bildirilmektedir

Bevacizumab (Avastin/Altuzan)

Bevacizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden humanize edilmiş total uzunlukta murin monoklonal antikorudur. Kansere tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk antianjiyogenik ilaçtır. Metastatik kolorektal kanserlerde terminal döneme kadar iki haftada bir 5mg/kg dozda kullanılmaktadır (77). Uygulamalar sırasında en sık bildirilen yan etki hipertansiyondur. Tümör dokusunda oksijenizasyon ve besin yoksunluğuna yol açarak ve anormal damarlanma üzerinde geçici bir düzelme sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle neovaskülarizasyon ve ödeme giden oküler hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmüştür (78). Ranibizumabın KNV tedavisinde sağladığı başarılar bevacizumabın klinik kullanımı için cesaretlendirici olmuştur.

Bevacizumabın neovasküler YBMD hastalarında ilk olarak intravenöz kullanımı gündeme gelmiştir. 2004 yılında başlatılan SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) çalışmasının sonuçlarına göre 24 hafta sonunda bevacizumabın sistemik kullanımı hem görme keskinliği, hem de anjiyografi ve optik koherens tomografi (OCT) bulgularına göre etkili gibi gözükmektedir. Tek görülen yan etki antihipertansif ile kolayca kontrol altına alınan hipertansiyon olarak bildirilmiştir (79).

Sistemik uygulamalarda sağlanan başarı ilacın intravitreal uygulama ile hem daha etkin olacağı, hem de sistemik yan etkiler konusundaki çekinceleri ortadan kaldıracabileceği konusunda araştırmacıları ümitlendirmiştir. İlk kez 2005 yılında sistemik uygulamanın 400'de 1'i olan 1-1.5 mg dozun güvenli olabileceği hesaplanarak, önceki tedavilere rağmen progresyon gösteren neovasküler YBMD'li bir olguda 1,25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile klinik düzelme sağlandığı bildirilmiştir (80).

Deneyisel çalışmalar, bevacizumab molekülünün retinayı geçip subretinal mesafeye ulaşmak için çok büyük olduğunu öne sürmüşlerdir (81). Ancak yapılan klinik çalışmaların tümünde bevacizumabın etkili olduğunun gösterilmesi, ilacın subretinal mesafeye ulaştığını düşündürmektedir. Yeni yayınlanan bir çalışmanın

sonuçlarına göre intravitreal enjeksiyon sonunda bevacizumab maymun retinasına penetre olabilmektedir (82).

Bevacizumab ve ranibizumab Genentech firması tarafından üretilmektedir. Ancak sadece ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş olup, bevacizumabın intravitreal uygulaması ile ilgili firma destekli bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden bevacizumab ile ilgili elde edilen verilerin büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Ancak Ulusal Sağlık Entitüsü (NIH- National Institutes of Health) tarafından CATT (Comparison of AMD treatments trials) çalışması olarak bilinen bevacizumab ile ranibizumabın karşılaştırıldığı bir çalışma başlatılmıştır. İki yıllık sonuçları 2012 yılında açıklanan çalışmaya göre ranibizumab ile bevacizumabın tedavi edici etkileri eşit görünmektedir. Ülkemizde bevacizumabın intravitreal kullanımına, Sağlık Bakanlığı tarafından, endikasyon dışı ilaç kullanımı adı altında, çeşitli şartlara bağlanarak Haziran 2007'den beri izin verilmektedir.

Aflibercept/VEGF-Trap (Eylea)

VEGF-Trap 2002 yılında tanımlanmış plasental büyüme faktörü ile birlikte 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 affinite göstermesi sayılabilir.

Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonlarının tedavisi ile ilgili Faz III çalışmalar, afliberceptin aylık veya iki ayda bir enjeksiyonlarla hastaların % 95'inde görme kaybını önlediğini göstermektedir. Her 4 ya da 8 haftada bir uygulanan aflibercept enjeksiyonları ile görmelerde ortalama 6,9-10,9 arasında harf artışı elde edildiği bildirilmektedir. İlk yıl düzenli uygulanan aflibercept enjeksiyonları sonrasında, hastalara ikinci yıl boyunca ortalama 4.2 enjeksiyon ihtiyacı olduğu belirtilmektedir. Aflibercept, hastalar için gerekli enjeksiyon sıklığını azaltmayı vaat etmekte ve diğer anti-VEGF ilaçlar ile zayıf yanıt alınan hastalar için yeni bir seçenek olarak umut vermektedir (83).

Triamsinolon Asetonid

İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), santral retina ven tıkanıklığına sekonder kronik makula ödemi, diffüz diabetik makula ödemi, proliferatif diabetik

retinopati, kronik üveit ve kronik psödo fakik kistoid makula ödemi gibi intraoküler proliferatif, ödematöz ve neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir steroiddir. Proinflamatuvar ve anjiojenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuvar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF'e bağlı permeabilite artışını da inhibe etmektedir (84).

Yapılan çalışmalarda neovasküler tip YBMD'de 4mg veya 25mg İVTA enjeksiyonunun, mevcut GK'nin korunmasında ve düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (85). Ancak bir çalışmada subfoveal ve jukstafoveal membranlarda 4mg İVTA enjeksiyonunun ağır görme kaybı gelişme riskini azaltmadığını göstermiştir (86). En sık bildirilen yan etki %25 gibi bir oranla göz içi basınç artışıdır. Nadir de olsa görülebilen diğer yan etkiler; vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi ve psödohipopiyon gelişimidir (87). İVTA enjeksiyonu yapılan geniş bir hasta serisinde endoftalmi riskinin %0.87 olduğu ancak prognozun iyi olduğu rapor edilmiştir (88).

3.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Diğer Tedavi Yöntemleri

Argon Laser Fotokoagülasyon Tedavisi

Laser ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilir ve ısıya çevrilir. Amaç neovaskülarizasyonu koagülasyon nekrozu oluşturarak harap etmektir. Maküler fotokoagülasyon çalışması (MPS) Grubu ekstrafoveal ve jukstafoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda termal laser ile başarılı sonuçlar bildirmesine rağmen, KNV olgularının yaklaşık dörtte üçü ilk tanı konduğunda MPS tedavi kriterlerine uymamaktadır ve çoğunluğu subfovealdir. Neovasküler YBMD olguları içerisinde termal laser tedavisine uygun olanların sayısının az olmasının yanı sıra bu tedavi ile subfoveal yerleşimli olgularda santral skotoma yol açan kalıcı fotoreseptör hasarı söz konusudur (89).

Radyasyon Tedavisi

Anjiogenezisi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe eden düşük doz radyasyon tedavisinin YBMD'deki KNV'lerin gelişmesi ve ilerlemesini engelleyeceği hipotezi ile çeşitli radyasyon teknikleri önerilmiştir. Literatürde tanımlanan ve birçok klinik çalışmada kullanılan iki teknik, eksternal ışın teleterapi ve plak brakiterapidir. Ne yazık ki radyasyon tedavisinde, KNV regresyonu ve görsel sonuçlar üzerine birçok çalışmada yararlı bir etki gösterilememiş ve hatta bazılarında tedav grubundaki sonuçların daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır. Bugün için radyasyon tedavisinin neovasküler YBMD'de anlamlı bir klinik rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. RAD (The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında eksternal ışın radyasyon tedavisinin klasik veya gizli KNV'lerde istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (90).

2012 yılında sonuçları yayınlanan INTRAPID çalışması YBMD tedavisinde radyasyonu yeni bir umut olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmada hastalara gerektiği durumda ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış ve stereotaktik radyasyon değişik dozlarda uygulanmıştır. Uygulanan radyasyon dozları standart bir kranial bilgisayarlı tomografiden daha azdır. Hasta takipleri bir yıldan fazla sürmüştür. Uygulanan stereotaktik radyasyon tedavisi ile yıllık intravitreal enjeksiyon sayısı azaltılmıştır. Radyasyon uygulanmamış gruba göre görme keskinliği değişmemiş yada artmış makula kalınlığı ise iki kat azalmıştır (91).

Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapide (TTT) biomikroskopa monte edilmiş 810nm bir diod laser ile retina pigment epiteli ve koroid ısısı vücut ısısının yaklaşık 10°C kadar üzerine çıkarılmaktadır. Bu tekniğin etki mekanizması olarak neovasküler damarların oklüzyonu, apoptozis, anjiogenezin hipertermik inhibisyonu, sitotoksik serbest radikallerin salınımı veya bunların kombinasyonu şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. Bu uzun dalga boyunun avantajı yüksek doku penetrasyonu ve oküler ortamlar tarafından minimal absorpsiyonudur. Teorik olarak hemoglobin ve ksantofil pigmenti tarafından çok az absorbe edildiğinden hemorajilerden kolayca geçer ve sinir liflerine minimal hasar verir. Yapılan çalışmalarda daha çok gizli

koroid neovaskülarizasyonlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (92). Fakat yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile günümüzde önemini kaybetmektedir.

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi, sentetik bir fotosensitizan olan verteporfinin intravenöz enjeksiyonunu takiben 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma ile neovasküler membranda selektif vazooklüzyon oluşturulması esasına dayanmaktadır (95).

Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde 4 ve 4'ten fazla sıra kaybı olması) FDT yapılan hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir.

FDT, YBMD'ye bağlı baskın klasik lezyonlarda birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Ancak tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve ilk yılda ortalama 3.6 kez tedavi yapılmaktadır. TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) çalışmalarında Klasik tip KNV'de progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. TAP ve VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde; minimal klasik ve gizli lezyonlarda ise son dönemde hastalık progresyonu varlığında, lezyon boyutu 4 disk çapının altında veya GK 0.4'ün altında olan lezyonlarda plaseboya göre olumlu sonuçları bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi :

Maküla Translokasyonu : Maküla translokasyonu santral nörosensöriyel retinaya yeni bir yerleşim sağlamaktadır. Bu teknikte pars plana vitrektomi uygulanır, arka hyaloid yapışık ise tamamen ayrılır retina altına sıvı enjekte edilerek tamamen dekole edilir ve 360° periferik retinotomi yapılarak retina optik diske kadar serbestleştirilir. Subfoveal KNV retina yerinden ayrıldıktan sonra cerrahi olarak çıkartılabileceği gibi yerinde bırakılarak termal laser ile tahrip de edilebilir. Mobilize edilen retina sağlıklı subretinal dokuların bulunduğu bir bölgeye yeniden yerleştirilmekte, 360° periferik endolaser uygulanmakta ve daha sonra silikon tamponad ile yerine tutunması sağlanmaktadır (93).

Submaküler Cerrahi : De Juan ve Machemer YBMD olan hastalarda submaküler membranektomi 1988 yılında uygulanmıştır. Ancak KNV lezyonlarına 180° retinotomi ile ulaşmaları nedeniyle nüks retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların oranı yüksek olmuştur. Submaküler cerrahi sınırlandıran en önemli komplikasyon nüks veya persistan KNV insidansının yüksek oluşudur. Nüksler olguların yarısında ve genellikle ilk yılda olmaktadır. Bir diğer komplikasyon ise nrosensöryel retina, RPE ve koriokapillarisin mekanik hasarıdır.

Pnömotik Yer Değiştirme : YBMD olgularında görülen submaküler hemoraji tedavisinde kullanılan bu metod ilk olarak Heriot tarafından tanımlanmıştır. İntravitreal doku plazminojen aktivatörü intravitreal gaz enjeksiyonundan hemen önce veya hemen sonra yapılmakta ve hasta 24-48 saat süresince yüzüstü yatırılmaktadır. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada 1 gözün hepsinde hemorajinin uzaklaştırıldığı ve olguların %67'sinde görme keskinliğinde artma elde edildiği bildirilmektedir (94).

3.3.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Gelecekteki Tedaviler

Gen Terapisi:YBMD için büyüme faktörü gen terapisi, genetik olarak değiştirilmiş iris pigment epiteli hücrelerinin transplantasyonu, anti-anjiojenik gen terapisi ve adenoviral vektörler ile gen transplantasyonu gibi alanlarda genetik çözümler üretilmeye çalışılmaktadır.

Retina Transplantasyonu:Pilot çalışmada 14 göze retina altı cerrahi ve otolog RPE transplantasyonu uygulanmıştır. Sonuçlar 17 aylık takip sonunda değerlendirildiğinde EİGK' nin % 57.1' inde arttığı, % 35'inde değişmediği ve % 7.1'inde azaldığı görülmüştür.

Subretinal Yapay Silikon İmplantlar (Los Angeles Programı):Retinanın geride kalan sağlam hücrelerini kullanarak elektronik aletler yardımıyla sinirsel iletimi oluşturmak için çalışmalar yapılmaktadır. İki gönüllü hastaya ışığı ve hareketi tespit edebilecek implantlar yerleştirilmiş. Kamera yardımı ile ikisi bazı hareketleri tanıyabilmişlerdir.

Epiretinal Protezler:Sağlam kalan ganglion hücrelerini retina önü bir stimülatörle uyarak retina içi iletimi oluşturup ganglion hücrelerinin normal çalışma ilkesine benzer görsel olayları oluşturmaya çalışmaktadırlar.

Nöroproteksiyon:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), silyer nörotrofik faktör (CNTF),glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve pigment epiteli kaynaklı büyüme faktörü üzerinde yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.Sürekli salınım sistemleri ile göz içi verilmesi teknolojileri üzerine çalışılmaktadır.



III. GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine görsel bulanıklık şikayetleri ile başvuran ve Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder koroid neovasküler membran (Yaş tip YBMD) tanısı konarak retina biriminde takibe alınan hastalar (37 olgu) çalışmaya dahil edildi. Yaş tip YBMD tanısı, görsel semptomlar, binoküler stereoskopik göz dibi muayenesi, makulanın optik koherens tomografi (OKT) incelemesi ve fundus flöresein anjiyografi (FFA) özellikleri ile konuldu. Yaş tip YBMD hastalarından yeni tanı konmuş ve daha önce hiç tedavi almamış olgulara anti-VEGF tedavisi önerilmiş; hastalık ve tedavisi ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların hastalık ve tedavilerini anladıkları ve tedaviye uyum göstereceği öngörülen hastalar çalışmaya alındı.

Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna çalışmamızı onayladı. Çalışmaya alınan her hasta ile birebir görüşüldü. Yapılacak uygulamalar ve testler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Etik kurul tarafından onaylanan onam belgesi beraber okundu ve çalışmadan çıkarılma kriterleri hakkında açıklamalarda bulunularak onamları alındı.

Tüm olgulara çalışmaya alınmadan önce rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği, ETDRS eşeli yardımı ile ölçüldü logMAR değerleri ve harf sayısı olarak kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneyi takiben aplanasyon tonometresi yardımı ile göz içi basıncı ölçülerek kaydedildi. Pupilla dilatasyonunu takiben fundus muayenesi 90 diyoptri indirekt non kontakt fundus lensi kullanılarak yapıldı. Bazal muayenelerinde renkli fundus fotoğrafı ile FFA (Model, Zeiss, Visucam 5000, Almanya) çekimleri yapılarak anjiyografik özellikleri ve lezyon sınıflamaları belirlendi.

Hastalara ilk 3 ay ardışık olarak 1 ay ara ile aylık intravitreal ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) enjeksiyonu yapıldı. İlk 3 ay sonrası tam düzelmeyen olgular ile aylık takipler sırasında aktivasyon izlenen hastalara ek dozlar yapıldı. Aktivasyon kriteri olarak OKT çekimlerinde merkezi retina kalınlığının 100 mikrometre artmış olması veya yeni ortaya çıkan herhangi bir sıvı patterni (intraretinal veya subretinal) bulgusu olması ve fundus muayenesi veya

fotoğraflarında yeni hemoraji varlığının izlenmesi esas alındı. Yeni aktivasyon saptandığında en geç 1 hafta için intravitreal enjeksiyon yapılacak şekilde randevuları ayarlandı.

Çekilen OKT (Heidelberg Engineering Spectralis HRA+OCT Almanya) görüntülemesi aracılığı ile makülanın en ince yeri baz alınarak merkezi makula kalınlığı ölçümü (santral maküler kalınlık), ETDRS'nin belirlediği santral 1mm'lik alandaki makula kalınlık ortalaması ölçümü (santral subfield alan), santral 1mm'lik alanın hacmi ölçümü, total makula hacmi ölçümü (yine ETDRS'nin belirlediği santral 6 mmlik alanın hacmi) yapıldı.

Otomatik retinal segmentasyon analizi ölçümü (Heidelberg Engineering Spectralis HRA+OCT Germany Segmentasyon Programı) ve otomatik segmentasyonda segmentler arası geçişlerde hata tespit edilirse programda var olan manual düzeltme modu ile düzeltmeler yapıp tekrar segmentasyon ölçümleri hesaplanarak kaydedildi. Otomatik Retinal Segmentasyon analizinde hastalarımızda değerlendirilen parametreler ise ETDRS'nin belirlediği santralde 1mm'lik çaplı alanda (Şekil 10'daki bölge 1) sırasıyla İnternal Limitan Membran (ILM) Retinal Sinir Lifi Tabakası (RNFL) bitimine kadar olan aralık Retinal Sinir Lifi Tabakası (RNFL) kalınlık ortalaması ölçümü, RNFL bitiminden Ganglion Sinir Lifi Tabakası (GCL) bitimine kadar olan aralık GCL kalınlık ortalaması ölçümü, GCL bitiminden İç Pleksiform Tabaka (İPL) bitimine kadar olan aralık İPL kalınlık ortalaması ölçümü, İPL bitiminden İç Nükleer Tabaka (İNL) bitimine kadar olan aralık İNL kalınlık ortalaması ölçümü, İNL bitiminden Dış Pleksiform Tabaka (OPL) bitimine kadar olan aralık OPL kalınlık ortalaması ölçümü, OPL bitiminden Eksternal Limitan Membran (ELM) bitimine kadar olan aralık Dış Nükleer Tabaka (ONL) kalınlık ortalaması ölçümü, Retina Pigment Epiteli (RPE) başlangıcından Bruch Membran (BM) başlangıcına kadar olan aralık RPE kalınlık ortalaması ölçümü (eğer PED varsa programın manuel düzeltme modundan PED olmayan bölge hizasına göre BM takip edilerek RPE altına getirilmek suretiyle ölçüm yapıldı), İLM'den ELM'ye kadar olan (RNFL+GCL+İPL+İNL+OPL+ONL) aralık İç Retinal Katmanlar (IRL) kalınlık ortalaması ölçümü, ELM'den BM'a kadar olan (Fotoreseptör+RPE kompleksi) aralık Dış Retinal Katmanlar (ORL) kalınlık ortalaması ölçümü olarak

değerlendirildi. ETDRS'nin belirlediği parafoveal alandaki (Şekil 10) bölge 2 (süperior),3 (nazal),4(inferior),5(temporal)) segmentasyon ölçümleri ise yukarıdaki verilen segment alanlarının kalınlık ortalamalarının ölçümleri ayrı ayrı olarak ve bu alanların ortalaması alınarak değerlendirildi.

Hastalara aylık takip randevuları verilerek kontrol muayeneleri yapıldı. Her kontrol muayenesinde rutin oftalmolojik muayene yapıldı ve OKT çekildi. Retinal segmentasyon analizi 3.ay, 6.ay ve 12. ayda olmak üzere tekrar edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri :

1. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısının yeni alınmış olması
2. Daha önce yaş tip YBMD nedeniyle herhangi bir tedavi alınmamış olması
3. Görme keskinliğinin 20/200 ve üzerinde olması
4. OKT çekimini engelleyecek kornea ve/veya lens üzerinde opasite bulunmaması
5. Yaş tip YBMD dışında damarsal başka bir retinal hastalığının olmaması (diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, ven oklüzyonu gibi)
6. Arka segment cerrahisi geçirilmemiş olması (pars plana vitrektomi vb.)
7. Daha önce veya yeni glokom teşhisi konulmamış olması
8. Daha önce veya yeni enflamatuvar bir göz patolojisinin bulunmaması (üveit vb.)

Çalışmadan çıkarılma kriterleri :

1. Kontrol muayenelerinin aksatılması
2. Tedaviye devam edilemeyeceğinin beyan edilmesi
3. Endoftalmi, retina dekolmanı, vitreiçi kanama vb intravitreal enjeksiyona bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmesi
4. Nedeni tedavi ajanına bağlanan sistemik bir komplikasyon gelişmesi

EİDGK, göziçi basıncı,OKT ölçümleri, cihazın ölçtüğü santral 1mm' lik ve 1-3 mm'lik halkadaki retinal segmentasyon değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12.ay değerleriistatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistikseldeğerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, 17.0Worldwide Heaquarters SPSS Inc.) programı kullanıldı.Görme keskinliği, göziçi basınçları, makula kalınlıkları, retinal segmentasyondeğerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırılırken dağılım analizi yapıldıktan sonra General Lineer Model,Paired sample t-test ya da Wilcoxon testleri uygulandı.Tekrarlayan ölçümler olduğu için General lineer model uygulananlarda Bonferroni düzeltilmesi yapıldı ve p değeri 0,016alınarak bu değerin altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.



IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan 4 tanesi kontrol muayenelerini aksatma ve OKT çekimine uyum gösterememe gibi nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Dolayısı ile geriye kalan 33 hasta ile çalışma tamamlandı. 33 hastanın tümünde 12 ay boyunca yapılan takiplerinde aylık kontroller eksiksiz yapılabildi. Hastaların 18'si erkek 15'ü kadındı. Ortalama yaş $72\pm7,4$ yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan gözlerin 15'i sağ göz 18'i sol göz idi. Ortalama tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR $0.60\pm0,28$ ve harf olarak ise $47,3\pm22,05$ harfti. Başlangıç göz tansiyonları ortalaması $13,7\pm2,7$ mmHG olarak ölçüldü. Yapılan muayenelerde hastaların 8 tanesi psödo fakik 25 tanesi fakik olarak gözlendi. Anjiyografik sınıflamada 25 (%77,4) hastada klasik KNVM, 5 (%12,9) hastada gizli KNVM ve 3(%9,6) hastada miks KNVM tespit edildi. Olguların lezyon boyutu incelendiğinde 5 tanesi 1 disk çapının altında, 9 tanesi 1 disk çapında, 15 tanesi 1 ile 2 disk çapı arasında, 4 tanesinde 2 disk çapı ve üzerinde saptandı. Hastaların başlangıç OKT 'leri değerlendirildiğinde 19 hastanın subretinal sıvısı, 6 hastanın kistoid paternli laküner sıvısı, 8 hastanın ise hem subretinal hem de kistoid paternli laküner sıvısı, 28 hastasında pigment epitelyum dekolmanı konfigürasyonuna sahip olduğu saptandı. Pigment epiteli dekolmanı bulunan olgular anjiyografik olarak değerlendirildiğinde 18 tanesinde drusenoid PED, 7 tanesinde seröz PED, 3 tanesinde hemorajik PED izlendi. Olgular en az 12 ay takip edildiler. Ortalama takip süresi 13 ay idi (12-14 ay arası). Hastaların on tanesi 14 ay, onbir tanesi 13 ay, kalan oniki tanesi 12 ay takip edildi. Olguların 12 aylık takipleri sırasında yapılan intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı ortalama 9,8 olarak bulundu (Tablo 1). Hastaların 10 tanesinde hipertansiyon, 2 tanesinde diabetes mellitus tanısı bulunmakta idi.

Beş hastada enjeksiyon sonrası ön kamarada +1 reaksiyon izlendi. Bir hafta uygulanan topikal steroid tedavisi ile ön kamarada herhangi bir reaksiyon tespit edilmedi. Takip boyunca hastaların göz tansiyonları normoton olarak izlendi. Takip boyunca hastaların hiçbirinde, retinal yırtık, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve endoftalmi gibi komplikasyonlar izlenmedi.

Tablo 1 : Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	18 E 15 K
Ortalama Yaş	72yıl (56-83 yıl)
Lateralite	15 sağ 18 sol
To ort.	13,7 mm HG
Ortalama Takip Süresi	13.3 ay (12 ay -14 ay)
Ortalama Enjeksiyon Sayısı	9,8enj(6 - 12)
Lensin Durumu	8 psö dofakik, 25 fakik
Anjiyografik sınıflama	25 klasik KNVM 5 gizli KNVM 3 miks KNVM
Lezyon Çapı	5 hastada 1 disk çapının altında 9 hastada 1 disk çapında 15 hastada 1 ile 2 disk çapı arasında 4 hastada 2 disk çapı ve üzerinde

Görme Keskinliklerinin ve GİB değişikliklerinin Karşılaştırılması:

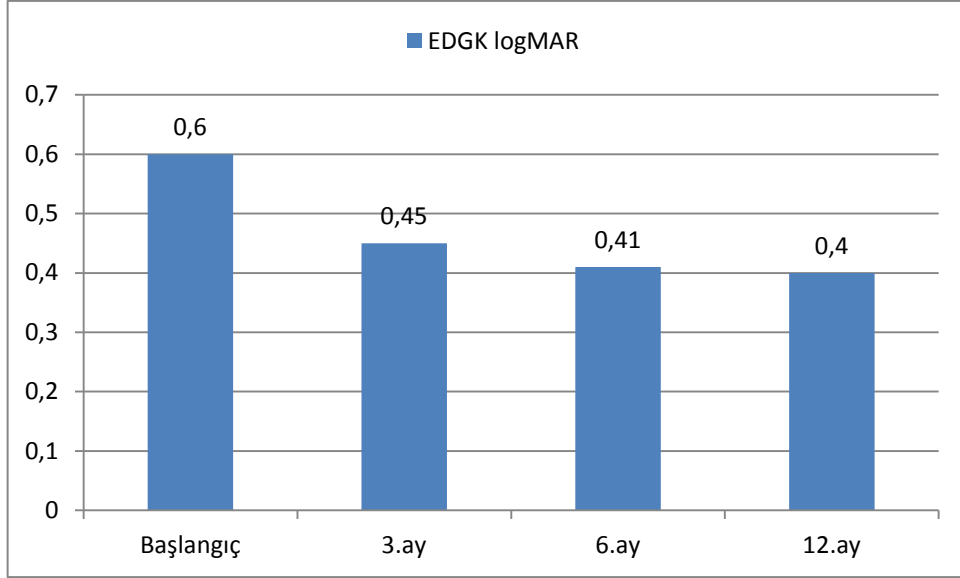
Ortalama tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR $0.60 \pm 0,28$ ve harf olarak ise $47,3 \pm 22,05$ harfti. 3.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0.45 \pm 0,30$ ve harf olarak ise $59 \pm 22,45$ harfti. 6.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0.41 \pm 0,33$ ve harf olarak ise $60,1 \pm 19,90$ harfti. 12.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0.40 \pm 0,23$ harf olarak ise $60,7 \pm 19,80$ harfti. Tedavi öncesi EİDGK 20/40

ve üzeri olan hasta sayısı 9 (%27,3) iken tedavilerden sonraki 3.ayda 14 (%42,2) hasta, 6.ayda 15 (%45,4) hasta, 12.ayda ise 17 (%51,5) hastanın görmesi 20/40 ve üzerindeydi. Tedavi sonrası EİDGK en az 3 sıra artış gösteren hasta sayısı 12.ayda harf ve logmar olarak 7 hasta idi. Başlangıçtaki EİDGK' nin logmar ve harf sayısı değeri ile, 3.ay, 6.ay ve 12.ayın EİDGK logmar ve harf sayısı değerleri karşılaştırıldığında 3.aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü (Tablo 2). GİB başlangıç değerleri ile 3. Ay 6.ay ve 12 ay değerleriistatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 3) .

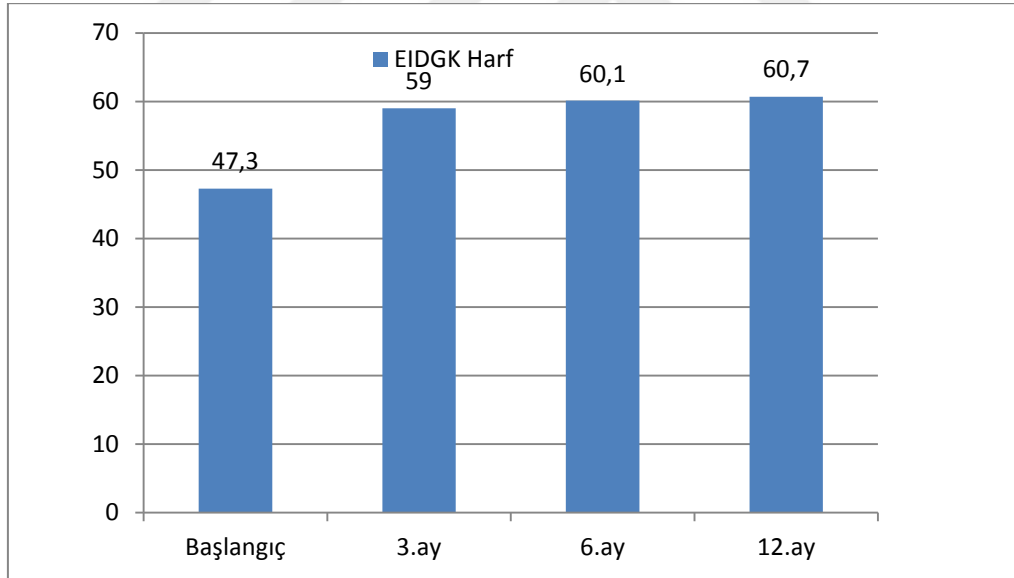
Tablo2 : Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK değişimleri

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Görme	0.60±0,28	0.45±0,30	0.41±0,33	0.40±0,23	<0,001*
LogMar					
Görme	47,3±22,05	59±22,45	60,1±19,90	60,7±19,80	<0,001*
harf					

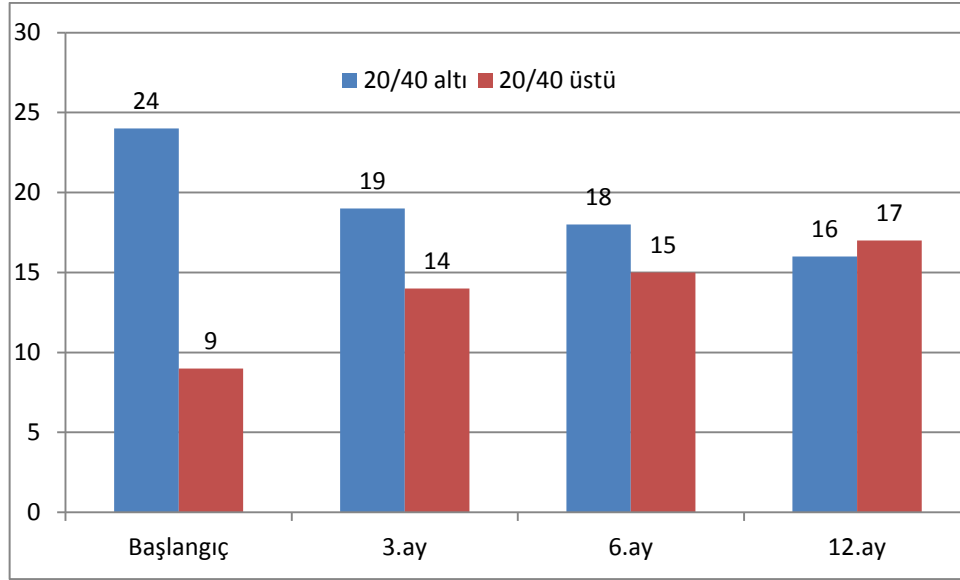
*p=0,000 başlangıç ve 3.ay, başlangıç ve 6 ay, başlangıç ve 12.ay arası p değeri.



Şekil 13: Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK değişimleri



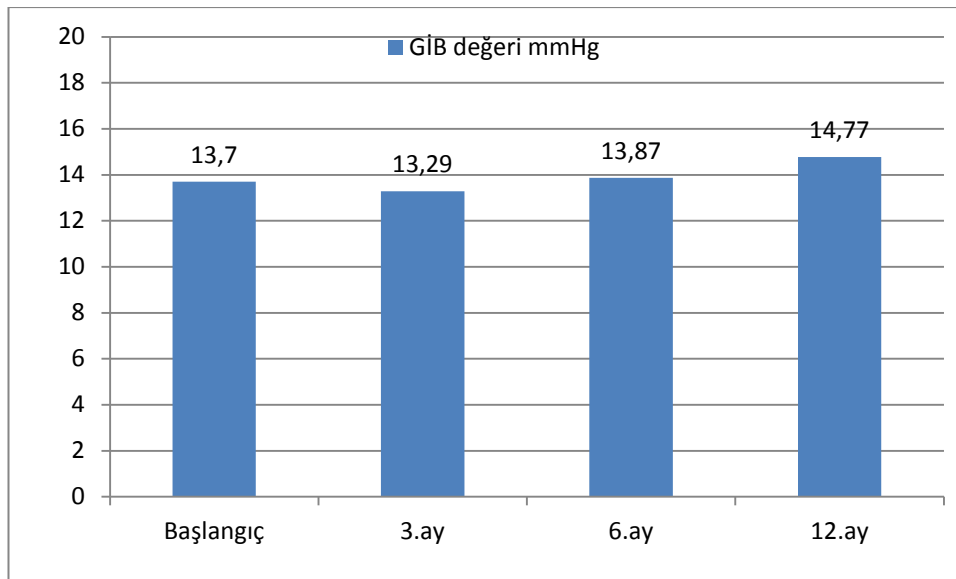
Şekil 14: Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK değişimleri



Şekil 15: 20/40 altında ve 20/40 üzerinde tedavi seyri boyunca tespit edilen hasta sayısı

Tablo 3:Göz İçi Basıncı(mmHg) Değişimleri

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
GİB mmHg	13,70±2,77	13,29±1,84	13,87±2,45	14,77±2,36	0,259



Şekil 16: GİB larının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

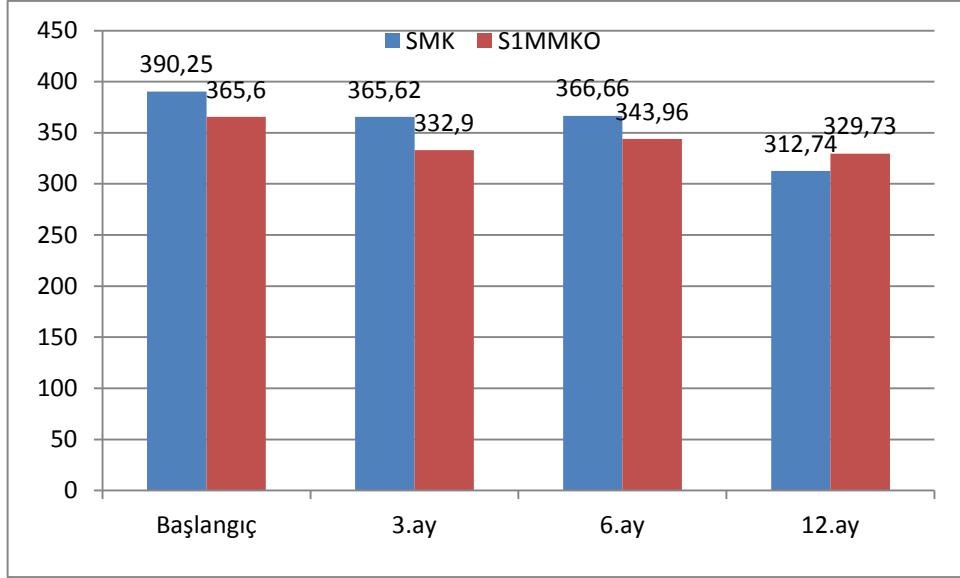
OKT bulguları ve Segmentasyon analizlerinin karşılaştırılması

Başlangıç santral makula kalınlığı (SMK), santral 1mm'lik alanın kalınlık ortalaması (S1MMK), santral 1mm'lik alanın hacmi (SMV), total 6 mm'lik alandaki makula hacmi ortalaması (TMV) ve bunların 3.ay, 6.ay, 12.ay değerleri karşılaştırıldığında SMK, S1MMK, SMV' de 12.aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı azalmagörülyorken TMV' de ise 3.ay ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (Tablo 4) .

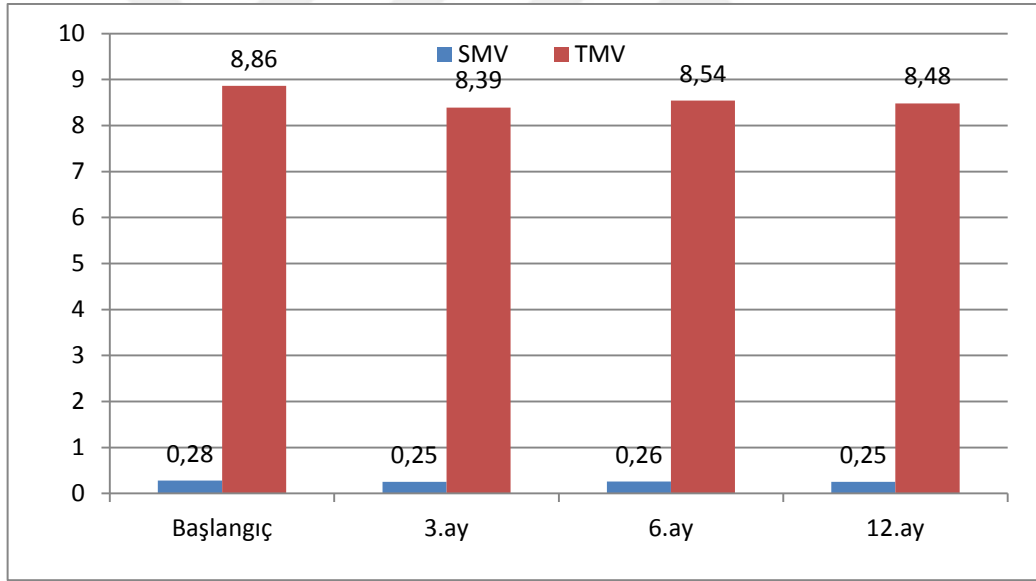
Tablo 4: Makülanın başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
SMK	390,25±149,6	365,62±168,1	366,66±160,3	312,74±118,4	0,007*
S1MM	365,60±97,4	332,90±84,4	343,96±110,5	329,73±76,7	0,017"
KO					
SMV	0,28±0,07	0,25±0,06	0,26±0,08	0,25±0,06	0,018^a
TMV	8,86±0,82	8,39±1,05	8,54±1,17	8,48±0,92	0,007^B
					0,018^o

SMK: Santral maküla kalınlığı, S1MMKO: Santral 1 mm'lik alanın kalınlık ortalaması, SMV: Santral maküla volümü, TMV: Total maküla volümü, *: Başlangıç-12 ay p değeri, ":Başlangıç-12 ay p değeri, ^a: Başlangıç-12 ay p değeri, ^B: Başlangıç-3 ay p değeri, ^o: Başlangıç-12 ay p değeri



Şekil 17: Santal makula ve Santral 1 mm’lik alanın ortalama kalınlığının tedavi seyri boyunca değişimi



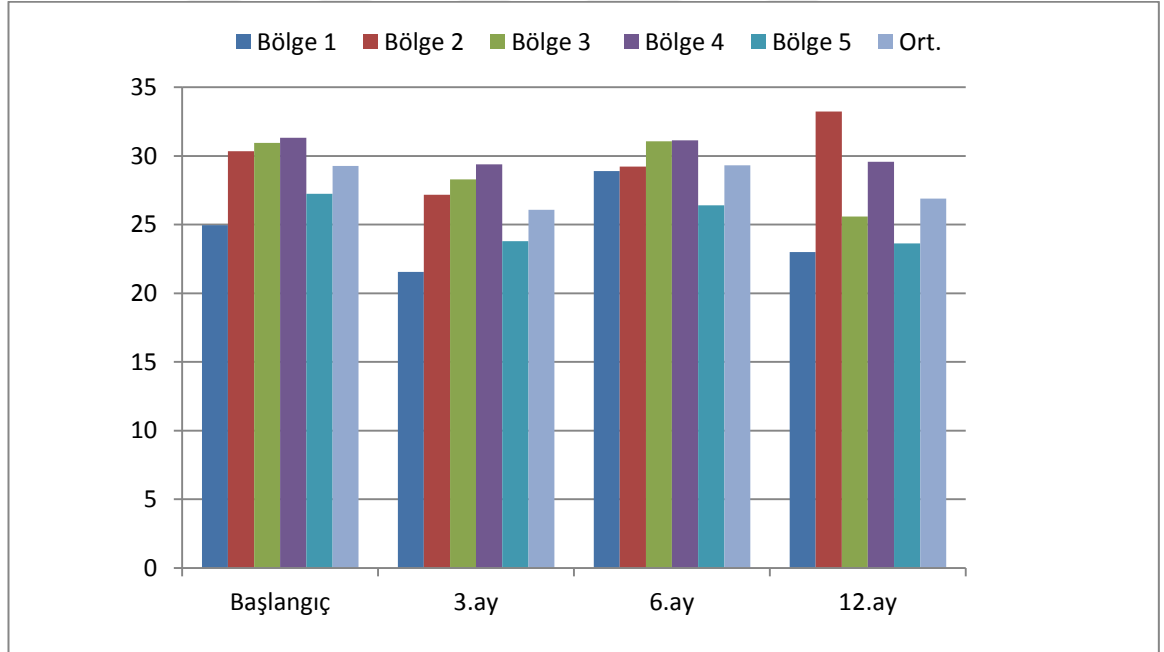
Şekil 18: Santral makula ve Total makula hacminin tedavi seyri boyunca değişimi

Segmentasyon değerlerinde RNFL analizlerine bakıldığında santral 1’lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm’lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5), ortalama RNFL başlangıç değerlerinin 3.ay, 6.ay ve 12 ay değerleri ile karşılaştırıldığında azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 5) .

Tablo 5: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	24,96±18,25	21,56±15,89	28,90±23,11	23,00±17,49	0,363
Bölge 2	30,36±11,88	27,17±9,49	29,22±12,8	33,23±17,26	0,830
Bölge 3	30,96±17,46	28,30±14,50	31,06±17,6	25,6±9,70	0,560
Bölge 4	31,32±14,30	29,4±8,30	31,15±10,85	29,58±14,35	0,295
Bölge 5	27,25±17,50	23,80±15,68	26,4±17,25	23,64±12,71	0,698
Ort.	29,27±12,12	26,09±8,93	29,33±11,72	26,89±10,08	0,432

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması



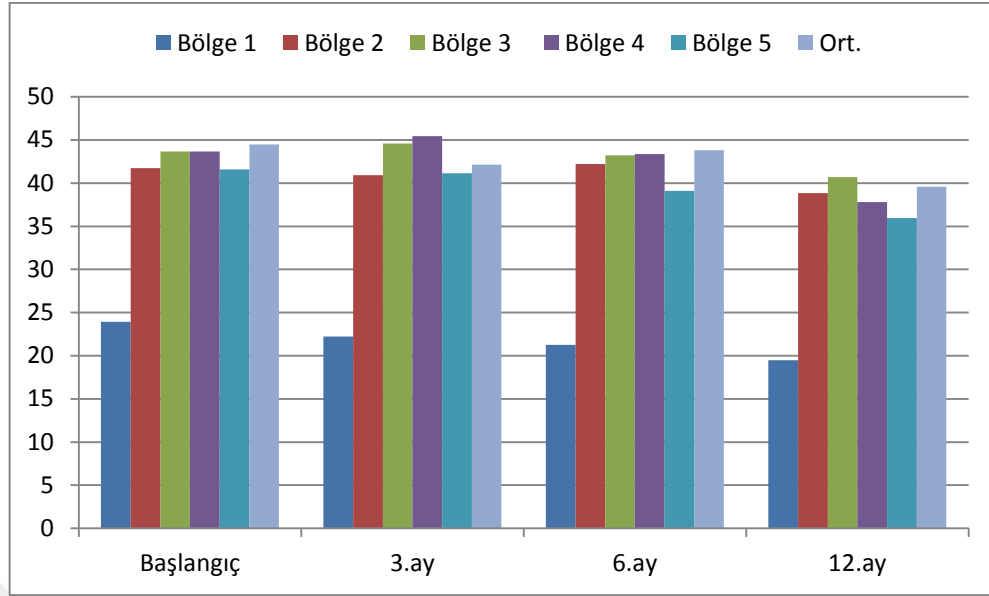
Şekil 19: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 6: GCL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	23,93±13,73	22,23±12,13	21,26±10,12	19,50±9,50	0,001*
Bölge2	41,75±15,14	40,93±15,39	42,21±16,54	38,85±15,70	0,022**
Bölge 3	43,65±12,97	44,60±13,18	43,23±14,30	40,71±14,43	0,098
Bölge 4	43,65±15,18	45,45±12,62	43,38±14,15	37,79±15,18	0,004"
Bölge 5	41,58±12,83	41,13±12,27	39,10±13,29	35,96±13,46	0,001^a
Ort.	44,48±12,58	42,13±12,65	43,80±12,04	39,60±10,60	0,005^b

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması *Başlangıç-12 ay p değeri, **:Başlangıç-12 ay p değeri, ":Başlangıç-12 ay p değeri, ^a: Başlangıç-12 ay p değeri, ^b: Başlangıç-12 ay p değeri,

GCL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay,6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1 mm'lik alan(Bölge 1),superior (Bölge 2), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalama GCL' nin başlangıç ve 12 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (Tablo 6).



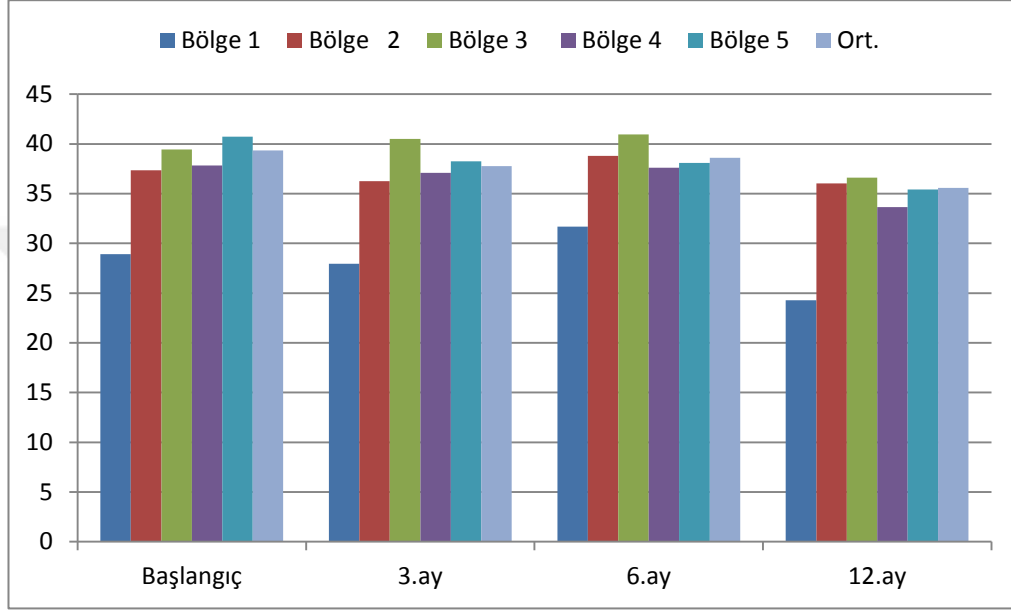
Şekil 20: GCL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 7: IPL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	28,90±14,36	27,96±16,57	31,68±17,16	22,35±6,23	0,001*
Bölge 2	37,33±10,19	36,24±9,80	38,78±11,74	36,03±1,39	0,251
Bölge 3	39,43±9,84	40,51±10,50	40,96±13,02	36,60±10,32	0,177
Bölge 4	37,84±10,54	37,08±8,47	37,61±9,06	33,66±9,17	0,108
Bölge 5	40,74±8,78	38,26±9,28	38,10±9,10	35,42±8,07	p<0,001**
Ort.	39,34±8,53	37,75±7,95	38,60±8,51	35,58±7,93	0,004***

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması, *:Başlangıç-12 ay p değeri **:Başlangıç-12 ay p değeri, ***: Başlangıç-12 ay p değeri

IPL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1), temporal (Bölge 5) ve ortalama IPL' nin başlangıç ile 12. ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (Tablo 7) .



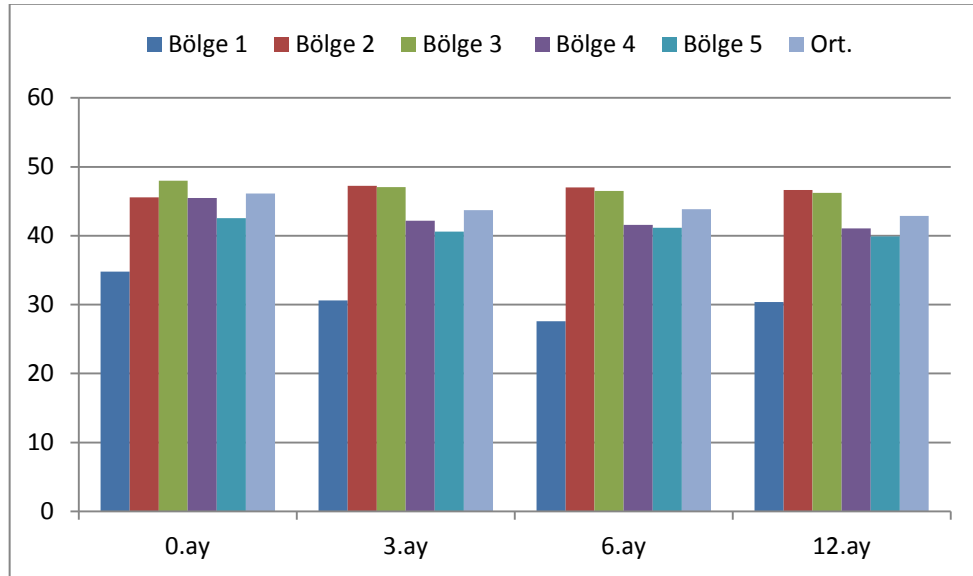
Şekil 21: IPL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 8: INLkalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	34,80±15,33	30,63±13,70	27,60±12,59	30,39±12,68	0,013*
Bölge2	45,56±10,78	47,24±7,94	47,00±9,18	46,61±8,82	0,687
Bölge 3	47,96±10,61	47,03±10,39	46,51±11,39	46,21±9,59	0,659
Bölge 4	45,46±9,68	42,16±7,28	41,59±7,64	41,04±4,78	0,856
Bölge 5	42,54±7,23	40,60±7,49	41,13±7,65	39,89±6,74	0,099
Ort.	46,13±8,23	43,69±6,8	43,85±7,57	42,88±5,47	0,191

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması, *:Başlangıç- 6. ay p değeri

INL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatikselsel olarak karşılaştırıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) INL' nin başlangıç ile 6. ay karşılaştırmalarında istatikselsel olarak anlamlı azalma görüldü (Tablo 8) .



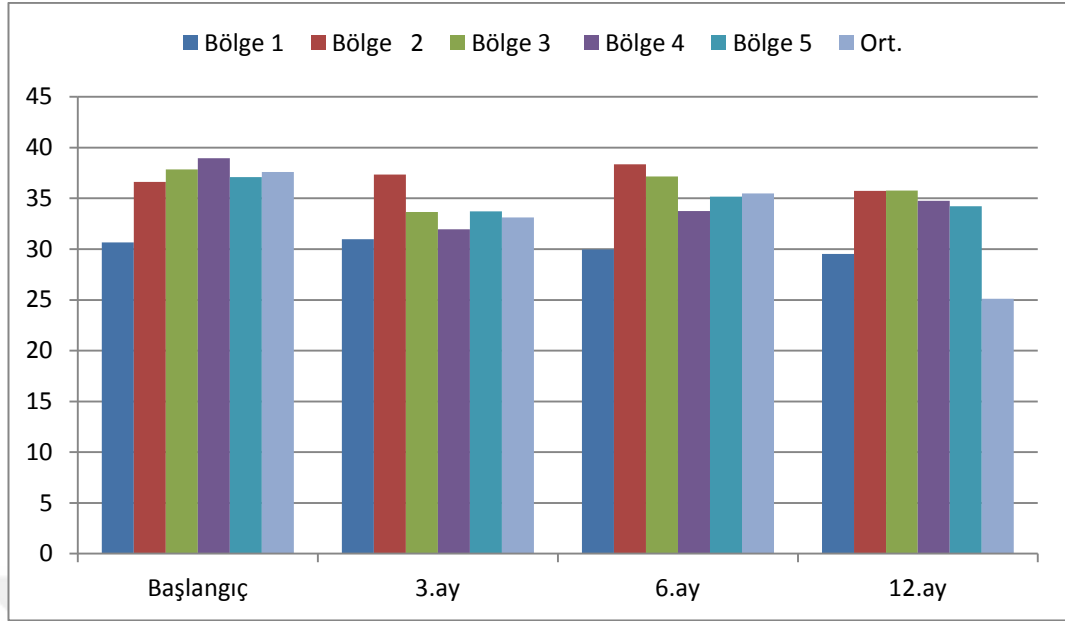
Şekil 22: INLkalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 9: OPL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	30,66±10,89	30,96±13,29	29,96±13,31	29,53±12,44	0,510
Bölge 2	36,62±8,84	37,33±14,69	38,36±9,05	35,75±7,46	0,211
Bölge 3	37,86±7,86	34,96±7,24	37,16±10,57	35,78±8,67	0,067
Bölge 4	38,96±13,72	33,95±7,00	33,76±7,94	34,75±5,74	0,085
Bölge 5	37,09±9,08	33,72±7,55	35,16±6,80	34,21±8,29	0,562
Ort.	37,59±7,50	34,67±5,78	35,5±4,86	34,12±4,76	0,093

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması

OPL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. (Tablo 9) .



Şekil 23: OPL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

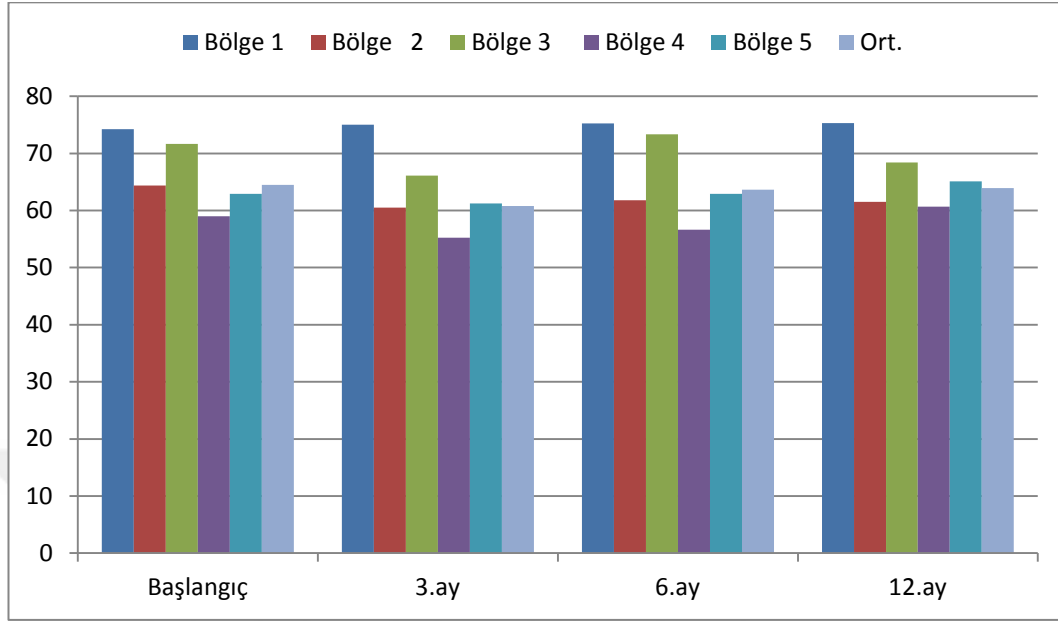
Tablo 10: ONL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	74,25±21,77	75,00±18,44	75,25±16,90	75,32±25,42	0,880
Bölge 2	64,35±21,51	60,51±22,99	61,77±19,90	61,53±18,66	0,564
Bölge 3	71,67±24,42	66,09±20,13	73,32±24,85	68,42±20,75	0,933
Bölge 4	59,00±16,08	55,22±17,83	56,64±18,23	60,67±19,93	0,502
Bölge 5	62,93±21,95	61,22±19,65	62,93±24,39	65,10±17,52	0,744
Ort.	64,49±16,37	60,76±14,34	63,66±17,88	63,94±14,24	0,545

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması

ONL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge

5) ve ortalama ONL başlangıç değerlerinin 3.ay, 6.ay ve 12 ay değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 10) .



Şekil 24: ONL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 11: RPE kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

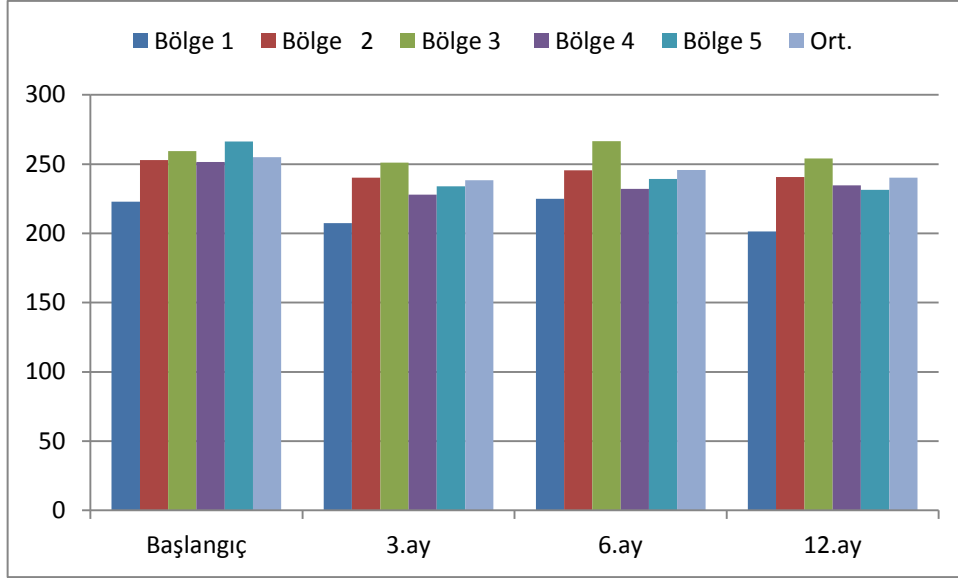
	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	39,12±22,34	29,70±22,05	31,90±21,94	34,64±19,97	p<0,001*
Bölge2	31,35±18,44	23,73±11,67	25,06±15,74	30,92±22,28	0,026" 0,047^a
Bölge 3	32,29±19,06	23,63±10,32	27,45±17,04	28,03±16,11	0,003^B
Bölge 4	28,96±18,24	23,26±16,82	25,09±16,22	25,21±14,87	0,047^o
Bölge 5	32,48±18,29	27,06±16,95	28,09±20,39	25,71±17,45	0,294
Ort.	31,27±13,11	24,4±9,99	26,4±13,15	27,47±12,93	0,001** 0,050***

Tablo 12: IRLkalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	222,93±93,09	207,48±77,18	225±101,91	180±53,00	0,001*
Bölge 2	252,90±54,13	240,22±47,8	245,41±51,14	240,64±56,01	0,407
Bölge 3	259,38±58,86	251,09±42,61	266,48±56,11	254,17±47,83	0,117
Bölge 4	251,58±51,81	233,03±62,91	232,00±50,68	234,71±58,33	0,034**
Bölge 5	266,38±66,45	233,93±48,66	239,16±55,01	231,46±45,66	0,046"
Ort.	255,06±42,74	244,32±41,23	245,76±46,11	240,25±40,37	0,003^o

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması, *:Başlangıç-12 ay p değeri **:Başlangıç-6 ay p değeri, ":Başlangıç-3 ay p değeri, ^o:Başlangıç-12 ay p değeri

IRL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında (Bölge 1)' in başlangıç ile 12.ay karşılaştırmasında, inferior (Bölge 4) IRL' nin başlangıç ile 6. Ay karşılaştırmasında,temporal (Bölge 5) IRL' nin başlangıç ile 3. Ay karşılaştırmasında, ortalama IRL' nin başlangıç ile 12. Ay karşılaştırmasındaistatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (Tablo 12) .



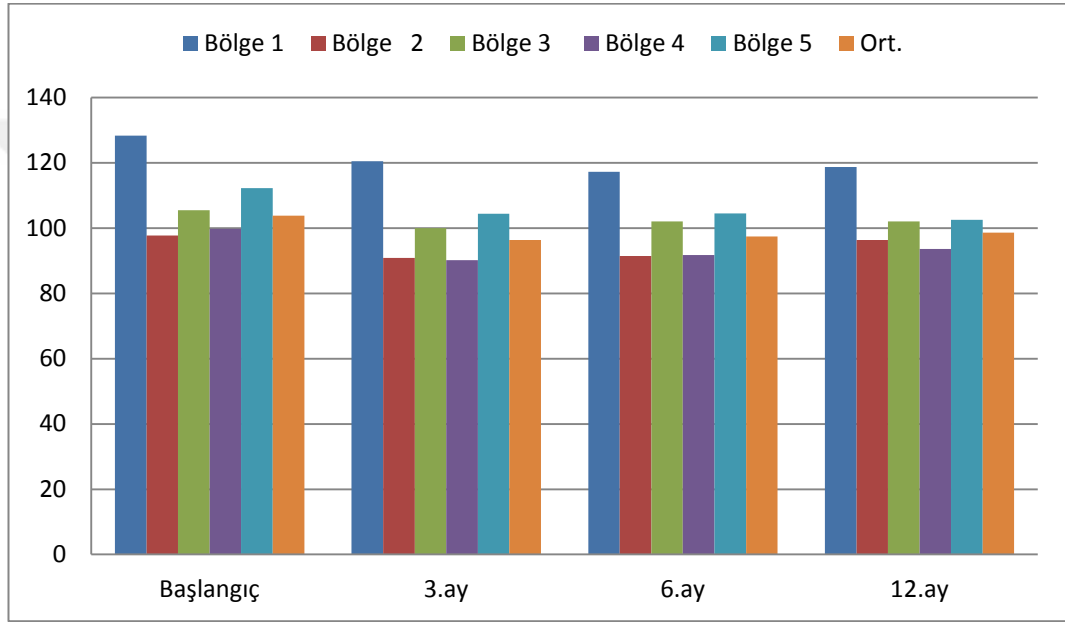
Şekil 26: IRLkalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

Tablo 13: ORLkalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

	Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay	P değeri
Bölge 1	128,32±36,92	115,54±43,98	117,22±40,95	118,71±33,87	0,014*
Bölge 2	97,70±21,77	90,90±11,92	91,48±14,88	96,32±19,65	0,020^a
Bölge 3	105,54±22,76	100,00±25,67	102,09±28,71	102,07±23,04	0,036^β
Bölge 4	99,77±23,41	90,19±17,12	91,77±17,15	93,60±19,44	0,026^υ
Bölge 5	112,22±28,71	100,45±31,12	104,51±29,77	102,53±26,85	0,036**
Ort.	103,81±16,73	96,38±16,22	97,46±17,48	98,63±16,30	0,011***
					0,049****

Bölge 1: santral 1'lik alandaki bölge, Bölge 2: 1-3 mm'lik alandaki superior bölge, Bölge 3: 1-3 mm'lik alandaki nazal bölge, Bölge 4: 1-3 mm'lik alandaki inferior bölge, Bölge 5: 1-3 mm'lik alandaki temporal bölge, Ort: Bölge 2-5 toplamının aritmetik ortalaması, *:Başlangıç-3 ay p değeri, ^a: Başlangıç-3 ay p değeri, ^β: Başlangıç-3 ay p değeri, ^υ:Başlangıç-3 ay p değeri **:Başlangıç-3 ay p değeri, ***:Başlangıç-3 ay p değeri, ****:Başlangıç-6 ay p değeri

ORL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1'lik alan (Bölge 1),nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalama ORL' nin başlangıç ile 3. Ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü.Ayrıca ortalama ORL' nin başlangıç ile 6. ay karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (Tablo 13) .



Şekil 27: ORL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi seyri boyunca değişimi

V. TARTIŞMA

Koroid neovaskularizasyonu, gelişmekte olan ülkelerde santral görme kaybının en sık nedenidir(96). Neovaskularizasyon, koroidal kan damarlarından kaynaklanmakta ve genellikle birden çok alanda sub-retinal alan içinde Bruch membranına doğru büyüyerek, retina pigment epiteli ile fotoreseptör kompleksinin anatomisini bozmaktadır(97,98). Maküladaki yaşa bağlı dejenerasyona sekonder gelişen koroid neovaskularizasyonu ortaya çıkan yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörünün rolü önemlidir. Tedavi ve progresyonunun önlenmesinde VEGF aktivitesini azaltmak için VEGF-bağlayıcı maddelerin kullanıldığı yeni terapötik stratejiler önemli yer tutmaktadır (99,100).Yaş tip YBMD'nin son yıllarda gelişen intravitreal anti-VEGF ilaçlarla tedavisi pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Özellikle intravitreal ranibizumab, tedavisi onaylanmış görme kazancı sağlayan ilk anti-VEGF ajandır. Yapılan çok merkezli randomize klinik araştırmalarda ranibizumab tedavisinin görme keskinliğinde ve OKT bulgularında belirgin düzelme meydana getirdiği ortaya konmuştur. Tedavi rejimlerinin oluşmasında bu bilgiler göz önünde bulundurulmuştur.

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

grubunda görme keskinliği 8,5 ve 11,3 harf artarken, FDT grubunda ortalama 9,5 harflik düşüş olmuştur (101,102).

Aylık enjeksiyonlara alternatif tedavi protokolü olan PIER çalışmasında ise ilk 3 ay aylık enjeksiyondan sonra, 3 ayda bir enjeksiyon tekrarı uygulanmış ve birinci yılın sonunda ortalama görme keskinliği kontrol grubuna göre 16 harf yüksek bulunmuştur (103).

SAILOR çalışmasında ise 3 defa aylık enjeksiyon sonrası görme keskinliği ve OKT bulgularına göre gerektiği zaman “pro re nata (PRN)” reenjeksiyonlar uygulanmıştır. Bu çalışmadaki görsel sonuçlar da PIER çalışması ile benzerlik göstermiştir (104).

PrONTO çalışmasında 40 hastada aylık vizitlerin uygulandığı bir PRN rejimi araştırılmıştır. İlk 3 aylık yükleme enjeksiyonlarından sonra aylık vizitlerde görsel muayene bulguları ve OKT sonuçları ile lüzüm halinde enjeksiyonlar tekrarlanmıştır. Olguların %82’sinde görme keskinliği kaybı olmamıştır. Üçüncü ayın sonunda ortalama 9,3 harf görme keskinliği artışı saptanmıştır. Bu görme keskinliği 12. aya dek korunmuştur. Aslında görsel sonuçlar MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile benzerdir ancak 13 enjeksiyon yerine ortalama 5,9 enjeksiyon uygulanmıştır(105).

PrONTO çalışmasının sonuçları üzerine yeni çok merkezli çalışma olan SUSTAIN çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada 513 olguya özel bir PRN rejimi ile intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. Üç ardışık aylık enjeksiyondan sonra 5 ve üzeri harf görme keskinliği kaybı, SMK’da $>100\mu\text{m}$ artış durumunda enjeksiyon tekrarı uygulanmış. Ortalama 5,6 enjeksiyon ile 12. ayın sonunda ortalama 3,6 harf görme keskinliği kazanımı kaydedilmiştir. Üçüncü ayın sonunda kazanılan 5,8 harflik artış korunamamıştır (106).

Günümüzde hasta veya hastalığa özel tedavi stratejileri arasında PRN rejimi dışında “tedavi et ve uzat” protokolü de mevcuttur. Hastalık aktivitesine göre gerektiğinde enjeksiyon tekrarının uygulandığı bu protokolde PRN rejiminden farklı olarak makülada eksüdasyon olmadığı sürece takip aralıkları uzatılır. “Tedavi et ve uzat” kavramı ilk defa Freund ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (107,108) ve günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Genellikle 3 aylık yükleme dozundan sonra subretinal veya intraretinal sıvı varlığı veya yeni maküler hemoraji varlığında tekrar enjeksiyon uygulanır. Sıvı veya hemorajinin olmadığı durumlarda en fazla 12 hafta olmak üzere hastanın takip aralığı 2 hafta genişletilir. Güncel bir retrospektif çalışmada “gerektiğinde enjeksiyon” rejimi ile “tedavi et ve uzat” rejiminin sonuçları karşılaştırılmıştır (109). Çalışmada 52 göze aylık takip ile hastalık aktivitesine göre gerektiğinde enjeksiyon uygulanırken, 38 göze tedavi et ve uzat rejimi uygulanmıştır. Birinci yıl sonuçlarında PRN rejiminde $2,3 \pm 17,4$ harf görme kazanımı olurken tedavi et ve uzat rejiminde görme keskinliği $10,8 \pm 8,8$ harf artmıştır. 2009 yılında Amerikan retina uzmanları cemiyetinin (ASRS) anketlerinde %44 oranında “tedavi et ve uzat” protokolünün kullanıldığı gösterilmiştir (110).

Bizim çalışmamızda birinci yılın sonunda hiçbir olguda görme keskinliğinde 3 veya daha fazla sıra düşüş olmadı. Ortalama tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR $0,60 \pm 0,28$ ve harf olarak ise $47,3 \pm 22,05$ harfti. 3.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0,45 \pm 0,30$ ve harf olarak ise $59 \pm 22,45$ harfti. 6.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0,41 \pm 0,33$ ve harf olarak ise $60,1 \pm 19,90$ harfti. 12.ayda aylık takip sonrası en iyi düzeltilmiş (EİDGK) logMAR $0,40 \pm 0,23$ harf olarak ise $60,7 \pm 19,80$ harfti. Tedavi öncesi EİDGK 20/40 ve üzeri olan hasta sayısı 9 (%27,3) iken tedavilerden sonraki 3.ayda 14 (%42,2) hasta, 6.ayda 15 (%45,4) hasta, 12.ayda ise 17 (%51,5) hastanın görmesi 20/40 ve üzerindeydi. Tedavi sonrası EİDGK en az 3 sıra artış gösteren hasta sayısı 12.ayda harf ve logmar olarak 7 hasta idi. Başlangıçtaki EİDGK’ nin logmar ve harf sayısı değeri ile, 3.ay, 6.ay ve 12.ayın EİDGK logmar ve harf sayısı değerleri karşılaştırıldığında 3.aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü (Tablo 2).GİB başlangıç değerleri ile 3. Ay 6.ay ve 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 3) .Bu sonuçlarımız MARINA, PIER, ANCHOR, PrONTO, SUSTAIN çalışmaları ve ulusal çalışmalar ile benzerlik göstermiştir (111-113).

İlaç etkisinin geçici olması, sık uygulama ihtiyacı doğurmaktadır. Ancak her uygulama ile mevcut olan oküler komplikasyon riskleri enjeksiyon sayısı ile de artmaktadır. Day ve arkadaşları 6143 gözde yapılan 40903 anti-VEGF enjeksiyonu kayıtlarını 6154 kontrol olgusuyla karşılaştırmışlardır (114). İki yıllık takip sonucunda %0,09 oranında endoftalmi, %0,11 üveit, %0,23 vitreus hemorajisi bildirmişlerdir ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptamışlardır. Aslında VEGF antikorların Faz III klinik çalışmalarda yan etkileri genişçe irdelenmiştir. Pegaptanib için VISION çalışmasında ve Ranibizumab için FOCUS, MARINA ve ANCHOR çalışmalarında 2 yıllık takip sonuçları ile yan etki profiline ışık tutulmuştur. Bevacizumab için de mevcut olgu serilerinde Ranibizumab ile yan etki profilinin benzer olduğu birçok yayında bildirilmiştir. Nitekim Ranibizumab ve Bevacizumab'ın karşılaştırıldığı ilk çok merkezli, randomize CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trial) çalışmasında akut koroner sendrom, inme ve ölüm oranları benzer bulunmuştur. Ancak yataklı tedavi gerektiren ciddi sistemik yan etki oranı Bevacizumab ile %24,1 ve Ranibizumab enjeksiyonu ile %19 olarak kaydedilmiştir (115).

Bizim çalışmamızda 31 hastaya yapılan 324 enjeksiyon sonucunda tespit edilen sadece 5 hastada +1 düzeyinde reaksiyon izlemiş topikal steroid ile gerilemiş olup bunun dışında enjeksiyona bağlı komplikasyon görülmemiştir. Günümüzde intravitreal enjeksiyonun standardize bir yöntemle uygulanması oküler komplikasyon oranını düşürse de her bir intravitreal enjeksiyonun vitreus dinamiklerini değiştirdiği akılda tutulmalıdır.

Intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının akut komplikasyonları dışında kronik komplikasyonları hakkında Faz IV çalışmalar yaygın değildir. Anti-VEGF uygulamalarında kısa dönemde göz içi basınç artışları gösterilmiştir (116-118). Ancak bu göz içi basınç artışının çoğu olguda en fazla birkaç saat sürdüğü ve asıl ilaçla ilgili olmayıp intravitreal volüm enjeksiyonu ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Göz içi basınç artışı nadiren haftalarca sürebilmektedir (119-121). Bu nadir durumun sebebinin trabeküler ağda VEGF antikoru veya inflamatuvar hücre birikiminin olabileceği düşünülmüştür. Teorik olarak tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile bu mevcut olası risklerden dolayı glokomatöz hasarın

artabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda bir yıllık takip sonucunda anlamlı bir göz içi basınç artışı veya düşüşü tespit edilmedi ($p=0,259$)

Çalışmamızda tedaviye başladıktan sonra alınan hastaların santral makula kalınlığında, santral 1-3 mm lik alanın kalınlık ortalamasında ve santral makula volümünde 3. aydan itibaren azalmalar meydana gelse de istatistiksel olarak anlamlı düzelme 12. Aydan itibaren görüldü ($p=0,007$, $p=0,017$, $p=0,018$) . Total makula volümünde ise 3.aydan itibaren anlamlı düzelme oldu ve 12. Ayda dahil olmak üzere korundu ($p=0,007$, $p=0,0,18$) .

İntravitreal anti-VEGF tedavisi dünyada son zamanlarda gitgide yaygınlaşmakta önümüzdeki yıllarda kullanımının daha da artacağı düşünülmektedir. Sadece yaş tip YBMD tanısı olan değil pek çok retinopatili hastada kullanılan anti-VEGF' ler kullanıma geçtikleri günden beri pek çok çalışmaya konu olmuşlardır. Bu çalışmalarda OKT ve görme keskinliği gibi pek çok parametre incelenmiştir. Uygulanan tedavi ile anatomik düzelmenin gerçekleştiği çok sayıda çalışma ortaya konmuştur.

Son yıllarda yaş tip YBMD 'da ranibizumabla yapılan tedavinin görme keskinliği, göz içi basıncı, santral makula kalınlığı, santral makula volümü ve total makula kalınlığına etkileri fazlaca araştırılmıştır. Fakat ranibizumabın makula bölgesindeki retinanın katmanlarını daha ileri bir ifadeyle hangi katmanı ne kadar incelttiği ya da kalınlaştırdığını inceleyen çalışma literatürde yapılmamıştır. Bizde çalışmamızı bu yönde düzenledik ve 12 aylık takip sonrasında ranibizumab tedavisi ile retinal katman analizini her üç ayda bir olmak üzere uyguladık. Bu analizler sonucunda hangi katman tedaviden ne düzeyde etkilenmekte ve maküler anatomi incelirken hangi katman bu incelmeye katkıda bulunmakta bunuarastırdık. Bu konuda yapılmış olan çalışmamız literatürdeki prospektif ilk ve tek çalışmadır.

VEGF gelişim çağında ve erişkin dönemde damar gelişiminde birçok role sahiptir. Bundan dolayı yara iyileşmesinde, tümör anjiogenezinde ve retinopatilerde önem teşkil etmektedir. Preklinik hayvan çalışmalarında VEGF veya tirozin kinaz reseptör kaybının ciddi embriyonik defektlere yol açtığı bilinmektedir (122,123).

Birçok güncel çalışmada VEGF'in nörojenizde, nöron migrasyonunda ve nöron dissosiyasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nöron koruyucu olduğu ve glial gelişimde rol oynadığı da ispatlanmıştır (124-126). Örneğin nöron kültürlerinde damarlanmadan bağımsız olarak VEGF'in nöron gelişiminde ve sağkalımında olumlu etkileri gösterilmiştir (124).

İntravitreal VEGF nötralizasyonu YBMD, diabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu, prematüre retinopatisi gibi birçok oküler damar hastalığında başarıyla kullanılmaktadır. VEGF'in anjiogenik etkileri dışında bahsedilen nörojeniz, nöron koruyuculuğu ve nöron rejenerasyonu ile ilgili etkileri düşünüldüğünde anti-VEGF'lerin bu etkileri bloke ederek uzun dönemde nöron kaybına neden olabileceği hipotezi ortaya atılabilir. Ayrıca tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlar ile geçici veya kalıcı göz içi basıncı yükseklikleri ile ganglion hücrelerinde ve retina sinir lifinde hasar olasıdır.

Ray ve arkadaşları (127) bu hipotezle tek gözünde YBMD mevcut olan 7 hastanın 7 gözüne aylık 3 ardışık intravitreal Ranibizumab veya Bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi öncesinde ve 3. ayın sonunda her iki gözde RSLTK'ları ölçülmüştür. Enjeksiyon yapılan gözlerde tedavi öncesi RSLTK ortalama 92,55 µm ve üçüncü ayın sonunda 92,38 µm olarak ölçülmüştür. Tedavisiz izlenen diğer gözlerde tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 92,82 µm ve 92,48 µm olarak kaydedilmiştir. Her iki grupta 3 aylık takip boyunca anlamlı RSLTK değişimi olmazken gruplar arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Seth ve arkadaşları (128) retrospektif olgu serilerinde ikiden fazla intravitreal enjeksiyon uygulanan olgularda renkli fundus fotoğraflarından çukurluk/disk oranını (C/D) incelemişlerdir. Toplam 21 hastanın 23 gözünün ortalama 9 aylık takip süresinde 21 göze sadece Pegaptanib, 2 göze Pegaptanib ve Ranibizumab uygulanmış ve sonuçlar enjeksiyon uygulanmayan olgularla karşılaştırılmıştır. Ortalama göz başına 6,17 intravitreal enjeksiyon uygulanan gözlerin birinde takip süresi boyunca normotansif glokom tanısıyla topikal antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Diğer tüm olgularda anlamlı göz içi basıncı değişikliği saptanmazken takip süresi sonunda tedavi edilen ve edilmeyen gözlerde ortalama C/D oranı değişikliği sırasıyla -0,012 ve -0,006 bulunmuştur.

İki grup arasında takip süresi boyunca istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Martinez ve arkadaşlarının (129) yaptığı prospektif çalışmada yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen hastalara ortalama 4,9 enjeksiyon yapılmıştır. 49 hastanın ve 29 sağlıklı kontrol grubunun RNFL kalınlıkları 1 yıl boyunca 1, 3, 6 ve 12 aylarda ölçülmüş tedavi grubunda kendi içerisinde anlamlı inceleme tespit etmişlerdir. Kontrol grubuyla karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir.

2010 yılında Horsley ve arkadaşları (130) retrospektif olgu serilerinde en az 10 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapıp asgari 12 aylık takibi olan olguları değerlendirmişlerdir. Toplam 37 hastanın 41 gözü 3 grupta değerlendirilmiştir. Birinci gruba enjeksiyon sayısı ve takip süresine uygun olan ve her üç VEGF antikorunun uygulandığı olgular alınmıştır. İkinci grupta izlem süresi boyunca sadece ranibizumab uygulanan olgular ve üçüncü grupta sadece ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonlarının yapıldığı olgular seçilmiştir. Tüm olguların OKT ile ilk ve son RSLTK ölçümü arası takip süresi olarak belirlenmiştir. Tüm gruplara ortalama 27 aylık takip süresinde ortalama 16 enjeksiyon uygulanmıştır. Üç grupta da takip süresi boyunca ölçülen RSLTK farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2014 yılında Melih ve arkadaşlarının (131) yaptığı prospektif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgu serisinde enjeksiyon yapılan gözlerle kontrol grubu peripapiller RNFL açısından karşılaştırıldığında 12 aylık takip süresi boyunca iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,787-0,466$). İki grup arasında retina sinir lifi kalınlık farkı enjeksiyon grubunda daha yüksek olmak üzere; başlangıçta, 3., 6. ve 12. ayda sırasıyla $+2,3 \mu\text{m}$, $+3,8 \mu\text{m}$, $+2,3 \mu\text{m}$ ve $+3,7 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Peripapiller RSLTK'nın takip süresindeki değişimi incelendiğinde iki grupta da anlamlı inceleme tespit edilmiştir (Çalışma ve kontrol grubu için sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,022$). Çalışma grubunda 3. ile 6. ay arasında, kontrol grubunda ise 3. ile 12. ay arasında anlamlı inceleme saptanmıştır. Ayrıca 5 enjeksiyon ve altında ve 5 enjeksiyon ve üstünde ranibizumab yapılan olarak 2

gruba ayırdıklarında 5 ve daha fazla enjeksiyon yapılan grupta RNFL kalınlığında anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Ulfah ve ark (132) yaptığı 2013 yılındaki çalışmada 71 hasta kontrol grubu, 120 AMD' li hasta (20 yeni tanı almış ve hiç tedavi almamış, 24 sadece ortalama 3 anti VEGF tedavisi almış, 20 sadece PDT tedavisi almış, 56 combine PDT ve anti VEGF tedavisi almış hasta), 23 tane de AMD ve glokoma sahip hasta değerlendirilerek gruplar arasında RNFL kalınlık analizi ve GCL analizi yapılmıştır. Normal ve tedavi almamış AMD' li hastaların RNFL analizi karşılaştırılmış anlamlı bir fark bulunamamıştır. Normal ve tedavi almamış AMD 'li grup ile farklı tedaviler almış olan AMD'li alt grupların RNFL analizi karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamıştır. Kontrol grubu ile tüm AMD'li grubun RNFL analizi karşılaştırılmış anlamlı bir fark bulunamıştır. Tüm AMD' li grup ile AMD ve glokom olan grubun RNFL analizi karşılaştırılmış AMD ve glokom bulunan grupta RNFL kalınlığı anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Andreas Ebtener ve ark. (133) yaptığı 2015 yılındaki çalışmada klinik anlamlı diyabetik maküler ödeme sahip 1 yıl içinde ortalama 6 intravitreal ranibizumab tedavisi almış 33 hastalık olgu serilerine retrospektif olarak segmentasyon analizi yapmışlar ve RNFL de bir yılın sonunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Morteza entezari ve arkadaşlarının(134) yaptığı 2013 yılındaki prospektif çalışmada 6 hafta arayla yapılmış 2 intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sahip 18 hastada peripapiller RNFL kalınlığı bakılmış ve RNFL kalınlığı 89 ± 21 μm 'dan 82 ± 15 μm ' a gerilemiş istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p=0,021$) .

Zucchiati ve ark.(135) yaptığı 2015 yılındaki çalışmada farklı evrelerdeki AMD hastalarında RNFL ve GCL tabakalarını kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmada AMD hastalarını AREDS (age related eye diseased study) 2, 3, 4 (tedavi almamış yeni tanı neovasküler AMD), atrofik AMD olarak ayırmışlardır. 26 AREDS 2, 26 AREDS 3, 26 AREDS 4 (neovaküler), 26 atrofik AMD ve 26 kontrol grubu dahil edilmiştir. RNFL ve GCL kalınlığı AMD' li gruplar ve kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında RNFL sadece neovasküler

AMD' li grupta anlamlı olarak farklı bulunmuş diğer gruplar arasında kontrol grubu ile anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Aynı zamanda GCL kalınlığı da karşılaştırılmış AREDS 2 grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, AREDS 3, 4 ve atrofik grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma yönünde anlamlı fark tespit etmişlerdir

Kyoung lee ve ark (136) yaptığı 2015 yılındaki retrospektif 76 kontrol ve 76 kuru AMD hastasında GCL-IPL ve peripapiller RNFL tabakası ayrıca optik sinir başı analizi yapmışlar ve GCL-IPL tabakası kalınlığının kuru AMD' li hastalarda tüm kadrarlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha ince olduğunu bulmuşlardır. Peripapiller RNFL kalınlığı kuru AMD hastalarında kontrol grubuna göre aynı şekilde istatistiksel olarak daha ince olduğu görülmüştür.

Bizim 33 hastalık çalışmamızda on iki aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyon sonrası yaptığımız segmentasyon RNFL analizlerine baktığımızda santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5), ortalama RNFL başlangıç değerlerinin 3.ay, 6.ay ve 12 ay değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi fakat 3'er aylık takiplerde RNFL' de ardışık olarak azalmalar tespit edildi ve santral RNFL de 6 ayda minimal artış tespit edilip 12 ayda tekrardan azalma tespit edildi. Bu sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarını destekler nitelikte olup neovasküler AMD' de atrofik AMD'ye göre daha fazla miktarda hasar meydana gelmekte bunun sonucunda atrofik AMD'ye göre daha fazla fotoreseptör kaybı olmaktadır. Hızlı bir şekilde koroidal neovaskülarizasyon gelişmekte bunun sonucunda maküler nöronlar arasında kollateral innervasyon gelişimi durmakta ya da geri dönüşümsüz nöronal bağlantılar gelişmekte dolayısıyla RNFL de incelme olmaktadır (135). RNFL azalmasının potansiyel diğer nedenleri olarak VEGF' in nöroprotektif etkisinin inhibisyonunu sonucu olabileceği literatürdeki çalışmalarla (129,134) bizim çalışmamız desteklenmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda RNFL deki anlamlı olmayan düşüş enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk günlerde yüksek göz içi basıncına bağlı GCL tabakasındaki kayba (129) bağlı da olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer taraftan bizim çalışmamızda anlamlı farkın olmamasını ise AMD' ye bağlı dış retinal katlardaki mikrovasküler değişimler ve ödemin iç retinal katmanları baskı

altında tutması sonucu RNFL' nin başlangıç değerinin daha ince ölçülmesine bağlı olabileceği literatürdeki(132) çalışmalarla desteklenmektedir. AMD' nin doğal seyrinde iç retinal tabakaların zamanla azaldığı görülmektedir. Bizim sonuçlarımızda ranibizumab tedavisi sonrası 12 aylık dönemde RNFL tabakasında neredeyse tüm segmentlerde azalmakta yukarıda saydığımız potansiyel nedenler RNFL tabakasını azaltmaktadır ve literatürle bulgularımız desteklenmektedir. Ranibizumab tedavisi ve hastalığın doğal seyri RNFL kalınlığını etkilemekte hangisinin incelmedeki rolü daha fazla bunu anlamak için daha çok hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip süreli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürdeki GCL analizlerine bakıldığında yukarıda da belirttiğimiz gibi Kyoung lee ve ark (136) yaptığı 2015 yılındaki retrospektif 76 kontrol ve 76 kuru AMD hastasında GCL-IPL ve peripapiller RNFL tabakası ayrıca optik sinir başı analizi yapmışlar ve GCL-IPL tabakası kalınlığının kuru AMD' li hastalarda tüm kadrantlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha ince olduğunu bulmuşlardır. Peripapiller RNFL kalınlığı kuru AMD hastalarında kontrol grubuna göre aynı şekilde istatistiksel olarak daha ince olduğu görülmüş.

Gabor Hollo ve arkadaşlarının (137) yaptıkları 2014 yılındaki çalışmada çeşitli formlardaki AMD hastalarında yeni yazılımlı (versiyon 12) ve eski yazılımlı (versiyon3) RTVue-100 OKT cihazı ile GCC analizi bakmışlardır. 30 hasta kontrol grubu, AREDS'e göre sadece druzeni olan 19 AMD hastası, 16 tedavi almamış fakat anti-VEGF tedavisi planlanmış yaş tip AMD hastası, 19 en az bir doz anti-VEGF almış yaş tip AMD hastasında GCC analizi bakılmıştır. Hasta gruplarının hepsinde GCC kalınlığı tedavi almamış yaş tip AMD olan grupta daha fazla olmakla beraber her iki yazılımda da anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Literatürdeki RNFL analizi çalışmalarını değerlendirirken yukarıda bahsettiğimiz Zucchiati ve arkadaşlarının (135) yaptığı 2015 yılındaki çalışmasında farklı evrelerdeki AMD hastalarında RNFL ve GCL tabakalarını kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmada AMD hastalarını AREDS (age related eye disease study) 2, 3, 4 (tedavi almamış yeni tanı neovasküler AMD) , atrofik AMD olarak ayırmışlardır. 26 AREDS 2, 26 AREDS

3, 26 AREDS 4 (neovasküler), 26 atrofik AMD ve 26 kontrol grubu dahil edilmiştir. RNFL ve GCL kalınlığı AMD' li gruplar ve kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında RNFL sadece neovasküler AMD' li grupta anlamlı olarak farklı bulunmuş diğer gruplar arasında kontrol grubu ile anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Aynı zamanda GCL kalınlığı da karşılaştırılmış AREDS 2 grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, AREDS 3, 4 ve atrofik grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma yönünde anlamlı fark tespit etmişlerdir.

Ulfah ve ark (132) yaptığı 2013 yılındaki çalışmada 71 hasta kontrol grubu, 120 AMD' li hasta (20 yeni tanı almış ve hiç tedavi almamış, 24 sadece ortalama 3 anti VEGF tedavisi almış , 20 sadece PDT tedavisi almış, 56 combine PDT ve anti VEGF tedavisi almış hasta), 23 tane de AMD ve glokoma sahip hasta değerlendirilerek gruplar arasında RNFL kalınlık analizi ve GCL analizi yapılmış, normal ve tedavi almamış AMD' li hastaların GCL analizi karşılaştırılmış tedavi almamış AMD' li grupta GCL istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. AMD 'li grup ile farklı tedaviler almış olan AMD'li alt grupların GCL analizi karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubu ile tüm AMD'li grubun GCL analizi karşılaştırılmış tüm AMD'li grupta GCL istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Tüm AMD' li grup ile AMD ve glokom olan grubun GCL analizi karşılaştırılmış AMD ve glokom bulunan grupta GCL kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.

Andreas Ebnetter ve ark. (133) yaptığı 2015 yılındaki çalışmada klinik anlamlı diyabetik maküler ödeme sahip 1 yıl içinde ortalama 6 intravitreal ranibizumab tedavisi almış 33 hastalık olgu serilerine retrospektif olarak segmentasyon analizi yapmışlar ve GCL'de bir yılın sonunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Bizim 33 hastalık çalışmamızda on iki aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyon sonrası yaptığımız segmentasyon GCL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç

değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1mm'lik alandaki (Bölge 1), superior (Bölge 2), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalama GCL' nin başlangıç ve 12 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p=0,001$ $p=0,022$, $p=0,004$, $p=0,001$, $p=0,005$). Bu sonuçlarımız literatürdeki çalışmaları destekler nitelikte olup eksudatif AMD' de punktat retinal hemorajiler SD-OKT' de iç retinal tabakalarda görülebilmektedir (138) ki eksudatif AMD' de görülen bu vasküler anomaliler uzun süren dış retinal dejenerasyona bağlı gelişirler (139) ve vasküler anomaliler GCL, IPL ve INL tabakasında da bulunabilirler dolayısıyla GCL tabakasında azalmaya neden olabilirler. Diğer bir ihtimalse iç retinal tabakaya kronik sıvı akışı ve dış retinal tabakanın mekanik basısı sonucu GCL' de azalmanın meydana geldiğini söyleyen çalışmalar mevcut olup bizim bulgularımız bu çalışmaları destekler niteliktedir (140,141). Diğer taraftan her ne kadar ileri dönem yaş tip AMD' de meydana gelse de kuru AMD'de organizasyonu bozulmuş sinaptik yapılar ve transnöronal dejenerasyon GCL hasarına sebep olmaktadır. AMD' den etkilenmiş retina dokusunda immün reaktif Müller hücrelerinin glial gücrelerle yer değiştirdiği bu da bazı distrofik ganglion hücre oluşumu ile sonuçlandığını rapor eden çalışmalar vardır (142). Ayrıca GCL, IPL ve INL deki mikrovasküler anomaliler GCL-IPL kalınlığını etkileyebilmektedir. Uzun süre devam eden AMD' deki dış retinal tabaka dejenerasyonu iç retinal tabakalardaki vasküler anomalileri artırmakta bu da retinal ganglion hücrelerinin kaybı ile sonuçlanmaktadır. AMD'de dış retinadaki RPE elevasyonu ve druzenler iç retinanayı mekanik baskıya uğratmaktadır. Mekanik baskı tüm retina katmanlarında çeşitli morfolojik değişimler yapmakta bu da ganglion hücre tabakası hasarına neden olmakta dolayısıyla GCC-IPL tabaka kalınlığını azaltmaktadır (136). Erken AMD hastalarında iç retinal tabakalarda azalma tespit etmiş olan çalışmalar mevcuttur (143,144). İleri evre AMD 'deki GCL azalmasını transnöronal dejenerasyon sonucu oluşan apoptozis ve fotoreseptör tabaka azalmasına sekonder iç retinal katmanların incelmesine bağlamışlardır (145). İç retinal tabakaların azalmasını maküler yaşlanmaya sekonder ilerleyici hipoperfüzyona bağlayan çalışmalar mevcuttur (146). Kronik koroidal vaskülarizasyon kaybı sonucu tüm AMD tiplerinde postreseptöral iskemi ile iç

retinal katmanlarda azalma meydana gelebilmektedir (146). AMD' nin doğal seyrinde iç retinal tabakaların zamanla azaldığı görülmekte olup bizim sonuçlarımızda ranibizumab tedavisi sonrası 12 aylık dönemde GCL tabakası neredeyse tüm segmentlerde azalmakta yukarıda saydığımız potansiyel nedenler GCL tabakasını azaltmaktadır. Ranibizumab tedavisi ve hastalığın doğal seyri GCL kalınlığını etkilemekte hangisinin bu incelmedeki rolü daha fazla bu anlamak için daha çok hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip süreli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde yaş tip YBMD hastalığında tek başına IPL analizi yapılmış olan çalışma bulunmamaktadır fakat GCL ve IPL tabakasını beraber değerlendiren Kyoung lee ve ark (136)' nın yaptığı 2015 yılındaki retrospektif 76 kontrol ve 76 kuru AMD hastasında GCL-IPL ve peripapiller RNFL tabakası analizi yapmışlar ve GCL-IPL tabakası kalınlığının kuru AMD' li hastalarda tüm kadrantlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha ince olduğunu bulmuşlardır.

Bizim 33 hastalık çalışmamızda on iki aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyon sonrası yaptığımız segmentasyon IPL analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, santral 1'lik alandaki (Bölge 1), temporal (Bölge 5) ve ortalama IPL' nin başlangıç ve 12 ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p=0,000$, $p=0,001$ $p=0,050$) . Bu sonuçlarımız literatürdeki çalışmaları destekler nitelikte olup yukarıda belirttiğimiz gibi eksudatif AMD' de punktat retinal hemorajiler SD-OKT' de iç retinal tabakalarda görülebilmektedir (138) . GCL, IPL ve INL deki mikrovasküler anomaliler GCL-IPL kalınlığını etkileyebilmektedir. Uzun süre devam eden AMD' deki dış retinal tabaka dejenerasyonu iç retinal tabakalardaki vasküler anomalileri artırmakta bu da retinal ganglion hücrelerinin kaybı ile sonuçlanmaktadır. AMD' de dış retinadaki RPE elevasyonu ve druzenler iç retinanayı mekanik baskıya uğratmaktadır. Mekanik baskı tüm retina katmanlarında çeşitli morfolojik değişimler yapmakta bu da ganglion hücre tabakası hasarına neden olmakta dolayısıyla GCC-IPL tabaka kalınlığını azaltmaktabilmektedir (136) .Erken AMD hastalarında iç retinal tabakalarda

azalma tespit etmiş olan çalışmalar mevcuttur (143,144). AMD' nin doğal seyrinde iç retinal tabakaların zamanla azaldığı görülmekte olup bizim sonuçlarımızda ranibizumab tedavisi sonrası 12 aylık dönemde INL' den daha geç olmak üzere IPL de azalma olduğu ranibizumabın IPL kalınlığını etkilediği görülmektedir.

Literatürde tek başına yaş tip YBMD' de ranibizumab sonrası INL değişim analizi yapılan çalışma bulunmamakta olup INL ve OPL tabakasını beraber değerlendiren Savastano ve arkadaşlarının (143) yaptığı 2013 yılındaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda retinal tabaka analizinin güvenilirliği adlı çalışmada 60 yaş altı ve 60 yaş üstü 19+19 kontrol grubu ve 19 erken AMD'li gruba segmentasyon analizinde RNFL, GCL+IPL, INL+OPL, ONL, RPE ve bunların toplamı olan total retinal kalınlık analizi yapılmış ve bu analizler karşılaştırılmıştır. Sonuçlarına baktığımızda GCL+IPL, INL+OPL ve total kalınlık AMD hastalarında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Değerlendirilen diğer segmentler RNFL, RPE, ONL anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde tek başına yaş tip YBMD' de ranibizumab sonrası INL değişim analizi yapılan çalışma bulunmamakta olup bizim çalışmamız bu yönüyle 12 aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyonla prospektif olarak yapılmış ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızdaki INL analizlerine baktığımızda santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, santral (bölge 1) INL' nin başlangıç ve 6. ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. ($p=0,013$) . Erken AMD de iç retinal katmanların azalması sinaptik anomaliler ve postreseptöral iskemi hipotezi sonucu postreseptöral fonksiyon kaybına bağlı gelişebilmektedir (147). Fotoreseptörlerin oksijen ihtiyacına sekonder olarak kısır döngü gelişmekte bu da hipoksi sorununu oluşturmaktadır. VEGF gibi proinflatuar materyaller bu iskemik duruma sekonder olarak koroid tarafından oluşturulur (148). Yetersiz koroidal sirkülasyon RPE fonksiyonlarını tehlikeye atmakta bu da fotoreseptör fonksiyonlarını bozmakta amorf materyel birikmesi ile sonuçlanmaktadır (149) . Yu and Cringle (150) ve Cringle ve ark (151) göre fotoreseptör hücreleri postreseptöral hücrelerden iskemik distrese karşı daha

dirençlidir. Erken AMD’ de postreseptöral retinal tabakaların (OPL, INL, IPL, GCL) erken anormalleşmesinde kronik iskemi, inflamasyon ve genetik faktörler önemlidir ve erken AMD de iç retinal tabakalar azalmaktadır(143). Literatüre bakıldığında kuru AMD’ de de INL azalmakta fakat süreyle bağlantılı olarak ne oranda azaldığını söyleyen prospektif çalışma yoktur. AMD’ nin doğal seyrinde iç retinal tabakaların zamanla azaldığı görülmekte olup bizim sonuçlarımızda ranibizumab tedavisi sonrası ilk 6 aylık dönemde IPL’ den daha erken olmak üzere santral INL de azalma olduğu ranibizumabın INL kalınlığını etkilediği görülmektedir. Bu bulgular yukarıdaki potansiyel nedenlerle desteklenmekte fakat bu yönde yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle oldukça önemlidir.

Literatürde tek başına yaş tip YBMD’ de ranibizumab sonrası OPL değişim analizi yapılan çalışma bulunmamakta olup OPL ve INL tabakasını beraber değerlendiren Savastano ve arkadaşlarının (143) yaptığı 2013 yılındaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda retinal tabaka analizinin güvenilirliği adlı çalışmada 60 yaş altı ve 60 yaş üstü 19+19 kontrol grubu ve 19 erken AMD’li gruba segmentasyon analizinde RNFL, GCL+IPL, INL+OPL, ONL, RPE ve bunların toplamı olan total retinal kalınlık analizi yapılmış ve bu analizler karşılaştırılmıştır. Sonuçlarına baktığımızda GCL+IPL, INL+OPL ve total kalınlık AMD hastalarında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Değerlendirilen diğer segmentler RNFL, RPE, ONL anlamlı bulunmamıştır

Literatürde tek başına yaş tip YBMD’ de ranibizumab sonrası OPL değişim analizi yapılan çalışma bulunmamakta olup bizim çalışmamız bu yönüyle 12 aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyonla prospektif olarak yapılmış ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızdaki OPL analizlerine bakıldığında santral 1 mm’ lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm’lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. Yukarıda da belirttiğimiz gibi erken AMD de iç retinal katmanların azalması sinaptik anomaliler ve postreseptöral iskemi hipotezi sonucu postreseptöral fonksiyon kaybına bağlı gelişebilmektedir (147). Fotoreseptörlerin oksijen ihtiyacına sekonder olarak kısır döngü gelişmekte bu da hipoksi sorununu oluşturmaktadır. VEGF gibi proinflamatuvar materyaller bu iskemik duruma

sekonder olarak koroid tarafından oluşturulur (148). Yetersiz koroidal sirkülasyon RPE fonksiyonlarını tehlikeye atmakta bu da fotoreseptör fonksiyonlarını bozmakta amorf materyel birikmesi ile sonuçlanmaktadır (149) . Yu and cringle ve ark. (150) ve cringle ve ark (151) göre fotoreseptör hücreleri postreseptöral hücrelerden iskemik distrese karşı daha dirençlidir. Erken AMD’ de postreseptöral retinal tabakaların (OPL, INL, IPL, GCL) erken anormalleşmesinde kronik iskemi, inflamasyon ve genetik faktörler önemlidir ve erken AMD de iç retinal tabakalar azalmaktadır (143). Yukarıdaki sevastrano ve ark (143) yaptığı erken AMD li olgularda OPL+INL nin azaldığı söylenmiş fakat ayrı ayrı bakılmamıştır. Ayrı ayrı bakıldığında her ne kadar çalışma alt yapısı farklı olsa da belki bizim çalışmamız gibi sonuçlanabilirdi. Bizim çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak hem yaş tip AMD de yapmış olmamız hemde segmentlere ayrı ayrı bakmış olmamız hemde literatürde bu yöndeki tek çalışma olması nedeniyle daha değerli çalışma olup sonuçlarımızı yorumladığımızda OPL tabakasında ranibizumabın anti VEGF etkisine bağlı olarak anlamlı bir değişme izlenmemiş fakat bir miktar azalma izlenmiştir. Tüm iç retinal tabakalarda anlamlı değişimler olduğunu söyleyen çalışmalara (143) zıt olarak bizim çalışmamızda ranibizumaba OPL tabakasını ilk 12 aylık dönemde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma yaratmamıştır.

Literatürde tek başına yaş tip YBMD’ de ranibizumab sonrası ONL değişim analizi yapılan çalışma bulunmamakta olup ONL ile alakalı olarak Savastano ve arkadaşlarının (143) yaptığı 2013 yılındaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda retinal tabaka analizinin güvenilirliği adlı çalışmada 60 yaş altı ve 60 yaş üstü 19+19 kontrol grubu ve 19 erken AMD’li gruba segmentasyon analizinde RNFL, GCL+IPL, INL+OPL, ONL, RPE ve bunların toplamı olan total retinal kalınlık analizi yapılmış ve bu analizler karşılaştırılmıştır. Sonuçlarına baktığımızda GCL+IPL, INL+OPL ve total kalınlık AMD hastalarında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Değerlendirilen diğer segmentler RNFL, RPE, ONL anlamlı bulunmamıştır.

Andreas Ebtener ve ark. (133) yaptığı 2015 yılındaki çalışmada klinik anlamlı diyabetik maküler ödeme sahip 1 yıl içinde ortalama 6 intravitreal ranibizumab tedavisi almış 33 hastalık olgu serilerine retrospektif olarak segmentasyon analizi yapmışlardır ve ONL’ de santral 1mm’ lik alanda 1 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca 1-3 mm ‘lik ve 3-6 mm’lik alanda ise ortalama ONL’ de istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Bizim 33 hastalık çalışmamızda on iki aylık tedavi ve ortalama 9,8 enjeksiyon sonrası yaptığımız segmentasyon ONL analizlerine bakıldığında santral 1’lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm’lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptanmadı. Bizim sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir. ONL tabakası daha çok fotoreseptörleri içermekte olup metabolik olarak retinanın en aktif tabakasıdır. Dolayısıyla hipoksiye en duyarlı retina tabakasıdır (152). AMD’ de fotoreseptörlerin oksijen ihtiyacına sekonder olarak kısır döngü gelişmekte bu da hipoksi sorununu oluşturmaktadır. VEGF gibi proinflamatuvar materyaller bu iskemik duruma sekonder olarak koroid tarafından meydana getirilmektedir (148). Yetersiz koroidal sirkülasyon RPE fonksiyonlarını tehlikeye atmakta bu da fotoreseptör fonksiyonlarını bozmakta amorf materyel birikmesi ile sonuçlanmaktadır (149) . Fotoreseptörlerin fonksiyonel defisitleri oksijen ve glikoz geçişi sağlandığında geri dönebilmektedir (153) . Bizim hastalarımıza yaş tip YBMD tanısı konduğu andan itibaren anti VEGF tedavi hemen başlanmış, amorf materyal birikimi hızla azaltılmış ve fotoreseptörlerin apoptotik yıkımı önlenmiş olup ONL miktarı başlangıç ortalama değerleri ile neredeyse değişime uğramadan aynı kalmıştır. Her ne kadar çalışma alt yapısı bizim çalışmamızla farklı olsa da Savastrano ve ark. (143) erken AMD’ li olgularda kontrol grubu ONL tabakası karşılaştırması yapmışlar ve ONL de anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Yine çalışma alt yapısı farklı olmakla beraber Andreas Ebtener ve ark. (133) yaptığı 2015 yılındaki çalışmada klinik anlamlı diyabetik maküler ödeme sahip 1 yıl içinde ortalama 6 intravitreal ranibizumab tedavisi almış 33 hastalık olgu serilerine retrospektif olarak segmentasyon analizi yapmışlar ve

ONL' de santral 1mm' lik alanda 1 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Bu çalışmada da ONL değişmeme nedeni olarak ödemin hızla azaltılması sonucu fotoreseptör beslenmesi düzelmekte ve fotoreseptörler apoptozdan kurtulmaktadır yorumu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda ranibizumab tedavisi sonrası ONL tabakası azalmış fakat anlamlı azalma meydana gelmemiştir. Bunun potansiyel en büyük nedeni olarak tedaviye hemen başlamak ve ektraretinal alandaki ve katmanlar arasındaki materyal birikimini hızla azaltılması sonucu fotoreseptör apoptozunu önlemektir.

Literatürde tek başına yaş tip YBMD' de ranibizumab sonrası RPE değişim analizi yapılan çalışma bulunmakta olup RPE ile alakalı olarak Schütze ve ark (154) yaptığı 2015 yılındaki neovasküler AMD'de anti-VEGF tedavisi sonrası RPE' deki atrofının ilerlemesi adlı çalışmada tedavi almamış 31 hasta çalışmaya alınmış ilk 12 ay aylık ranibizumab yapılmış daha sonraki 12 aylık dönemde ise gerektiğinde tedavi uygulanmıştır. Hastalardan başlangıç, 3 ay, 6 ay, 12 ay ve 24. Ayda SD-OKT, polarizasyon duyarlı OKT (RPE seçilerek), otomatik segmentasyon analizi ile RPE ölçümü ve FAF çekilmiştir. Segmentasyon analizi ile RPE ölçüm değerleri verilmemiş fakat antiVEGF tedavisinden takiplerde RPE' de ilk 3.ayda 2 gözde, 12.ayda 4 gözde ve 24.ayda ise 3 gözde RPE 'de incelmeye olduğunu bulmuşlardır. Georafik atrofi başlangıçta hiç yokken 3. Ayda %30 hastada, 12 ayda %55 hastada 24.ayda ise %62 hastada gelişmiş. Fokal RPE atrofileri ise başlangıçta %55 iken, 3.ayda %80,12 ayda %96 hastada 24.ayda ise %96,8 hastada oluşmuş. RPE gözeneklenmesi ise başlangıçta %23 iken, 3.ayda %52,12 ayda %65 hastada 24.ayda ise %65 hastada oluşmuş.

Bizim 33 hastalık çalışmamızda on iki aylık tedavi ve ortalama 9,8enjeksiyon sonrası yaptığımız segmentasyon RPE analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4) ve ortalamanın başlangıç ve 3.ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Ayrıca superior (Bölge 2) ve ortalama RPE' nin başlangıç ile 6. ay karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı

azalma görüldü ($p<0,001$, $p=0,026$, $p=0,003$, $p=0,047$, $p=0,001$, $p=0,047$, $p=0,050$). Bu azalmalar literatürü destekler niteliktedir. Kuru AMD’ de georafik atrofi alanlarına baktığımızda geniş atrofik RPE alanları bulunmaktadır (155-157). Neovasküler AMD ‘de tedavi ile ilişkili RPE atrofileri daha küçük ve daha yoğun dağılmıştır. Sık intravitreal terapi altındaki yaş tip AMD’de devamlı olmayan kesikli RPE atrofi alanları gelişmekte ve boyutları artmaktadır. Her ne kadar Shütze ve arkadaşları kadar sık ranibizumab enjeksiyonu yapmadıysak da bizim bulgularımızda da Shütze ve arkadaşlarının (154) bulgularına benzer şekilde yaş tip AMD ‘deki ilerleyici RPE atrofisi anti VEGF tedavinin potansiyel bir komplikasyonudur diyebiliriz. Neovasküler AMD öncelikli olarak RPE hasarıyla başlamaktadır. Bu hasar RPE içine depolarize şekilde materyal birikimi ile sonuçlanmakta bu materyal polarizasyon duyarlı OKT çekimlerinde tespit edilebilmektedir (154). RPE ‘ye bağlı materyal birikiminin en hızlı düştüğü zaman dilimi ise ilk 3 aylık dönemdir (154). Bizim bulgularımızda Shütze ve arkadaşlarının (154) bulgularını destekler nitelikte olup her ne kadar polarizasyon duyarlı OKT çekimi yapmasak da anti VEGF tedavi sonrası RPE kalınlığında istatistiksel olarak en hızlı azalma ilk 3 aylık dönemde olup 12 aylık takip süremiz boyunca RPE kalınlığında her kadranda azalma tespit ettik. Ranibizumab tedavisi sonrası ve hastalığın doğal seyri olarak RPE atrofisi gelişmekte ve zamanla RPE kalınlığı tüm maküler alan boyunca azalmaktadır.

İLM’den ELM’ye kadar olan (RNFL+GCL+IPL+INL+OPL+ONL) aralık İç Retinal Katmanlar (IRL) kalınlık ortalaması ölçümüne baktığımızda yaş tip AMD’ de ranibizumab tedavisi sonrası prospektif IRL analizi yapılmış literatürde çalışma bulunmamaktadır. IRL analizlerimize bakıldığında santral 1mm’lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm’lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12.ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1mm’lik alan (Bölge 1) ‘in başlangıç ile 12.ay karşılaştırmasında, inferior (Bölge 4) IRL’ nin başlangıç ile 6.Ay karşılaştırmasında, temporal (Bölge 5) IRL’ nin başlangıç ile 3.Ay karşılaştırmasında, ortalama IRL’ nin başlangıç ile 12. Ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p=0,001$, $p=0,034$, $p=0,046$ $p=0,003$) (Tablo 12). Bu bulgularımızdaki anlamlılık bize iç retinal tabakalarda ayrı ayrı

olan azalmalar özellikle GCL ve IPL tabakalarındaki azalma sonucu meydana gelmiş olduğunu düşündürmektedir. Çünkü santral 1 mm'lik alan (Bölge 1)' nın IRL ölçümünün başlangıç ve 12. Ay karşılaştırmasında azalmış yöndeki anlamlılık GCL, IPL tabakalarının santral 1 mm'lik (Bölge 1) alanının başlangıç ve 12 ay karşılaştırmalarındaki anlamlı azalmadan kaynaklanmaktadır (Tablo 6, 7). Ayrıca ortalama IRL ölçümünün başlangıç ve 12. Ay karşılaştırmasında azalmış yöndeki anlamlılık GCL, IPL ortalama ölçümünün başlangıç ve 12 ay karşılaştırmalarındaki anlamlı azalmadan kaynaklanmaktadır (Tablo 6, 7) .

ELM'den BM'a kadar olan (Fotoreseptör+RPE kompleksi) aralık Dış Retinal Katmanlar (ORL) kalınlık ortalaması ölçümüne baktığımızda yaş tip AMD' de ranibizumab tedavisi sonrası prospektif ORL analizi yapılmış literatürde çalışma bulunmamaktadır. ORL analizlerimize bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalamanın başlangıç değerleri ile 3.ay, 6.ay, 12 ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında santral 1' lik alan (Bölge 1), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4), temporal (Bölge 5) ve ortalama ORL' nin başlangıç ile 3. Ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p=0,014$, $p=0,020$, $p=0,036$, $p=0,026$, $p=0,036$, $p=0,011$) .Ayrıca ortalama ORL' nin başlangıç ile 6. ay karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü ($p=0,049$) (Tablo 13) . Bu bulgularımızdaki anlamlılık bize dış retinal tabakalarda ayrı ayrı olan azalmalar özellikle RPE azalması sonucu meydana gelmiş olduğunu düşündürmektedir. Çünkü santral 1 mm'lik alan (Bölge 1)' nın ORL ölçümünün başlangıç ve 3. Ay karşılaştırmasında azalmış yöndeki anlamlılık RPE analizlerine bakıldığında santral 1'lik alandaki (Bölge 1) ve 1-3 mm'lik alandaki superior (Bölge 2), nazal (Bölge 3), inferior (Bölge 4) ve ortalamanın başlangıç ve 3.ay karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmadan kaynaklanmaktadır (Tablo 11) .

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi ile kuşkusuz anatomik düzelme meydana gelmektedir. Bu düzelme olurken retinanın katmanlarındaki kalınlık azalması iç katmanlarda özellikle GCL, IPL dolayısıyla IRL tabakalarında, dış katmanlarda ise RPE dolayısıyla ORL tabakasında olmaktadır.

VI. SONUÇ

1. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların EİDGK ve makula kalınlığı değerlerinde 3.aydan itibaren başlayan istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler izlendi.
2. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların RNFL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde olmasa da azalma izlendi.
3. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların GCL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde azalma izlendi.
4. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların IPL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde azalma izlendi.
5. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların INL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda anlamlı düzeyde azalma olurken ve 1-3 mm 'lik alanda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da azalma izlendi.
6. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların OPL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde etkilenme izlenmedi.
7. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların ONL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde etkilenme izlenmedi.
8. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların RPE kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde azalma izlendi.
9. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların IRL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde azalma izlendi.
10. Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası hastaların ORL kalınlıklarında santral 1mm'lik alanda ve 1-3 mm 'lik alanda anlamlı düzeyde azalma izlendi.

VII. ÖZET

AMAC :İntravitreal ranibizumab tedavisi ile tedavi edilen yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında bir yıllık takip döneminde retinal katmanlarda oluşan değişiklikleri segmentasyon analizi ile tespit etmek.

GEREÇ VE YÖNTEM : Daha önce herhangi bir tedavi almamış yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanılı 37 hastanın katıldığı prospektif girişimsel bir çalışma planlandı. Tedavi protokolü olarak hastalara üç ay aylık ve sonrasında gerektiği zaman intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan PRN tedavi rejimi uygulandı. Hastalar ortalama 13 ay takip edildi. Hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK),fundus fluorescein anjiyografileri, optik koherens tomografileri (OKT) çekildi. Santral 1mm’lik alan ve 1-3 mm’lik alanda retinal segmentasyon programı aracılığıyla retinal segmentlerin analizi yapıldı. Olguların her ay OKT ‘leri çekildi ve EİDGK’ leri değerlendirildi. Başlangıç değerleriyle 3.ay, 6.ay ve 12. Ay değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR : Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu bulunan hastalardan 33 tanesi çalışmayı tamamladı. Hastalara yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 9,8 idi. Ortalama tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR 0.60 ± 0.28 ve harf olarak ise $47,3 \pm 22,05$ harfken, 3.ayda logMAR $0.45 \pm 0,30$ ve harf olarak ise $59 \pm 22,45$ harf, 6.ayda logMAR $0.41 \pm 0,33$ ve harf olarak ise $60,1 \pm 19,90$ harf, 12.ayda logMAR $0.40 \pm 0,23$ harf olarak ise $60,7 \pm 19,80$ harf idi. Başlangıca göre görmede 3.ay, 6.ay ve 12. ayda anlamlı düzeyde artış oldu ($p:0,001$, $p:0,001$, $p:0,001$). Santral maküla kalınlığı başlangıçta $390,25 \pm 149,6$ -µm iken, 3. Ayda $365,62 \pm 168,1$ -µm, 6.Ayda $366,66 \pm 160,3$ -µm ve 12. Ayda $312,74 \pm 118,4$ -µm idi. Retinal segmentasyon analizinde santral 1 mm’ lik alanda ve parafoveal 1-3 mm’ lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre RNFL analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Başlangıca göre santral 1 mm’ lik alanda ve parafoveal 1-3 mm’ lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 12.ayda GCL (santral 1 mm’ lik alan $23,93 \pm 13,73$ -µm’ dan $19,50 \pm 9,50$ -µm’ a, parafoveal 1-3 mm’ lik alan ise $44,48 \pm 12,58$ -µm’ dan $39,60 \pm 10,60$ -µm’ a geriledi) analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p:0,001$ ve $p:0,005$). Başlangıca göre

santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 12. ayda IPL (santral 1 mm' lik alan $28,90 \pm 14,36$ - μm 'dan $22,35 \pm 6,23$ - μm 'a, parafoveal 1-3 mm' lik alan ise $39,34 \pm 8,53$ - μm ' dan $35,58 \pm 7,93$ - μm 'a geriledi) analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p:0,001$ ve $p:0,004$).Başlangıca göre santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 6.ayda INL (santral 1 mm' lik alan $24,80 \pm 15,33$ - μm ' dan $27,60 \pm 12,59$ - μm ' a) analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p:0,013$).Santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre OPL ve ONL analizlerinde istatistiksel olarak değişiklik saptanmadı. Başlangıca göre santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 3.ayda RPE (santral 1 mm' lik alan $39,12 \pm 22,33$ - μm ' dan $29,70 \pm 22,05$ - μm 'a, parafoveal 1-3 mm' lik alan ise $31,27 \pm 13,11$ - μm ' dan $24,40 \pm 9,99$ - μm ' a geriledi) analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$ ve $p:0,001$).Başlangıca göre santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 12.ayda IRL (ILM' den ELM'ye kadar santral 1 mm' lik alan $222,93 \pm 93,09$ - μm ' dan 180 ± 53 - μm 'a, parafoveal 1-3 mm' lik alan ise $255,06 \pm 42,74$ - μm ' dan $240,25 \pm 40,37$ - μm ' a geriledi) katmanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (sırasıyla $p: 0.001$, $p: 0.003$). Başlangıca göre santral 1 mm' lik alanda ve parafoveal 1-3 mm' lik alanda tedavi ve takip süresi boyunca başlangıç değerlerine göre 3. ayda ORL (ELM' den BM' a kadar santral 1 mm' lik alan $128,32 \pm 26,92$ - μm ' dan $115,54 \pm 43,98$ - μm 'a, parafoveal 1-3 mm' lik alan ise $103,81 \pm 16,73$ - μm ' dan $96,38 \pm 16,22$ - μm ' a geriledi) tabakalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,014$ $p:0,011$).

SONUÇ: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılan intravitreal ranibizumab tedavisi ile anatomik düzelme meydana gelmektedir. Bu düzelme iç katmanlarda özellikle GCL, IPL dolayısıyla IRL tabakası, dış katmanlarda ise RPE dolayısıyla ORL tabakası kalınlıklarında azalma sonucu meydana gelmektedir.

VIII. SUMMARY

Objective: To evaluate the changes in the retinal layers by segmentation analysis in patients with wet age-related macular degeneration (AMD) that underwent anti-VEGF treatment for 1-year follow-up period.

Material and Methods: Thirty-seven eyes of 37 patients with wet-AMD naive to the treatment were included in this prospective interventional study. The patients were treated with standard of care. Treatment protocol was initial 3 monthly loading injections and then PRN regimen (as needed). Mean follow-up was 13 months. Baseline best-corrected visual acuity (BCVA), fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) was obtained. Segmentation of each retinal layer in central 1 mm and 1-3 mm area was calculated by segmentation software. Patients underwent OCT and BCVA evaluation at each visit. Data at months 3, 6 and 12 were compared to baseline values.

Results: Total 33 patients out of 37 patients with wet type age related macular degeneration completed the study. The mean number of injections was 9.8. The mean logMAR BCVA was 0.60 ± 0.28 (47.3 ± 22.05 letters) at baseline, 0.45 ± 0.30 (59.0 ± 22.5 letter) at month 3, 0.41 ± 0.33 (60.1 ± 19.90 letter) at month 6 and 0.40 ± 0.23 (60.7 ± 19.80 letter) at month 12. There was significant increase in BCVA at month 3, 6 and 12 ($p:0.001$, $p:0.001$, $p:0.001$) compared to the baseline BCVA. Central macular thickness at baseline, month 3, 6 and 12 was 390.25 ± 149.6 - μm , 365.62 ± 168.1 - μm , 366.66 ± 160.36 - μm , and 312.74 ± 118.4 - μm respectively. No significant change in RNFL was observed in central 1 mm area and parafoveal 1-3 mm area. A statistically significant thinning in GCL at month 12 when compared to baseline (23.93 ± 13.73 - μm to 19.50 ± 9.50 - μm in 1 mm area and 44.5 ± 12.6 - μm to 39.6 ± 10.6 - μm in parafoveal 1-3 mm area) was observed ($p:0.001$ and $p:0.005$). A statistically significant thinning in IPL at month 12 when compared to baseline (28.90 ± 14.36 - μm to 22.35 ± 6.23 - μm in 1 mm area and 39.34 ± 8.53 - μm to 35.58 ± 7.93 in parafoveal 1-3 mm area) was observed ($p:0.001$ and $p:0.004$). A statistically significant thinning in INL at month 6 when compared to baseline (34.80 ± 15.33 - μm to 27.60 ± 12.59 - μm in 1 mm area) was

observed ($p = 0.013$). No significant change in OPL and ONL was observed in central 1 mm area and parafoveal 1-3 mm area. A statistically significant thinning in RPE at month 3 when compared to baseline (39.12 ± 22.33 μm to 29.70 ± 22.05 μm in 1 mm area and 31.27 ± 13.11 μm to 24.40 ± 9.99 μm in parafoveal 1-3 mm area) was observed ($p < 0.001$ and $p = 0.001$). A statistically significant thinning in IRL at month 12 when compared to baseline (222.93 ± 93.09 μm to 180 ± 53 μm in 1 mm area and 255.06 ± 42.74 μm to 240.25 ± 40.37 μm in parafoveal 1-3 mm area from ILM to ELM) was observed ($p: 0.001$, $p: 0.003$). A statistically significant thinning in ORL at month 3 when compared to baseline (128.32 ± 26.92 μm to 115.54 ± 43.98 μm in 1 mm area and 103.81 ± 16.73 μm to 96.38 ± 16.22 μm in parafoveal 1-3 mm area from ELM to BM) was observed ($p: 0.011$ $p: 0.014$).

Conclusion: An anatomical improvement has been observed with intravitreal ranibizumab therapy in patients with wet-AMD. These improvements seem to be occurring due to thinning in both the inner layers (GCL, IPL) and outer layers (RPE).

IX. KAYNAKLAR

- 1) Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. Histology of the human eye. Philadelphia: WB Saunders; 1971 ; 35: 491-8.
- 2) Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988 ; 32:375-413
- 3) Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1997 ; 104:7-21
- 4) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1995 ; 39:367-374
- 5) Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990 ; 108:1442-1447
- 6) Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology 1985 ; 92:615-627
- 7) Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The Macular Photocoagulation Study Group. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990 ; 108:1442-1447
- 8) Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol. 2004 ; 137:504-510
- 9) Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, Schwartz SG, Hirschfeld JM, Orlock DA. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. Ophthalmology. 1996 ; 103:2054-2060

- 10) Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984 ; 102:1640-1642
- 11) Berman K, Brodaty H. Psychosocial effects of age-related macular degeneration. Int Psychogeriatr. 2006 ; 18:415-428
- 12) Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. Br J Ophthalmol. 1973 ; 57:951-965
- 13) Diaz-Flores L, Gutierrez R, Varela H. Angiogenesis: an update. Histol Histopathol 1994 ; 9:807-843
- 14) Jampol LM, Ebroon DA, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies: An update on angiogenesis, etiologies and management. Surv Ophthalmol 1994 ; 38:519-540
- 15) D'Amore PA. Mechanism of retinal and choroidal neovascularisation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994 ; 35:3974-3979
- 16) Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. Int Rev Immunol 2002 ; 21:33-49
- 17) Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res. 2001 ; 49:507-521
- 18) Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. Enzyme Protein. 1996 ; 49(1-3):117-137
- 19) Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study. Exp Mol Pathol. 1970 ; 13:51-65
- 20) Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, Betsholtz C. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. J Cell Biol. 2001 ; 153:543-553
- 21) Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science. 1983 ; 219:983-985

- 22) Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, Crisp T, Fiddes JC, Abraham JA. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; 165:1198-1206
- 23) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999 ; 237:1-30
- 24) Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol.* 1997 ; 35:365-372
- 25) Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996 ; 7:259-270
- 26) Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, Moore T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima DT, Adamis AP. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 ; 45:368-374
- 27) Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 ; 44:2155-2162
- 28) Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997 ; 81:154-162,1997
- 29) Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 ; 37:855-868
- 30) Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 80:363-366,1996

- 31) Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol.* 140:947-959,1998
- 32) Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, Alitalo K, Kroon ME, Kijlstra A, van Hinsbergh VW, Schlingemann RO. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol.* 155:421-428,1999
- 33) Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35:2857-2864,1994
- 34) Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol.* 157:135-144,2000
- 35) Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 137:486–495,2004
- 36) Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986 ; 93:552–558
- 37) Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124:981–986
- 38) Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, Dubovy SR, Süner IJ, Sedmak DD, Dix RD, Cousins SW. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138:323–328

- 39) Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1991; 109: 1242-57.
- 40) Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc. 1977; 75: 180-254.
- 41) Sunnes JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins SB . Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999; 106:1768-79.
- 42) Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment – TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1253-1268
- 43) Kwun RC, Guyer DR. Indocyanine green angiography. In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. Age-Related Macular Degeneration. Mosby; 1999; 237-247
- 44) Schuman S, Puliafito C, Fujimoto J. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases, Second Edition, Volume 1, 2004; 33: 366-147
- 45) Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Patolojik miyopiye bağlı aktif koroid neovaskülarizasyonunda optik kohorens tomografi. Ret-Vit 2007 ; 13: 57-60
- 46) A1: P. Agrawal and P. T. Karule, “Measurement of retinal thicknessfor detection of Glaucoma,” inProceedings of the InternationalConference on Green Computing Communication and ElectricalEngineering (ICGCCEE ’14), Coimbatore 2014; 14: 1–4
- 47) A2: B. Polaczek-Krupa and I. Grabska-Liberek, “Application ofretinal thickness analyzer (RTA) in diagnosis and treatmentmonitoring in retinal diseases,” Klinika Oczna2006; 108: 452–456,
- 48) A3-7 E. Z. Blumenthal and R. N.Weinreb, “Assessment of the retinalnerve fiber layer in clinical trials of glaucoma neuroprotection,”Survey of Ophthalmology 2001; 45: 305–312.

- 49) M. Mujat, R. C. Chan, B. Cense et al., “Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images,” *Optics Express* 2005; 13: 9480–949,.
- 50) K. L. Boyer, A. Herzog, and C. Roberts, “Automatic recovery of the optic nerve head geometry in optical coherence tomography,” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2006; 25:553–570.
- 51) M. Mayer, R. Tornow, R. Bock, J. Horneegger, and F. Kruse, “Automatic nerve fiber layer segmentation and geometry correction on spectral domain OCT images using fuzzy c-means clustering,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008; 49: 1880–1890.
- 52) Z. Yang, A. J. Tatham, L. M. Zangwill, R. N. Weinreb, C. Zhang, and F. A. Medeiros, “Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer imaging by swept-source optical coherence tomography in glaucoma,” *American Journal of Ophthalmology* 2015; 159: 193–201,
- 53) A8-23 M. A. Mayer, J. Horneegger, C. Y. Mardin, and R. P. Tornow, “Retinal nerve fiber layer segmentation on FD-OCT scans of normal subjects and glaucoma patients” *Biomedical Optics Express*. 2010; 1: 1358–1383,.
- 54) [26] M. Shahidi, Z. Wang, and R. Zelkha, “Quantitative thickness measurement of retinal layers imaged by optical coherence tomography,” *The American Journal of Ophthalmology* 2005; 139: 1056–1061.
- 55) [27] H. Ishikawa, D. M. Stein, G. Wollstein, S. Beaton, J. G. Fujimoto, and J. S. Schuman, “Macular segmentation with optical coherence tomography,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; 46: 2012–2017.
- 56) [28] A. J. Witkin, T. H. Ko, J. G. Fujimoto et al. “Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases,” *The American Journal of Ophthalmology* 2006; 142: 945–952
- 57) [29] A. R. Fuller, R. J. Zawadzki, S. Choi, D. F. Wiley, J. S. Werner, and B. Hamann, “Segmentation of three-dimensional retinal image data,” *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 2007; 13: 1719–1726.

- 58) [30] A. M. Bagci, M. Shahidi, R. Ansari, M. Blair, N. P. Blair, and R. Zelkha, "Thickness profiles of retinal layers by optical coherence tomography image segmentation," *The American Journal of Ophthalmology* 2008; 146: 679–687,
- 59 [31] O. Tan, G. Li, A. T.-H. Lu, R. Varma, and D. Huang, "Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis," *Ophthalmology* 2008; 115: 949–956.
- 60) [32] S. S. Choi, R. J. Zawadzki, J. L. Keltner, and J. S. Werner, "Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies," *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2008; 49: 2103–2119.
- 61) [33] M. Esmaeelpour, B. Považay, B. Hermann et al., "Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011; 52: 5311–5316.
- 62) [34] A. L. Loduca, C. Zhang, R. Zelkha, and M. Shahidi, "Thickness mapping of retinal layers by spectral-domain optical coherence tomography," *The American Journal of ophthalmology* 2010; 150: 849-855
- 63) V. Kajić, M. Esmaeelpour, B. Považay, D. Marshall, P. L. Rosin, and W. Drexler, "Automated choroidal segmentation of 1060 nm OCT in healthy and pathologic eyes using a statistical model," *Biomedical Optics Express* 2012; 3: 86–103,.
- 64) [36] M. C. Savastano, A. M. Minnella, A. Tamburrino, G. Giovinco, S. Ventre, and B. Falsini, "Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: evidence by SD-OCT segmentation analysis," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014; 55: 560–566.
- 65) [37] J.-C. Mwanza, D. L. Budenz, D. G. Godfrey et al., "Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma," *Ophthalmology* 2014; 121: 849–854,.
- 66) [38] Z. Michalewska, J. Michalewski, R. A. Adelman, E. Zawiślak, and J. Nawrocki, "Choroidal thickness measured with swept source optical coherence

tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membranes,” *Retina* 2015; 35: 487–491,

67) [39] A.C. Barnes, D. R. Goldman, N. V. Laver, and J. S. Duker, “Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium: clinical, optical coherence tomography, and histopathological correlation,” *Eye* 2014; 28: 765–766.

68 [40] K. Yau, M. Gil Martinez, S. Pastor et al., “Retinal pigment epithelial changes on wide-field fundus autofluorescence and swept-source optical coherence tomography imaging after successful retinal detachment surgery,” *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55: 1122.

69) A24 E. Y. Chew, M. L. Klein, F. L. Ferris III et al., “Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22,” *Archives of Ophthalmology* 1996; 114: 1079–1084.

70) A25-26 R. Kafieh, H. Rabbani, M. D. Abramoff, and M. Sonka, “Intra-retinal layer segmentation of 3D optical coherence tomography using coarse grained diffusion map,” *Medical Image Analysis* 2013; 17: 907–928.

71) R. R. Coifman and S. Lafon, “Diffusion maps,” *Applied and Computational Harmonic Analysis* 2006; 21: 5–30

72) Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc., June 2006

73) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 ; 355:1419-1431

74) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 ; 355:1432-1444

75) Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, Claesson-Welsh L, Janjić N. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅). Inhibition

of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem.* 1988 ; 273:20556-20567

76) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004 ;351:2805-2816

77) Mulcahy MF, Benson AB III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005 ; 5:997-1005

78) VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two year results of the two prospective multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006 ; 113:1001-1006

79) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005 ; 112:1035-1047

80) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005 ; 36:331-335

81) Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, Allen PC, Valverde CR, Meng YG, Fei DT, Fourre KM, Ryan AM. 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.*1999 ; 27:536-544

82) Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U; Tübingen Bevacizumab Study Group. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2007; 48:2814-2823

- 83) Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. Clin Ophthalmol. 2012;6:1175-86.
- 84) Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. Ann Surg. 1987 ; 206:374-383
- 85) Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2003 ; 87:462-468
- 86) Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, Verdina T, Menchini U. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. Eur J Ophthalmol. 2007; 17:230-237
- 87) Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2000 ; 20:244-250
- 88) Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, Scott IU, Belmont J, Beer PM, Quiroz-Mercado H, Mieler WF. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2006; 36:24-29
- 89) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993 ; 111:1200-1209
- 90) The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 1999 ; 106:2239-2247
- 91) Jackson T. INTREPID Study: Stereotactic Radiotherapy for nvAMD. Paper presented at: Euretina Congress; Milan, Italy;2012; September 8

- 92) Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999 ; 106:1908-1914
- 93) Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000 ; 45:195-214
- 94) Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 ; 237:313-325
- 95) Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, Blodi BA, Elner SG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*. 1999 ; 106:1900-1906
- 96) Kroll P, Meyer CH. Which treatment is best for which AMD patient? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 128–130.
- 97) Chang TS, Freund KB, de la Cruz Z, Yannuzzi LA, Green WR. Clinicopathological correlation of choroidal neovascularization demonstrated by indocyanine green angiography in a patient with retention of good vision for almost four years. *Retina* 1994; 14: 114–124.
- 98) Green WR, Ehger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993; 100: 1519–1535.
- 99) Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25: 111–118.
- 100) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363– 372.e5.

- 101) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- 102) Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
- 103) Regillo DC, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
- 104) Boyer DS, Heier JS, Brown DM et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1731-9.
- 105) Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583.
- 106) Holz FG, Amoaku W, Donate J; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.120
- 107) Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010;30(9):1368-1375.
- 108). Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. “Treat and extend” dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29(10):1424-1431
- 109) Oubraham H, Cohen SY, Samimi S et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31(1):26-30.

110) American Society of Retina Specialists Annual Preferences and Trends Survey, 2009.

111) Aslankara H, Öner FH, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. Retina-Vitreus 2010;18(2): 134-138.

112) Koçak N, Kaya M, Selver Ö, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskülarizasyonda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. Türk Oftalmoloji Dergisi 2011;41(1):10-15.

113) Şengül A, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu Ö ve ark. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil gelişen koroid neovaskülarizasyonlarında intravitreal ranibizumab tedavi sonuçlarımız. Retina-Vitreus 2010;18(2):143-148.

114) Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P et al. Ocular Complications After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Medicare Patients With Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol 2011;175:945-949.

115) Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364(20):1897-908.

116) Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. Eye 2009;23(1):181-5.

117) Gismondi M, Salati C, Salvatat ML et al. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. J Glaucoma 2009;18(9):658-61.

118) Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A ve ark. Yaşa Bağlı Maküla dejenerasyona sekonder gelişen koroidal neovaskülarizasyonunun tedavisi İçin kullanılan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası kısa ve uzun dönem göz içi basınç değişimleri. Glokom-Katarakt 2010;2:85-88.

119) Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26(1):105-10.

- 120) Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):955-8.
- 121) Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(3):293-5.
- 122) Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996;380:435-9.
- 123) Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;380:439-42.
- 124) Nishijima K, Ng YS, Zhong L et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171(1):53-67.
- 125) Zhang SH, Yi Q. Effect of VEGF-B on neuroprotection in mouse retinal ganglion cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(1):38-42.
- 126) Choi JS, Shin YJ, Lee YJ. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 mRNA in the Rat Developing Forebrain and Retina. *J Comp Neurol* 2010;518:1064–1081.
- 127) Ray R, Heffez L, Barkmeier AJ et al. Prospective monitoring of retinal nerve fiber layer following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *ARVO annual meeting 2009 Poster 40/A27*.
- 128) Seth, Rajeev K. Assessment of optic nerve cup-to-disc ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor agents. *Retina* 2009;29(7):956-959.
- 129) Jose M. Martinez-de-la-Casa et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Ranibizumab. *Glaucoma* 2012; 53: 6214–6218
- 130) Horsley BM, Mandava N, Maycotte AM. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients Receiving Chronic Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 558–561

- 131) Melih Parlak, F. Hakan Oner, A. Osman Saatci The long-term effect of intravitreal ranibizumab on retinal nerve fiber layer thickness in exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2015; 35:473–480
- 132) Ulfah Rimayanti, Yoshiaki Kiuchi, Ken Yamane, Miftahul Akhyar Latief et al. Inner retinal layer comparisons of eyes with exudative age-related macular degeneration and eyes with age-related macular degeneration and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 563–570
- 133) Andreas Ebnetter, Sebastian Wolf, Jain Abhishek, Md et al. Retinal Layer Response To Ranibizumab During Treatment Of Diabetic Macular Edema. *Retina* 2015; 0: 1-10
- 134) Morteza Entezari, Alireza Ramezani, Mehdi Yaseri et al. Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Two Intravitreal Bevacizumab Injections for Wet Type Age related Macular Degeneration *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (4): 449-452.
- 135) Ilaria Zucchiatti, Maurizio Battaglia Parodi, Luisa Pierro et al. Macular Ganglion Cell Complex and Retinal Nerve Fiber Layer Comparison in Different Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(3): 602–607
- 136) Eun Kyoung Lee and Hyeong Gon Yu. Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol* 2015;56:3976–3983.
- 137) Ga’bor Hollo, Farzaneh Naghizadeh. Influence of a New Software Version of the RTVue-100 Optical Coherence Tomograph on Ganglion Cell Complex Segmentation in Various Forms of Age-Related Macular Degeneration. *J Glaucoma* 2015; 24: 245–250
- 138) Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, Bandello F, Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013; 229:32–37
- 139) Villegas-Pérez MP, Lawrence JM, Vidal-Sanz M, Lavail MM, Lund RD Ganglion cell loss in RCS rat retina: a result of compression of axons by

contracting intraretinal vessels linked to the pigment epithelium. *J Comp Neurol* 1998; 392: 58–77

140)Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Araie M, Suzuki Y, Tsukahara S
Molecular and cellular reactions of retinal ganglion cells and retinal glial cells
under centrifugal force loading. *Invest Ophthalmol* 2004; 45: 3778–3786

141) Morgan JE Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators
of axonal damage. *Eye* 2000; 14: 437–444

142) Ramirez JM, Ramirez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Trivino A. Changes of
astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.*
2001; 73: 601–615

143). Savastano MC, Minnella AM, Tamburrino A, Giovinco G, Ventre S,
Falsini B. Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular
degeneration: evidence by SD OCT segmentation analysis. *Invest Ophthalmol Vis
Sci* 2014; 55(1):560–566.

144). Kim SY, Sadda S, Humayun MS, de Juan E Jr, Melia BM, Green WR.
orphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-
related macular degeneration. *Retina* 2002; 22(4): 464–470.

145) Hendrickson A, Warner CE, Possin D, Huang J, Kwan WC, Bourne JA.
Retrograde transneuronal degeneration in the retina and lateral geniculate nucleus
of the V1-lesioned marmoset monkey. *Brain Struct Funct* 2015; 220 (1) : 351–
360.

146) Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. Functional loss in early age-
related maculopathy: the ischaemia postreceptoral hypothesis. *Eye (Lond)* 2007;
21 (6): 689–696.

147) Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. Functional loss in early age-
related maculopathy: the ischaemia postreceptoral hypothesis. *Eye.* 2007; 21:
689–696

148) Witmer A, Vrensen G, Van Noorden C, Schlingemann R. Vascular
endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Ret Eye Res.*
2003; 22: 1–29

149) Zarbin M. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular
degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:598–641.

- 150) . Yu DY, Cringle S. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Ret Eye Res.* 2001;20:175–208.
- 151) Cringle S, Yu DY, Yu P, Su EN. Intraretinal oxygen consumption in the rat in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1922–1927.
- 152) Lange CA, Bainbridge JW. Oxygen sensing in retinal health and disease. *Ophthalmologica* 2012;227:115–131
- 153) Holfort SK, Klemp K, Kofoed PK, et al. Scotopic electrophysiology of the retina during transient hyperglycemia in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol* 2010;51:2790– 2794
- 154) Christopher Schütze, Manuela Wedl, Bernhard Baumann et al. Progression of Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Antiangiogenic Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Am J Ophthalmol* 2015; 159 (6) : 1100–1114
- 155) Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, Hohman TC, Holz FG. Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol* 2011;52(1):1–6.
- 156) Bird AC, Phillips RL, Hageman GS. Geographic atrophy: a histopathological assessment. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(3):338–345.
- 157) Joachim N, Mitchell P, Kifley A, Rochtchina E, Hong T, Wang J. Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort. *Ophthalmology* 2013;120(10):2042–2050