

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

**EKSUDATİF TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDAKİ
KOROİD NEOVASKULARİZASYONUNUN TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL ANTİ-VEGF UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kerem BOZKURT**

DENİZLİ

2017

Pro. Dr. Avni Murat Avunduk danışmanlığında Dr. Kerem Bozkurt tarafından yapılan "Eksudatif Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna Bağlı Makular Ödem Tedavisinde Aflibercept Ve Ranibizumab Uygulamasının Etkinliklerinin Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Avni Murat Avunduk

BAŞKAN

Doç. Dr. Ebru Neli Çelme

ÜYE

Doç. Dr. Aerna Çelme

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 23/04/2018

Prof. Dr. Semir Melahat FENKİ
Dekan V.

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın gerekleőtirilmeői sűrecinde ve her aőamasında deęerli űnerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK'a , Sayın Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN'e ve Sayın Doç Dr .Harun ÇAKMAK'a çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Arő. Gör. Hande ŐENOL'a teőekkűr ederim.

ÖZET

Bozkurt B., Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının karşılaştırılması, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Bu çalışmada amaç, eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil olarak gelişen koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması idi. Ocak 2015 - Eylül 2017 arasında kliniğimizde eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle değerlendirilen, intravitreal ranibizumab veya aflibercept uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilerek başlangıçta ve tedavi sonundaki Snellen eşeli ile görme keskinlikleri(logmar'a çevrilmiştir), optik koherans tomografi ve fundus floresein anjiyografi görüntüleri retrospektif olarak hasta kayıtlarından değerlendirildi. 50 göze intravitreal ranibizumab, 50 göze intravitreal aflibercept uygulanmıştı. Ortalama izlem süresi ranibizumab grubunda 13.62 ay, aflibercept grubunda 11.24 aydı. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyinde tedavi öncesine göre ranibizumab grubunda artma ($p= 0.0001$) ve aflibercept grubunda da artma saptandı ($p= 0.0001$). Ortalama görme düzeyindeki değişiklik her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Tedavi sonrası ortalama santral makular kalınlıkta tedavi öncesine göre ranibizumab grubunda azalma ($p=0.0001$) ve aflibercept grubunda da azalma saptandı ($p=0.0001$). Ortalama santral makular kalınlıktaki düşüş her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. İntravitreal ranibizumab ve aflibercept uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. Çalışmamızda intravitreal anti-VEGF uygulamalarının eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonlarındaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde etkili olduğunu ve bu çalışma grubunda iki tedavinin sonuçlarının benzer olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroidal neovaskülarizasyon, ranibizumab, aflibercept

ABSTRACT

Bozkurt K, Comparison of intravitreal anti-VEGF therapies for the treatment of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration, Pamukkale University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department, Thesis in Ophthalmology, Denizli, 2017. The aim of this study was to compare the efficacies of intravitreal ranibizumab and aflibercept for the treatment of choroidal neovascularization due to age related macular degeneration. The study group consisted of patients with exudative age related macular degeneration, attended to our clinic between January 2015 and September 2017 and were treated with intravitreal ranibizumab or aflibercept. For all patients, data of visual acuity measured with Snellen chart (converted to logMAR), optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography at the beginning and at the end of intravitreal therapies were evaluated. Fifty eyes were treated with intravitreal ranibizumab, fifty with intravitreal aflibercept. Mean follow up was 13.62 months for ranibizumab group, 11.24 months for aflibercept group. Mean visual acuity after the treatment increased for the ranibizumab group ($p=0,0001$), increased for the aflibercept group ($p=0,0001$). The difference between mean visual acuity values at the end and at the beginning of the study in each group was statistically significant. Mean central makular thickness after the treatment decreased for the ranibizumab group ($p=0,0001$), decreased for the aflibercept group ($p=0,0001$). The difference between mean central makular thickness values at the end and at the beginning of the study in each group was statistically significant. No complications related to intravitreal anti-VEGF application were observed. We found that intravitreal ranibizumab and aflibercept were effective for the treatment of choroidal neovascularization in exudative age related macular degeneration and the results of the two treatments were similar in this study group.

Key words: Age related macular degeneration, choroidal neovascularization, ranibizumab, aflibercept

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemioloji	4
2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri	4
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi	6
2.3.1 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillariste Yaşa Bağlı Değişiklikler.....	6
2.3.2 Yaşlanma ve Oksidatif Stres	7
2.3.3 Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler.....	8
2.3.4 Coğrafik Atrofi Gelişimi	8
2.3.5 YBMD Patogenezinde İmmün Faktörler	9
2.3.6 Koroidal Neovaskülarizasyonun Biyolojik Temelleri	9
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler	11
2.5 Kuru Tıp/Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	11
2.5.1 Drusen	12
2.5.2 RPE Değişiklikleri	13
2.5.3 Coğrafik Atrofi	13
2.6 Yaş/ Neovasküler/ Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu	13
2.6.1 RPE Dekolmanı	14
2.6.2 Retina pigment epitel yırtığı.....	14
2.6.3 Koroidal neovaskülarizasyon	15

2.6.4 Diskiform skar	16
2.7 YBMD' de Tanı Yöntemleri	16
2.7.1 Fundus Floresein Anjiografi	16
2.7.2 Optik Koherans Tomografi	16
2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	19
2.8.1 Non neovasküler YBMD'de tedavi	19
2.8.2 Neovasküler YBMD'de tedavi.....	19
2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon	19
2.8.2.2 Fotodinamik tedavi	20
2.8.2.3 Antianjiojenik tedavi	21
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama görme keskinliğindeki değişim.....	36
Şekil 4.2. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama santral makular kalınlığındaki değişim.....	38
Şekil 4.3. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama görme keskinliğindeki değişim.....	40
Şekil 4.4. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama santral makular kalınlığındaki değişim	42
Şekil 4.5. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliğindeki değişim.1,3,6,9,12 ay	43
Şekil 4.6. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama santral makular kalınlığındaki değişim.1,3,6,9,12 ay.....	44

TABLULAR

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların izlem süreleri.....	33
Tablo 4.2. Lezyon tiplerinin gruplara göre dağılımı	33
Tablo 4.3. OCT’de en geniş lezyon çapları.....	34
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı... ..	34
Tablo 4.5. Aflibercept grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim.....	35
Tablo 4.6. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresine görme düzeyindeki değişim.....	35
Tablo 4.7. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama santral makular kalınlıktaki değişim.....	37
Tablo 4.8. Ranibizumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim	39
Tablo 4.9. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresine görme düzeyindeki değişim	39
Tablo 4.10. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama santral makular kalınlıktaki değişim	41
Tablo 4.11. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliğindeki değişim.....	43
Tablo 4.12. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki santral makular kalınlıktaki değişimi.....	44
Tablo 4.13. Lezyon tipi okkült olan hastaların izlem süreleri.....	45
Tablo 4.14. Lezyon tipi okkült olan hastaların ortalama enjeksiyon sayılar	46
Tablo 4.15. Okkült lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim.....	46
Tablo 4.16. Minimal klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim.....	48
Tablo 4.17. Baskın klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ETDRS 'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study'

FFA Fundus Floresein Anjiografi

KNV Koroid Neovaskularizasyonu

OKT Optik Koherens Tomografi

PED Pigment Epitel Dekolmanı

RPE Retina Pigment Epiteli

VEGF Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBMD Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

AREDS 'Age Related Eye Disease Study'

MMP Matriks metalloproteinazları

DNA Deoksiribonükleik asid

RNA Ribonükleik asid

C Kompleman

bFGF Temel fibroblast büyüme faktörü

IGF1 İnsülin benzeri büyüme faktörü I

TNF α Tümör nekrozis faktör alfa

TGF β Transforming büyüme faktörü beta

PEDF Pigment epitel kökenli faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 55 yaş üzerinde geri döndüremeyen görme kaybının en yaygın sebebidir (1). Neovasküler ve/veya coğrafik atrofi prevalansı, 40 yaş üstünde % 1.47 olarak bildirilmiştir (1). 75 yaş üzerinde 5 yıllık erken YBMD kümülatif insidansı % 22.8 ve geç YBMD insidansı %0.9 olarak bildirilmiştir (2). YBMD'de primer olarak etkilenen yapılar, Bruch membranı, koryokapillaris ve RPE'dir. YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ve/veya retina pigment epiteli-koryokapillaris atrofisi ile karakterize kuru tip ve başta koroid neovaskülarizasyonu ile olmak üzere daha ciddi seyreden yaş tip olmak üzere iki tipe ayrılır. YBMD'de ciddi görme kaybı özellikle koroid neovaskülarizasyonundan, pigment epitel dekolmanından ve coğrafik atrofiden kaynaklanmaktadır.

YBMD için tanımlanmış pek çok risk faktörü arasında en önemlileri yaş ve sigara kullanımıdır (3). Ancak bunların dışında; ırk, cinsiyet, kırma kusuru, iris rengi, beslenme özellikleri, katarakt cerrahisi, alkol kullanımı, obesite, hipertansiyon, hormonal faktörler, inflamasyon, genetik ve ailevi özellikler de önemli etkenler arasında gösterilmiştir (4,5).

YBMD patogenezinde; RPE hücrelerinde ve koryokapillarisde oksidatif hasar, RPE hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve buna bağı olarak ekstrasellüler birikintilerin artması, koryokapillarisdeki değişiklikler sonucu koroidal iskemi, bunlara bağı olarak inflamatuvar ve anjiyogenik mediatörlerin salınımı (Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1, angiotensin 2, pigment epitel kökenli büyüme faktörü, interlökinler, tümör nekroz faktör α gibi), sonuçta Bruch membranı hasarı ve koroidal neovaskülarizasyon gelişimi öne sürülmüştür (6,7).

YBMD'da bugüne kadar uygulanan tedavi seçenekleri arasında submaküler cerrahi, makula translokasyonu, argon laser fotokoagülasyon sayılabilir. Makula

translokasyonu ve submaküler cerrahi, nüks ve komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle güncelliğini yitirmiştir (8,9). Laser fotokoagülasyon, ekstrafoveal ve jukstafoveal lezyonlarda başarısı klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir; ancak subfoveal lezyonlarda santral skotoma yol açabilecek kalıcı fotoreseptör hasarı olabilmektedir (10,11,12). Laser fotokoagülasyon sonrası, yüksek oranda nüks de görülebilmektedir. Subfoveal lezyonlarda retinaya hasarı minimal olan yeni tedavi alternatifleri arasında verteporfin ile fotodinamik tedavi ve VEGF antagonisti ajanlar gelmektedir. Verteporfin ile FDT, YBMD' a bağlı baskın klasik, subfoveal KNV'de birinci yılda görme kaybının yavaşlatılmasında etkili bir tedavidir. Tedavi edilen grubun % 67'sinde, plasebo grubunun % 39 'unda ETDRS eşeline göre 15 harften az kayıp gözlenmiştir. Tedavinin biyolojik etkisi geçicidir ve birden fazla tedavi gerekebilmektedir (13). Klasik tip KNV'de FDT progresyonu yavaşlatmaktadır. Subfoveal lezyonlarda etkinliği bilinmekle beraber, jukstafoveal ve ekstrafoveal lezyonlarda da görme keskinliğinde kararlılık sağladığı gösterilmiştir (14). VEGF, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu tetikleyen, damar geçirgenliğini artıran, vücuttaki pek çok fizyolojik ve patolojik damar gelişimi sürecinde görev alan bir moleküldür (15). Proliferatif retinopatilerde ve yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki neovasküler süreçte VEGF'in rolü bilinmektedir (15,16,17,18).

Yaş veya eksudatif tip YBMD'de ise anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ciddi görme kaybını engellemede oldukça etkili olmuştur. VEGF 165 ise patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu temel VEGF alt tipidir. VEGF 165'i inhibe etmek için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler bir veya daha fazla VEGF izoformuna karşı monoklonal antikor, oligonükleotid veya VEGF reseptörüne bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir.(19) Bizim çalışmamızda anti-VEGF ajan olan ranibizumab 2006 haziran ayında neovasküler YBMD tedavisinde kullanım için lisans almıştır. Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan rekombinant insan monoklonal antikor fragmanıdır.(20)

Aflibercept ise 2013 yılında lisans almış olup bevacizumab ve ranibizumab gibi diğer anti-VEGF moleküllerinin aksine sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasentalbüyüme faktörünü (PlGF) de etkisizleştirir ve VEGF'e bağlanma kapasitesi ranibizumaba göre 200 kat fazladır. [19]

Çalışmamızdaki amacımız intravitreal ranibizumab ve aflibercept uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek ve iki gruptaki tedavi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Yaşa bağı makula dejenerasyonu gelişmiş ülkelerde 55 yaş üzerinde görme kaybının en yaygın sebebidir. 75 yaş üzerinde 5 yıllık erken YBMD kümülatif insidansı % 22.8 ve geç YBMD insidansı %0.9 olarak bildirilmiştir. Hastalık öncelikle koryokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelini etkiler. YBMD, kuru/ nonneovasküler ve yaş/ neovasküler/ eksudatif tip olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemioloji

YBMD olgularının %80'i kuru tiptir. Kuru tip hastalığın ilerlemesiyle gelişen coğrafi atrofi, Kuzey Amerika'daki yasal körlüklerin %21'ini oluşturmaktadır (21). Hastalığın neden olduğu belirgin görme kaybı olan olguların %80' ine ise yaş tip neden olmaktadır. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Framingham çalışmasında YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11, 75 yaş üzerinde ise %28 olarak bulunmuştur (21). Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üstünde eksudatif makula dejenerasyonunun 5 yıllık insidansı %1.8, coğrafi atrofının 5 yıllık insidansı ise % 1. 7 bulunmuştur (22).

2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

Yaş: Yaşa bağı makula dejenerasyonunda, yukarıda belirtildiği gibi, en önemli risk faktörü yaştır.

Cinsiyet: YBMD' de cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı konusunda çeşitli sonuçlar vardır. Framingham Çalışmasında, orta-ağır YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğu bulunmuştur (21). Beaver Dam çalışmasında Erken YBMD insidansının 75 yaş üstünde kadınlarda erkeklerden 2.2 kat sık olduğu görülmüştür (22).

İrk: Erken ve ileri YBMD'nin beyazlarda siyah ırka göre daha sık olduğu bildirilmiştir (23,24).

İris Rengi: Oküler melaninin ışığa bağı oksidatif hasardan koruyucu olduğu düşünülmektedir (24).

Kırma Kusuru: Erken YBMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki

olduğuna dair bazı görüşler mevcuttur (25,26).

Katarakt Cerrahisi: Katarakt cerrahisinin neovasküler YBMD sıklığını arttırdığı ileri sürülmektedir (5,27). Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, kataraktz lensin ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve ayrıca cerrahi sonucu gelişen inflamatuvar olayların etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Sigara: Sigara kullanımı ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır (3,21). Sigara kullanımının, trombosit kümelenmesini ve fibrinojen düzeyini arttırdığı, oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna, plazma antioksidanlarının düşmesine yol açarak YBMD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (6). Sigara içen erkeklerde eksudatif YBMD gelişiminin içmeyenlere göre 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Antioksidanlar ve Beslenme: Antioksidan enzimler (Glutathion peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz), C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein, zeaksantin), ayrıca selenyum, çinko, bakır, magnezyum gibi eser elementler fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonuna bağlı serbest radikallerin yol açtığı fotoreseptör hasarını önler ve tamir ederler. AREDS çalışmasında vitamin C, vitamin E, beta karoten ve çinko alımının YBMD ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (29). AREDS'in 22 nolu raporunda ise karotenoidlerin, C ve E vitamininin hastalık ilerlemesine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (30). Aynı çalışmada lutein ve zeaksantin alımı ile YBMD gelişimi olasılığını azalttığı bildirilmiştir. RPE'de süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerin kofaktörü olan çinkonun desteğinin de erken ve geç YBMD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (31). Omega 3 yağ asitlerinin de YBMD patogenezinde koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Haftada en az iki kez balık tüketimi ileri YBMD riskini anlamlı olarak azaltmaktadır (32).

Kardiyovasküler Faktörler: Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat; ortak karotis arterde aterom plağı

varlığının ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir (33). Kardiyovasküler hastalık YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (33). Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur (34).

Hormonal Faktörler: Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler YBMD riskinin düşük olduğunu gösteren pek çok çalışma olduğu gibi (35), arada hiçbir ilişkinin bulunmadığını belirten çalışmalar da vardır (36).

2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi

2.3.1 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillarisde Yaşa Bağlı

Değişiklikler

Genel olarak yaşlanan hücrede kümülatif oksidatif hasar, mitokondrial DNA delesyonları ve değişiklikleri, kontrolsüz protein degradasyonu, hücre hasarına yol açan serbest radikal ve ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumu gerçekleşir (37).

Ekstrasellüler matriks kompozisyonu değişir, hücre-matriks adezyonunda bozukluklar olur (38,39). Yaşlanan fibroblastlar tarafından sentezlenen anormal fibronektin, tip I ve II kolajene daha az bağlanır.

a) RPE hücreleri

Lipofuksin, çeşitli dokularda bulunan bir grup otofloresan lipid- protein birikintisidir. RPE hücrelerinde zamanla birikir. RPE’de lipofuksinin başlıca kaynağı, fotoreseptör dış segment metabolizmasının parçalanamayan ürünleridir. 80 yaşında bir gözde, RPE hücre sitoplazmasının %19’unu kaplar (40). Böylece, fonksiyonel sitoplazma azalır ve RPE fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Lipofuksin, RPE hücrelerinde oksidatif hasara ve lizozomal enzimatik faaliyetin azalmasına neden olabilir (41,42).

b) Bruch Membranı:

Bruch membranı kalınlığı yaşam boyunca artarak doğumdaki 2 µm’den,

10.dekadda 4-6 μm 'ye ulaşır (43). Bu kalınlaşma, ekstrasellüler matriks üretiminde artış ve yıkımında azalmaya bağlıdır. Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks yıkımında görev alırlar. Yaşla birlikte Bruch membranında inaktif MMP2 ve 9 birikir (44,45). Koryokapillaris dansitesi ve lümen çapında azalma da, Bruch membranındaki atıkların temizlenmesini azaltır.

Yaşlanmayla birlikte Bruch membranında Tip I kolajen artar (46,47,48,6).

Proteinler arası çapraz bağlar ve glikozaminoglikan boyutlarında artış olur. İleri glikozilasyon ürünleri birikerek makromoleküllere bağlanır. Membranöz atıklar, filamentöz ve veziküler materyaller birikir. Makula altı Bruch membranında kolajen dışı proteinler de artar (6). Orta yaştan sonra, Bruch membranında lipid birikmesi belirginleşir. Tüm bunların sonucu olarak, Bruch membranının hidrolitik iletkenliği düşer (51,52). Küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği azalır. Bruch membranında lipid birikimi en çok makulada olur. Bunun nedeni, fotoreseptör yoğunluğunun ve dış segment peroksidasyonunu en yoğun olarak makulada bulunması olabilir (6).

c) Koroidal Kan Akımı:

Koroid kalınlığı yaşla azalır. Ramrattan ve arkadaşları, koroidin doğumdaki 200 μm 'den, 90 yaşında 80 μm 'ye incelendiğini göstermişlerdir(43). Koryokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalır. Subfoveolar koroidal kan akımı azalır (51).

2.3.2 Yaşlanma ve Oksidatif Stres

Yaşlanma, oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutathion, vitamin C ve E düzeyleri azalır, lipid peroksidasyonu artar. RPE hücrelerinin katalaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi düşer, hücre içi lipofuksin artışı da RPE hücrelerini oksidatif strese açık hale getirir (52,53). Reaktif oksijen ürünü üretimi irradyasyon, yaş, inflamasyon, sigara kullanımı ile artar. Fotoreseptör dış segmentlerindeki yağ asitleri, fotoreseptör RPE düzeyindeki oksijen düzeyinin yüksek olması ve retinanın yüksek irradyasyona maruz kalması, lipid peroksidasyonu için uygun ortam oluşturur (54). Lipid peroksidasyonu en fazla makulada gerçekleşir (55). Serbest radikallere bağlı RPE hücre

membranı lipid peroksidasyonu, membranda blebler oluşumuna ve bunların RPE altında bazal laminar depozit benzeri depozitler halinde birikmelerine yol açar (56).

2.3.3 Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler

Bruch membranında yaşam boyu sitoplazmik materyaller birikir. Anormal ekstrasellüler materyal histolojik olarak 2 yerde birikir: RPE plazma membranı ve bazal membranı arasında (bazal laminer depozitler) ve RPE bazal membranı dışında, Bruch membranı kolajen liflerinin arasında (bazal lineer depozitler) (57). Bazal lineer depozitlerin fokal attenuasyonu klinikte yumuşak drusen olarak kendini gösterir (57,58). Drusen içinde pek çok molekül tanımlanmıştır, α 1 antitripsin, α 1 antikimotripsin, Alzheimer amiloid β , ileri glikozilasyon ürünleri, kolesterol esterleri, kompleman faktörleri, heparan sülfat, immünoglobulin hafif zincirleri, peroksidize lipidler, fosfolipidler bunlardan bir kısmıdır (6). Drusenin moleküler bileşenlerinin çoğu RPE, nöral retina, koroidal hücreler tarafından sentezlenir. Bunların bir kısmı aterosklerotik plaklarda da bulunur. Drusen içeriğinde inflamatuvar mediatörlerin de bulunması, RPE kökenli antijenlere karşı bir immün yanıtın drusen oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

2.3.4 Coğrafik Atrofi Gelişimi

İleri yaşla birlikte, koryokapillaris yoğunluğu azalır, koryokapiller endotel hasarına bağlı yapısal değişiklikler gerçekleşir. Kronik oksidatif stres, hücresel ihtiyaç maddelerinin karşılanamaması ve metabolik bozukluklar sonucu RPE hücreleri atrofiye uğrar, bunu VEGF ve diğer trofik faktörlerin azalması, sonuçta fotoreseptör kaybı izler (58,60). Coğrafik atrofi fovea yakınında başlar ancak ileri döneme kadar fovea merkezi korunur. KNV gelişen gözlerin 1/3'ünde coğrafik atrofi de bulunmaktadır (46,57).

2.3.5 YBMD Patogenezinde İmmün Faktörler

Drusen yapısında Kompleman 5b-9 kompleksinin, C3a ve 5a'nın bulunması, RPE ve Bruch membranında C3a ve 5a'nın bulunması, alternatif kompleman

yolunun YBMD patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (61,62). Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyen kompleman faktör H genindeki polimorfizmin YBMD gelişimi için risk olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (61,63). Fare KNV modellerinde C3, C5b-9 kompleksinin biriktiği, bunun VEGF upregulasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (64,65). Farelerde C3a,C5a ve bunların reseptörlerinin inhibisyonu, KNV’da gerilemeye yol açmaktadır (64). Makrofajların KNV’da bulunduğu histolojik olarak gösterilmiş olmasına rağmen YBMD gelişiminde oynadıkları rol tam olarak aydınlatılmamıştır (61). Biriken ekstrasellüler atıkların ve oksidatif stres sonucu hasar gören hücrelerin antijenik uyarı oluşturduğu, buna karşı gelişen fizyolojik immün yanıtındaki değişikliklerin YBMD patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (62).

2.3.6 Koroidal Neovaskülarizasyonun Biyolojik Temelleri

Angiogenez, antiangiogenik ve proangiogenik pek çok faktörün etkileşimi ile denetlenen kompleks bir süreçtir. KNV gelişimi, koryokapillaris kan akımında azalma ve rölatif koroidal iskemi, lipid metabolik ürünlerinin birikimi, Bruch membranındaki değişiklikler ve oksidatif stresin bu dengeyi proangiogenik faktörler lehine değiştirmesi ile tetiklenir. KNV gelişiminde rol alan angiogenez stimülatörleri arasında VEGF, bFGF, IGF 1, angiopoietinler, interlökinler, TNF α sayılabilir. Başlıca angiogenez inhibitörleri ise PEDF, TGF β , angiostatin, endostatin, doku metalloproteinaz inhibitörleridir (7).

VEGF: KNV gelişiminde rol alan angiogenetik faktörlerin en önemlisi VEGF’dir. VEGF, prenatal ve postnatal angiogenezde, ayrıca iskelet gelişiminde önemli rol oynayan bir glikoproteindir (15,16,66). İnsan vücudunda VEGF A,B,C,D,E ve plasental büyüme faktörü adında 6 izoformu bulunmaktadır. Bunlardan en önemli izoform olan VEGF A’nın ise 121,165, 189 ve 206 aminoasidlik 4 formu bulunur (16). VEGF etkilerini hücre membranına bağlı 2

reseptör aracılığıyla yürütür. Bunlardan VEGF 2, VEGF'in angiogenik, mitojenik ve damar geçirgenliğini artırıcı özelliklerinden sorumlu iken; VEGF 1 ise VEGF'in diğer reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve düzenleyici rol üstlenir. VEGF indüksiyonu için en önemli stimulus hipoksidir. Hipoksi, VEGF mRNA ekspresyonunu endotel hücrelerinde, perisitlerde, RPE ve Müller hücrelerinde artırır (7). VEGF, endotelyal mitozu ve sağkalımı indükler (67,68). Damar geçirgenliğini ve damarlarda fenestrasyonu artırır (69). Endotel hücre prekürsörlerinin kemik iliğinden ayrılarak farklılaşmasını sağlar (70). Endotel hücrelerinde ekstrasellüler matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazlarının ekspresyonunu artırır (71,72). VEGF vücutta pek çok patolojik neovaskülarizasyon sürecinde de görev alır. Çeşitli insan solid tümörlerinde ekspresyonu bildirilmiştir (17). Patolojik oküler neovaskülarizasyonda anahtar rol oynamaktadır (7,15,16,17,73). Maymun gözlerine intravitreal VEGF verildiğinde iriste ve retinada neovaskülarizasyon gelişmektedir (74,75). Vitreus VEGF düzeyi proliferatif diabetik retinopati ve iskemik santral retinal ven oklüzyonunda yükselmektedir (76). İskemik retinal hastalıklarda retina pigment epitelinden VEGF salınımı artmaktadır (77,78). KNV örneklerindeki RPE hücrelerinde VEGF ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (79,80). VEGF'in patolojik oküler neovaskülarizasyondaki majör formu VEGF 165'tir (16,73).

bFGF (Temel fibroblast büyüme faktörü): KNV' de upregulasyonu gösterilmiştir (81). Proliferatif diabetik retinopatili gözlerde vitreus düzeyi artmaktadır (82).

Ekstrasellüler matriks ile ilişkili moleküller: Endotel hücrelerinin migrasyonu için fibronektin, laminin ve integrin reseptörlerinin etkileşimi gereklidir. Ayrıca ekstrasellüler matriksi yıkan matriks metalloproteinazların ve bunları inhibe eden doku metalloproteinaz inhibitörlerinin de angiogenezde rolü vardır.

IGF1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1): Farelerde normal retinal

vaskularizasyonun IGF 1' e bağı olduğu gösterilmekle beraber, KNV gelişimindeki rolü netleştirilememiştir (83).

Angiopoietinler: Damar gelişiminde görev alan "Tie" reseptörlerinin ligandlarıdır.

Interlökin 8: Endotel hücreleri için mitojen ve kemoatraktandır (7).

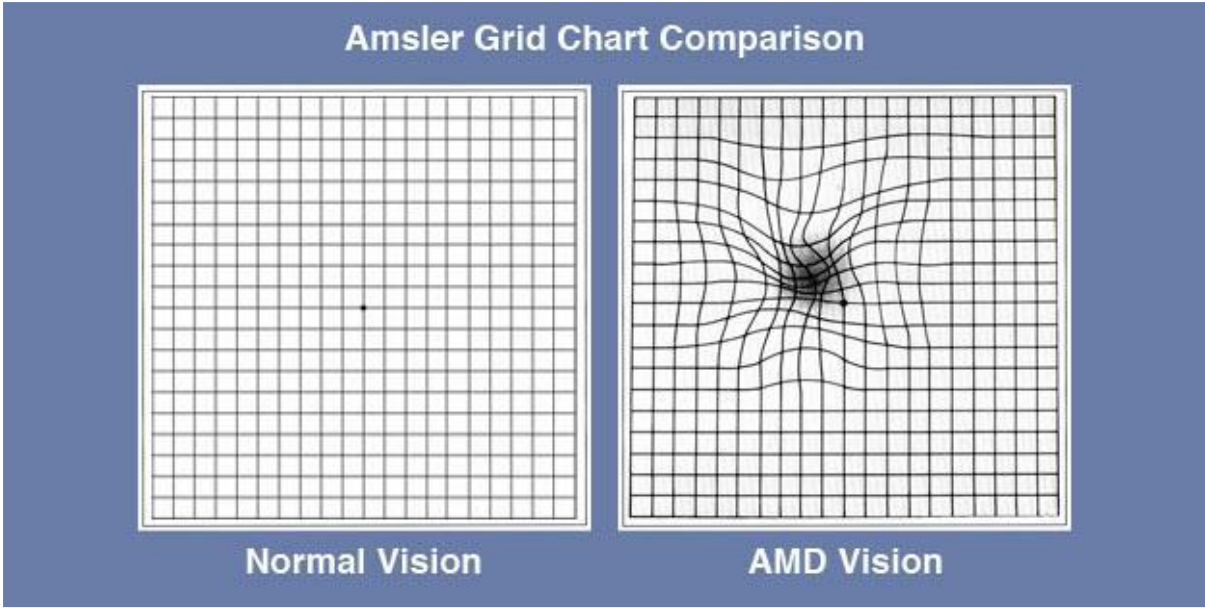
PDGF (Platelet kökenli büyüme faktörü): Potent bir mitojendir. Endotelial ekspresyonu hipoksi ile artar (7).

PEDF (Pigment epitel kökenli faktör): Retina pigment epitelinde yüksek miktarda eksprese edilir (84). Bilinen en güçlü angiogenez inhibitörüdür (7). Endotel hücre migrasyonunu engeller ve apoptozu indükler (85,86). Laserle indüklenen KNV modelinde PEDF gen transferinin koroidal neovaskularizasyonu inhibe ettiği görülmüştür (87,88). VEGF'in aksine PEDF ekspresyonu yüksek oksijen basıncıyla artar, hipoksiyle azalır.

TGFβ ("Transforming" büyüme faktörü beta): Endotel ve perisit teması, TGFβ aktivasyonuna ve endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonuyla damar stabilizasyonuna neden olmaktadır (89,90).

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik Belirtiler

Eksudatif YBMD'li hastaların şikayetleri metamorfopsi, santral veya parasantral skotomdan ani nonspesifik görme azalmasına kadar değişebilir. Ancak her hasta bu şikayetlerle başvurmayabilir. (91) Bu nedenle asemptomatik olsa bile 50 yaş üzerinde büyük, yumuşak, konfluent druzeni olan ve KNVM için risk faktörleri bulunan hastalar periyodik olarak muayene edilmelidir. Bunun için hastaların günlük olarak kontrol için kullanabilecekleri Amsler grid testi bulunmaktadır. (92) (**Şekil 1**) Bu test fiksasyonun çevresindeki santral 10°'lik görme alanını test eder ve her bir kare bir derecelik görme alanını temsil eder. Eğer hasta bozulmuş, kayıp alanlar veya siyah noktalar görüyorsa doktora başvurmalıdır.



Şekil 1. Normal ve YBMD'li hastalarda Amsler grid testinin görülüşü

2.5 Kuru Tip/Nonneovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularının %80'ini kuru tip oluşturmaktadır. Kuru tip YBMD, drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafi atrofi ile karakterizedir. 20'den az sayıda 63-124µm arası drusen varlığı veya pigment değişiklikleri erken YBMD olarak, 20'den fazla 63-124µm arası drusen varlığı veya en az bir tane 125µm drusen varlığı veya makula merkezini tutmayan coğrafik atrofi varlığı orta evre YBMD olarak, makula merkezini tutan coğrafik atrofi varlığı ise ileri YBMD olarak sınıflandırılmıştır (93).

2.5.1 Drusen

Bruch membranı ile RPE tabakası arasındaki hücre dışı birikintilerdir. Klinik olarak, retina altında san-beyaz kümeler olarak görülürler. Klinik olarak drusen, sert, yumuşak, regrese, kalsifik olarak sınıflandırılabilir.

Sert drusen: Genellikle tek bir sert drusenin büyüklüğü 63 µm'nin altındadır.

Keskin sınırlı, yuvarlak, san-beyaz birikintiler olarak görülürler. FFA'da erken ve orta venöz fazda hiperfloresan gözükürler. Orta yaşı geçkin insanların %83'ünde görüldüğü bildirilmiştir (93). Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmadıkları

kabul edilmektedir.

Yumuşak drusen: Sınırlan belirsizdir, genellikle 63 µm'den büyüktürler.

1000 um'den büyük yumuşak drusen, "drusenoid PED" adını alır. FFA'da geç ve hafif hiperfloresans gösterirler. Büyük yumuşak drusen, bazal lineer depozitlerle Bruch membranının kalınlaşmasını gösterir; bu depozitler plazmadaki suda çözünen moleküllerin difüzyonu için bariyer oluştururlar, Bruch membranında lipidleşme sağlarlar ve RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kolajen tabakası arasında KNV'nin gelişebileceği potansiyel bir ayrılma düzlemi oluştururlar (93). 43-54 yaş arası bireylerin %0.6'sında, 75 yaş üzeri bireylerin ise %9'unda görüldüğü bildirilmiştir (93.94). Koroid neovaskülarizasyonu gelişimi için risk oluşturmaktadırlar.

Retiküler psödodrusen: En çok üst temporal ark boyunca görülen, sarıbeyaz, sınırları belirgin olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen değildirler, koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. 40 yaş üstü prevalansı %0.7 olarak bulunmuştur. Retiküler psödodrusenli gözler, koroidal neovaskülarizasyonu için risk taşırlar (94).

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

2.5.2 RPE Değişiklikleri

Fokal RPE hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin önemli bir bulgusudur.

Tek taraflı neovasküler YBMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak drusen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık KNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (94).

2.5.3 Coğrafik Atrofi

Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin son evresidir. En az 175 µm çapında bir sahada koroid damarlarının görünmesine yola açan, keskin sınırlı yuvarlak veya oval, hipopigmentasyon-depigmentasyon ya da retina pigment epitelinin tam kaybı ile karakterize alan olarak tanımlanmıştır. Beraberinde sensoryel retina ve koryokapillaris atrofisi de mevcuttur. Atrofi genellikle, fovea çevresinde mikroretiküler

hiperpigmentasyon bandında başlar ve atnalı şeklinde ilerler. YBMD'nin %12-21'inde coğrafik atrofiye bağlı ciddi görme kaybı gelişmektedir (95). Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır (96,97) ve bilateral olmaya meyillidir. Bilateral olması durumunda koroid neovaskülarizasyonu gelişme riski 2 yılda % 2, 4 yılda % 11 olarak bulunmuştur (98).

2.6 Yaş/ Neovasküler/ Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, YBMD ile ilişkili görme kayıplarının yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Neovasküler YBMD; koroidal neovaskülarizasyon, subretinal sıvı, makula ödemi, retinal, subretinal ya da RPE altı kanama, retinal ya da subretinal lipid eksudaları, RPE dekolmanı, RPE yırtığı, subretinal ya da retinal diskiform skar oluşumu ile karakterizedir (99). Ayrıca, nonnovasküler YBMD bulguları olan drusen, RPE atrofisi ya da fokal RPE değişiklikleri de görülebilir ya da görülmeyebilir.

2.6.1 RPE Dekolmanı

RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz mayi ya da drusen birikimiyle oluşur. Pigment epitel dekolmanı, altta yatan bir koroid neovaskülarizasyonun habercisi olabilir. Retina pigment epiteli dekolmanı, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir.

a) Fibrovasküler PED: Gizli KNV içinde tartışılmıştır (Sayfa 13).

b) Hemorajik PED: RPE altında kanamaya bağlı olarak koyulaşma ve elevasyonla karakterizedir. FFA'da floresansın maskelendiği görülür.

c) Seröz PED: RPE'de kubbe şeklinde ayrılmayla beraber FFA'da yoğun diffüz hiperfloresans ve göllenme ile karakterizedir.

d) Drusenoid PED: Geç fazda hafif boyanma vardır, sızıntı görülmez.

2.6.2 Retina pigment epitel yırtığı

Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED

varlığında ya da laser fotokoagülasyon uygulamasından sonra gelişebilir. Seröz pigment epiteli dekolmanlarında % 10 sıklıkta gözlenmiştir. Yırtık, RPE'nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişir. Yırtık oluştuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle seröz retinanın akut dekolmanı da gelişebilir. FFA'da, RPE'nin olmadığı alan erken fazdan itibaren keskin sınırlı parlak bir hiperfloresans şeklinde görülür. Bu parlak alanın kenarında RPE'nin kıvrılarak kendi üzerine katlandığı alan hipofloresandır.

2.6.3 Koroidal neovaskülarizasyon

Yaş tip YBMD'nin en tipik ve önemli lezyonudur. KNV, FFA bulgularına göre klasik ve gizli (okkült) olmak üzere iki gruba ayrılır (99).

Klasik KNV: FFA'da neovasküler membranın koroidal fazda hiperfloresans göstermeye başladığı görülür. Klasik membranın sınırlan belirgindir, yeni damar ağının endotel bağlantıları gevşek olduğundan FFA ilerledikçe sızıntı artar ve lezyon sınırlan belirsizleşir.

Gizli/okkült KNV: FFA'da kaynağı belli olmayan geç hiperfloresans ve/veya fibrovasküler PED olarak tanımlanmıştır.

FFA'da lezyonun en az %50'si klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon baskın klasik, %50'den azı klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon minimal klasik, tamamı gizli bileşenden oluşuyorsa lezyon gizli/okkült olarak tanımlanır.

Kaynağı belirsiz geç hiperfloresans: FFA'nın geç fazında, RPE düzeyinde sınırlan belirsiz lekeli bir hiperfloresans şeklinde görülür. Geç fazda boya subretinal mesafede göllenir. Sızıntının kaynağı erken fazda görülmez.

Fibrovasküler PED: FFA'da sınırlan belirgin ya da belirsiz olabilir.

FFA'nın orta fazında hiperfloresansla karakterizedir, ancak bu klasik KNV kadar parlak değildir.

KNV lokalizasyonu, FFA bulgularına göre 3 gruba ayrılmaktadır. Lezyon

foveyaya en yakın yerinde foveal avasküler zonun merkezinden 2500-200 µm mesafede ise ekstrafoveal, 1-199 µm mesafede ise jukstafoveal, fovea merkezinin altında ise subfoveal olarak tanımlanmaktadır.

2.6.4 Diskiform skar

YBMD'nin doğal seyri diskiform skar ile sonlanır. Koroid neovaskülarizasyonuna eşlik eden fibröz doku, koroid neovaskülarizasyonu ile birlikte klinik olarak görünür hale geçtiğinde diskiform skar olarak tanımlanır. Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusunda RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji ya da lipid bulunabilir. Hemen her zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilir. Lezyondaki aktif koroid neovaskülarizasyonu komponenti veya eşlik eden pigment epitel atrofisine bağlı olarak klinik ve anjiografik görüntüler farklılık gösterir. Diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur.

2.7 YBMD' de Tanı Yöntemleri

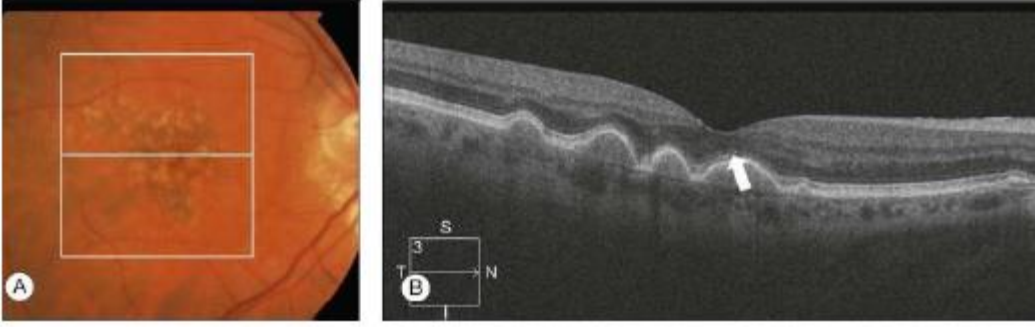
2.7.1 Fundus Floresein Anjiografi

YBMD'de lezyonun tipini, lokalizasyonunu ve tedavi seçeneklerini planlamada FFA önemli yere sahiptir (99). YBMD' de FFA bulguları Bölüm 2.5 ve 2.6' da açıklanmıştır.

2.7.2 Optik Koherans Tomografi

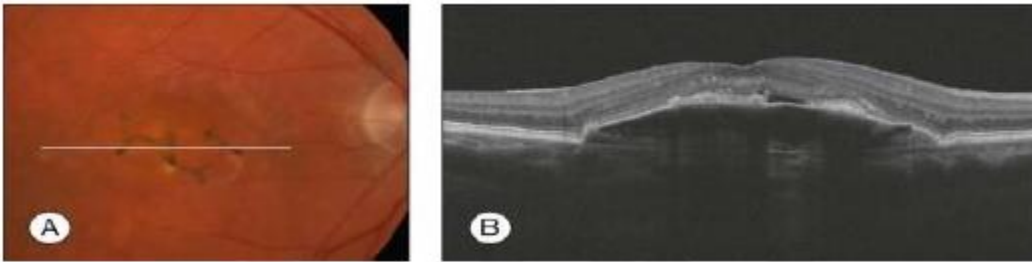
Optik koherans tomografi, gözün kesitsel görüntülerini veren B-modu ultrason analogu olan bir görüntüleme tekniğidir.

Drusen: RPE- koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreaktif bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür (100).

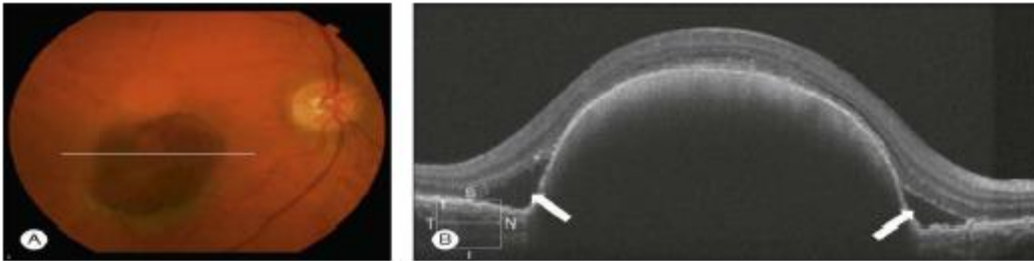


Şekil 4. Erken evre YBMD'nin renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. OCT'de druzene komşu fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin bileşkesinin kesintiye uğradığı izleniyor. [1]

PED: Seröz PED, OKT de retina ve RPE'nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE altındaki bölge mutlak hiporeflektan olduğu için siyah görülür. Fibrovasküler PED ise, seröz PED'e göre daha küçük ve daha sığ elevasyona neden olur. PED altındaki fibrovasküler proliferasyon, orta derecede yansımaya yol açar. Hemorajik PED'de, OKT'de dekolle RPE altındaki boşluğun pigment epiteline yakın bölümü orta derecede yansımaya neden olur. Daha derinlere gidildikçe bu yansıma azalır.



Şekil 8. Makulada pigmenter değişikliklerin izlendiği renkli fundus fotosu ve homojen, hiporeflektif bir boşluğun üzerinde seyreden RPE yükseltisiyle birlikte pigment epitel dekolmanı (PED) üzerinde yer alan retina altı sıvının OCT görüntüsü izlenmekte [1]



Şekil 9. Hemorajik PED'in renkli fundus resmi ve OCT görüntüsü. OCT'de kubbe şeklinde seröz PED'lere benzeyen bir görüntü izlenir. RPE altındaki kan, hiperreflektif görünür ve alttaki koroid dokusunun görüntülenmesini engeller. Retina altı sıvı RPE üzerinde hiporeflektif sahalar olarak izlenir. (bknz oklar) [1]

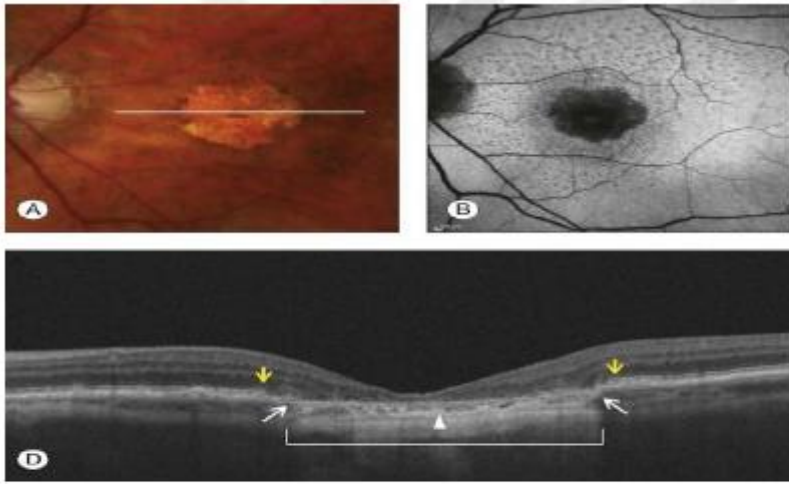
Koroid Neovaskülarizasyonu: KNV, OKT'de RPE- koryokapillaris bantının

lokalize kalınlaşmasına ve retina içine doğru genişlemesine neden olur. OKT görüntülerinde KNV aktivitesini gösteren bulgular, retina içi ve retina altı sıvı birikimi, hemorajiler ve fibrozistir (100).



Şekil 7. Makular OCT'de retinal kalınlaşmayla birlikte kistik retina içi sıvı görünümü. Soldaki resimde aynı gözün renkli fundus resmi izlenmektedir. [1]

Coğrafik Atrofi: RPE-koryokapillaris kompleksinin oluşturduğu fibrovasküler bantta incelme görülür.



Şekil 6. YBMD'ye sekonder santal coğrafik atrofi görüntüleri. Sol üstte renkli fundus resmi, sağ üstte santral hipofloresans izlenen fundus otofloresans resmi, altta RPE kaybı (beyaz oklar arasındaki saha) ve fotoseptör kaybının (sarı oklar arasındaki saha) olduğu OCT görüntüsü izlenmektedir. [1]

Diskiform Skar: RPE- koryokapillaris bantında kalınlaşma ve yansıma artışına neden olur. Skar dokusu üstündeki retina tabakasında incelme görülür.

2.8 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi

2.8.1 Non neovasküler YBMD’de tedavi

Nonneovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Drusenin laser tedavisi ile KNV gelişiminin engellenmesi amaçlanan çalışmalar mevcuttur (101,102). Drusen resorpsiyonunun böylelikle kolaylaşacağı öne sürülmüş olsa da, tedavi edilen gözlerde yüksek oranda KNV geliştiği saptanmıştır (101). AREDS çalışmasında, yaygın drusen ya da 125 mikrondan büyük drusen ya da coğrafik atrofi mevcudiyetinde ya da bir gözde ileri YBMD gelişimi durumunda, vitamin C,E, beta karoten ve çinko alımı önerilmektedir (29).

2.8.2 Neovasküler YBMD’de tedavi

Neovasküler YBMD’de geçerliliğini koruyan tedavi seçenekleri, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve antianjiojenik tedavidir.

2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon

Geçmiş zamanda uzun zaman boyunca YBMD’de etkisi kanıtlanmış tek tedavi olmuştur. Maküler fotokoagülasyon çalışmasında, tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre 5 yıl içinde en az 6 sıra görme kaybı olanların oranı daha düşük bulunmuştur (103). Yeni subfoveal lezyon tedavi edildikten sonra, gözlerin %13’ünde lezyonun devam ettiği, %31’inde ise 2 yıl içinde nüks geliştiği görülmüştür (104). Laser fotokoagülasyon sonrası kanama, Bruch membranı perforasyonu, RPE yırtıkları görülebilmektedir. Tedavinin sınırları belirgin KNV’de etkili olması, lasere bağlı görme kaybı gelişebilmesi, nüks oranının yüksek olması bu tedavinin kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Laser fotokoagülasyon günümüzde nadirde olsa çoğunlukla ektrafoveal KNV tedavisinde uygulanmaktadır.

2.8.2.2 Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. FDT 'de sentetik fotosensitizan ajan olarak kullanılmaktadır. FDT, verteporfinin intravenöz enjeksiyonu ve 689 nm dalga boyunda termal olmayan kırmızı laser ışını uygulanması şeklindedir. Verteporfin % 5 dekstroz solüsyonu içinde dilüe edilmekte ve solüsyonun tamamı 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m² dozunda verteporfin enjekte edilmektedir. Verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Laser uygulaması, enjeksiyondan 15 dakika sonra yapılmaktadır. Enjeksiyonu takiben, verteporfin plazma lipoproteinlerine bağlanır ve özellikle neovaskülarizasyon bölgelerinde birikir. Laser ışını, kısa ömürlü singlet oksijen ve reaktif oksijen radikali açığa çıkmasıyla sonuçlanan bir aktivasyona neden olur. Oksijen radikalleri, yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde hasara yol açar ve lökotrien - siklooksijenaz yolu üzerinden prokoagülan ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta, vasküler oklüzyon gelişmektedir. Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, % 0.01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfin metabolizması yavaşlamakta ve yarı ömrü % 20 oranında uzamaktadır.

Verteporfinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı (%10-20), bel ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ekstravazasyon ve kızarıklık) ve bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti gibi görme bozukluklarıdır. Ciddi görme kaybı (tedavinin ilk 7 günü içerisinde en az 4 sıra görme kaybı olması) FDT yapılan hastaların % 1-4 'ünde bildirilmiştir. Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Verteporfin kullanımı, porfirisi olan ya da maddenin içeriklerinden herhangi birisine hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelikte, C grubu ilaçlar kategorisine girmektedir. Pediatrik yaş grubunda kullanımına dair kesin bilgiler yoktur.

FDT'nin, YBMD'de subfoveal yerleşimli KNV'de etkinliği geniş seriler ile gösterilmiş ve tedavi, nüks yönetimi için standart protokoller belirlenmiştir (105).

2.8.2.3 Antianjiojenik tedavi

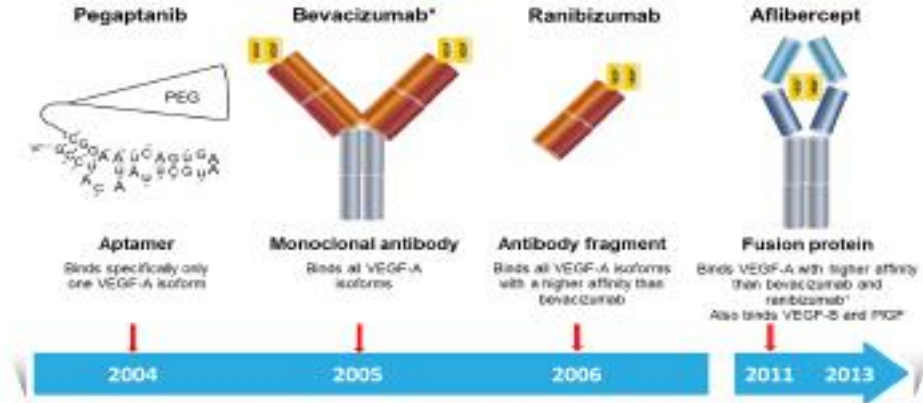
Termal lazer tedavisi, fotodinamik tedavi (PDT), transpupiller termoterapi, radyasyon tedavisi, submakular cerrahi, retinal translokasyon gibi yöntemler YBMD'nin tedavisinde kullanılmıştır; ancak farmakolojik tedavinin, lazer nedeniyle retina üzerinde oluşan termal hasar oluşturmama, sınırları iyi olmayan okült lezyonlarda kullanılabilme ve tekrarlamaları önleme gibi avantajları bulunmaktadır. Mevcut tedaviler, VEGF inhibisyonu (106) veya inflamatuvar yanıtın baskılanması amacıyla steroidlerin çeşitli formulasyonları kullanılarak yapılmaktadır. (107) Anti-VEGF tedavisinde kullanılan moleküller pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. (Şekil 21)

2.8.2.3.1 Pegaptanib (Macugen)

Antianjiojenik ve geçirgenliği azaltıcı özellikleri olan yüksek seçililik gösteren pegile anti VEGF aptameridir. Aralık 17, 2004'te FDA tarafından tüm neovasküler YBMD türleri için onaylanmıştır. VEGF 165, kan-retina bariyerinin bozulmasında ve patolojik neovaskularizasyonda önemli rol oynar. (108) Pegaptanib sodyum, ribonükleik asitlerden oluşur, pegile anti VEGF aptameridir, seçici olarak anjiogenez ve sızdırmayı durdurur. (109) Pegaptanib, vitreus boşluğuna enjekte edilir ve molekül intraoküler nükleazlar tarafından parçalandığı için 6 haftada bir tekrar enjeksiyon yapılmalıdır. Pegaptanib, makulanın fizyolojik yapılarını koruyarak KNVM'nin temel patolojik uyarısını inhibe eden ilk biyolojik moleküldür. Sadece VEGF-A 165 üzerinde etkili olduğu için kullanımı azalmıştır.

2.8.2.3.2 Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab, ekstrasellüler VEGF'in tüm izoformlarına karşı yüksek bağlanma kapasitesi olan humanize IgG1 kappa monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab, çözünebilir fragmanlar (108, 119, ve 163), dokuya bağlı 189 ve 206 izoformları da dahil VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanıp inaktive etme özelliğine sahiptir. (110) Teorik olarak ranibizumab, küçük molekül boyutuyla ilişkili olarak retinayı geçip subretinal boşluğa ulaşarak VEGF'i inhibe edebilir. Yarı ömrü iki ile dört gün arasındadır. (111)



Şekil 19 . Geçmişten günümüze kullanılan anti-VEGF molekülleri ve moleküler yapıları [78]

Bu moleküller farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri açısından birbirinden farklılık göstermektedir. (Tablo 1) Bevacizumab, Amerika’da YBMD tedavisinde kullanılabilen bir anti-VEGF molekülüdür ancak ülkemizde off-label olduğu için burada detaylı bahsedilmeyecektir. Bu çalışmada aflibercept molekülü üzerinde durulacaktır.

Tablo 1. YBMD tedavisinde kullanılan farklı anti-VEGF moleküllerinin yapısal farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri

	AFLİBERCEPT	RANİBİZUMAB	BEVACİZUMAB	PEGAPTANİB
FDA onayı	Evet	Evet	Hayır	Evet
Yapı	İnsan rekombinant fitryon proteini	Humanize monoklonal antikor parçası	Tamamen humanize monoklonal antikor	Aptamer
Büyüklik	115 kDa	48 kDa	148 kDa	Pegile 28 bazlı RNA oligonükleotid
Büyüme faktörü spesifitesi	VEGF-A, B’nin tüm isoformları ve PlGF	VEGF-A’nın tüm isoformları	VEGF-A’nın tüm isoformları	VEGF-A 165
Intravitreal doz(mg)	2	0.5	1.25	0.3
Intravitreal yarı ömrü	4.7	2.9	4.3	3.9 (gün)

2.8.2.3.3 Aflibercept (Eylea)

Aflibercept, insan VEGFR parçalarından üretilen tamamen humanize bir rekombinant proteindir.

(112) İnsan IgG1’inin Fc parçasıyla VEGFR-1’in ikinci ve VEGFR-2’nin üçüncü bağlanma

bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşturulur. (113) Afliberceptin yapısal özelliği, VEGF’in VEGFR1 ve

VEGFR2'ye bağlanmasına göre daha fazla afinite göstermesini sağlar. VEGF-A izoformlarını bloke etmenin yanı sıra afliberceptin VEGF-B ve PlGF-2'ye de bağlanma özelliği bulunmaktadır.

Afliberceptin diğer anti-VEGF moleküllerinden temel farkı, VEGF-A izoformları yanında VEGF-B, PlGF1, ve PlGF-2 inhibisyonu da yapmasıdır. Aflibercept daha geniş kapsamlı olarak büyüme faktörlerini inhibe eder, VEGF121 ve VEGF165'in VEGF tarafından uyarılmasını ranibizumab ve bevacizumaba göre birkaç kat daha fazla bloke eder. Afliberceptin VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizumabdan 94, bevacizumabdan 120 kat daha fazladır. (114) Afliberceptin intravitreal yarı ömrü (4.7 gün) ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanipten daha uzundur. Matematiksel modelleme, afliberceptin 79. günde intravitreal 27 VEGF bağlama kapasitesinin enjeksiyon sonrası ranibizumabın 30. gününe eşdeğer olduğunu göstermiştir. (115)

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD" (VIEW 1 ve VIEW 2) çalışmaları, afliberceptin klinik etkinliğini araştıran prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. İki çalışma da benzer şekilde tasarlanmıştır. Her iki çalışmada da aflibercept tedavi grupları ile ranibizumab grubu karşılaştırıldığında görme keskinliğini korumada (<15 harflik kayıp) anlamlı fark izlenmemiştir. (116-117) 52. haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından aflibercept tedavi gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (116-117) Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PlGF ve VEGF-B'yi inhibe etmesi , ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır. Bu nedenle diğer anti-VEGF moleküllerinin tedavide başarısız olduğu durumlarda afliberceptin daha etkili olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, tekrarlayan ve dirençli KNVM olgularında afliberceptin rolü araştırılmıştır. (118-119) Bu çalışmalarda aflibercepte geçilmesi sonrasında ciddi anatomik düzelme görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda kontrol grubunun bulunmaması bir kısıtlılıktır, yanıtız hastalarda aflibercept etkinliğinin değerlendirilmesi için kontrol grubu olan ve daha fazla sayıda hasta dahil edilen çalışmalar yapılmalı idi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Etik Bildirgesine uygun olarak tasarlanmış olup Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Onayı **21.02.2017 tarih ve 03 sayılı /60116787-020/16535 sayılı olarak alındı. Çalışmadaki bütün hastalar bilgilendirilerek onam formları alındı.** Ocak 2015 ile Eylül 2017 arasında Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı retina birimine ilk kez başvuran veya daha önce takip altında olan YBMD'ye bağlı aktif subfoveal ve/veya jukstafoveal KNVM tespit edilen **100 hastanın 100 gözü** çalışmaya dahil edildi

Hastaların ilk muayenelerinde Snellen eşeli kullanılarak 4 metre uzaklıktan düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ölçüldü. Ölçülen görme keskinlikleri istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere logmar görme derecesine çevrildi (**Tablo2**).

Decimal	LogMAR
0.10	1.00
0.125	0.90
0.16	0.80
0.20	0.70
0.25	0.60
0.32	0.50
0.40	0.40
0.50	0.30
0.63	0.20
0.80	0.10
1.00	0.00
1.25	-0.10
1.60	-0.20
2.00	-0.30

Tablo2: Snellen –LogMAR Çevrim Tablosu

Tüm hastaların yarıklı lamba muayenesi, dilate fundus muayenesi yapıldı. Fundus fluorescein anjiyografisi(Carl-Zeiss Visucam 500), makular spectral domain-OCT (Heilderberg Engineering-OCT) çekilerek YBMD'ye sekonder subfoveal ve/veya jukstafoveal KNVM teşhisi konuldu.

Tüm hastalarda başlangıçta ve 1.,3.,6 .,9.,12 aylarda OCT değerlendirilmesi yapıldı.Retinada sıvı varlığı değerlendirildi ve OCT yazılımı içerisindeki cetvel modülü yardımıyla santral makular kalınlık ölçüldü ve mikron olarak not edildi

Fundus floresein anjiografi: Antekübital venden, intravenöz olarak 3 cc

%20 lik sodyum floresein verilmesini takiben koroid fazı, erken-orta ve geç dönemi içerecek görüntüler alınarak uygulandı.

İntravitreal anti-VEGF uygulaması: Pupilla dilatasyonunu takiben

ameliyathane şartlarında hasta monitorize edildikten sonra topikal anestetik

(propacain) ve ardından %0.5 povidon iyot solüsyonu göze damlatıldı, kapaklar

kapak ekartörü ile ekarte edilerek tekrar topikal anestetik ve povidon iyot

damlatıldıktan sonra katarakt cerrahisi geçirmemiş olan hastalarda limbusun 4 mm

gerisinden, katarakt cerrahisi geçiren hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden vitreusa

anti-VEGF enjekte edildi. İşlem sonrası göz antibiyotikli pomadla kapatıldı.

İşlemden 6 saat sonra hastaya topikal antibiyotik başlanır ve 1 hafta devam ettirildi.

Çalışmaya Alma Kriterleri:

1-Aydınlatılmış onam formunu anlayan ve imzalayan hastalar

2-Eksudatif tip YBMD nedeniyle intravitreal ranibizumab ve

Aflibercept uygulanmış hastalar

3-50 yaş ve üzerinde yaş

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1-Çalışma öncesinde dış merkezde intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanmış olması

2-Çalışma öncesinde FDT uygulanmış olması

3-Çalışma gözündeki foveada coğrafik atrofi olması

- 4-Çalışma gözünde görme kaybı başka bir retinal hastalığa, kornea patolojisine ya da katarakta bağlı olan hastalar
- 5-Patolojik miyopi, oküler histoplazmosis gibi diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen KNV
- 6-Eksudatif olmayan YBMD, herediter retina distrofisi, üveit veya epiretinal membran gibi bir retina hastalığına bağlanamayan KNV'a bağlı görme azlığı
- 7-Çalışma gözünde kontrol altında olmayan oküler hipertansiyon ya da glokom
- 8-Aflibercept ve ranibizumab alerjisi
- 9-Takibi zorlaştıran medikal problemlerin olması (felç, ciddi MI, terminal dönem kanser)
- 10-Lens, retina veya optik sinire toksik olduğu bilinen desferroksamin, klorokin, OH-klorokin, tamoksifen, fenotiazin, etambutol gibi sistemik ve oküler medikasyonların aktif kullanımı
- 11-İdrarda gebelik testi pozitifliği, emziren bayan
- 12-İntraoküler cerrahi ya da kapsülotomi uygulanmış hastalar
- 13-Şiddetli kalp hastalığına ilişkin öykü ya da kanıt; anstabil anjin, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü öyküsü

İstatiksel inceleme: Hasta grubu verileri tanımlayıcı istatistiksel olarak ortalama, ortanca, yüzdeler ve standart sapma değerleri kullanılarak tablo ve grafiklerle gösterim yapıldı. Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası verileri arası karşılaştırmalar verinin yapısına göre parametrik ya da parametrik olmayan testlerle yapıldı. Bu amaçla t-testi, varyans analizi, Mann-Whitney U-testi, kikare testi, Kruskal-Wallis varyans analizi, Friedman testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0.05'ten küçük olan p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya aflibercept grubunda (1.grup) 26 kadın 24 erkek 50 hastanın 50 gözü, ranibizumab grubunda (2.grup) 25 kadın 25 erkek 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Grupların cinsiyet dağılımı farklı değildi.(p=0,841).

Hastaların yaşları (ortalama±SS olarak) birinci grupta $75,32 \pm 9,75$ ikinci grupta $74,48 \pm 9,13$ idi; gruplar arası anlamlı fark yoktu (p=0,537).

Birinci grupta 25 sağ 25 sol göz, ikinci grupta 27 sağ 23 sol göz çalışmaya dahil edildi.

Birinci gruptaki hastaların ortalama takip süresi (minimum-maksimum) 11,24 ay (3-18), ikinci grupta 13,62 ay (5-23) olarak bulundu. Birinci ve ikinci gruplar arasında hastaların izlem süreleri açısından fark olduğu gözlemlendi (p=0.008). Hastaların izlem süreleri Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların izlem süreleri

Tedavi Grubu	İzlem Süresi(Ay)		
	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
1 (n=50)	11,24 ± 3,49	3	18
2 (n=50)	13,62 ± 4,89	5	23

Çalışmaya alınan 100 gözden 64’ünde lezyon okkült, 28’inde minimal klasik ve 8’inde de baskın klasik idi. Grupların lezyon tipi dağılımı farklı değildi (p=0.264). Lezyon tiplerinin dağılımı Tablo 4.2.’de gösterildi.

Tablo 4.2. Lezyon tiplerinin gruplara göre dağılımı

Tedavi Grubu	Lezyon Tipi		
	Okkült	Minimal klasik	Baskın klasik
1(n=50)	32	16	2
2(n=50)	32	12	6

Lezyonların büyüklüğü değerlendirildiğinde gruplar arasında lezyonun en geniş lineer çapı açısından fark olduğu görüldü ($p=0,0001$). Lezyon çaplarının Ortalama \pm SS değerleri Tablo 4.3’de gösterildi.

Tablo 4.3. OCT’ de en geniş lezyon çapları

Tedavi Grubu	Lezyon çapı	
	Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum
1 (n=50)	535,7 \pm 92,88	(355 - 788)
2 (n=50)	451,84 \pm 56,58	(345 – 598)

Birinci gruptaki hastaların ortalama enjeksiyon sayısı (minimum-maksimum) 5 (1 - 11), ikinci grupta 6 (1 - 16) olarak bulundu. Gruplar arasında hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon sayıları açısından fark bulundu($p=0.011$). Hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon sayıları Tablo 4.4. ‘de gösterildi.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı

	İntravitreal Enjeksiyon Sayısı		
	Ortalama \pm SS	Minimum	Maksimum
1 (n=50)	5,08 \pm 1,93	1	11
2 (n=50)	6,84 \pm 3,62	1	16

Aflibercept uygulanan grupta ortalama görme düzeyi (logmar'a göre) tedavi öncesi $0,74 \pm 0,21$, tedavi sonrası $0,63 \pm 0,18$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artma anlamlı bulundu $p(0,0001)$. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay- 6.ay-9.ay-12.ay arasındaki görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu. Tedavi sonrası 1.ay – 6.ay arasındaki, 1.ay- 9.ay arasındaki, 3.ay-9.ay arasındaki ve 9.ay ile 12.ay arasındaki görme düzeyindeki artış anlamlı olarak bulundu. Aflibercept grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.5'de ve 4.6'de ortalama görme keskinliğindeki değişim Şekil 4.1'de Gösterildi.

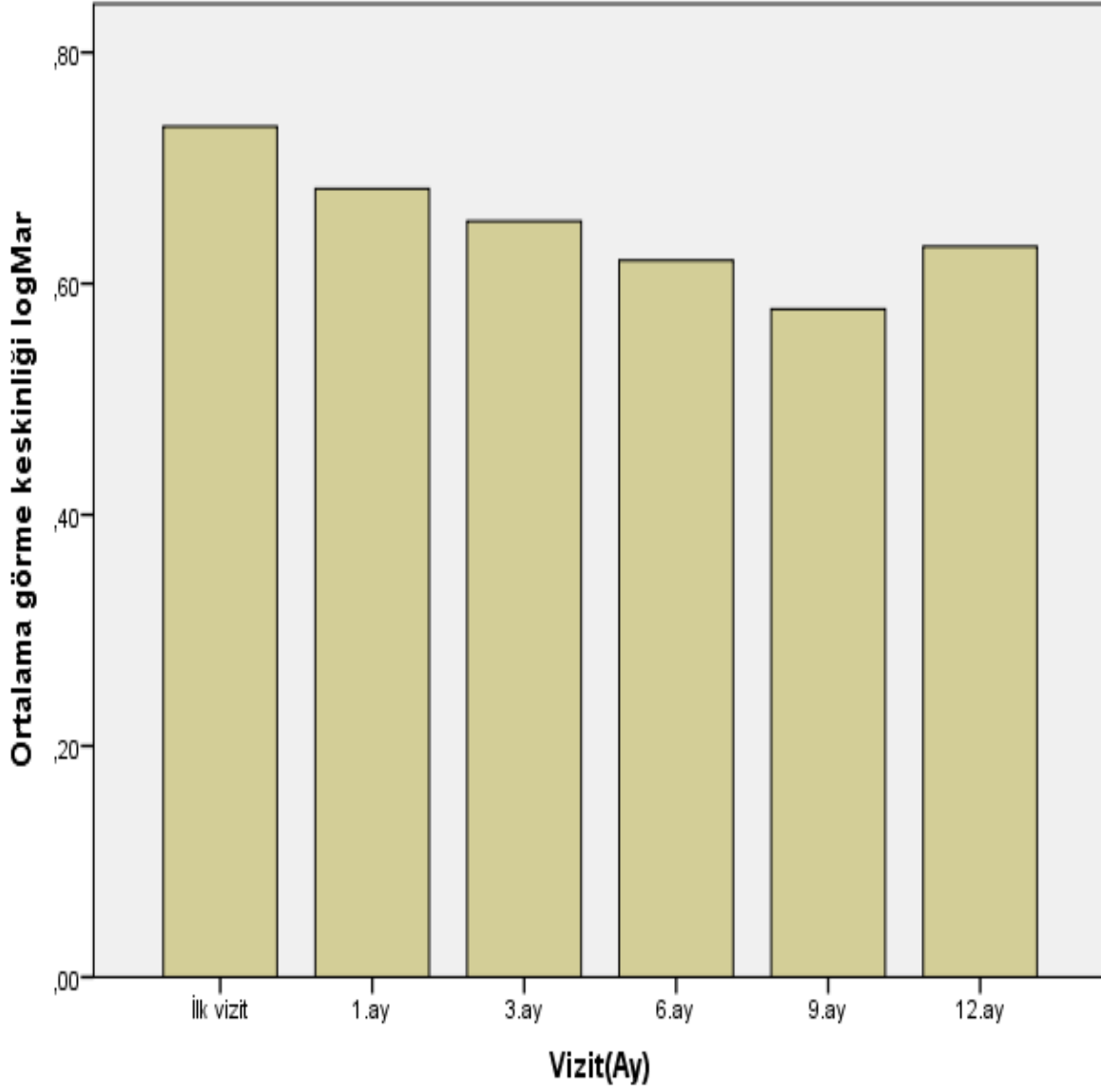
Tablo 4.5. Aflibercept grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim

	Ortalama görme keskinliği \pm SS	Minimum	Maksimum
Tedavi öncesi Görme keskinliği	$0,74 \pm 0,21$	0.2	1
Tedavi sonrası görme keskinliği	$0,63 \pm 0,18$	0.2	1

Tablo 4.6. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

Vizit (Ay)	Ortalama görme keskinliği \pm SS	Minimum	Maksimum
İlk vizit	$0,74 \pm 0,21$	0,2	1
1	$0,68 \pm 0,19$	0,3	1
3	$0,65 \pm 0,21$	0,2	1
6	$0,62 \pm 0,2$	0,2	1
9	$0,58 \pm 0,17$	0,2	1
12	$0,63 \pm 0,18$	0,2	1

Şekil 4.1. Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

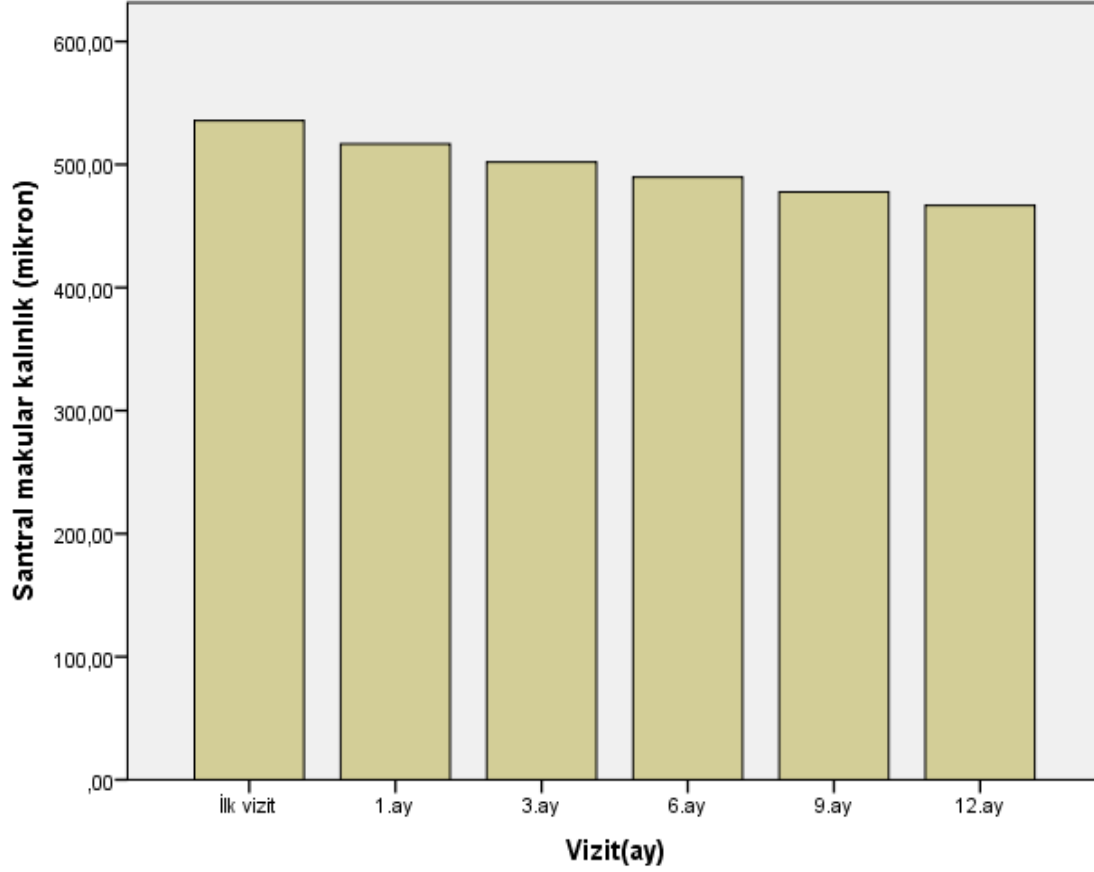


Aflibercept uygulanan grupta santral makular kalınlık tedavi öncesi $535,7 \pm 92,88$, tedavi sonrası $466,8 \pm 86,49$ idi. Tedavi sonrası santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı bulundu $p(0,0001)$. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay- 6.ay-9.ay-12.ay arasındaki santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı bulundu. Tedavi sonrası 1.ay – 6.ay arasındaki, 1.ay- 9.ay arasındaki, 1.ay-12.ay arasındaki ve 3.ay ile 9.ay- 3.ay ile 12.ay arasındaki santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı olarak bulundu. Aflibercept grubunda izlem süresince santral makular kalınlıktaki değişim Tablo 4.7’de ve santral makular kalınlıktaki değişim Şekil 4.2’de Gösterildi.

Tablo 4.7 Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince santral makular kalınlıktaki değişim.

Vizit (Ay)	Ortalama santral makular kalınlık±SS	Minimum	Maksimum
İlk vizit	$535,7 \pm 92,88$	355	788
1	$516,66 \pm 91,02$	345	755
3	$501,9 \pm 89,75$	325	745
6	$489,66 \pm 89,02$	321	735
9	$477,72 \pm 87,11$	315	718
12	$466,8 \pm 86,49$	305	702

Şekil 4.2 Aflibercept grubunda 12 aylık izlem süresince ortalama santral makular kalınlıktaki değişim.



Aflibercept uygulanan 50 gözün 2'sinde ön üveit 2 olguda serebrovasküler olay görüldü. Serebrovasküler olay görünen hastalar intravitreal enjeksiyondan iki ay sonra ve diğeri dört ay sonra görüldü.

Ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme düzeyi (logmar'a göre) tedavi öncesi $0,76 \pm 0,17$, tedavi sonrası $0,62 \pm 0,16$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artma anlamlı bulundu $p(0,0001)$. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay- 6.ay-9.ay-12.ay arasındaki görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu. Tedavi sonrası 3.ay – 12.ay arasındaki, 1.ay- 9.ay arasındaki, 3.ay-9.ay arasındaki

ve 1.ay ile 12.ay arasındaki görme düzeyindeki artış anlamlı olarak bulundu. Ranibizumab grubunda izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.8’de ve 4.9’da ortalama görme keskinliğindeki değişim Şekil 4.3 ‘de gösterildi.

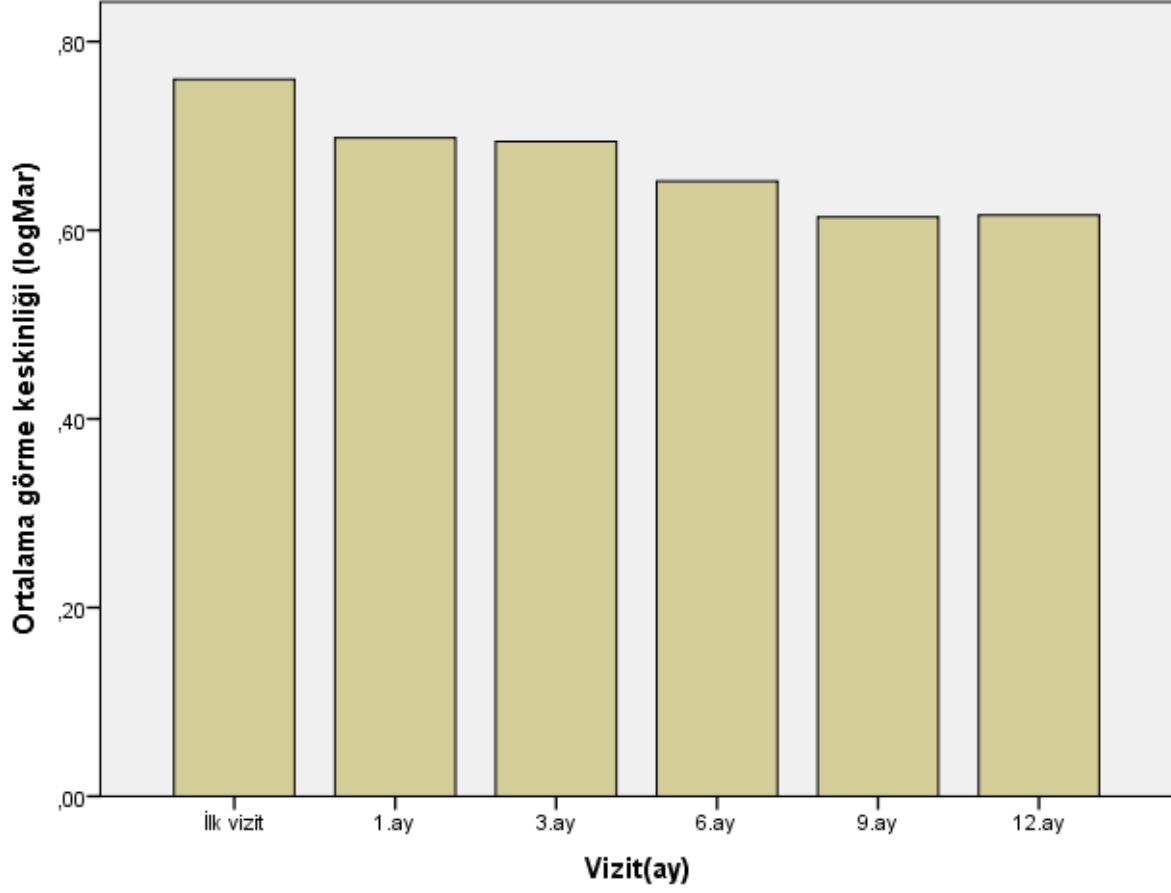
Tablo 4.8. Ranibizumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim

	Ortalama görme keskinliği±SS	Minimum	Maksimum
Tedavi öncesi görme keskinliği (N:50)	0,76 ± 0,17	0,3	1
Tedavi sonrası görme keskinliği (N:50)	0,62 ± 0,16	0,2	0,9

Tablo 4.9. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

Vizit(Ay)	Ortalama görme keskinliği±SS	Minimum	Maksimum
İlk vizit	0,76 ± 0,17	0,3	1
1	0,7 ± 0,14	0,3	1
3	0,69 ± 0,16	0,3	1
6	0,65 ± 0,15	0,2	0,9
9	0,61 ± 0,14	0,3	0,9
12	0,62 ± 0,16	0,2	0,9

Şekil 4.3. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince görme düzeyindeki değişim.

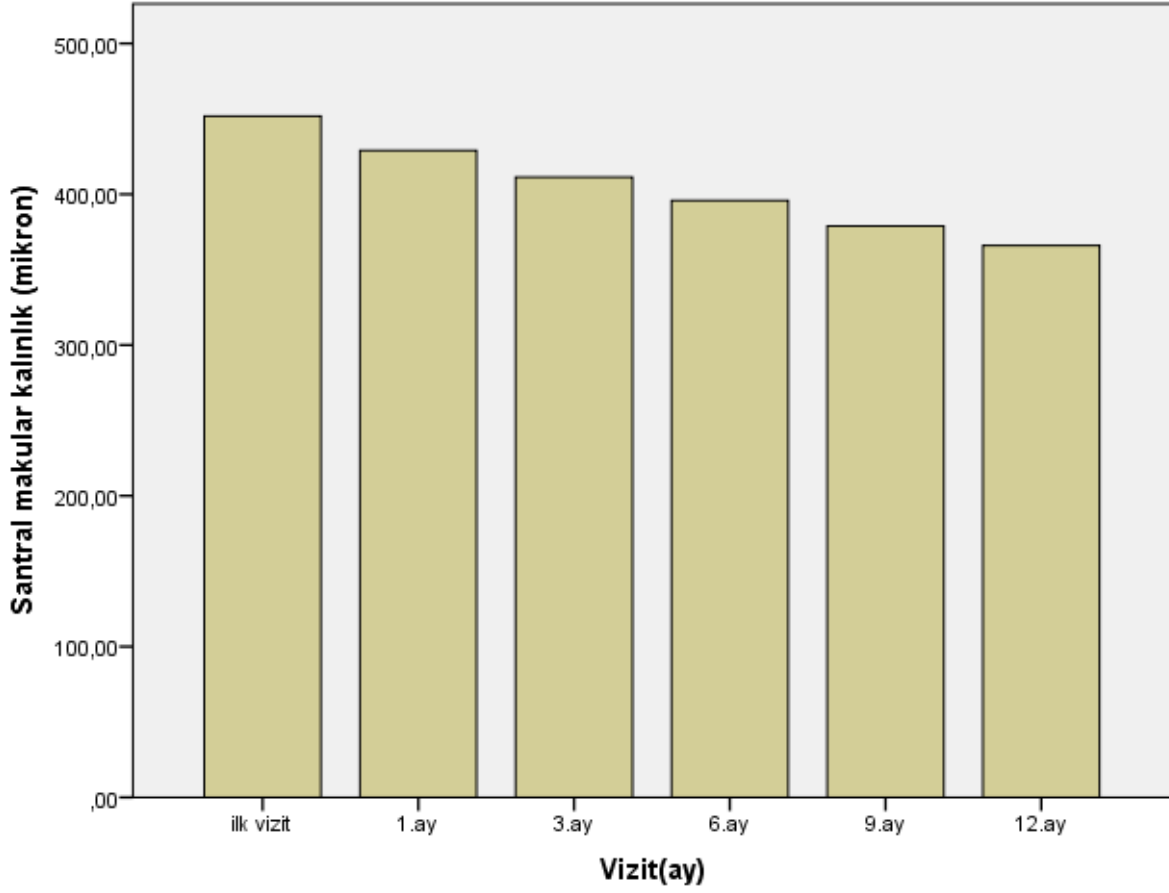


Ranibizumab uygulanan grupta santral makular kalınlık tedavi öncesi $451,84 \pm 56,58$ tedavi sonrası $365,98 \pm 53,64$ idi. Tedavi sonrası santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı bulundu $p(0,0001)$. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay- 6.ay-9.ay-12.ay arasındaki santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı bulundu. Tedavi sonrası 1.ay – 6.ay arasındaki, 1.ay- 9.ay arasındaki, 1.ay-12.ay arasındaki ve 3.ay ile 9.ay- 3.ay ile 12.ay arasındaki santral makular kalınlıktaki azalma anlamlı olarak bulundu. Ranibizumab grubunda izlem süresince santral makular kalınlıktaki değişim Tablo 4.10’da ve santral makular kalınlıktaki değişim Şekil 4.4’de gösterildi.

Tablo 4.10. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince santral makular kalınlıktaki değişim

Vizit(Ay)	Ortalama santral makular kalınlık±SS	Minimum	Maksimum
İlk vizit	451,84 ± 56,58	345	598
1	429 ± 55,1	332	575
3	411,32 ± 54,27	310	534
6	395,82 ± 54,71	298	520
9	378,86 ± 55,72	280	510
12	365,98 ± 53,64	270	495

Şekil 4.4. Ranibizumab grubunda 12 aylık izlem süresince santral makular kalınlıktaki değişim



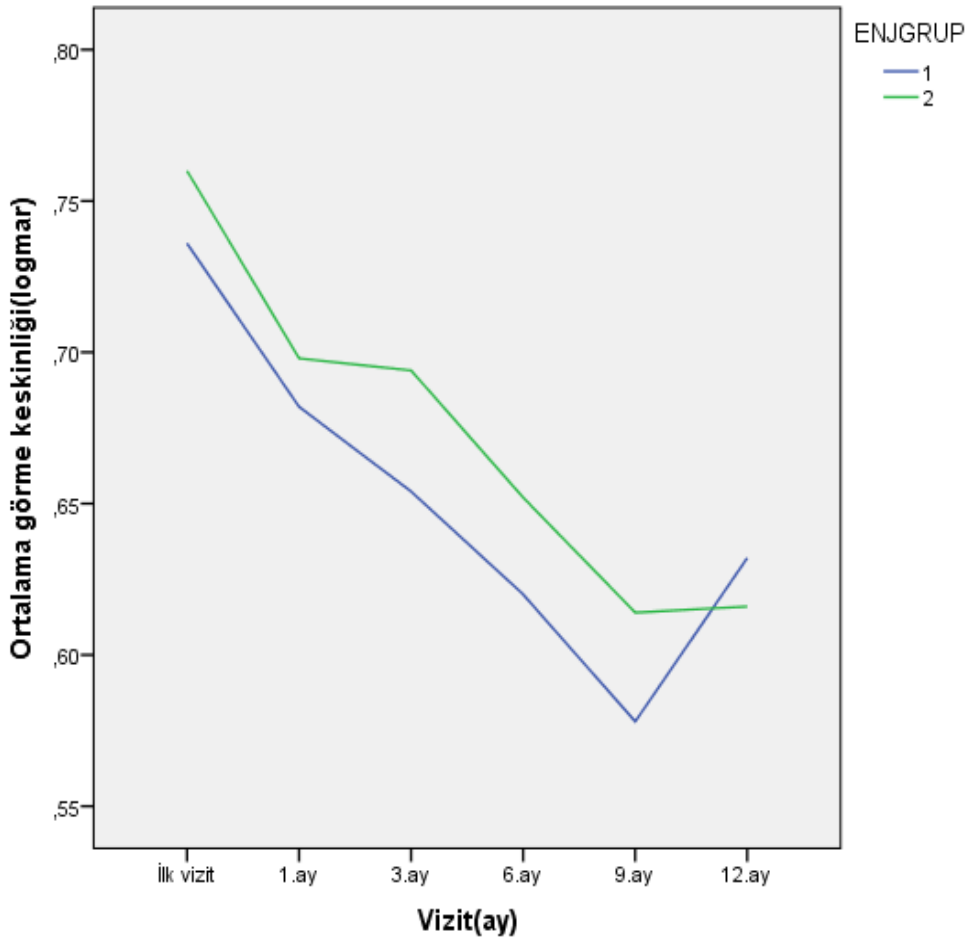
Ranibizumab uygulanan 50 gözün 2'sinde ön üveit 2 olguda serebrovasküler olay görüldü. Serebrovasküler olay görünen hastalar intravitreal enjeksiyondan iki ay sonra ve diğeri dört ay sonra görüldü.

Aflibercept uygulanan ve ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinlikleri farkı anlamlı değildi $p(0,63)$.

Tablo 4.11. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliğindeki değişim.

Tedavi grubu	Tedavi öncesi görme keskinliği± SS	Tedavi sonrası görme keskinliği± SS
1(n=50)	0,74 ± 0,21	0,63 ± 0,18
2(n=50)	0,76 ± 0,17	0,62 ± 0,16

Şekil 4.5. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliğindeki değişim.1,3,6,9,12 ay

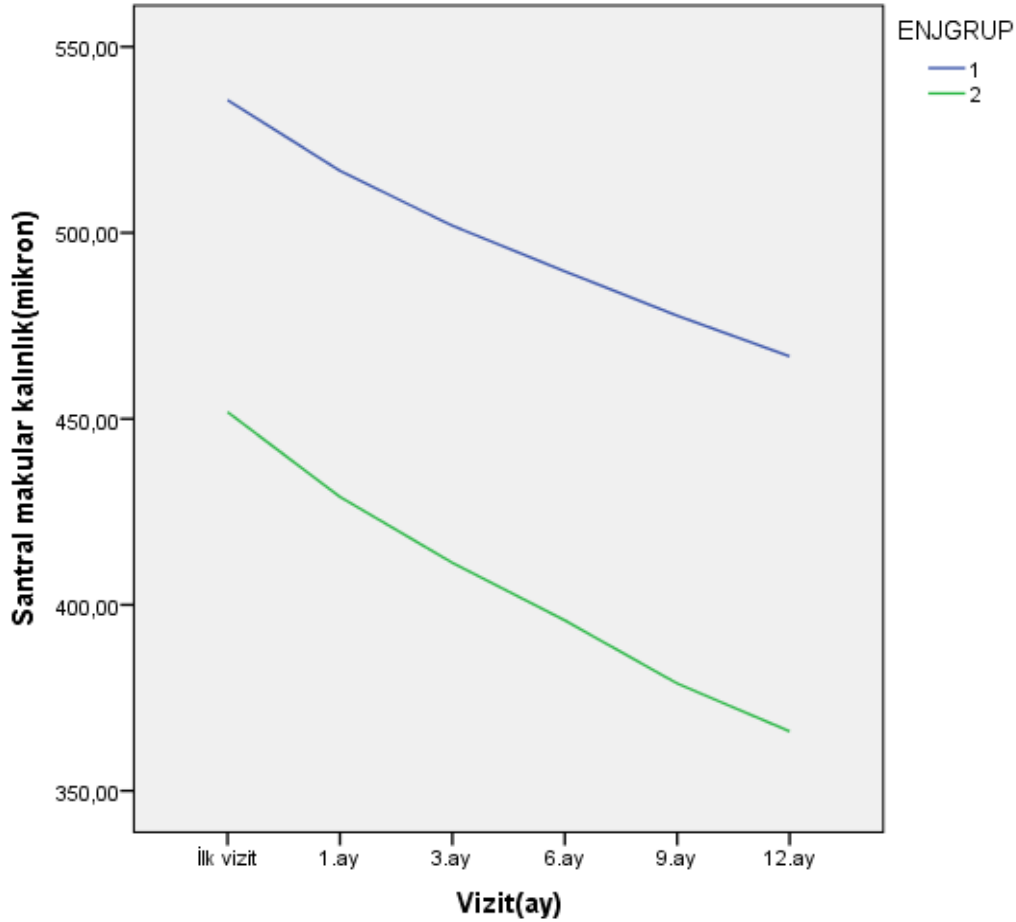


Aflibercept uygulanan ve ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki santral makular kalınlık azalışı farkı anlamlı olarak bulundu $p(0.0001)$

Tablo 4.12. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki santral makular kalınlıktaki değişimi.

Tedavi grubu	Tedavi öncesi görme keskinliği \pm SS	Tedavi sonrası görme keskinliği \pm SS
1(n=50)	535,7 \pm 92,88	466,8 \pm 86,49
2(n=50)	451,84 \pm 56,58	365,98 \pm 53,64

Şekil 4.6. Aflibercept uygulanan ve Ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki santral makular kalınlıktaki değişim 1,3,6,9,12 ay.



Okkült lezyonlarda aflibercept grubunda (1.grup) 17 kadın 15 erkek 32 hastanın 32 gözü, ranibizumab grubunda (2.grup) 15 kadın 17 erkek 32 hastanın 32 gözü olmak üzere 64 hastanın 64 gözü dahil edildi. Grupların cinsiyet dağılımı farklı değildi (p=0,186)

Okkült lezyonu olan hastaların yaşları (ortalama \pm SS) 1. Grupta 74.06 \pm 6.05, 2.grupta 74.13 \pm 6.05 idi; gruplar arası anlamlı fark yoktu(p=0.754).

Okkült lezyonu olan birinci tedavi grubundaki hastalar ortalama (minimum-maksimum) 12 ay (3 - 18) , ikinci gruptaki hastalar ortalama 14 ay (5 - 23) izlendi.Gruplar arasındaki hastaların izlem süreleri açısından anlamlı farklı olduğu görüldü(p=0,008).

Tablo 4.13. Lezyon tipi okkült olan hastaların izlem süreleri

Tedavi grubu	İzlem süreleri(Ay)		
	Ortalama SS	Minimum	Maksimum
1(n=32)	11,27 \pm 3,47	3	18
2(n=32)	13,52 \pm 4,88	5	23

Okkült lezyonu olan birinci tedavi grubundaki hastalara ortalama (minimum-maksimum) 4.86 intravitreal enjeksiyon (1-11), ikinci gruptaki hastalara ortalama 5.78 (1-16) , intravitreal enjeksiyon uygulandı. Gruplar arasında hastalara uygulanan intravitreal enjeksiyon açısından farklı idi.(p=0,011).

Tablo 4.14. Lezyon tipi okkült olan hastaların ortalama enjeksiyon sayıları

Tedavi grubu	İntravitreal enjeksiyon sayısı		
	Ortalama SS	Minimum	Maksimum
1(n=32)	4,88 ± 1,93	1	11
2(n=32)	5.86 ± 2.65	1	16

Okkült lezyonu olan hastalarda aflibercept uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesi $0,76 \pm 0,16$, tedavi sonrası $0,67 \pm 0,15$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu($p=0.0001$). Ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesinde $0,77 \pm 0,15$, tedavi sonrası $0,68 \pm 0,16$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu($p=0.0001$). Okkült lezyonlarda tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliği farkı iki grup arasında farklı değildi ($p=0,001$; $p=0,0001$). Okkült lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.15’de gösterildi.

Tablo 4.15. Okkült lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim

Tedavi grubu	Tedavi öncesi görme keskinliği± SS	Tedavi sonrası görme keskinliği± SS	P değeri
1(n32)	$0,76 \pm 0,16$	$0,67 \pm 0,15$	0.0001
2(n=32)	$0,77 \pm 0,15$	$0,68 \pm 0,16$	0.0001

Minimal klasik lezyonu olan hastalarda aflibercept uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesi $0,68 \pm 0,16$, tedavi sonrası $0,58 \pm 0,15$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu($p=0.0001$). Ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesinde $0,72 \pm 0,15$, tedavi sonrası $0,65 \pm 0,16$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu($p=0.0001$). Minimal klasik lezyonlarda tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliği

iki grup arasında anlamlı olarak fark izlenmedi.(p=0,005; p=0,0001). Minimal klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.16’da gösterildi.

Tablo 4.16. Minimal klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim

Tedavi grubu	Tedavi öncesi görme keskinliği SS	Tedavi sonrası görme keskinliği SS	P değeri
1(n=16)	0,68 ± 0,16	0,58 ± 0,15	0.0001
2(n=12)	0,72 ± 0,15	0,65 ± 0,16	0.0001

Baskın klasik lezyonu olan hastalarda aflibercept uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesi $0,71 \pm 0,16$, tedavi sonrası $0,64 \pm 0,15$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu(p=0.001). Ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme düzeyi tedavi öncesinde $0,69 \pm 0,15$, tedavi sonrası $0,64 \pm 0,16$ idi. Tedavi sonrası ortalama görme düzeyindeki artış anlamlı bulundu(p=0.0001). Minimal klasik lezyonlarda tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinliği iki grup arasında anlamlı olarak fark izlenmedi.(p=0,001; p=0,0001). Baskın klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim Tablo 4.17’de gösterildi.

Tablo 4.17. Baskın klasik lezyonlarda iki grupta izlem süresince görme düzeyindeki değişim

Tedavi grubu	Tedavi öncesi görme keskinliği SS	Tedavi sonrası görme keskinliği SS	P değeri
1(n=2)	0,71 ± 0,16	0,64 ± 0,15	0.0001
2(n=6)	0,69 ± 0,15	0,64 ± 0,16	0.0001

TARTIŞMA

Çalışmamızda intravitreal anti-VEGF uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmış , her iki gruptaki gözlerin çoğunda izlem süresince görme keskinliğinin stabil kaldığı ve santral makular kalınlıkta azalma olduğu saptanmıştır.

Eksudatif YBMD tedavisi için ranibizumab hakkında bugüne kadar yapılan en geniş ve önemli dört çalışma ANCHOR, MARINA, PIER ve PrONTO çalışmalarıdır. ANCHOR çalışmasında yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder gelişen baskın klasik subfoveal lezyonu olan hastalar seçilmiş ve FDT uygulanan 143 hasta, 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan 140 hasta ve 0.3 mg/mo uygulanan 140 hasta görme keskinliği stabilizasyon yüzdeleri açısından 1. ve 2. yıl sonunda karşılaştırılmıştır. FDT grubunda hastalara her üç ayda bir gerekli görülürse FDT ve ayda bir sham enjeksiyon uygulanmıştır. Ranibizumab grubundaki hastalara her ay intravitreal ranibizumab ve üç ayda bir sham FDT uygulanmıştır. Onikinci ayda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerin % 40'ında görme keskinliği 15 harften fazla artmış olarak bulunmuştur. Bu grupta görme keskinliğinde artışı olan ve 15 harften daha az azalma olan gözlerin oranının %96 olduğu görülmüştür. 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerde ortalama görme keskinliği 11.3 harf artmıştır (125). Aynı çalışmanın 2. yıl sonuçlarında ise, baskın klasik lezyonların %90'ında ranibizumabın görme düzeyini koruduğu bildirilmiştir (120). MARINA çalışmasında ise minimal klasik/okkült lezyonlarda ranibizumabın etkinliği araştırılmış; bu amaçla 238 hastaya 0.5 mg/mo ranibizumab, 238 hastaya 0.3 mg/mo ranibizumab ve 240

hastaya sham enjeksiyon uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlar her ay uygulanmış ve hastaların sonuçları 1. ve 2. yıl sonunda değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu ve %34'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gözlerin %62'sinde görme düzeyinin korunduğu ve %5'inde en az 15 harf artışın olduğu görülmüştür. 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme keskinliğinde 7.2 harf artış saptanırken kontrol grubunda ortalama 10.4 harf azalma saptanmıştır. Çalışmanın ikinci yılında da ranibizumabın görme keskinliğini korumadaki etkisinin devam ettiği görülmüştür. İkinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan gözlerin %90'ında görme düzeyinin korunduğu ve %33'ünde görme düzeyinde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gözlerin %53'ünde görme düzeyinin korunduğu ve %4'ünde en az 15 harf artışın olduğu görülmüştür. 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan grupta ortalama görme keskinliğinde 6.6 harf artış saptanırken kontrol grubunda ortalama 14.9 harf azalma saptanmıştır (121).

MARINA çalışmasının alt grup analizinin yapıldığı bir başka çalışmada yaş ,ilk görme keskinliği ve lezyon çapı gibi tüm alt gruplarda ranibizumabın kontrol grubuna göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. İlk görme keskinliği yüksek, lezyon çapı küçük ve yaşı küçük olan hastalarda ranibizumabın olumlu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (122). PIER çalışmasında diğer iki çalışmadan farklı olarak tüm lezyon tipleri çalışmaya dahil edilmiş ve enjeksiyon sayısının azaltıldığı bir tedavi programı yapılmıştır. Bu amaçla okkült/minimal klasik/baskın klasik lezyonu olan 184 gözün 60'ına 0.3 mg/mo ranibizumab, 61'ine 0.5 mg/mo ranibizumab ve

63'üne ilk üç ay ayda bir daha sonra her 3 ayda bir sham enjeksiyon uygulanmıştır. Birinci yıl sonunda 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanan hastaların %13'ünde 15 harften fazla artışın olduğu ve %90'ında görme düzeyinin korunduğu görülürken kontrol grubunda görme düzeyi korunana hastaların oranı %49 olarak bulunmuştur. Ranibizumab grubunda ortalama görme keskinliği 0.2 harf azalırken sham grubunda 16.3 harfayda bir azalma saptanmıştır (123).

PrONTO çalışmasında enjeksiyon sayısının azaltılmasının ilaç etkinliğine etkisi araştırılmıştır. Bu nedenle okkült/minimal klasik/baskın klasik lezyonu olan 40 göze ilk üç ay ayda bir 0.5 mg/mo ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. Birinci yıl sonunda gözlerin %95'inde görme düzeyinin korunduğu, %35'inde en az 15 harf artış olduğu saptanmıştır. İkinci yıl sonunda gözlerin %97'sinde görme düzeyinin korunduğu, %43'ünde en az 15 artış olduğu görülmüştür. İkinci yıl sonunda ortalama 9.9 enjeksiyon yapılmış ve görme keskinliğinde ortalama 11.1 harf artış saptanmıştır (124).

ANCHOR, MARINA, PIER ve PrONTO çalışmalarının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı sırasıyla 13, 13, 6 ve 5.5 olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda okkült/minimal klasik/baskın klasik lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde ranibizumab grubunda ortalama 13,62 ±4,89 aylık takibi sonunda 50 gözün %86.5'inde görme düzeyi korunurken %29.6'sında en az 15 harf artış saptanmıştır. Çalışma sonunda ortalama görme keskinliğinde (0,76 ±0,17'den 0,62 ±0,16'ya logmar'a göre) ortalama 8 harf artış bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlara yakındır. Şunu belirtmek gerekir ki bu çalışmadaki hasta grubu yukarıda belirtilen çalışmalardaki hasta grupları ile bire bir aynı değildir. Çalışmamıza hem subfoveal hem jukstafoveal olgular dahil edilmiş, başlangıç görme keskinliği sınırlaması yapılmamıştır. Çalışmamızdaki görme

keskinliği artışıının ve görme düzeyinin korunma yüzdesinin literatüre göre biraz daha düşük olmasının sebebi ortalama enjeksiyon sayısının çok daha az olmasına, hastalarda neovasküler YBMD başlangıcı ile hastaneye başvuru sürelerine ve ilk başvuru görme keskinliklerinin düşük olmasına bağlı olabilir.

Yan etki profiline bakıldığında, ranibizumab güvenilir bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Ranibizumab ile ilgili bildirilen yan etkiler arasında vitreus içine kanama, RPE yırtıkları, üveit, endoftalmi, retina yırtıkları ve retina dekolmanı sayılabilir (120,121,123,124). Çalışmamızda ranibizumab grubunda iki hastada ön üveit dışında herhangi bir ilaç yan etkisi ile karşılaşmadık.

Eksudatif YBMD tedavisi için aflibercept için yapılan The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1, VIEW 2) çalışmaları, 2011 yılında Amerika'da FDA (food drug administration) tarafından afliberceptin (Eylea; VEGF Trap-Eye; Regeneron, Tarrytown, NY and Bayer HealthCare, Berlin, Germany) onaylamasını sağlamıştır. Bu randomize çok merkezli çift kör kontrollü çalışmalarda; her 4 haftada bir 0.5 mg (0.5q4) veya 2 mg (2q4) veya 3 aylık yükleme dozunun ardından her 8 haftada bir 2 mg (2q8) intravitreal aflibercept uygulamasının düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve anatomik başarıda 1. ve 2. yılların sonunda aylık ranibizumab enjeksiyonlarıyla(Rq4) karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiştir. Elli ikinci haftanın sonunda, >15 harflik kazanç açısından her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. VIEW 2 çalışmasında 2q4 ve 2q8 gruplarında sayısal olarak kuru retina oranı daha fazla olmakla birlikte makuler OCT kalınlığındaki değişim açısından tüm aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki çalışmada da görme keskinliğini korumada aflibercept gruplarıyla ranibizumab grubunun benzer olduğu bulunmuştur; yalnızca VIEW 1 çalışmasında vizyonu korumada 52. haftada ranibizumaba göre 2q4 grubunun görme keskinliğini arttırmada istatistiksel anlamlı üstünlüğu olduğu görülmüştür (10.9 vs 8.1 harf).

(126, 127) VIEW çalışmalarında hastaların ortalama görme keskinliklerinde yaklaşık 8-10 harflik artış olduğu düşünüldüğünde bizim çalışmamızda da benzer şekilde aflibercept grubunda ortalama görme keskinliğinde başlangıca göre 5. enjeksiyon sonrasında(12. ay) anlamlı artış izledik (başlangıçta 0.74 ± 0.21 logMAR'dan çalışma sonucunda 0.63 ± 0.18 logMAR'a çıktı, $p=0.0001$). Aynı şekilde ranibizumab grubunda ortalama görme keskinliğinde başlangıca göre 7.enjeksiyon sonrasında(12.ay) anlamlı artış izledik (başlangıçta $0,76 \pm 0,17$ logMAR'dan çalışma sonucunda $0,62 \pm 0,16$ logMAR'a çıktı $p=0.0001$). Aflibercept uygulanan ve ranibizumab uygulanan hastaların tedavi öncesi ve izlem sonundaki görme keskinlikleri farkı anlamlı değildi ($p=0,63$). VIEW çalışmalarında aflibercept ve ranibizumab enjeksiyon sonrası hastaların ortalama santral makular kalınlığındaki azalma ile bizim çalışmamızdaki santral makular kalınlık azalışı korele idi.

Rasmussen A ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı konulmuş ve daha önce tedavi almamış 1027 hastalık çalışmada, 559 u ranibizumab tedavisi 468 i aflibercept tedavisi almış ve 2 sene boyunca takip edilmiş hastalara başlangıçta 3 doz yükleme tedavisi uygulanmış ve bu zaman dilimi içinde tedavi gerekirse tekrar uygulanmıştır. Başlangıçta ranibizumab grubu için en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (snellen) 0.23 ve bir sene sonunda 0.31 ile anlamlı fark elde edilmiş($p<0.0001$).

Aynı şekilde aflibercept grubu için başlangıçta 0.25 ve bir sene sonunda 0.33 ile anlamlı fark elde edilmiştir($p<0.0001$). Birinci senenin sonunda ranibizumab enjeksiyonu ihtiyacı olan hastaların oranı %73 idi ve görme keskinliği 0.26'dan ikinci sene sonunda 0.40'a çıkarak anlamlı olarak bulunmuştur($p<0.0001$) Aynı şekilde aflibercept grubu içinde birinci senenin sonunda aflibercept enjeksiyonu ihtiyacı olan hastaların oranı %75 idi ve görme keskinliği 0.28'den ikinci sene sonunda 0.42'ye çıkarak anlamlı olarak bulunmuştur($p<0.0001$) .Bir yıl boyunca yapılan enjeksiyon sayılarında ranibizumab grubu için ortalama 6.9 aflibercept grubu için 5.9 olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0.0001$). Birinci yıl ile ikinci yıl arasında enjeksiyon tedavisine devam edilen

hastalar içinde ranibizumab grubu için ortalama 8 aflibercept grubu için 6.6 olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0.0001$).

Kim JH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı konulmuş ve daha önce tedavi almamış 51 hastalık çalışmada, 30'u ranibizumab tedavisi 21'i aflibercept tedavisi almış ve 1 sene boyunca takip edilmiş hastalara başlangıçta 3 doz yükleme tedavisi uygulanmış ve bu zaman diliminde tedavi gerekirse tekrar uygulanmıştır. Başlangıçta ranibizumab grubu için logMar'a göre 0.86 ± 0.45 ve bir sene sonunda 0.72 ± 0.56 olarak bulunmuş. Aflibercept grubu için ise başlangıçta 0.73 ± 0.37 ve bir sene sonunda 0.58 ± 0.41 olarak bulunmuş. Ortalama enjeksiyon sayıları ranibizumab grubu için 4.5 ± 1.3 aflibercept grubu için 4.3 ± 0.9 olarak bulundu. İki grup arasında hem başlangıç hemde 12.ay görme (logMar) olarak hem de enjeksiyon sayıları açısından fark bulunamamış. ($p=0.560, p=0.702, p=0.847$).

Litaratürdeki bu çalışmalarla benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da aflibercept ve ranibizumab gruplarında 12.ay sonunda ortalama vizyon değişimleri (logMar) arasında anlamlı fark olmadığı, aflibercept grubunda ranibizumab grubuna göre ortalama enjeksiyon sayıları açısından fark olduğu gözlemlendi.

Bu çalışmadaki iki tedavi grubunun sonuçlarını karşılaştırırken, ortalama takip sürelerinin eşit olmadığını, ortalama enjeksiyon sayılarının farklı olduğunu ve ortalama santral makuler kalınlıklarının farklı olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Çalışmamızda her iki grubun kendi içinde ortalama görme düzeyi ve santral makular kalınlık başlangıca göre anlamlı olarak farklı idi. İzlem süresince görme düzeyindeki ortalama değişim iki grup arasında anlamlı değildi. İzlem süresince santral makular kalınlıktaki ortalama değişim iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Bu farklılık başlangıçtaki santral makular kalınlığının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, izlem sürelerinin ranibizumab grubunda fazla olması, ortalama başlangıç santral makular kalınlığının aflibercept grubunda daha fazla olmasıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bakıldığında lezyon tiplerinden bağımsız olarak ranibizumab ve afliberceptin görme keskinliği açısından birbirlerine üstünlüğü olmadığı, intravitreal enjeksiyon sayısı açısından aynı zaman dilimi içinde aflibercept'in ranibizumaba göre daha az yapıldığı, santral makular kalınlık azalmasındaki anlamlı farklılığın mevcut olduğu, bununda ilk visitteki santral makular kalınlıktaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, her iki tedavinin de yaş tip YBMD ye bağlı olarak gelişen KNV'de görme keskinliğini korumada karşılaştırılabilir, etkili ve emin yöntemler olduğu görülmüştür.

SONUÇLAR:

1. Aflibercept grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,74 \pm 0,21$ logMAR , 12 aylık takip sonucunda ise $0,63 \pm 0,18$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
2. Aflibercept grubunda tedavi öncesi santral makular kalınlıklarının ortalaması $535,7 \pm 92,88$ mikron, 12 aylık takip sonucunda $466,8 \pm 86,49$ mikron olarak izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
3. Ranibizumab grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,76 \pm 0,17$ logMAR , 12 aylık takip sonucunda ise $0,62 \pm 0,16$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
4. Ranibizumab grubunda tedavi öncesi santral makular kalınlıklarının ortalaması $451,84 \pm 56,58$ mikron, 12 aylık takip sonucunda $365,98 \pm 53,64$ mikron olarak izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
5. İki grup arasında tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama görme keskinliği farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi $p(0,876)$.
6. İki grup arasında tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama santral makular kalınlık farkı anlamlı olarak bulundu $p(0,0001)$.
7. Okkült lezyonu olan aflibercept grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,76 \pm 0,16$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,67 \pm 0,15$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,005)$.
8. Okkült lezyonu olan ranibizumab grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,77 \pm 0,15$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,68 \pm 0,16$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
9. Okkült lezyonlarda İki grup arasında tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama görme keskinliği farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,005$; $p=0,0001$).
10. Minimal klasik lezyonu olan aflibercept grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,68 \pm 0,16$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,58 \pm 0,15$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.

11. Minimal klasik lezyonu olan ranibizumab grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,72 \pm 0,15$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,65 \pm 0,16$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
12. Minimal klasik lezyonlarda İki grup arasında tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama görme keskinliği farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi $p(0,0001)$.
13. Baskın klasik lezyonu olan aflibercept grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,71 \pm 0,16$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,64 \pm 0,15$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
14. Baskın klasik lezyonu olan ranibizumab grubunda tedavi öncesi görme keskinliklerinin ortalaması $0,69 \pm 0,15$ logMAR, 12 aylık takip sonucunda ise $0,64 \pm 0,16$ logMAR izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p(0,0001)$.
15. Baskın klasik lezyonlarda İki grup arasında tedavi öncesi ve izlem sonundaki ortalama görme keskinliği farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi $p(0,0001)$

KAYNAKLAR

1. Eye Diseases Prevalance Research Group: Prevalance of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122: 564-572
2. Klein R, Klein BEK, Jensen C, et al: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. Ophthalmology 1997; 104: 7-21
3. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of agerelated macular degeneration: a meta-analysis. Ann Epidemiol. 2008 Aug;18(8):647-56
4. Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, Ferris FL 3rd, Chew EY. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Sep;49(9):3864-9.
5. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. Ophthalmology. 2003 Oct; 110(10): 1960-7
6. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2004; 122:598-614
7. Das A, McGuire PG. Retinal and Choroidal Angiogenesis: Pathophysiology and Strategies for Inhibition. Progress in Retinal and Eye Research. 2003; 22:721-48
8. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA; Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes Submacular surgery trials pilot study report number 1. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):387-407
9. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for

subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Aug; 128(2): 135-46

55

10. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep; 109(9): 1220-31

11. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Aug;109(8):1 109-14

12. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993 Sep; 111(9): 1200-9

13. Tatar O, Adam A, Shinoda K, Yoeruek E, Szurman P, Bopp S, Eckardt C, Bartz- Schmidt KU, Grisanti S. Influence of verteporfin photodynamic therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes secondary to age- related macular degeneration. *Retina.* 2007 Jul-Aug;27(6):713-23

14. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, Lukas J, Olsen K, Potter M, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Strong HA, Wenkster A; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment~TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sep; 121 (9): 1253- 68

15. Ferrara N, Mass RD ve ark. Targeting VEGF A to Treat Cancer and Age Related Macular Degeneration. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58:491-504

16. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews.* 2004; 25 (4): 581-611

17. Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to Choroidal Angiogenesis: A Need for Balanced Expressions. *Clinical Biochemistry.* 2006; 39 267-76

18. Bhutto I, McLeod S ve ark. PEDF and VEGF in Aged Human Choroid and Eyes with Age Related Macular Degeneration. *Experimental Eye Research.*

2006: 82, 99-110

19. Ryan, Stephen. Retina 5. baskı. Elsevier Inc. Yayınları, 2013. p. 82-110, 562-578, 618-625, 1134-1212.

20) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al: Marina Study Group. Ranibizumab for neovasküler age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1419-1531

21. Leibowitz HM, Krueger DE ve ark. The Framingham Eye Study Monograph: An Ophthalmological and Epidemiological Study of Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration and Visual Acuity in a General Population of 2631 Adults, 1973-75. Surv Ophthalmol. 1980; 24: 335-610

22. 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 Jan; 104(1): 7-21

23. Bressler SB, Munoz B, Solomon SD, West SK; Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. Arch Ophthalmol. 2008 Feb; 126 (2): 241-5

24. Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000; 98: 109-15

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

26. Hyman LG, Lilienfeld AM, Penis FL., ve ark. Senile macular degeneration:

a case- control study. Am J Epidemiol.1983; 118: 213-227.57

27. Bockelbrink A, Roll S, Ruether K, Rasch A, Greiner W, Willich SN. Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review. Surv Ophthalmol. 2008 Jul-Aug;53 (4): 359-67

28. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette Smoking ,Fish Consumption, Omega 3 Fatty Acid Intake and Associations with Age Related Macular Degeneration: The US Twin Study of Age Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2006 Jul, 124(7): 995-1001

29. Age Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial of High- Döşe Supplementation with Vitamins C and E and Beta Carotene and Zinc for Age Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No 8. Arch Ophthalmol. 2001; 19:1417-1436

30. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007 Sep; 125(9): 1225-32.

31. Tan JS Wang JJ ve ark. Dietary Antioxidants and The Long Term Incidence of Age Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2008 Feb; 115(2):334-41

32. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY,

- Clemons TE ve ark. The Relationship of Dietary Lipid intake and Age Related Macular Degeneration in a Case Control Study: AREDS Report No 20. Arch Ophthalmol. 2007 May; 125(5) 671-9
33. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML., ve ark. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. Am J Epidemiol. 1995; 142: 404-409.
34. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? Ophthalmol Epidemiol. 1999; 6: 125-143.
35. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and agerelated maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;58 99: 1527-1534.
36. Snow KK, Cote J, Yang W., ve ark. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. Am J Ophthalmol. 2002; 134: 842-848.
37. Harman D. Ageing: A theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956; 11:298-300
38. Verzar F. Ageing of connective tissue. Gerontologia. 1957;1; 363-78
39. Robert L. Mechanisms of aging of the extracellular matrix: Role of the elastinlaminin receptor. Gerontology. 1998;44:307-17
40. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:195-200
41. Sundelin SP, Wihlmark U ve ark. Lipofuscin accumulation in cultured retinal

pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res.*

1998;17:851-57

42. Kennedy C J, Rakoczy PE, Constable LJ. Lipofuscin of the retina

pigment epithelium: A review. *Eye.* 1995;9(pt 6):763-771

43. Ramrattan RS, van der Schaft TL ve ark. Morphometric analysis of the Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:2857-64

1994;35:2857-64

44. Ruiz A, Brett P ve ark. TEVIP 3 is expressed in retina pigment epithelium.

Biochem Biophys Res Commun. 1996;226:467-74

45. Leu ST, Batni S ve ark. Drusen are cold stops for proteolysis: Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2002;74: 141-154

2002;74: 141-154

46. Sarks SH. Aging and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:324-41

47. Bailey TA, Alexander RA ve ark. Measurement of TIMP expression

Bruch's membrane thickness in human macula. *Exp Eye Res.* 2001;73:851-58

48. Starita C, Hussain AA ve ark. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:762-67

49. Starita C, Hussain AA ve ark. Hydrodynamics of ageing Bruch's

membrane: Implications of macular disease. *Exp Eye Res.* 1996; 62: 565-72

50. Moore DJ, Hussain AA ve ark. Age related variation in the hydraulic

conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 1290-

97

51. Luty G, Grunwald J ve ark. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999; 5: 35-38
52. Liles MR, Neuvsome DA ve ark. Antioxidant enzymes in the human RPE. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109:1285-88
53. Friedrichson T, Kalbach H ve ark. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res.* 1995; 14: 693-701
54. Beatty S, Koh H- H ve ark. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration *Surv Ophthalmol.* 2000; 45: 115-34
55. De La Paz M, Anderson RE. Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33: 3497-99
56. Davies S, Mulroy L ve ark. The phototoxicity of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:s129
57. Green WR, Enger C. Age related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E Zimmermann Lecture. *Ophthalmology.*1993;100:1519-35
58. Bressler NM, Silva JC ve ark. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age related macular degeneration. *Retina.* 1994; 14:130-142
59. Green WR, Key S. Senile macular degeneration: A histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977;75:180-254
60. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of Geographic Atrophy of Retinal Pigment Epithelium. *Eye.* 1988;2:552-77
61. Patel M, Chan C. Immunopathological aspects of age related macular

- degeneration. *Semin Immunopathol.* 2008 April; 30(2):97-110
62. Nussenblatt RB, Fems III F. Age related macular degeneration and the immune response: Implications for therapy. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144:618-26
63. Patel N Adewoyin T, Chong NV. Age related macular degeneration: A perspective on genetic studies. *Eye.* 2008;22;768-776 60
64. Nozaki M Raisler BJ ve ark. Drusen complement components C3a and 5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 2328- 33
65. Bora PS, Sohn JH ve ark. Roleof complement and complement membrane attack complex in laser induced choroidal neovascularization. *J Immunol.* 2005; 174: 491-97
66. Ferrara N, Carver Moore K ve ark. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 380:349-42
67. Leung DW, Cachianes G ve Ark. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989;246:1309-12
68. Alon T, Hemo I ve ark. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1995; 1: 1024-8
69. Senger DR, Galli SJ ve ark. Tümör cells secrete a vascular permeability factor that promotes ascites fluid. *Science.* 1983;219:983-5
70. Asahara T, Takahashi T ve ark. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bonemarrow derived endothelial progenitor cells. *EMBO J.* 1999; 19: 3064-72

71. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME ve ark. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res.* 1998;55:39-42
72. Hiratsuka S, Nakamura K ve ark. MMP9 induction of vascular endothelial growth factor receptor 1 is involved in lung specific metastasis. *Cancer Cell.* 2002;2:289-300
73. Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-68
74. Tolentino MJ, Miller JW ve ark. VEGF is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in nonhuman primate. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:964-70
75. Tolentino MJ, McLeod DS ve ark. Pathologic features of the VEGF-induced retinopathy in a nonhuman primate. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133:373-85
76. Kliffen M, Sharma HS ve ark. Increased expression of angiogenic growth factors in age related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81:154-62
77. Aiello LP, Northrup JM ve ark. Hypoxic regulation of VEGF in retinal cells. *Arch Ophthalmol.*1995;113:1538-44
78. Park JE, Keller GA ve ark. The VEGF isoforms: Differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Celi.* 1993;4:1317-26
79. Lopez Pf, Sippy BD ve ark. Transdifferentiated RPE cells are immunoreactive

for VEGF in surgically excised AMD-related choroidal neovascular membranes.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:855-68

80. Grossnikolaus HE, Ling JX ve ark. Macrophage and RPE expression

of angiogenic cytokines in choroid neovascularization. Mol Vis. 2002;8:119-26

81. Ruckman L, Green JS ve ark. 2fluoropyrimidine-RNA based aptemers to the 165

amino acid form of VEGF. Inhibition of receptor binding and VEGF induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7 encoded domain.

J Biol Chem. 1998;273:20556-67

82. Sivalingam A, Kenney J ve ark. Basic FGF levels in the vitreus of patients

with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1990; 108:869-72

83. Hellstrom A, Perruzzi C ve ark. Low IGF I suppresses VEGF survival

signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical

retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:5804-08

84. Tombran-Tink J, Shivaram SM ve ark. Expression, secretion and the age

related downregulation of PEDF, a serpin with neurotropic activity. J

Neurosci. 1995; 15: 4992-5003

85. Dawson DW, Volpert OW ve ark. PEDF: a potent inhibitor of angiogenesis.

Science. 1999;285:245-8

86. Stellmach V, Crawford SE ve ark. Prevention of ischemia induced

retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent PEDF. Proc Natl

Acad Sci USA.2001;98:2593-7

87. Mori K, Ando A ve ark. Inhibition of choroidal neovascularization by

intravenous injection of adenoviral vectors expressing secretable endostatin. Am

J Pathol. 2001; 159: 313-320

88. Mori K, Gelbach P ve ark. AAV- mediated gene transfer of PEDF inhibits choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002b; 43: 1994-2000

89. Antonelli-Orlidge A, Saunders K ve ark. An activated form of TGF β is produced by co-cultures of endothelial cells and pericytes. Proc Natl Acad Sci.

USA 1989;86:4544-48

90. Hirschi KK, Rohovsky SA ve ark. PDGF, TGF β and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of I OT 1/2 cells

and their differentiation to smooth muscle fate. J Cell Biol. 1998; 141:805-814

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

92. Fine A.M., et al, Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula .Arch. Ophthalmol. 1986 Apr. 104: p 513-4 104

93. Klein R, Davis MD, Magli YL., ve ark. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology. 1991; 98: 1128-1134.

94. Bressler SB, Maguire MG ve ark . Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular

degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol.

1990 Oct; 108(10): 1442-7

95. Sunness JS, Applegate CA., Haselwood D., ve ark. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular

- degeneration and Stargardt's disease. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1458-1466.
96. Sunness JS, Rubin GS., Applegate CA., ve ark. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1677-1691.
97. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evolution of geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Eye*. 1988; 2: 552-577.
98. Maguire P. Geographic atrophy of the retina pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1986; 621-625.
99. 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 Sep; 109(9): 1242-57
100. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Çöker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996 Aug; 103(8): 1260-70
101. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1998 Jan;105(1):11-23.
102. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina*. 1997;17(5):378-84
103. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Fiveyear results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study

- Group. Arch Ophthalmol. 1994 Apr;112(4):500-9.
104. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1994 Apr; 112(4): 489-99
105. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in Age-related Macular Degeneration with verteporfin. TAP report L Arch Ophthalmol. 1999; 117: 1329-1345.
106. Kvant A., et al. Sub-foveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. 37: p. 1929–1934
107. Jonas J.B., et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration .Br. J. Ophthalmol., 2003. 87: p. 24–27
108. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2008 Jul. 27: p. 372-90.
109. Moshfeghi AA, Puliafito CA. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Investig Drugs. 2005 May. 14: p. 671-82.
110. Chen Y, et al, Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. J Mol Biol. 1999 Nov. 293: p. 865-81

111. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003 Jun. 9: p. 669-76.
112. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs R D.* 2008. 9: p. 261-9.
113. Economides AN, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med.* 2003 Jan. 9: p. 47-52.
114. Papadopoulos N, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun. 15: p. 171-85.
115. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep.* 2011. 1: p. e5.
116. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012.119: p. 2537–2548.
117. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014. 121: p. 193–201
118. Yonekawa Y, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013. 156: p. 29–35.e22.
119. Grewal DS, et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond).* 2014. 28: p. 895–899.
120. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009 Jan;116(1):57-65.
121. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Marina Study Group.

Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 355:1419-1431

122. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group; Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.

Ophthalmology. 2007 Feb;114(2):246-52.

123. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248.

124. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration:

year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):43-58

125. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro

H, Schneider S, Acharya NR. Ranibizumab for predominantly classic

neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year

ANCHOR results. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec;144(6):850-857

126. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012.119: p. 2537–2548.

127. Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014. 121: p. 193–201