

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

TEZİN ADI
İZOLE SMD TANILI HASTALARDA ANTI-VEGF TEDAVİSİNİN
VASKÜLER YAPILARA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÇİĞDEM MARTİN ŞEKER

DANIŞMAN
PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ – 2020

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

TEZİN ADI
İZOLE SMD TANILI HASTALARDA ANTI-VEGF TEDAVİSİNİN
VASKÜLER YAPILARA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ÇİĞDEM MARTİN ŞEKER

DANIŞMAN
PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ – 2020

ONAY SAYFASI

Dr. danışmanlığında Dr. tarafından yapılan “.....
” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası
yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından
.....Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK
TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.
.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, aynı zamanda tez çalışmam boyunca gerekli desteği sağlayan hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Avni Murat Avunduk,

İyi bir insan, iyi bir doktor, iyi bir cerrah olmam için; hem teorik hem cerrahi hem de etik değerleri bize öğreten değerli hocalarım başta Prof. Dr. Ebru Nevin Çetin olmak üzere, Doç. Dr. Gökhan Pekel, Doç. Dr. İbrahim Toprak, Doç. Dr. Uğur Yılmaz, Dr. Öğ. Üyesi Hüseyin Kaya 'ya ve kliniğimizde her türlü desteğini benden esirgemeyen, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Öğ. Üyesi Dr. Emine Şeker Ün'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve ekip ruhunu bana hissettiren kliniğimizin tüm personel ve hemşirelerine;

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan değerli ailem ve eşim Birtan Şeker'e teşekkür ederim.

Simgeler ve Kısaltmalar

μm : Mikron

mm: Milimetre

YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

SMD: Senil Makula Dejenerasyonu

GİB: Göz İçi Basıncı

OCT: Optik Kohorens Tomografi

SFKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

VEGFR: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü

KNV: Koroidal Neovaskülerizasyon

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

SMK: Santral Makula Kalınlığı

RPE: Retina Pigment Epiteli

KNVM: Koroidal Neovasküler Membran

PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati

PGF: Plasental Growth Faktör

IL: İnterlökin

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz

TNF: Tümör Nekroz Faktör

HIF: Hipoksi İndüklenebilir Faktör

FA: Florosein Anjiografi

ISYA: İndosiyanin Yeşili Anjiografi

Şekiller Dizini

Şekil 1: Göz Anatomisi ve retina katmanları.....	5
Şekil 2: Sağlıklı ve YBMD gözün karşılaştırılması.....	8
Şekil 3: Tedavi protokollerinin türleri	19
Şekil 4: Örnek retina damar çapı ölçümleri.....	22
Şekil 5: EDİ-OCT Subfoveal koroid kalınlığı ölçümü.....	23
Şekil 6: Ranibizumab , aflibersept ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değişimleri.....	33
Şekil 7: Ranibizumab , aflibersept ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında görme keskinliği logMAR değişimleri	34
Şekil 8: Ranibizumab , aflibersept ve bevacizumab) tedavileri öncesi ve sonrasında makula kalınlığı değişimleri.....	34
Şekil 9: Ranibizumab , afliberseptve ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında görme sınırından 1500 mikron uzaklıktaki superior ve inferior arter çap değişimi.....	43
Şekil 10: Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında görme sınırından 3000 mikron uzaklıktaki superior ve inferior arter çap değişimleri.....	44
Şekil 11: Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında görme sınırından 1500 mikron uzaklıktaki superior ve inferior ven çap değişimleri.....	44
Şekil 12: Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab tedavileri öncesi ve sonrasında görme sınırından 3000 mikron uzaklıktaki superior ve inferior ven çap değişimleri.....	45

Tablolar Dizini

İçindekiler

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini.....	vi
Özet.....	viii
Summary.....	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Retina Anatomisi	3
1.1. Retina yapısı ve katmanları.....	3
1.2. Retinanın damar yapısı.....	5
1.3. Koroidin Anatomisi.....	6
1.4. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu.....	6
1.4.1. Görülme sıklığı:	6
1.4.2. Risk Faktörleri	6
2. Patogenez.....	8
2.1. Neovaskülarizasyon	8
2.2. Oksidatif Stres.....	9
2.3. Otofaji	10
2.4. İnflamasyon.....	10
3. SMD Bulgular	11
3.1. Kuru Tip SMD	11
3.1.1. Druzen.....	11
3.2. Yaş tip SMD	12
3.2.1. Retina pigment epitel dekolmanı (PED)	13
3.2.2. Pigment epitel yırtığı.....	13
3.3. Tanı Yöntemleri	15
3.3.1. Floresein angiografi.....	15
3.3.2. Optik kohrens tomografi ve optik kohrens tomografi angio	15

3.3.3. İndosiyanin yeşili anjiografi.....	15
3.4. Yaş Tip SMD Tedavi	16
3.4.1. Argon lazer fotokoagülasyon.....	16
3.4.2. Fotodinamik	16
3.4.3. Transpupiller termoterapi.....	17
3.4.4. Cerrahi.....	17
3.4.5 Anti-VEGF Tedaviler	17
Tedavi Protokolleri	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
İstatiksel Analizler	23
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	45
SONUÇ.....	51
Kaynaklar.....	53

Özet

Senil Makula Dejenerasyonu (SMD) ileri yaş hastalarda fotoreseptör tabakası, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillarisin dejenerasyonu sebebiyle kazanılmış nörodejeneratif bir hastalıktır. Görme kaybı ile sonuçlanan SMD'nin tedavisinde vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) kullanılmaktadır. Bu çalışmada farklı etki mekanizmasına sahip üç anti-VEGF'ten ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab kullanılarak SMD'li hastaların gözlerinde 3 aylık intravitreal enjeksiyonların sonucunda tedavi öncesine göre retinal ve anatomik değişiklikler analiz edilmiştir. Bu amaçla, toplamda 198 hastanın 234 gözü, kullanılarak, ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab gruplarındaki hastalarda göz içi basıncı, görme keskinliği, makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal koroidal kalınlık ve optik disk altı koroid kalınlığı parametreleri ile başlangıç görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki superior ve inferior arter ve ven çaplarındaki değişimler OKT kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, (1) Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab gruplarında intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göre retinal makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal kalınlık anlamlı ölçüde azalmıştır. Ancak optik disk altı koroid kalınlığı, sadece bevacizumab grubunda tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı ölçüde azalmıştır, (2) Aflibersept grubunda, anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre başlangıç görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki superior arter çapı ve başlangıç görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki superior arter ve inferior arter çapları anlamlı ölçüde artmıştır. Ancak bu değişimler ranibizumab ve bevacizumab grubu için anlamlılık düzeyinde değildir, (3) Ven çaplarında toplam örnekleme ve her bir ilaç grubu ayrı ayrı analiz edildiğinde, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ve (4) Ranibizumab grubunda intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göz içi basıncı ve görme keskinliği anlamlı ölçüde artmıştır. Ancak aflibersept grubunda, intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göz içi basıncı ve görme keskinliğindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildir. Bevacizumab grubunda ise intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre, göz içi basıncı anlamlı ölçüde artmasına rağmen, görme keskinliğindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildir.

Anahtar Kelimeler: SMD, anti-VEGF, optik koherans tomografi, retina vasküler çapları

Summary

Senile Macular Degeneration (SMD) is an acquired neurodegenerative disease in elderly patients due to the degeneration of the photoreceptor layer, retinal pigment epithelium, bruch membrane and choriocapillaris. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) are used in the treatment of SMD and it is characterized by vision loss. In this study, retinal and anatomical changes were analyzed as a result of 3-month intravitreal injections in the eyes of patients with SMD using ranibizumab, aflibercept and bevacizumab, three different anti-VEGFs with different action mechanisms. For this purpose, using 234 eyes of 198 patients, intraocular pressure, visual acuity, macular thickness, temporal thickness, inferior thickness, nasal thickness, superior thickness, subfoveal thickness and sub-optic choroidal thickness parameters were used in patients in the ranibizumab, aflibercept and bevacizumab groups. Changes in superior and inferior artery and vein diameters at 1000 and 2000 micron distance from the initial optic nerve were examined using OCT. According to the results of the study, (1) after intravitreal injection, macular thickness, temporal thickness, inferior thickness, nasal thickness, superior thickness, subfoveal thickness decreased significantly in the ranibizumab, aflibercept and bevacizumab groups compared to the pre-treatment. However, sub-optic disc choroidal thickness decreased significantly after treatment only in the bevacizumab group compared to pre-treatment. (2) Superior artery (1500 microns after initial optic nerve) and inferior artery (1000 and 3000 microns after initial optic nerve) diameters increased significantly in aflibercept group. However, these changes were not significant for the ranibizumab and bevacizumab groups. (3) No significant differences were found in vein diameters in the total sample and when each drug group was analyzed separately after treatment, and (4) After intravitreal injection in the ranibizumab group, intraocular pressure and visual acuity increased significantly. However, in the aflibercept group, after intravitreal injection, the changes in intraocular pressure and visual acuity compared to pre-treatment were not statistically significant. In the bevacizumab group, although the intraocular pressure increased significantly after intravitreal injection compared to before treatment, the changes in visual acuity were not statistically significant.

Keywords: SMD, anti-VEGF, optical coherence tomography, retinal vessel diameter

GİRİŞ

Günümüzde beklenen yaşam süresinin artmasına bağlı olarak, yaşla sıklığı artan hastalıkların oranında belirgin artış izlenmektedir. Senil Makula Dejenerasyonu (SMD) ileri yaş hastalarda fotoreseptör tabakası, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillarisin dejenerasyonu sebebiyle kazanılmış nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Santral görme kaybının başlıca nedenleri arasındadır. Hastaların hayat kalitesini ve yaşamsal aktivitelerini kötü yönde etkileyerek, çoğu hastanın, ilerleyen zamanla bağımsızlığını kaybetmesine sebep olmaktadır. Dünyada yaklaşık 30-50 milyon insanı etkilediği bilinmektedir (1). Fotoreseptörler tabakasında meydana gelen artıkların retina pigment epiteli tarafından eliminasyonundaki zayıflamanın patogeneizde etkili olduğu bilinmektedir (2).

Hastalık 2 gruba ayrılmaktadır. Makular alanda koroidden gelişen yeni damar oluşumu bulunan 'Eksudatif / Neovasküler/yaş tip' hastaların %10'unu oluştururken, geriye kalan %90'ını oluşturan görmenin yavaş azaldığı, fotoreseptör hasarı ile karakterize 'Atrofik/Eksudatif olmayan/kuru tip' senil makula dejenerasyonu' dur (3).

Kuru tipte; druzen, geografik atrofi ve makülada fokal hiperpigmentasyon değişiklikleri gibi RPE (retina pigment epiteli) düzensizlikler, yaş tipte ise KNV (koroidal neovaskülarizasyon), RPE'nin hemorajik ve seröz dekolmanı ya da diskiform skar görülmektedir. KNV'nin yerleşim bölgesine göre, merkezi skotom, metamorfopsi, mikropsi gibi semptomlar görülebilir. KNV, koroidal damarların bruch membranından geçerek subretinal alanda yapılanması olması ile oluşmaktadır. Ama yeni oluşan bu yapılar, mevcut damarlara kıyasla daha geçirgen ve kırılğan olduğu için retina tabakalarına ve subretinal alana sıvı geçişi olmaktadır (4).

İleri yaş ve sigara kullanımı bilinen en önemli risk faktörü iken cinsiyet, genetik özellikler, beslenme düzeni, alkol tüketimi, etnik köken, aşırı kilo, yüksek tansiyon, hormonal değişiklikler, geçirilmiş katarakt cerrahisi de sebepler arasında gösterilmektedir (5).

Hastaların çoğunluğunu oluşturan kuru tip SMD için etkinliği gösterilmiş tedavi yöntemi antioksidan/mineral takviyesidir. Bu tedavi sayesinde hastalığın progresyonu

% 20-25 azalmaktadır (6). Yaş tipte ise daha önce çeşitli cerrahi yöntemler (makula trans, subfoveal cer), lazer fotokoagulasyon, verteporfirin fotodinamik tedavi gibi yöntemler uygulanmıştır. Günümüzde VEGF'in (vascular endothelial growth factor) neovasküler tip SMD'nin patogenezindeki rolü gösterilmiş ve buna yönelik tedaviler uygulamaya konulmuştur (7).

VEGF inflamasyonu tetiklendiği, anjiyogenezi ve vasküler geçirgenliği artırmaktadır ayrıca kan-retina bariyerinin geçirgenliğini bozarak, neovaskülerizasyona sebep olarak KNV gelişimine sebep olmaktadır. Özellikle VEGF-A'nın izomeri olan VEGF 165 patogeneizde rol oynamaktadır. Bu amaçla VEGF'ye karşı çeşitli ajanlar geliştirilmektedir. Bu ajanlar monoklonal antikor, oligonukleotid veya VEGF reseptörüne bağlanabilen moleküllerin kullanımı şeklinde olabilir.

Anti-VEGF ajanlardan Pegaptanib sodyum VEGF 165'e bağlanarak etki eden bir aptamerdir. Bevasizumab ise insan monoklonal antikorudur. Tüm VEGF-A alt tiplerinin inhibisyonunu sağlayan potent bir moleküldür. Bu ajanın oküler alanda kullanımı off-labeldir ve yine oküler kullanım için hazır preparatı bulunmamaktadır (8). Ranibizumab, VEGF alt tiplerinin tamamı üzerine etkilidir ve sadece antikorun Fab bölgesini bulunduran, affinitesi arttırılmış, intravitreal kullanıma uygun ve resmi-ruhsatlıdır (9). Aflibersept, VEGF reseptör – 1 (VEGFR – 1)' in ikinci ve VEGFR - 2' nin üçüncü bağlantı bölgesinin insan IgG Fc parçası ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteindir. Sadece VEGF-A'yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PGF) de etkisizleştirir. Diğer ajanlara kıyasla reseptörlerr daha yüksek affinite ile bağlanır ve yarı ömrü daha uzundur (9).

Tedavi modalitelerinden aylık enjeksiyon uygulamasında hastalara her ay enjeksiyon uygulanmaktadır. Bu uygulama Yoğun kliniklerde hasta takibi açısından uygulanamamaktadır. Gerektiğinde tedavi- Pro re nata (PRN)'da üç intravitreal enjeksiyon yapılır, sonra hastalar birer aylık takibe alınır. Görme düzeyinde düşme, yeni gelişen KNV, retinal ödem artışı, makuler hemoraji veya devam eden sıvı mevcut ise yinelenen intravitreal enjeksiyon önerilir. Tedavi et-uzat "Treat-and-Extend" ise OCT'de intraretinal ya da subretinal sıvı kaybolana kadar enjeksiyona devam edilir.

Anti-VEGF ajanların retinal hastalıkların tedavisinde kullanımının artmasına bağlı etkinlik çalışmaları ve anti-VEGF ajanların karşılaştırma çalışmaları günümüzde

bulunmaktadır. Ancak bu tedavilerin retinal vasküler yapılar üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Biz de bu çalışma ile daha önce tedavi almamış yaş tip SMD hastalarında, başlangıç ve yükleme dozları sonrasında elde edilen sonuçlar ve aralarındaki farklılığı anlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. Retina Anatomisi

Nöral retina, gelişim sırasında nöroektodermden köken alarak optik vezikülden gelişmektedir. Globun arka 2/3 lük kısmında bulunur ve ora serratadan optik diske kadar uzanır. Retina vortex venlerinin skleraya girdikleri bölgeye göre santral (posterior) ve periferik (anterior) retina olarak ikiye ayrılmaktadır.

Makula optik diskin temporalinde üst ve alt temporal arklar arası sınırlanmış 4.5- 6mm çapa sahiptir.

Fovea santralis: Makulanın merkezinde 1.5 mm çaplı bölgedir. Kon ve müller hücreleri yoğun bulunur ama rod hücresi bulunmamaktadır.

Foveal avasküler zon: Makulanın 0.4/0.6 mm çaplı merkezidir. Retinal kapillerlerden yoksun bölgedir.

Foveola: Merkezdeki 350 mikron çaplı bölgedir.

Umbo/clivus: Makula merkezinde 100-200 mikron çaplı ışık refleksinin alınmasını sağlayan çukurluktur.

Parafoveal Bölge: Foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğindeki bölgedir.

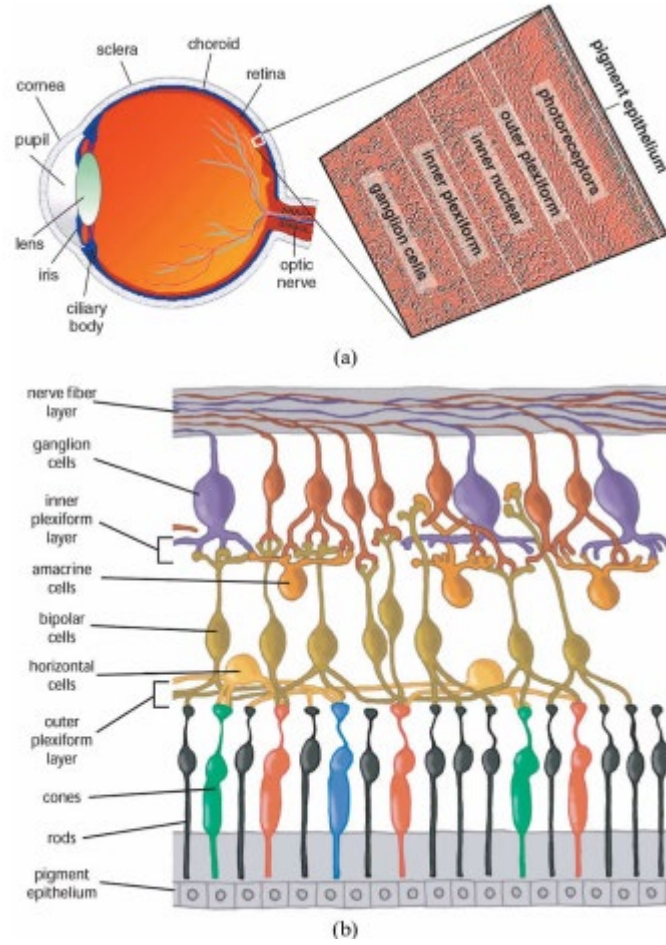
Perifovea: Parafoveal alanı çevreleyen 1500 mikron genişliğindeki halkasal alandır (10).

1.1.Retina yapısı ve katmanları

Kalınlığı yaklaşık 100-300 mikron arasında değişen retina tabakaları:

1- İç limitan membran: müller hücrelerinin hyaloid membrana bağlantıları ile oluşan dayanıklı bir membrandır.

- 2- Sinir lifi tabakası: gangliyon hücrelerinin aksonlarından meydana gelen bir tabakadır. Optik sinir komşuluğunda en kalın iken, periferik retinada incelmektedir. Santral retinal arter ve venin dalları bu tabakada bulunmaktadır.
- 3- Gangliyon hücre tabakası: Nöroglial hücrelerin arasında, gangliyon hücrelerinin sadece gövdelerini içermektedir. Fovea kenarında en kalın olarak görülür (6-7 hücre tabakası)
- 4- İç pleksiform tabaka: bipolar hücreler ile amakrin hücreleri sinaps yapmaktadır.
- 5- İç nükleer tabaka: bipolar hücrelerin gövdesi ve nükleusları, horizontal/amakrin hücrelerin nükleusları ve müller hücrelerinin nükleuslarını içermektedir.
- 6- Dış pleksiform tabaka: Rod ve kon hücrelerinin aksonları bipolar hücrelerin dentritlerine katılır. Makula bölgesinde lifler uzamıştır ve foveaya doğru yayılarak henle tabakasını oluşturur
- 7- Dış nükleer tabaka: fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşmaktadır.
- 8- Dış limitan membran: fotoreseptör ve müller hücrelerinin yanıl bağlantılarından oluşan tabakadır
- 9- Fotoreseptör tabakası: rod ve kon olarak isimlendirilen gelişmiş nöroepitelyal hücrelerin bulunduğu tabakadır.
- 10- Retina pigment epiteli: Fotoreseptör tabakası dış segment kısmı ile koroidin yüzeyel damar yapısı olan koryokapillaris arasında bulunur. Yapısındaki melanin granülleri fundusa rengini vermektedir. Yaşlanmayla birlikte sayıları azalmaktadır (11). Lipofuskin granülleri de içerir. Bu granüllerinin miktarı yaşlanma ile artmaktadır. Lipofuksin granüllerinin görevinin hücre dışına fotoreseptör dış segment lipid artıklarını depolamak olduğu düşünülür. RPE tabakasının apikal yüzeyinde bulunan zonula okludensler sayesinde dış kan-retina bariyerini oluşturur.



Şekil 1: Göz Anatomisi ve retina katmanları (12). (a) Göz ve gözü oluşturan ana yapıların enine kesitleri (b) Retinanın hücresel katmanlarının şematik çizimi.

1.2.Retinanın damar yapısı

Koryokapillarisdeki vasküler yapılardan difüzyon ile retinanın koroid komşuluğundaki 1/3'lük kısmı beslenirken, içteki 2/3 bölümü santral retinal arterden beslenir. Santral retinal arter, arteria karotis internanın dalı olan oftalmik arterden köken almaktadır. Optik sinirden ayrıldıktan sonra 4 dala ayrılır. İlk olarak üst ve alt dallara sonra da temporal ve nazal dallara ayrılır. Arterler iç limitan membrana yakın yerleşimlidir. Arterioller ise iç nükleer tabakaya doğru uzanmaktadır. Makulada yoğun olarak bulunmalarına rağmen fovea centraliste bulunmamaktadırlar. Retinal venler de arterlere eşlik ederler venler arterlere göre çap olarak daha kalındır. Santral retinal ven süperior oftalmik vene drene olur (13).

1.3.Koroidin Anatomisi

Koroidin bölümleri: Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroidal tabakadır.

Bruch membranı (BM), retinal ve koroidal yapıları bulunduran 5 katlı iç tabakadır. Koryokapillaris bruch membrandan sonraki çok sayıda kapiller ağ bulunduran tabakadır. Bu tabakadaki kapillerler fenestralı olup protein geçirgenliği yüksektir. Buna bağlı onkotik basınç oluşarak retinadan koroide doğru sıvı akışı meydana gelmektedir. Sattler tabakasında koryokapillaris besleyen orta/ küçük arterioller bulunurken Heller tabakasında daha büyük arteler mevcuttur. Suprakoroidal bölge ise koroid/sklera arasında yer almaktadır. Göze gelen kanın büyük bölümü koroidal dolasına yönelir. RPE, fotoreseptör tabakası, koroid beslenmektedir. Koroidin kan dolaşımından oftalmik arterin dalı olan posterior ve anterior siliyer arterler sorumludur. Koroidal damarlar arasındaki melanositler, retina ve RPE tarafından geçirilen aşırı ışığın emilmesini sağlar. Koroidal dolasım hızlı olduğu için, ışık emilimine bağlı açığa çıkan ısı enerjisinin düşürülmesini de sağlamaktadır (14,15).

1.4.Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

1.4.1. Görülme sıklığı:

65 yaşın üstündeki hastalarda katarakt ve glokomdan sonra üçüncü sırada yer alan, yasal körlüğün en önemli nedenidir (16). Rotterdam Study Beaver Dam Eye Study, ve Blue Mountains Eye Study'nin yapmış olduğu çalışmalara göre ileri SMD sıklığı 54–64 yaş arasında 0.2%, 85 yaş üzerinde %13'e ulaşabilmektedir. Framingham Eye Study (FES)'te 5 yıllık SMD gelişme riski sıklığı 65 yaş için 2.5%, 70 yaş için 6.7% ve 75 yaş için 10.8% olarak bulunmuştur. Çalışmalara göre; 2020 yılında 196 milyon ve 2040 yılında ise toplamda 288 milyon SMD tanılı hastanın olacağı tahmin edilmektedir (17).

1.4.2. Risk Faktörleri

Yaş: Sabit risk faktörlerden en önemlisidir. Yapılan çalışmalarda ilerleyen yaşla beraber hastalığın sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (17). 60-80 yaş arasında, 60 yaşın altındaki bireylere göre risk 3 kat daha fazladır (18).

Cinsiyet: Bu risk faktörü üzerine görüşler net olmamakla beraber yaş faktörü kaldırılınca, hastalığın her iki cinsi eşit oranda etkilediğini gösteren çalışmalar ile ileri

yaş postmenopozal kadınlarda neovasküler tip SMD sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (19,20). Aradaki farklılığın hormonal geri çekilmeyle oluşabileceği ilgisi mevcuttur.

Etnik köken/ırk: SMD sıklığının beyaz ırkta, beyaz olmayan ırklara göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Patogenez tam olarak bilinmese de melanin pigmentinin hücre yaşlanması üzerine koruyucu rolü üzerine durulmaktadır (21).

Genetik yatkınlık: Aile öyküsü mevcut olan hastalarda neovasküler tip SMD oranı daha fazla bulunmuştur. Hastaların birinci derece akrabalarında yaklaşık 5 kat fazladır (22). Klaver ve ark, ileri evre SMD hastalarının birinci derece yakınlarında SMD meydana gelme riskinin %50 olduğu ve kontrol grubuna göre daha erken yaşta hastalığın meydana geldiği göstermiştir (23).

Ultraviyole etkisi: Güneş ışığı maruziyetiyle SMD oranının arttığını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Açık ten ve iris rengine sahip hastalarda da bu oran artmaktadır (24).

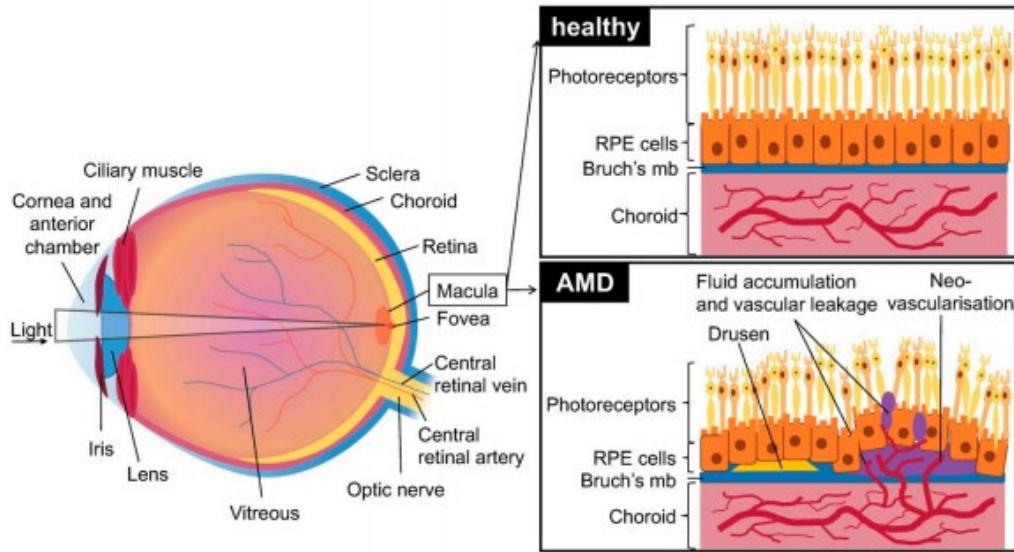
Sistemik hastalıklar: Yapılan araştırmalara göre neovasküler tip SMD ve kontrolsüz hipertansiyon arasında özellikle de diyastolik kan basıncı yüksek olan hastalar arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). AREDS çalışmasında yüksek tansiyonun geografik atrofi ve neovasküler tip SMD ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda ise aralarında bağlantı olmadığı savunulmaktadır (26). Diyabet hastalarında bruch membranının kalınlaştığı ve koriokapillaris çapının daraldığı tespit edilmesine rağmen çalışmalarda YBMD sıklığında artışa sebep olmadığı gösterilmiştir (27). Ateroskleroz da risk faktörleri arasındadır.

Diğer risk faktörleri: Sigara ile SMD arasında ilişki mevcuttur. Khan JC ve ark. Paylaştığı verilere göre sigara tüketiminin (paket sayısı x tüketim zamanı) miktarı ile geografik atrofi ve neovasküler SMD sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (28,29). Sigara kullanımı bırakılırsa risk zamanla düşmektedir. Sigara koroidal dolmasını bozarak kan akımında azalamaya sebep olmaktadır. Bunu da oksidatif stres sonucu oluşan moleküllerin artması, trombüs oluşumu ve vazokonstriksiyon tetiklenmektedir (30). Vitaminler (C, E, alfa karoten, beta karoten), elementler (çinko, bakır, selenyum, magnezyum) ve antioksidan enzimler (katalaz, süperoksit dismutaz) fotoreseptör

hasarını engelleyerek tamir mekanizmasında rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırmalar (AREDS 2) lutein ve zaeksantin desteği alan hastalara SMD progresyonunun % 26 oranında azaldığı, neovasküler tip SMD gelişim oranının %11 azaldığı gösterilmiştir (31). Omega 3 yağ asitlerinin (DHA ve EPA), YBMD progresyonundaki olumlu etkileri çeşitli çalışmada kanıtlanmış durumdadır (32). Geçirilmiş katarakt cerrahisi de neovasküler tip SMD gelişimi açısından risk faktörü olarak görülmektedir (Oran %6-6,5 iken fakik hastalarda ise bu oran %0.07) (33).

2. Patogenez

Hastalığın oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber olası başlatıcı faktörler ve patofizyolojisinde sebepler belirtilmiştir. Hasar mekanizmasında neovaskülarizasyon, oksidatif hasar, lipofuksin depolanması, kronik enflamasyon, koroidal iskemi ve büyüme faktörleri yer alır.



Şekil 2: Sağlıklı ve YBMD gözün karşılaştırılması (34).

2.1. Neovaskülarizasyon

Oküler neovaskülarizasyon ile ilgili bilinen en önemli faktör vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF) (33). VEGF geni, hücreler arası sinyal yollarını kullanarak kan damarlarının de novo (embriyonik gelişim) ve anjiyogenezi (var olan mevcut damarlardan yeni damar meydana gelmesi) uyaran bir heparin bağlayıcı homodimerik

glikoproteini kodlar (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PGF). Bu protein endotel spesifik tirozin kinaz reseptörleri üzerinde (VEGF-R1, VEGF-R2, VEGFR-3) uyarım sağlar. Özellikle VEGF-A proteininin damar proliferasyonu ve endotelyal hücre migrasyonu, lenfangiogenez de rolü olan pro-inflamatuar bir proteindir (35). Endotel hücrelerinde por oluşumu ile hücre bağlantıları bozularak damar geçirgenliği arttırmaktadır. Bu hücrelerde farklılaşma için gereklidir. Endotel hücrelerinde apoptozisi bloklayarak hücre yaşamın sürdürülmesine katkıda bulunur (35). Nöron ve schwann hücrelerinin sağ kalımını arttırmakta ve nöroprotektif etki gösterir. Romatoid artrit, myokard enfarktüsü, psöriazis ve diyabetik retinopati gibi çeşitli hastalıklarda da VEGF-A'nın aktivitesi önemli rol oynamaktadır. VEGF-A üretimi hipoksik hücrelerde indüklenebilir. Hipoksik hücrelerden VEGF-A salınımını artıran HIF-1 üretimi olur (hipoksik indüklenebilir faktör) (36). Reseptör bağlanması sonrası 1) MAPK-p38 sinyal yolu, burada e-protein (ısı şok proteini HSP27) aktinin yeniden düzenlenmesi ile, 2) fosfatidilinositol 3-kinaz- (PI3K-) AKT protein kinaz B yolu, nitrik oksit (NO) ve (3) hücre içi kalsiyum salınımını tetikleyen, prostoglandin üretimini teşvik eden ve vasküler geçirgenliği artıran fosfolipaz C-gama (PLC γ) oluşumunu teşvik eder. Üç yol anjiyogenezi destekler (37).

2.2.Oksidatif Stres

Oksidatif hasarın SMD'nin başlaması ve devam etmesinde rol aldığı bilinmektedir (38). Retinal tabakalar ve özellikle RPE tabakası yüksek miktarda oksijen tüketimine sahip tabakalar olduğu için oksidatif strese bağlı hasara karşı son derece hassastır (39). Mitokondride oksidatif fosforilasyonun sonucu reaktif oksijen radikalleri (ROS), hidrojen peroksit, süperoksit anyonları, hidroksil serbest radikalleri açığa çıkmaktadır (40,41). Ayrıca parlak ışık maruziyetine bağlı olarak özellikle UVA etkisiyle oluşan, oküler kromoforları uyarabilen ve ikincil fotoreaksiyonlar ve dolaylı fotosensitizasyon reaksiyonları ile DNA hasarına neden olabilen hidrojen peroksit benzeri sabit bir ROS kaynağı meydana gelmektedir (42,43). Bu hasar ilerleyen yaş ile RPE tabakasında artan lipofuksine sebep olmaktadır. Katarakt cerrahisine bağlı retinanın ultraviyoleye maruz kalması ile retinal hasar derinleşebilir. Yine sigara kullanıcılarında da artan oksidatif stres ürünleri SMD için risk faktörüdür (44). Oküler antioksidan mekanizmalar tamir sürecine yetersiz kaldığı zaman, hasar gelişmektedir. Bu hasara

bağlı gelişen druzenler incelediğinde oksidatif ürünlerin oluşturduğu proteinler, lipidler ve inflamasyonla oluşan ürünler bulunmaktadır (45). Doymamış yağ asidi kaynağı olarak (fosfotidilkolin) fotoreseptörlerin dış segmentindeki dökülme ve bunun RPE hücreleri tarafından otofajisi olduğu bilinmektedir (46). ROS, çift zincirli lipidlerle etkileşime girerek parçalanmalarına neden olur ve oksitlenmiş formlara yol açar, bu formlarda druzenlerde bulunmaktadır (47). Meydana gelen lipoproteinler çok reaktiftir ve reaktif olmayan proteinlerle kolayca etkileşim yaratarak, inflamatuvar hasarın aktive olmasına sebep olmaktadır (48). ROS a bağlı diğer hasarlar ise nükleer ve mitokondriyal DNA hasarı, MAPK upregülasyonu ile otofajinin azalması ve fotoreseptörlerin/ RPE hücrelerinin programlanmış hücre ölümünün tetiklenmesi yer almaktadır (49–52). Oksidatif stres, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikler patogeneizde rol alır.

2.3.Otofaji

İşlevini tamamlamış yapıların ve yanlış üretilmiş proteinlerin otofagozom ile çevrelenerek lizozomlarla birleştirilmesi sonucu meydana gelmektedir. Bu süreç yıkım aşaması ve organellerin geri dönüştürülebilirliği açısından önemlidir. SMD hastalarında otofajinin azaldığı, biriken protein agregalarının ve otofagozomların neden olduğu toksisite gösterilmiştir. Özellikle beta-amiloid peptid ve lipofuksin birikimi RPE, fotoreseptör dış segmenti ve gangliyon hücrelerinde artışı gösterilmiştir (53,54). Lipofuksinin artısına bağlı olarak hücrenin sitoplazma miktarı azalır, RPE işleyişinde düzensizlikler meydana gelir, sonuç fotoreseptörlerin yenilenme süreci kesintiye uğrar. Yaşlanma ile RPE tabakasında kayıp başlar. RPE miktarındaki bu azalma foveada yılda %0,3 kadardır. Ancak her bir RPE hücrelerinde ki bu kayba paralel olarak fotoreseptör sayısı (fovea merkezinde 24:1) bir kayıp söz konusu olur (53,54).

2.4.İnflamasyon

Dejenere RPE hücrelerini yol açtığı düşük seviyeli kronik inflamatuvar yanıt koroid neovaskülarizasyonuna sebep olmaktadır. RPE içinde lipofuksin ve komponentlerinin birikimiyle eş zamanlı RPE altında lipit ve diğer atıkların depolanması da başlar. Buna bağlı kronik inflamasyonu tetiklenerek kompleman aracılı yolağın aktivasyonu,

makrofaj ve mikroglia aktivasyonu oluşur. RPE bazal membranında gösterilmiş olan membran atak kompleksi (MAC) ve membranda gözenekler meydana gelir. MAC, RPE fonksiyon bozukluğu ile ölümüne ve dış retinal atrofiye yol açar. Ayrıca üretilen kompleman yolu bileşenleri proanjiojenik etkiler meydana getirerek koroid neovaskülarizasyonu gelişimine sebep olur (19,55–57). Bruch membranda da yaşlanma ile birlikte lipid birikimi meydana gelmektedir. Bu tabakada ki kollajen ve fibröz liflerde yaşlanmaya bağlı miktarı artar yapıları bozulmaktadır. SMD hastalarında görülen bruch membran-RPE arası birikimler bu alanda ki enflamasyona sekonder makrofajların o bölgede birikimleri temizlemeye çalışarak ürettikleri enzimlerle hasara katkıda buldukları gösterilmiştir (58).

3. SMD Bulgular

SMD bilateral tutulumlu ancak asimetric tutulumun olduğu, hastalarda başlangıç bulguları genel olarak görme oranında azalma, merkezi görmede daralma ve metamorfopsi şeklindedir. Renkli görme, kontrast duyarlılık azalmaktadır. İki tipi mevcuttur. Kuru tip ve yaş tip smd.

3.1.Kuru/atrofik/ eksüdatif olmayan Tip SMD

SMD grubu içinde kuru tip en sık karşılaşılan tiptir (%90). Bu grubun başlangıç bulgusu genel olarak druzendir. Retina pigment epitelinde lokal hiperpigmentasyon-hipopigmentasyon görülebilir. İlerleyen aşamada kuru tip SMD geografik atrofi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bir kısmın ise KNW gelişimi ile yaş tip SMD dönüşüm göstermektedir (59).

3.1.1. Druzen

Bruch membranın iç kollojenöz tabakası -retina pigment epiteli bazal laminası arasında yoğunlaşan hücre dışı birikimlerdir. İçerisinde hücre atıkları, kollojen, kolesterol, kompleman ürünleri bulunmaktadır. 6. Dekattan sonra normal yaşlı popülasyonunda da izlenebilmektedir.

3.1.1.1.Sert Druzen

Sarı-beyaz renkli, belirgin sınırlı 63 mikrondan küçüktür. Hyalin materyalden oluşan retina pigment epiteli çıkıntılarıdır. Üzerindeki pigment epiteli gerileyerek daha beyaz- sert bir hal alabilir (kalsifiye-gerileyen druzen).

3.1.1.2.Yumuşak Druzen

Sarı renkli, sınırları düzensiz/belirsiz, 63 mikrondan daha büyüktür. Koroid neovaskülerizasyonu oluşumu için daha fazla önem taşırlar. Yumuşak druzenler ilerleyen dönemde büyüyüp birbirine yaklaşarak 1000 mikrondan daha büyük boyutlu druzenoid pigment epitel dekolmanına (PED) geliştirebilirler.

3.1.1.3.Konfluent druzen

Yumuşak druzenlerin sınırlarının genişleyerek birleşmesi ile oluşurlar. KNV gelişimi açısından en yüksek riski oluştururlar.

3.1.1.4.Retiküler psödodruzen

Sarı renkli, 250 mikron çapında, subretinal yerleşimlidir. Yumuşak druzen görünümünde olsa da spectral domain OCT ile subretinal boşlukta bulunduğu ve sayıca daha fazla olduğu gösterilebilmektedir. İçeriği druzen bileşimlerinde de olan membran artıkları, kolesterol ve kolesterol esterleri ve kompleman ürünleridir. İleri YBMD için risk teşkil etmektedir (19,20,60).

3.1.1.5.Geografik atrofi

Kuru tip SMD'nin son döneminde görülür. İlk lezyonları ekstrafoveal alanda oluşurken, zamanla makulayı etkilediği için görme kaybına sebep olmaktadır. Patogeneizde pigment epiteli, dış retinal tabakalar ve koriokapillarisin atrofişi mevcuttur. 175 mikronu aşan atrofiler için geografik atrofi tanımı kullanılmaktadır. Atrofinin oluşumunda iç kan-retina bariyerindeki BMAL-1 aracılı Claudin-5 döngüsünün ilerleyen yaşla birlikte hasarlandığı ve Claudin-5 üretiminin azaldığı bildirilmiştir (61). Pigment epitel hücrelerindeki lipofuskin miktarının azalması sebebiyle atrofik bölgede fundus otofloresansda hipootofloresans izlenmektedir. SMD ye bağlı yasal körlüklerin %10-20 sinden sorumludur (62).

3.2.Yaş/neovasküler/eksüdatif Tip SMD

Hızlı başlangıç gösteren ağrısız, santral görmede azalma ve metamorfopsi ile başvuru olmaktadır. Hemoraji gelişen hastalarda pozitif skotom meydana gelmektedir. Fundus muayenelerinde gri-yeşil /pembe-sarı bir lezyon olarak görülmektedir. Subretinal-intraretinal lipid/sıvı/kan depolanması, santral maküla ödemi, retina pigment epitel yırtıkları, diskiform skar sıktır. Pigment epitel dekolmanı şeklinde kanama ile birliktelik göstermektedir (63).

3.2.1. Retina pigment epitel dekolmanı (PED)

Fonksiyonu azalmış bruch membranının hidrolik geçirgenliğinin bozulmasına bağlı, RPE den koroide olan sıvı akısının bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

3.2.1.1.Seröz PED

Sınırları belirgin bir elevasyon alanı içeren, kubbe şeklinde, portakal renkli, subretinal sıvı alanıdır. Kan ve lipid içeriyor ise KNV gelişimini düşündürür. Druzen görülmez ise polipoidal koroidal vaskülopatiden şüphelenilmelidir. FA da zamanla sınırları değişmeyen ama yoğunluğu artan, göllenme şeklinde bir boyanma paterni olur. İSYA da hiperfloresan çember ile çevrili hipofloresan bölge görülür. KNV hastaların yüzde doksanında fokal KNV /sıcak nokta olarak veya plak/diffüz şeklinde görülür. OCT de Bruch membranının RPE den boş bir şekilde ayrıldı görülür.

3.2.1.2.Fibrovasküler PED

Okült KNV nin bir türünü oluşturmaktadır. Çevresel sınırı düzensiz, seröz PED den daha elevedir. FA da punktat hiperfloresans ve granüler tarzda sızıntı gösterir.

3.2.1.3.Druzenoid PED

İki taraflı, belirgin elevasyon içermeyen, düzensiz sınırlı, yumuşak ve konfluen druzenlerin birleşmesi ile meydana gelir. FA da diffüz hipofloresans ile beraber yamalı şekilde hiperfloresans başlayarak geç dönemde düzensiz boyanma paterni izlenir.

3.2.1.4.Hemorajik PED

Genellikle altta yatan KNV veya PKV düşündürmektedir. Koyu kırmızı, kabarık, kubbe biçiminde sınırları belirgindir. FA da hemorajiye bağlı blokaj oluşur.

3.2.2. Pigment epitel yırtığı

RPE deki gerilim kuvvetine sekonder gelişebilmektedir. Yine sebepleri arasında PED gelişimi, KNV nin lazer fotokoagülasyonu, intravitreal enjeksiyonlar veya fotodinamik tedavi yer almaktadır.

3.2.3. Koroidal neovaskülarizasyon

Yaş tip SMD de koryokapillaristen bruch membranına doğru damarların anormal büyümesi ve uzanımı ile oluşmaktadır. Bruch membranı ve RPE de inflamatuvar yolakların elemanları ve lokalize hipoksi ve metabolik ürünlerin birikimi meydana gelmektedir. Endotel hücre reseptörlerine bağlanarak anjiogenez ve vasküler sızıntıyı teşvik eden VEGF salınımı patogeneizde rol oynamaktadır. Anti-angiogenik pigment epitel kaynaklı faktör (PFDF) anahtar rol oynamaktadır. KNV nin FA ile görünümün tanımlamak için tapılan klasifikasyonda:

a) Klasik KNV: florosein anjiografinin erken safhasında iyi sınırlı membranın boyanmasına bağlı dantel şeklinde dolum, sonra parlak floresans vermektedir. 1-2 dk sonra KNV çevresindeki subretinal boşluğa sızıntı başlamaktadır. Klasik KNV de foveolar avasküler zona olan uzaklığa göre sınıflanmaktadır.

-Ekstrafoveal : santralden 200-1500 mikron

-jukstafoveal: 1-200 mikron

-subfoveal: . membran subfoveal yerleşimlidir (64).

b) Okült KNV: florosein anjiografide sınırları net olarak seçilememektedir. RPE ve Bruch membran arasındaki KNV'leri tanımlamaktadır (63).

c) Diskiform skar: genel olarak santral fovea yerleşimlidir. KNV eşlik eden yapılara bağlı dış retina tabakaları ve fotoreseptör tabakasının normal düzenli yapısı dağılarak diskiform skar oluşumuna neden olur (63).

AREDS çalışmasında SMD'nin sınıflaması:

Grup 1: Druzen yoktur /her iki gözde yaygın olmayan küçük druzen

Grup 2 (Erken evre YBMD): En az bir gözde yaygın küçük druzen ($\leq 63 \mu\text{m}$), 20'den az sayıda orta druzen (63-125 μm) veya retina pigment epitel (RPE) değişiklikleri

Grup 3: (Orta evre YBMD): En az bir gözde büyük druzen ($\geq 125 \mu\text{m}$), yaygın orta druzen, merkezi olmayan geografik atrofi,

Grup 4: (İleri evre YBMD): En az bir gözde foveayı tutan geografik atrofi veya KNV, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, kronik intravasküler sızıntıya bağlı retinal sert eksudalar, diskiform skar, subretinal fibrozis.

3.3.Tanı Yöntemleri

Hastalığın tanı, takip, tedavi ve prognozu belirlemede retina muayenesine ek olarak yardımcı yöntemler kullanılmaktadır. En önemli tanıya yardımcı yöntem FFA ve OCT 'dir. Belirli olgularda alt grupların belirlenmesinde indosiyanın yeşili anjiografiden faydalanılır.

3.3.1. Floresein angiografi

Özellikle neovasküler/ eksüdatif tip SMD ve KNV tanısında en önemli tanı yöntemidir. Kan-retina geçirgenliğindeki bozulmayı, buna bağlı sızıntı oluşumu ve sızıntının şekli ile neovasküler yapıların gelişimi, lokalizasyonu, gibi tanı ve ayrıcı tanıda önemli olan görüntüler sağlamaktadır. Floreseinin eksitasyon zirvesi 490 nm civarındadır. Bu dalga boyu ile uyarılan moleküller daha yüksek enerji düzeyine eksite edilir ve 530 nm civarında ışık yansır. Ekstravasküler alanda bulunan floreseine bağlı retina, koroid, vasküler yapılarla ilgili bilgi alınır.

3.3.2. Optik kohorens tomografi ve optik kohorens tomografi angio

SMD hastalarının tanı ve takiplerinde retinal tabakadaki intraretinal/subretinal ödem-hemoraji varlığı, retinal tabakalardaki bozulma, PED varlığı gibi tedavi açısından önemli bulgular OCT ile takip edilmektedir. Gözün ön/arka segmentine ait tabakaların kalınlıklarının ölçümünü yapan bir ışık interferometri sistemidir. Tipik olarak KNV RPE/koryokapillarisin yüksek reflektivite gösteren bandında kalınlaşma ve fregmentasyon olarak görülür. OCT ile retinal ve koroidal kalınlık ölçümü ve değerlendirilmesi yapılmaktadır (koroidal değerlendirmede Enhanced Depth Imaging/ edi-oct) OCT de kullanılan ışığın dalga boyu yükseltilerek, derin tabakaların daha iyi değerlendirilmesi sağlanmaktadır.

Yeni kullanıma giren bir görüntüleme yöntemi olan Oct anjiografide (OCTA) görüntüleme alanındaki kan hareketi/kırmızı kan hücrelerinin yönelimi ile ilgili bilgi vermektedir.

Koryokapiller ve retinal pleksusların görüntülenmesi sağlanır. FFA gibi invaziv bir yöntem olmayışı avantajdır.

3.3.3. İndosiyanın yeşili anjiografi

Dolaşıma verilen kontrast maddenin yüzde doksan sekizi proteine bağlı kalmaktadır. Koryokapillaris fenestrasyonlarından bağlı molekül dışarı çıkamadığı için koroidal

dolaşımında kalmaktadır. Kullanılan kızıl ötesine yakın ışık melanin, eksuda, subretinal sıvı pigmentlerden penetre olmaktadır. SMD ayırıcı tanısında özellikle kullanılmaktadır. KNVM tanısında kullanılan hot spot (sıcak nokta) ve plak gibi tanımlamalar mevcuttur. Hot spot, genişliği disk çapından küçük ve sızıntı oluşturan aktif alanı tanımlarken, plak ise bir disk alanından büyüktür, ilerleyen fazda hafif floresans ve sızıntıya sebep olmayan inaktif lezyonları gösterirler (65).

3.4.Yaş Tip SMD Tedavi

3.4.1. Argon lazer fotokoagülasyon

Retina pigment epiteli ve koroidde mevcut olan pigment hücreleri, ışık ışınlarının ısı enerjisine çevrilmesi ile koagülasyon nekrozu oluşturularak harap edilmektedir. KNV nin termal lazer ile ablasyonu günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Ekstrafoveal ve jukstafoveal membranlarda çevresel sınırları düzenli ve belirgin lezyonlarda kullanımı sınırlanmıştır. Neovasküler alandaki hücrelerin ışık enerjisini absorbe ederek, termal hasar ile koagülasyon nekrozu oluşturulması amaçlanmaktadır. . Foveal yerleşimli lezyonların tedavisi sırasında santral görmede azalamaya neden olduğu için yerini FDT, intravitreal anti-VEGF gibi tedavilere bırakmıştır (65).

3.4.2. Fotodinamik Tedavi

Çoğalmakta olan ve yeni damarlanan dokular tarafından verteporfirin molekülü kullanılmaktadır. Damar içine verteporfirin verildikten sonra hücreler tarafından tutulan molekül, diod lazer kaynağından gelen ışık ışınları ile aktive olmakta ve trombozisle sonuçlanmaktadır. Endikasyon olarak fovea altı yerleşimli klasik KNV nin 5400 mn küçük ve görmenin 6/60 ve daha iyi olduğu gözlerde kullanılmaktadır Teknik olarak KNV membranından 1000 mikron daha büyük bir alana 83 sn boyunca lazer uygulaması yapılmaktadır. Süre olarak 3 aylık aralıklarla iki yılda 5 kez uygulanmaktadır (66). Fovea altı yerleşimli klasik koroidal neovasküler membranı olan hastaların katıldığı TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) ve VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy) çalışmalarında ilerlemenin durduğu ve görme kaybındaki düşüş oranının azaldığı gösterilmiştir (67).

3.4.3. Transpupiller termoterapi

Kızıl ötesi ışık ışınları kullanılarak 810 nm'lik bir diod lazeri uygun bir kontakt lens vasıtası ile spot büyüklüğü 3 mm civarında ve genelde 800 mw enerji ile yapılan bir tedavi yöntemidir. Mekanizma olarak retina pigment epiteli ve koroiddeki melanin ve melanositlerin ışık enerjisini absorbe ederek ısı enerjisine dönüşmesi esası ile çalışmaktadır. Artan ısı ile birlikte trombozis tetiklenmektedir. Fotodinamik tedavi sonrası bu tedavi yöntemi kullanımını yitirmiştir (68).

3.4.4. Cerrahi

Bu yöntem ile görme umudu düşük ve güncel tedavilerden fayda alamamış, geniş koroidal neovasküler alanı veya geniş geografik atrofisi bulunan hastalara uygulanmaktadır. Teknik olarak ppv cerrahisi yapıldıktan sonra subretinal alana sıvı verilerek retinanın tamamen alttaki tabakadan ayrılması sağlanır. Retinotomi yardımıyla optik sinire kadar retinal tabakalar ayrılır. Koroidal neovasküler alan çıkarıldıktan sonra, kalan sağlam retinal dokulara repozisyon verilir ve endolazer ve silikonyağı kullanılarak transfer edilen sağlam retinal dokunun yeni yerinde kalması sağlanmaktadır (69).

3.4.5 Anti-VEGF Tedaviler

Pegabtenip sodyum (macugen): 2004 yılında FDA onayı alan ilk VEGF-A inhibitörüdür. İçeriğinde 28-baz RNA'nın iki kol şeklinde 20kD polietilen glikol fragmanlarına tutunmasıyla meydana gelen 165 aminoasitli bir RNA aptameridir (oligonükleotid). . Aslında bir antikor değildir. VEGF165 in yarışmalı inhibitörüdür. Uygulanma sıklığı ve dozu 0.3 mg/6 haftada şeklindedir. V.I.S.I.O.N. (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmasında neovasküler tip SMD tanılı 1186 olguya üç farklı dozda (0.3 mg, 1.0 mg ve 3.0 mg) 6 haftada bir sıklıkta yapılmıştır. Bir yıllık takiplerinde ilaç miktarlarının hepsinde üç sıradan daha az görme kaybı hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (64).

Bevacizumab (altuzan): FDA tarafından kolorektal kanser tedavisinde kemoterapötik tedavi amaçlı onaylanmış olan anti-angiogenik bir ajandır. VEGF-A'nın tüm alt tiplerine bağlanan rekombinant insan monoklonal bir antikorudur. İntravitreal kullanımı FDA tarafından onaylı değildir. off-label olarak 1.25 mg dozunda kullanılmaktadır. 149 kd ağırlığında olup yarı ömrü 4,32 gündür. Molekül büyüklüğü

açısından ILM geçerek diğer tabakalara ulaşma oranı az olarak düşünülse de yapılan çalışmalarda retina altı tabakalara diffüze olduğu gösterilmiştir. PAcres çalışmasında ortalama 3,5 enj/yıl uygulanan hastaların bir yıllık takiplerinde görme azalması 15 harften az olan %16, görme seviyesi aynı veya artan % 84, görme artışı 15 harften fazla olanlar %46 olarak bulunmuştur.

Ranibizumab: (lucentis): Düşük molekül kütlesine (48kd) bağlı retinal bütün katmanlara gecebilmekte olan 2006 yılında FDA onayı almış, insan monoklonal antikor fragmanıdır. VEGF e tutunarak reseptörü uyarmasını bloke eder. MARINA çalışmasında 0.3 mg ve 0.5 mg dozlarda kontrol hastaları ile karşılaştırma yapıldı. İki dozda görme kaybı <15 harf olan oranı %94.6 iken, kontrol hastalarında bu oran %62.2 idi. Harf kazanımı çalışma hastalarında %34 iken kontrol hastalarında bu oran %4.6 idi. ANCHOR çalışmasında da farklı dozlarda ranibizumab ile fotodinamik ted karşılaştırılmış 15 harf kazanımı enjeksiyon uygulanan hastalarda %35-40.3 bulunurken, FDT de %5.6 olarak bulunmuştur. PIER çalışması da uygulanan intravitreal tedavinin sıklığı ile ilgili bir çalışmadır. Ranibizumab (0,3mg ve 0,5 mg) ile plasebo tedavisi verilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci yıldaki görme keskinlikleri plasebo grubunda ortalama 16,3, ranibizumab 0,3 mg ile 1,6, ranibizumab 0,5 mg ile 0,2 harf azalma görülmüştür. Enjeksiyon sonrası OCT görüntüleriyle yapılan PrONTO çalışmasında uygulama miktarını azaltmak amaçlanmıştır. MARINA ve ANCHOR a göre daha az sıklıkla tedavi yapılmış ancak birbirine yakın görme değerleri elde edilmiştir (70–72).

Aflibercept (eylea): VEGF A nın bütün izoformlarına, VEGF-B VE PIGF-1 ve PGF-2 ye diğer anti-vegf lere göre daha fazla affinite göstererek bağlanan, daha uzun etki süresine sahip, 97-115 KDA ağırlığında, insan rekombinant füzyon proteindir. IgG1 antikorunun Fc kısmına VEGFR1 ve VEGFR2 nin ekstrasellüler parçalarının bağlanmasıyla oluşturulmuştu. Kasım 2011 de FDA tarafından kullanımına onay verilmiştir. Ranibizumab ve bevacizumaba göre VEGF121 ve VEGF165'i iki kat daha fazla bloke eder. VEGF-A165'e bağlanma kapasitesi ranibizuma göre 94 kat bevacizumaba göre 120 kat daha yüksektir. Afliberceptin yarılanma süresi (4.7 gün) diğer anti-VEGF'lerden daha uzundur. Afliberceptin VEGF yanında PIGF ve VEGF-B inhibisyonu yanı sıra, VEGF alt tiplerine olan afinitesinin fazla oluşu ve uzun

yarılanma süresine bağlı üstünlük göstermektedir. Diğer ajanlarla yapılan uygulamalara yanıt alınmadığında denenecek ajan olarak görülmektedir (73–75).

VIEW 1 ve VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışmaları, afliberceptin etkinliği üzerine düzenlenmiş olan çift kör, randomize, prospektif, çok merkezli çalışmalardır. Aflibercept uygulanan hastalar ile ranibizumab uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve görme keskinliğini açısından (15 harflik kazanım anlamlı değişiklik saptanmamıştır. VIEW 2 çalışmasında makuler OCT değişikliği açısından da fark açısından tespit edilmemiştir (76,77).

Tedavi Protokolleri



Şekil 3: Tedavi protokollerinin türleri

Aylık Tedavi: Aylık muayene ve tedavilerle yapılan tedavi modelidir. Bu tedavi yöntemiyle en iyi sonuçlara ulaşılmaktadır. Ancak günlük uygulamada uygulanabilirliği açısından dezavantajlara sahiptir.

Sabit geniş aralıklı: Aylık yükleme dozundan sonra düzenli aralıklarla (3 -4 ay) uygulanan bir tedavi rejimidir.

PRN: Hastalığın aktif dönemlerinde tedavinin uygulandığı bir yöntemdir. Her ay düzenli muayene ve OCT ile hastalar takip edilmektedir. Başlangıçta yapılan üç aylık yükleme dozu sonrası sağlanan görme düzeyini devam ettirilerek uygulama sıklığını azaltmak amaçlanmaktadır (72,78).

Tedavi et ve uzat: OCT takibi ile aktivasyon düzeyleri azalana kadar aylık enjeksiyonlar uygulanır. Hastalığın aktive olmadığı dönemlerde enjeksiyon uygulaması bir iki hafta uzatılırken, progresyon saptanırsa eski düzene geri dönülür. Hastaya düzenli tedavi uygulanır ve kontrol dönemleri enjeksiyon uygulamasına verilen cevaba göre ayarlanır. Bu yöntem ile muayene ve uygulanan testlerin sıklığında azalma sağlanmış olur. Hastaların enjeksiyon tarihleri bellidir. Buda kontrollere daha iyi uyum sağlamaya sebep olmaktadır. Hastalığın inaktif olduğu süre kişiye göre tespit edilerek tedavinin devamı sağlanmaktadır. Enjeksiyonun aktivasyonun mevcut olup olmadığına bakılmadan yapıldığı için inaktif hastalarda fazla enjeksiyon uygulanması yapılması ve uzayan aralıklarla kontrol muayenelerinin gecikmesi gibi dezavantajları vardır (79).

Gözle ve planla: Başlangıçta 3 yükleme enjeksiyonundan sonra hastaya özgü sabit aralıklarla tedavi planı düzenlenir. Profilaktik uygulamalar ile aktivasyon engellenmektedir. Kişisel aktivasyon aralıklarının saptanabilmesi gerektirir. Her hastada sabit rekürrens aralıkları bulunmamaktadır. Aktivasyon olup olmadığına bakılmaksızın uygulandığı için aktivasyon yokken uygulanması dezavantajdır (80).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.04.2020 tarihli ve 08 sayılı karar ile onay alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2016- Ocak 2020 tarihleri arasında, SMD tanısı almış daha önce tedavi almamış intravitreal ranibizumab (0,5 mg), aflibersept (2 mg) veya bevacizumab (1,25 mg) tedavilerinden biri uygulanmış yaşları 58 ile 94 arası değişen 109 (%55) erkek ve 89 (%45) kadın olmak üzere toplamda 198 hastanın 234 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Ranibizumab grubunda 57 hastanın 64 gözü, aflibersept grubunda 112 hastanın 131 gözü, bevacizumab grubunda 34 hastanın 39 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Kliniğimize neovasküler tip SMD tanısıyla başvurmuş ve 3 doz intravitreal enjeksiyon uygulanmış hastalar
2. Daha önce intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan veya başka sebeplere bağlı vitroretinal cerrahi, glokom cerrahisi gibi öyküsü olmayan
3. Hipertansiyon, diyabet gibi vasküler çaplarda değişikliğe sebep olacak kronik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Koroidal neovaskülarizasyona sebep olan başka hastalığı bulunan hastalar (polipoidal koroidal vaskülopati, retinal anjiomatöz proliferasyon, patolojik myopi)
2. Retinal muayene ve görüntülemelere izin vermeyecek derecede ön segment değişikliği olan hastalar
3. Düzenli enjeksiyon uygulanmayan ve takiplere uyumsuz hastalar

-Hastaların yaşı, cinsiyeti, enjeksiyon sıklığı ve uygulanan enjeksiyonun türü, yönleri kaydedildi.

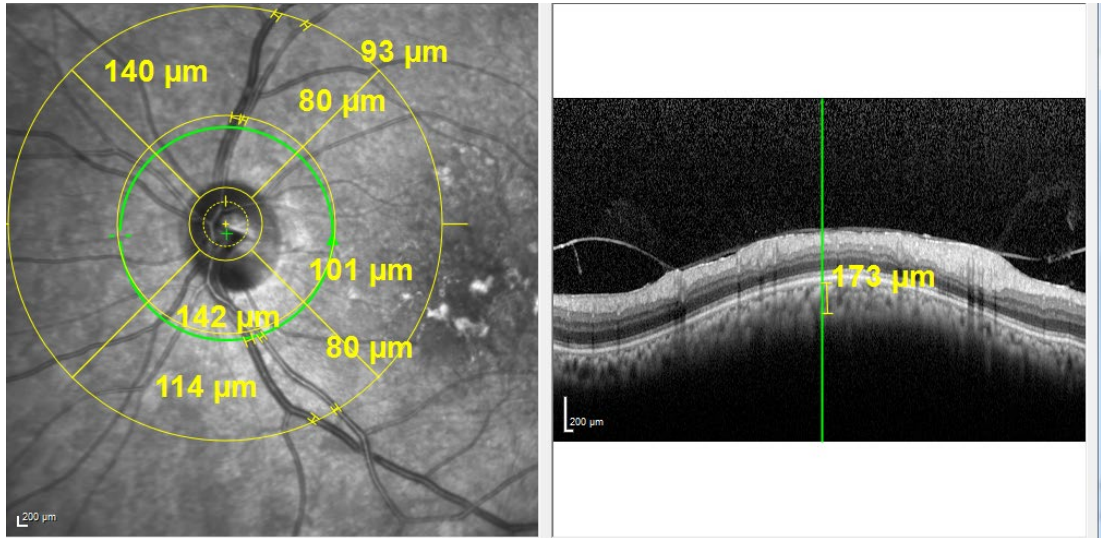
-Hasta dosyaları taranarak Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)

-Oto refraktometre (Nidek TONOREF 2 Auto Ref-Kerato-Tonometer-2014®, Gamagory, Japonya) ve göz içi basıncı (GİB) değeri (havalı tonometre cihazı (Nidek TONOREF 2 Auto Ref-Kerato-Tonometer-2014®, Gamagory, Japonya),

-Biyomikroskop ile ön segment muayene bulguları

-Spektral-domain OKT (OKT, Heidelberg Engineering GmbH, Almanya) ile santral retinal kalınları ve OKT ölçümüyle belirlenmiş nazal, temporal, inferior ve süperior retina kalınlıkları kaydedildi.

-Damar çapları ölçümünde optik disk OKT ekranında optik disk santrali merkezi nokta kabul edilerek, 1500 mikron ve 3000 mikron uzaklıkta çember şeklinde iki alan belirlendi. Bu mesafelerden geçen üst nazal, üst temporal, alt nazal, alt temporal retinal arter ve ven çapları 4 noktadan manuel olarak ölçülerek değerleri kaydedilmiştir. Görüntüler % 200 lük büyütmeyle alınarak ile damar dış çaplarının sınırı ölçüldü.

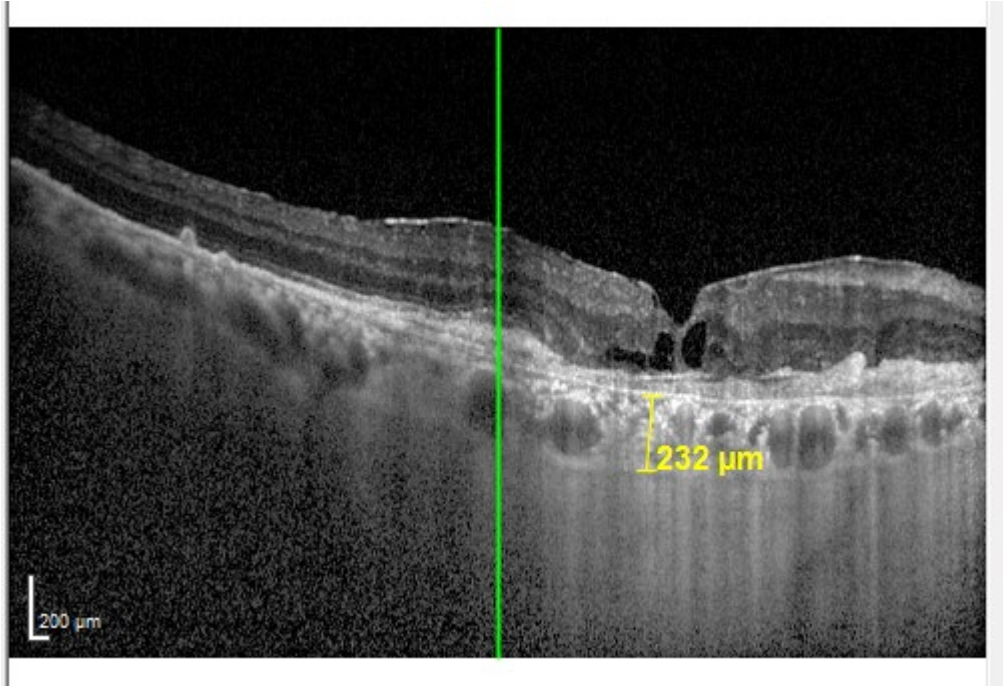


Şekil 4:Od-oct Örnek retina damar çapı ölçümleri

- Subfoveal ve optik disk koroid kalınlığı ölçümünde RPE tabakasından skleranın başlangıç noktasına ölçümler yapıldı.

- Snellen eşeli ile belirlenmiş EİDGK istatistik değerlendirmeler için logMAR birimine çevrilmiştir.

Enjeksiyon uygulanan hastalarımıza cilt sterilizasyonu %10 luk povidon iyodür ile sağlandıktan, steril örtü ile örtülüp, kapak ekartörü yardımıyla kapaklar açılıp konjonktival topikal anestezi olarak alcaine %0.5 ve %5 povidon iyot solüsyonu göze damlatıldı. 3 dakika sterilizasyon süresi beklendikten sonra BSS solüsyonu ile göz yıkanmıştır. Bütün ilaçlar 1 cc lik enjektöre çekildikten sonra 30 gauge enjektör ucu takılarak intravitreal olarak uygulanmıştır. İşlem sonrası uygulama sahasına bir damla %5 povidon iyodür damlatılarak göz kapatılmaktadır. İşlem sonrası 1. günde topikal moksifloksasin + dexametazon kombinasyonu içeren topikal damla başlanmıştır.



Şekil 5: EDI-OCT Subfoveal koroid kalınlığı ölçümü

İstatiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS İstatistik Analizi Programı versiyon 27.0 kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle verilerin normallik dağılımı basıklık/çarpıklık ve Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiş, verilerin parametrik/nonparametrik oluşuna göre bağımlı gruplarda t-testi ya da Wilcoxon testlerinden uygun olanı kullanılarak veriler analiz edilmiştir. Başlangıç göz içi basıncı – Son göz içi basıncı, Başlangıç görme keskinliği – Son görme keskinliği, Başlangıç makula kalınlığı – Son makula kalınlığı, Başlangıç temporal kalınlık – Son temporal kalınlık, Başlangıç inferior

kalınlık – Son inferior kalınlık, Başlangıç nazal kalınlık – Son nazal kalınlık, Başlangıç superior kalınlık – Son superior kalınlık, Başlangıç subfoveal koroid kalınlık – Son subfoveal koroid kalınlık, Başlangıç optik disk altı koroid kalınlık – Son optik disk altı koroid kalınlık, Başlangıç görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki superior arter ve ven çapları – Son görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki superior arter ve ven çapları, Başlangıç görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki inferior arter ve ven çapları – Son görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki inferior arter ve ven çapları arasındaki istatıksel olarak farklılıklar araştırılmıştır. İstatıksel anlamlılık bu çalışmada %95 güvenilirlik aralığında $p < .05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 198 hastanın 234 gözünden elde edilen veriler araştırmaya dahil edilmiştir. Ranibizumab grubuna 64 göz, Aflibersept grubuna 131 göz ve Bevacizumab grubuna 39 göz dahil edilmiştir. 74 gözde druzen, 46 gözde koroid neovaskularizasyon (KNV), 77 gözde makula skarı, 23 gözde pigment epitel değişikliği (PED), 13 gözde ise retina pigment epitel değişikliği (RPE) gözlenmiştir.

Tablo 1: Araştırma Gruplarının Genel zellikleri

Erkek (N)	Kadın (N)	Toplam Hasta (N)	Toplam Gz (N)	
109	89	198	234	
Ranibizumab (N)	Aflibersept (N)	Bevacizumab (N)	Toplam Gz (N)	
64	131	39	234	
Druzen (N)	KNV (N)	Skar (N)	PED (N)	RPE (N)
74	46	77	23	13

Tablo 2: Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası retinal ve koroidal değişiklikler

	Başlangıç Ortalama ± Std. Sapma	Son Ortalama ± Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min-maks)	Son Ortanca (min-maks)	Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)
Göz İçi Basıncı (mmHg)	14,98±3,85	15,58±4,02	15 (1-38)	15 (8-35)	232	0.012 †
Görme Keskinliği (logMAR)	1,07±0,84	0,96±0,76	0,8 (0-3,1)	0,8 (0-3,1)	232	0.006 †
Makula Kalınlığı	431,03±133,30	319,11±93,88	401 (157- 907)	303 (51- 702)	234	0.000 †
Temporal Kalınlık	410,92±117,89	339,18±71,90	382 (231- 943)	322,50 (205-674)	234	0.000 †
Inferior Kalınlık	423,55±133,25	345,94±75,78	386,50 (43- 1199)	330 (201- 721)	234	0.000 †
Nazal Kalınlık	423,08±104,88	346,46±74,68	405 (237- 806)	327 (200- 808)	233	0.000 †
Superior Kalınlık	402,81±95,82	345,13±74,37	379 (205- 803)	329,50 (232-837)	234	0.000 †
Subfoveal Koroid Kalınlık	207,25±68,35	191,81±65,26	207,50 (36- 490)	192 (39- 555)	175	0.001 ‡
Optik Disk Altı Koroid Kalınlığı	157,78±58,98	148,2±52,31	147 (41- 412)	140 (61- 295)	55	0.023 †

† Wilcoxon testi
‡ Bağımlı Gruplarda t-testi

Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama göz içi basıncı 14,98±3,85 mmHg iken anti-VEGF tedavisi sonrasında 15,58±4,02 mmHg'ye artmıştır. Ortanca göz içi basıncı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 15 (1-38) mmHG iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 15 (8-35) mmHg olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.012). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama görme keskinliği logMAR değeri 1,07±0,84 iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 0,96±0,76'e azalmıştır. Ortanca görme keskinliği değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 0,8 (0-3,1) iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 0,8 (0-3,1) olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.006). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama makula kalınlığı 431,03±133,30 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama makula kalınlığı 319,11±93,88 µm'ye azalmıştır. Ortanca makula kalınlığı değeri anti-VEGF

tedavisi öncesinde 401 (157-907) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 303 (51-702) μm bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (0.000). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama temporal kalınlık $410,92 \pm 117,89$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama temporal kalınlık $339,18 \pm 71,90$ μm 'ye azalmıştır. Ortanca temporal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 382 (231-943) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 322,50 (205-674) μm 'ye düşmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama inferior kalınlık $423,55 \pm 133,25$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $345,94 \pm 75,78$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca inferior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 386,50 (43-1199) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 330 (201-721) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama nazal kalınlık $423,08 \pm 104,88$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $346,46 \pm 74,68$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca nazal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 405 (237-806) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 327 (200-808) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama superior kalınlık $402,81 \pm 95,82$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $345,13 \pm 74,37$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca superior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 379 (205-803) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 329,50 (232-837) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama subfoveal kalınlık $207,25 \pm 68,35$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $191,81 \pm 65,26$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca subfoveal koroid kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 207,50 (36-490) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 192 (39-555) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama optik disk altı koroid kalınlığı $157,78 \pm 58,98$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $148,2 \pm 52,31$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca optik disk altı koroid kalınlığı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 147 (41-412) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 140 (61-295) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.023).

Tablo 2: Ranibizumab tedavisi sonrası retinal ve koroidal değişiklikler

	Başlangıç		Başlangıç		Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
	Ortalama ± Std. Sapma	Son Ortalama ± Std. Sapma	Ortanca (min-maks)	Son Ortanca (min-maks)			
Ranibizumab	Göz İçi Basıncı (mmHg)	15,14±3,72	16,12±4,95	15 (9-29)	16 (9-35)	64	0.031 †
	Görme Keskinliği	1,21±0,87	1,02±0,79	1,15(0,04-3,1)	0,8(0-3,1)	64	0.014 †
	Makula Kalınlığı	425,94±129,24	338,55±97,74	407(157-823)	331,50(176-702)	64	0.000 †
	Temporal Kalınlık	411,42±112,68	345,38±74,52	388(231-713)	323,50(229-590)	64	0.000 †
	Inferior Kalınlık	428,34±125,21	361,02±94,22	389(237-885)	331,50(201-721)	64	0.000 †
	Nazal Kalınlık	416,58±103,99	354,98±89,02	401(237-775)	331,50(200-727)	64	0.000 †
	Superior Kalınlık	387,56±75,49	353,92±88,82	371(258-645)	336,50(249-837)	64	0.004 †
	Subfoveal Kalınlık	211,06±62,77	195,68±58,09	207,50(90-382)	194,50(70-301)	50	0.009 †
	Optik Disk Altı Koroid Kalınlığı	167,73±51,93	161,40±47,47	161(65-250)	141(109-257)	10	0.336 †

† Wilcoxon testi
‡ Bağımlı Gruplarda t-testi

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama göz içi basıncı 15,14±3,72 mmHg iken anti-VEGF tedavisi sonrasında 16,12±4,95 mmHg'ye artmıştır. Ortanca göz içi basıncı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 15 (9-29) mmHG iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 16 (9-35) mmHg olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.031).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama görme keskinliği logMAR değeri 1,21±0,87 iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 1,02±0,79'a azalmıştır. Ortanca görme keskinliği değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 1,15(0,04-3,1) iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 0,8 (0-3,1) olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.014).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama makula kalınlığı $425,94 \pm 129,24$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama makula kalınlığı $338,55 \pm 97,74$ μm 'ye azalmıştır. Ortanca makula kalınlığı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $407(157-823)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $331,50(176-702)$ μm bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama temporal kalınlık $411,42 \pm 112,68$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama temporal kalınlık $345,38 \pm 74,52$ μm 'ye azalmıştır. Ortanca temporal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $388(231-713)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $323,50(229-590)$ μm 'ye düşmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama inferior kalınlık $428,34 \pm 125,21$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $361,02 \pm 94,22$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca inferior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $389(237-885)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $331,50(201-721)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama nazal kalınlık $416,58 \pm 103,99$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $354,98 \pm 89,02$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca nazal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $401(237-775)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $331,50(200-727)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama superior kalınlık $387,56 \pm 75,49$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $353,92 \pm 88,82$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca superior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $371(258-645)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $336,50(249-837)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama subfoveal koroid kalınlık $211,06 \pm 62,77$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $195,68 \pm 58,09$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca subfoveal koroid kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $207,50(90-382)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $194,50(70-301)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.009$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama optik disk altı koroid kalınlığı $167,73 \pm 51,93 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $161,40 \pm 47,47 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür. Ortanca optik disk altı koroid kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $161(65-250) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $141(109-257) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.336$).

Tablo 3: Aflibersept tedavisi sonrası retinal ve koroidal değişiklikler

	Başlangıç Ortalama \pm Std. Sapma	Son Ortalama \pm Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min-maks)	Son Ortanca (min- maks)	Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
Aflibersept	Göz İçi Basıncı (mmHg)	14,87 \pm 3,99	15,06 \pm 3,58	15(1-38)	15(8-30)	129	0.611 †
	Görme Keskinliği	1,01 \pm 0,84	0,91 \pm 0,74	0,7(0-3,1)	0,7(0- 3,1)	130	0.108 †
	Makula Kalınlığı	427,28 \pm 125,29	308,69 \pm 90,21	401(208- 755)	290(51- 671)	131	0.000 †
	Temporal Kalınlık	410,30 \pm 114,29	335,88 \pm 65,63	382(251- 943)	325(205- 638)	131	0.000 †
	Inferior Kalınlık	418,59 \pm 131,80	340,82 \pm 61,03	389(43- 1199)	329(219- 537)	131	0.000 †
	Nazal Kalınlık	415,85 \pm 96,63	340,33 \pm 59,18	406,50(278- 760)	321(256- 585)	131	0.000 †
	Superior Kalınlık	403,84 \pm 93,14	338,62 \pm 63,87	390(272- 720)	325(232- 563)	131	0.000 †
	Subfoveal Kalınlık	202,56 \pm 68,61	187,59 \pm 68,76	205,50(36- 490)	184(58- 555)	97	0.001 †
	Optik Disk Altı Koroid Kalınlığı	147,11 \pm 50,52	141,48 \pm 55,99	132(65- 281)	124(65- 295)	31	0.388 †

† Wilcoxon testi
‡ Bağımlı Gruplarda t-testi

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama göz içi basıncı $14,87 \pm 3,99$ mmHg iken anti-VEGF tedavisi sonrasında $15,06 \pm 3,58$ mmHg'ye artmıştır. Ortanca göz içi basıncı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $15(1-38)$ mmHG iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $15(8-30)$ mmHg olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.611$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama görme keskinliği logMAR değeri $1,01 \pm 0,84$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $0,91 \pm 0,74$ 'a azalmıştır. Ortanca görme keskinliği değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $0,7(0-3,1)$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $0,7(0-3,1)$ olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.108$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama makula kalınlığı $427,28 \pm 125,29$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama makula kalınlığı $308,69 \pm 90,21$ μm 'ye azalmıştır. Ortanca makula kalınlığı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $401(208-755)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $290(51-671)$ μm bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (0.000).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama temporal kalınlık $410,30 \pm 114,29$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama temporal kalınlık $335,88 \pm 65,63$ μm 'ye azalmıştır. Ortanca temporal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $382(251-943)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $325(205-638)$ μm 'ye düşmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama inferior kalınlık $418,59 \pm 131,80$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $340,82 \pm 61,03$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca inferior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $389(43-1199)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $329(219-537)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama nazal kalınlık $415,85 \pm 96,63$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $340,33 \pm 59,18$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca nazal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $406,50(278-760)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $321(256-585)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama superior kalınlık $403,84 \pm 93,14$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $338,62 \pm 63,87$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca superior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde $390(272-720)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $325(232-563)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama subfoveal koroid kalınlık 202,56±68,61 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 187,59±68,76 µm'ye düşmüştür. Ortanca subfoveal koroid kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 228(38-356) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 184(58-555) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama optik disk altı koroid kalınlığı 147,11±50,52 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 141,48±55,99 µm'ye düşmüştür. Ortanca optik disk altı koroid değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 132(65-281) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 124(65-295) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.388).

Tablo 4: Bevacizumab tedavisi sonrası retinal ve koroidal değişiklikler

	Başlangıç Ortalama ± Std. Sapma	Son Ortalama ± Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min- maks)	Son Ortanca (min- maks)	Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
Bevacizumab	Göz İçi Basıncı (mmHg)	15,10±3,64	16,38±3,54	15(1-20)	17(10-25)	39	0.026 †
	Görme Keskinliği	1,06±0,79	1,01±0,81	0,9(0,1- 3,1)	0,8(0,005- 3,1)	39	0.610 †
	Makula Kalınlığı	451,64±164,39	322,20±96,64	401(241- 947)	293(199- 598)	39	0.000 †
	Temporal Kalınlık	412,18±139,57	340,07±87,48	361(281- 857)	317(231- 674)	39	0.000 †
	Inferior Kalınlık	432,33±152,48	338,41±84,99	383(263- 821)	325(228- 716)	39	0.000 †
	Nazal Kalınlık	457,87±126,66	353,02±93,69	420(285- 806)	349(258- 808)	39	0.000 †
	Superior Kalınlık	424,38±126,74	352,56±80,92	379(287- 803)	338(259- 688)	39	0.000 †
	Subfoveal Kalınlık	216,53±76,93	199,03±66,03	228(38- 356)	207(39- 343)	30	0.036 †
	Optik Disk Altı Koroid Kalınlığı	168,17±73,32	153,64±47,92	160(41- 412)	154(61- 250)	14	0.016 †
	† Wilcoxon testi						
	‡ Bağımlı Gruplarda t-testi						

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama göz içi basıncı 15,10±3,64 mmHg iken anti-VEGF tedavisi sonrasında 16,38±3,54 mmHg'ye artmıştır. Ortanca göz içi basıncı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 15(1-20)

mmHG iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 17(10-25) mmHg olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama görme keskinliği logMAR değeri 1,06±0,79 iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 1,01±0,81'e azalmıştır. Ortanca görme keskinliği değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 0,9(0,1-3,1) iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 0,8(0,005-3,1) olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.610).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama makula kalınlığı 451,64±164,39 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama makula kalınlığı 322,20±96,64 µm'ye azalmıştır. Ortanca makula kalınlığı değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 401(241-947) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 293(199-598) µm bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (0.000).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama temporal kalınlık 412,18±139,57 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında ortalama temporal kalınlık 340,07±87,48 µm'ye azalmıştır. Ortanca temporal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 361(281-857) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 317(231-674) µm'ye düşmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama inferior kalınlık 432,33±152,48 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 338,41±84,99 µm'ye düşmüştür. Ortanca inferior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 383(263-821) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 325(228-716) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000).

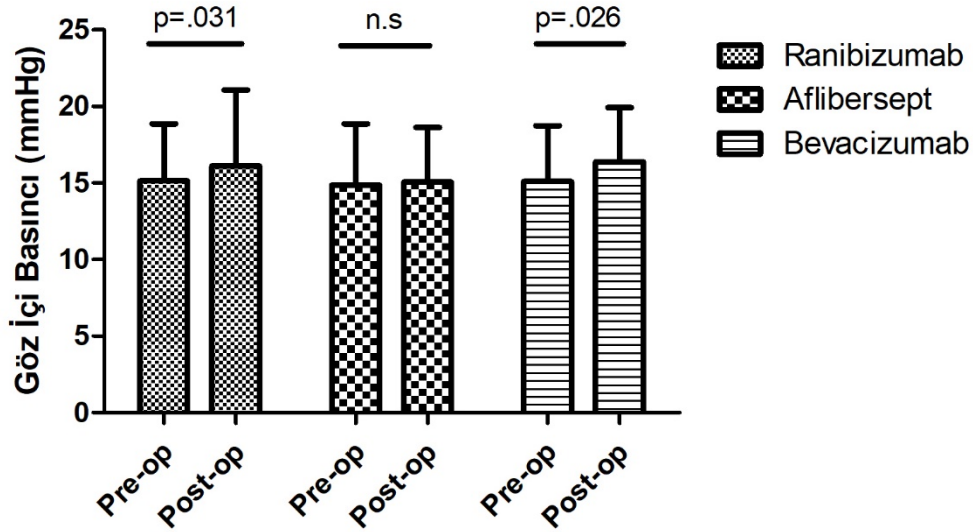
Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama nazal kalınlık 457,87±126,66 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 353,02±93,69 µm'ye düşmüştür. Ortanca nazal kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 420(285-806) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 349(258-808) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama superior kalınlık 424,38±126,74 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 352,56±80,92 µm'ye düşmüştür. Ortanca superior kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 379(287-

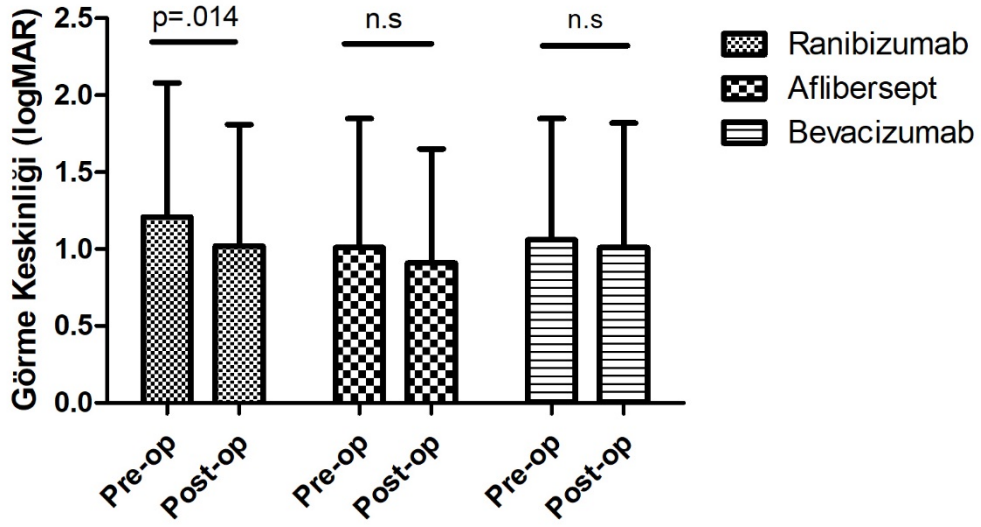
803) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 338(259-688) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama subfoveal koroid kalınlık $216,53\pm 76,93$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $199,03\pm 66,03$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca subfoveal koroid kalınlık değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 228(38-356) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 207(39-343) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.036$).

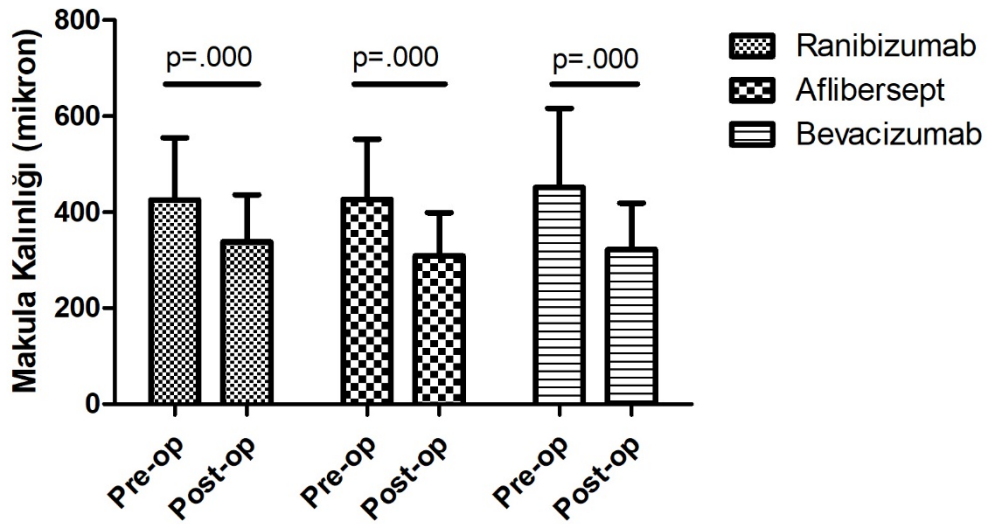
Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde ortalama optik disk altı koroid kalınlığı $168,17\pm 73,32$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $153,64\pm 47,92$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca optik disk altı koroid değeri anti-VEGF tedavisi öncesinde 160(41-412) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 154(61-250) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.016$).



Şekil 6: Ranibizumab (N=64), aflibersept (N=129) ve bevacizumab (N=39) tedavileri öncesi ve sonrasında göz içi basıncı değişimleri ($p<.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil)



Şekil 7: Ranibizumab (N=64), aflibersept (N=130) ve bevacizumab (N=39) tedavileri öncesi ve sonrasında görme keskinliği logMAR değişimleri (p<.05 istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil)



Şekil 8: Ranibizumab (N=64), aflibersept (N=131) ve bevacizumab (N=39) tedavileri öncesi ve sonrasında makula kalınlığı değişimleri (p<.05 istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil).

Tablo 5: Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası retinal arter ve ven çaplarının değişimi

	Başlangıç Ortalama ± Std. Sapma	Son Ortalama ± Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min- maks)	Son Ortanca (min- maks)	Eşleştiril en Örnekle m (N)	Gruplara sı Anlamlılık (p)
Superior Arter Çapı-1500µm	104,02±20, 11	107,52±21, 50	103,50(1 -162)	105(7- 209)	232	0.035 †
Superior Arter Çapı-3000µm	97,01±16,5 4	99,79±18,5 7	96(56- 163)	98(55- 174)	233	0.026 †
Superior Ven Çapı-1500µm	134,14±20, 30	135,38±22, 71	132,50(8 0-208)	134(35- 210)	232	0.444 ‡
Superior Ven Çapı-3000µm	127,47±20, 30	127,78±23, 03	127(74- 203)	128(29- 196)	233	0.894 ‡
Inferior Arter Çapı -1500µm	108,29±21, 23	110,98±23, 58	109(4- 227)	109(64- 250)	233	0.175 †
Inferior Arter Çapı -3000µm	98,77±19,5 9	101,90±20, 31	98(46- 159)	99(60- 184)	231	0.030 †
Inferior Ven Çapı - 1500µm	140,64±21, 62	141,95±22, 72	139(74- 204)	141(66- 219)	227	0.189 ‡
Inferior Ven Çapı - 3000µm	134,24±23, 76	134,80±23, 89	136(71- 241)	134,50(4 7-252)	232	0.629 ‡

† Wilcoxon testi

‡ Bağımlı Gruplarda t-testi

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı 104,02±20,11 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 107,52±21,50 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 103,50(1-162) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 105(7-209) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.035).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı 97,01±16,54 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 99,79±18,57 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 96(56-163) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 98(55-174) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı 134,14±20,30 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 135,38±22,71 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF

tedavisi öncesinde 132,50(80-208) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 134(35-210) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.444).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı 127,47±20,30 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 127,78±23,03 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 127(74-203) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 128(29-196) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.894).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı 108,29±21,23 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 110,98±23,58 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 109(4-227) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 109(64-250) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.175).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı 98,77±19,59 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 101,90±20,31 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 98(46-159) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 99(60-184) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.030).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı 140,64±21,62 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 141,95±22,72 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 139(74-204) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 141(66-219) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.189).

Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı 134,24±23,76 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 134,80±23,89 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 136(71-241) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 134,50(47-

252) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.629$).

Tablo 6: Ranibizumab tedavisi sonrası retinal arter ve ven çaplarının değişimi

	Başlangıç Ortalama \pm Std. Sapma	Son Ortalama \pm Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min- maks)	Son Ortanca (min- maks)	Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
Ranibizumab	Superior Arter Çapı-1500 μm	100,00 \pm 20,71	103,50 \pm 22,49	100,50(10-155)	102,50(7-185)	64	0.171 †
	Superior Arter Çapı-3000 μm	94,13 \pm 12,88	96,28 \pm 16,19	93(65-128)	93,50(68-148)	63	0.375 †
	Superior Ven Çapı- 1500 μm	129,58 \pm 19,62	130,55 \pm 21,61	129(87-177)	129(78-181)	64	0.684 ‡
	Superior Ven Çapı- 3000 μm	128,01 \pm 22,59	125,16 \pm 25,58	127(86-203)	125,50(29-196)	63	0.278 ‡
	Inferior Arter Çapı -1500 μm	103,59 \pm 18,33	105,30 \pm 20,38	108(49-148)	106,50(64-166)	64	0.911 †
	Inferior Arter Çapı -3000 μm	95,00 \pm 17,41	98,08 \pm 17,79	93,50(52-131)	96(60-145)	64	0.619 ‡
	Inferior Ven Çapı - 1500 μm	136,64 \pm 20,10	139,63 \pm 22,81	137,50(75-175)	138(66-210)	63	0.178 †
	Inferior Ven Çapı - 3000 μm	131,53 \pm 20,63	132,43 \pm 24,19	133(71-192)	132,50(47-205)	64	0.716 ‡
	† Wilcoxon testi						
	‡ Bağımlı Gruplarda t-testi						

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı 100,00 \pm 20,71 μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 103,50 \pm 22,49 μm 'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 100,50(10-155) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 102,50(7-185) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.171$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı 94,13 \pm 12,88 μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 96,28 \pm 16,19 μm 'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 93(65-128) μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 93,50(68-148) μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.375$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı $129,58 \pm 19,62$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $130,55 \pm 21,61$ μm 'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $129(87-177)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $129(78-181)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.684$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı $128,01 \pm 22,59$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $125,16 \pm 25,58$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $127(86-203)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $125,50(29-196)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.278$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı $103,59 \pm 18,33$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $105,30 \pm 20,38$ μm 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $108(49-148)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $106,50(64-166)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.911$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı $95,00 \pm 17,41$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $98,08 \pm 17,79$ μm 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $93,50(52-131)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $96(60-145)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.619$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı $136,64 \pm 20,10$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $139,63 \pm 22,81$ μm 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $137,50(75-175)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $138(66-210)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.178$).

Ranibizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı $131,53 \pm 20,63 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $132,43 \pm 24,19 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $133(71-192) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $132,50(47-205) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.716$).

Tablo 7: Aflibersept tedavisi sonrası retinal arter ve ven çaplarının değişimi

	Başlangıç		Son		Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
	Ortalama \pm Std. Sapma	Ortalama \pm Std. Sapma	Ortanca (min- maks)	Ortanca (min- maks)			
Aflibersept	Superior Arter Çapı-1500 μm	$104,72 \pm 19,54$	$109,47 \pm 18,95$	104(1-143)	107(69-209)	131	0.048 †
	Superior Arter Çapı-3000 μm	$97,58 \pm 18,56$	$101,27 \pm 18,93$	96(56-163)	100(55-174)	131	0.026 †
	Superior Ven Çapı-1500 μm	$136,19 \pm 20,65$	$136,33 \pm 24,16$	136(80-208)	136(15-210)	131	0.938 ‡
	Superior Ven Çapı- 3000 μm	$127,48 \pm 21,94$	$128,20 \pm 22,58$	129(74-184)	129(46-193)	131	0.698 ‡
	Inferior Arter Çapı -1500 μm	$109,59 \pm 22,85$	$112,51 \pm 24,30$	109(4-227)	111(76-250)	130	0.137 †
	Inferior Arter Çapı -3000 μm	$99,91 \pm 21,22$	$103,66 \pm 20,95$	99(46-159))	101(61-184)	129	0.046 †
	Inferior Ven Çapı - 1500 μm	$140,25 \pm 22,11$	$142,31 \pm 22,30$	139(74-202)	142(75-219)	127	0.101 ‡
	Inferior Ven Çapı - 3000 μm	$134,36 \pm 26,06$	$134,55 \pm 24,97$	136(76-241)	133(69-252)	130	0.916 ‡

† Wilcoxon testi
‡ Bağımlı Gruplarda t-testi

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı $104,72 \pm 19,54 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $109,47 \pm 18,95 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $104(1-143) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $107(69-209) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.048$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı $97,58 \pm 18,56 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $101,27 \pm 18,93 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF

tedavisi öncesinde 96(56-163) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 100(55-174) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı 136,19±20,65 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 136,33±24,16 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 136(80-208) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 136(15-210) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.938).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı 127,48±21,94 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 128,20±22,58 µm'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 129(74-184) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 129(46-193) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.698).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı 109,59±22,85 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 112,51±24,30 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 109(4-227) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 111(76-250) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.137).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı 99,91±21,22 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 103,66±20,95 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 99(46-159) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 101(61-184) µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.046).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı 140,25±22,11 µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 142,31±22,30 µm'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde 139(74-202) µm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında 142(75-219)

μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.101$).

Aflibersept grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı $134,36\pm 26,06 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $134,55\pm 24,97 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $136(76-241) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $133(69-252) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.916$).

Tablo 8: Bevacizumab tedavisi sonrası retinal arter ve ven çaplarının değişimi

	Başlangıç Ortalama \pm Std. Sapma	Son Ortalama \pm Std. Sapma	Başlangıç Ortanca (min- maks)	Son Ortanca (min- maks)	Eşleştirilen Örneklem (N)	Gruplararası Anlamlılık (p)	
B e v a c i z u m a b	Superior Arter Çapı-1500 μm	108,23 \pm 20,36	107,54 \pm 27,20	104(80- 162)	104(11- 174)	37	0.808 †
	Superior Arter Çapı-3000 μm	99,77 \pm 14,06	100,55 \pm 20,64	97(78- 135)	98(64- 160)	38	0.807 ‡
	Superior Ven Çapı-1500 μm	134,74 \pm 19,53	140,38 \pm 17,73	132(98- 174)	139(113- 182)	37	0.251 ‡
	Superior Ven Çapı- 3000 μm	126,56 \pm 18,70	130,76 \pm 19,96	124(84- 168)	127(93- 167)	38	0.245 ‡
	Inferior Arter Çapı -1500 μm	111,64 \pm 19,14	115,34 \pm 24,94	109(74- 165)	111,50(76- 184)	38	0.582 †
	Inferior Arter Çapı -3000 μm	101,18 \pm 16,70	102,36 \pm 21,70	100(71- 152)	98(71- 171)	38	0.689 †
	Inferior Ven Çapı - 1500 μm	148,49 \pm 20,81	144,65 \pm 24,22	144(117- 204)	142(93- 195)	37	0.167 ‡
	Inferior Ven Çapı - 3000 μm	138,26 \pm 20,18	139,65 \pm 18,99	137(102- 189)	139(98- 184)	38	0.618 ‡
	† Wilcoxon testi						
	‡ Bağımlı Gruplarda t-testi						

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı $108,23\pm 20,36 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $107,54\pm 27,20 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $104(80-162) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $104(11-174) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.808$).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior arter çapı $99,77 \pm 14,06 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $100,55 \pm 20,64 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca superior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $97(78-135) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $98(64-160) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.807$).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı $134,74 \pm 19,53 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $140,38 \pm 17,73 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $132(98-174) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $139(113-182) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.251$).

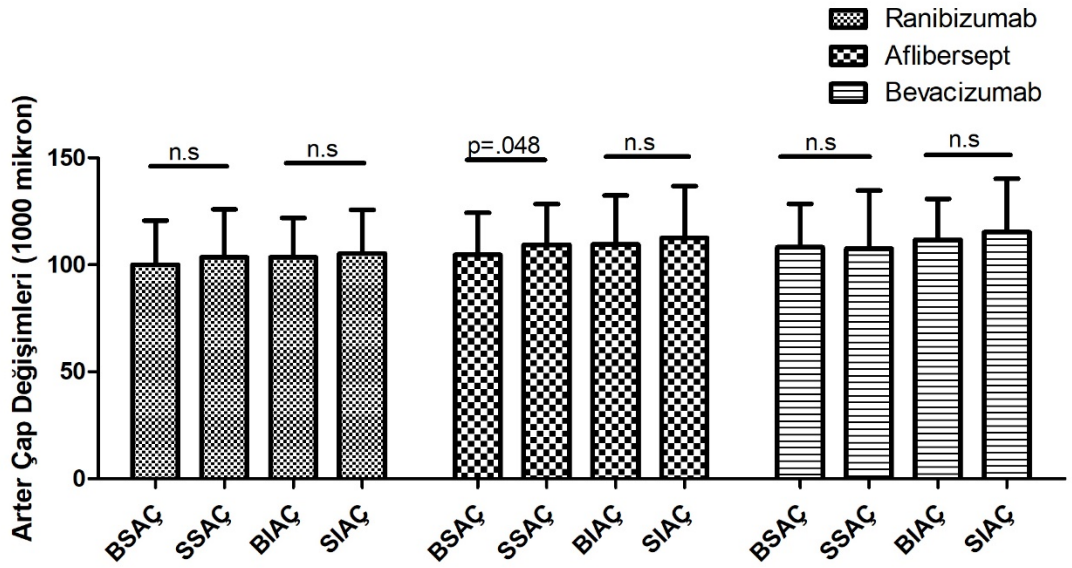
Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama superior ven çapı $126,56 \pm 18,70 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $130,76 \pm 19,96 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca superior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $124(84-168) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $127(93-167) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.245$).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı $111,64 \pm 19,14 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $115,34 \pm 24,94 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $109(74-165) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $111,50(76-184) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.582$).

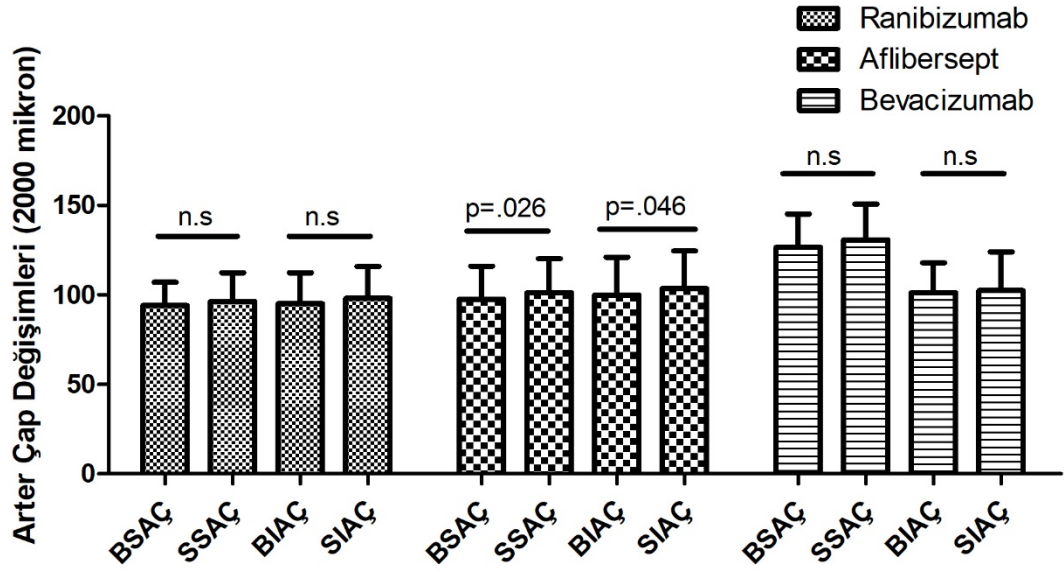
Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior arter çapı $101,18 \pm 16,70 \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $102,36 \pm 21,70 \mu\text{m}$ 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior arter çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $100(71-152) \mu\text{m}$ iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $98(71-171) \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.689$).

Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı $148,49 \pm 20,81$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $144,65 \pm 24,22$ μm 'ye düşmüştür. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $144(117-204)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $142(93-195)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.167$).

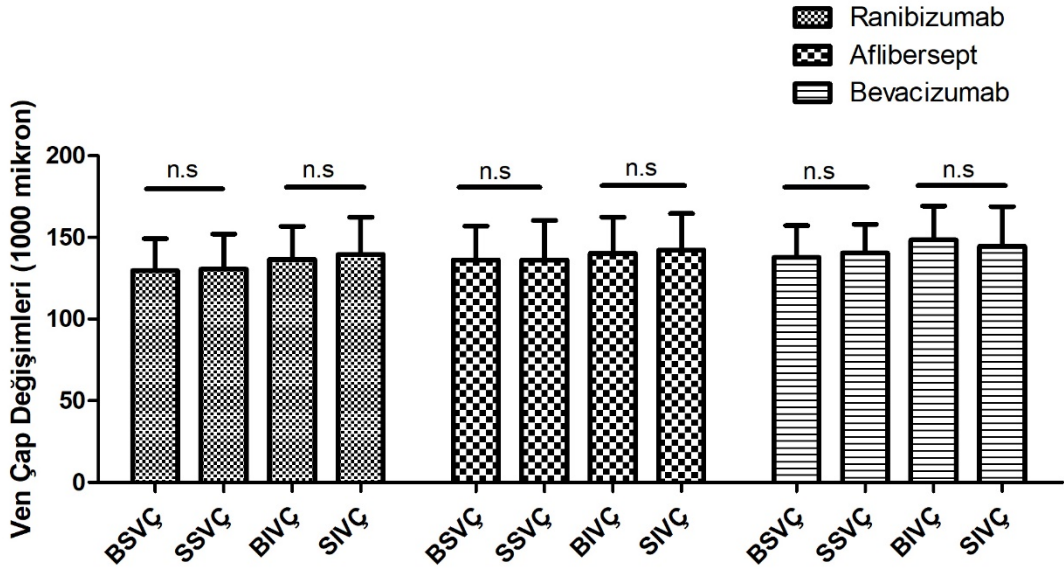
Bevacizumab grubunda anti-VEGF tedavisi öncesinde görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki ortalama inferior ven çapı $138,26 \pm 20,18$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $139,65 \pm 18,99$ μm 'ye yükselmiştir. Ortanca inferior ven çapı anti-VEGF tedavisi öncesinde $137(102-189)$ μm iken, anti-VEGF tedavisi sonrasında $139(98-184)$ μm olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.618$).



Şekil 9: Ranibizumab (SAÇ ve IAÇ; N=64), aflibersept (SAÇ N=131 ve IAÇ N=130) ve bevacizumab (SAÇ N=37 ve IAÇ N=38) tedavileri öncesi ve sonrasında görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki superior ve inferior arter çap değişimleri (BSAÇ: Başlangıç superior arter çapı, SSAÇ: Son superior arter çapı, BIAÇ: Başlangıç inferior arter çapı, SIAÇ: Son inferior arter çapı; $p < .05$ istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil).

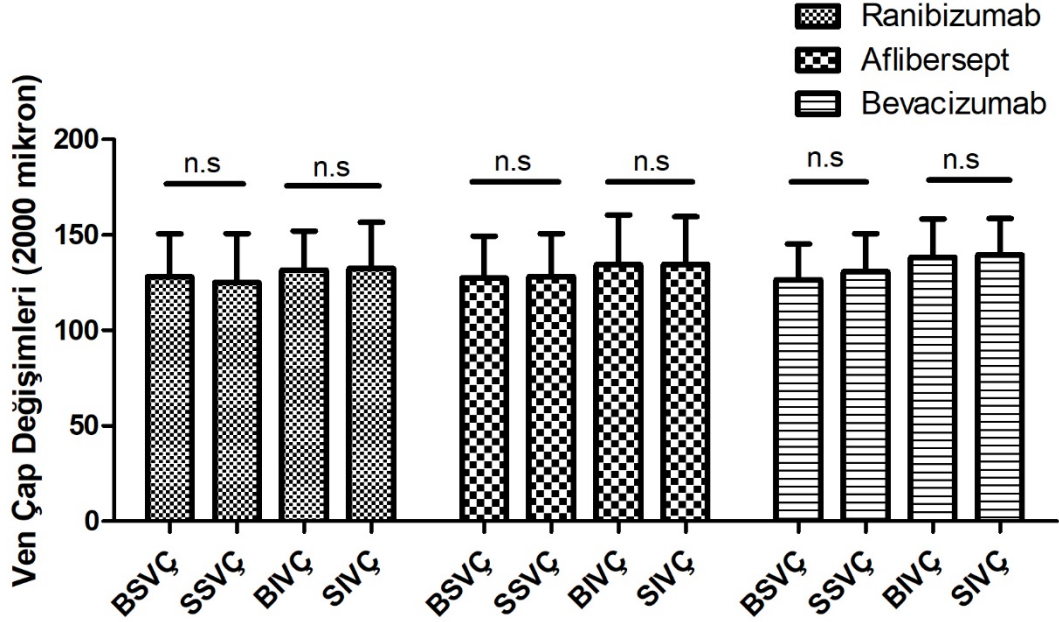


Şekil 10: Ranibizumab (SAÇ N=63 ve IAÇ N=64), aflibersept (SAÇ N=131 ve IAÇ N=129) ve bevacizumab (SAÇ ve IAÇ N=38) tedavileri öncesi ve sonrasında görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki superior ve inferior arter çap değişimleri (BSAÇ: Başlangıç superior arter çapı, SSAÇ: Son superior arter çapı, BIAÇ: Başlangıç inferior arter çapı, SIAÇ: Son inferior arter çapı; p<.05 istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil).



Şekil 11: Ranibizumab (SVÇ N=64 ve IVÇ N=63), aflibersept (SVÇ N=131 ve IVÇ N=127) ve bevacizumab (SVÇ ve IVÇ N=37) tedavileri öncesi ve sonrasında görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki superior ve inferior ven çap değişimleri (BSVÇ:

Başlangıç superior ven çapı, SSVÇ: Son superior ven çapı, BIVÇ: Başlangıç inferior ven çapı, SIV: Son inferior ven çapı; $p < .05$ istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil).



Şekil 12: Ranibizumab (SVÇ N=63 ve IVÇ N=64), aflibersept (SVÇ N=131 ve IVÇ N=130) ve bevacizumab (SVÇ ve IVÇ N=38) tedavileri öncesi ve sonrasında görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki superior ve inferior ven çap değişimleri (BSVÇ: Başlangıç superior ven çapı, SSVÇ: Son superior ven çapı, BIVÇ: Başlangıç inferior ven çapı, SIV: Son inferior ven çapı; $p < .05$ istatistiksel olarak anlamlı, n.s: istatistiksel olarak anlamlı değil).

TARTIŞMA

SMD ileri yaş hastalarda fotoreseptör tabakası, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koryokapillarisin dejenerasyonu sebebiyle ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Neovasküler tip SMD'de gözlemlenen vasküler sızıntılar ve skar oluşumu, SMD'ye bağlı körlüklerle ilişkilendirilmiştir (81). Bireylerin yaşama kalitesini olumsuz etkileyen görme kayıpları, ekonomik ve sosyal sorunlara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, SMD'nin tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanlar sadece görme kaybı riskini azaltmayıp, aynı zamanda hastalarda görme artışı da sağlayabilmektedir. Anti-VEGF ajanların retinal hastalıkların tedavisinde kullanımının artmasına bağlı olarak, etkililik ve karşılaştırma çalışmaları günümüzde bulunmaktadır. Ancak bu tedavilerin

retinal vasküler yapılar üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda, daha önce tedavi almamış yaş tip SMD hastalarında, başlangıç ve yükleme dozları sonrasında elde edilen sonuçlar ve aralarındaki retinal, koroidal, arter ve ven çaplarında gözlemlenen farklılıkları anlamak amaçlanmıştır.

Toplam örnekleme anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavileri sonrası göz içi basıncı, görme keskinliği, makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal kalınlık ve optik disk altı koroid kalınlığındaki değişiklikler analiz edilmiştir. Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası göz içi basıncı, tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artmıştır (Tablo 1). Göz içi basıncındaki değişimler, her bir ilacın etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde de ranibizumab ve bevacizumab gruplarında ilaç tedavisi sonrası anlamlı ölçüde artmıştır (Tablo 2,3 ve 4; şekil 6). Yapılan bir çalışmada, anti-VEGF ajanlarının tekrarlanan intravitreal enjeksiyonları ile ilişkili göz içi basıncı yükselme oranı için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla, yaşa bağlı makula dejenerasyonu için anti-VEGF ajanlarıyla intravitreal enjeksiyon yapılan 215 gözün çizelgeleri, enjeksiyon sıklığı açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları alan hastalarda sürekli olarak yükselmiş göz içi basıncı, anti-VEGF enjeksiyonları almayan hastalara göre anlamlı ölçüde farklılık göstermektedir (82). Araştırmacıların çalışmalarında test edilen iki olası faktör, toplam anti-VEGF enjeksiyon sayısı ve enjeksiyonlar arasındaki aralıktır, ancak çalışmanın sonuçları, bu faktörlerden herhangi birinin yüksek göz içi basınca neden olduğunu göstermemiştir. Toplam enjeksiyon sayısı açısından bakıldığında, daha fazla enjeksiyon teorik olarak daha yüksek konsantrasyonlarda anti-VEGF proteinlerinin göz içinde daha fazla kalıcı bir seviyede olmasına yol açacaktır. Test edilen diğer faktör, enjeksiyonlar arasındaki aralık, daha kısa bir aralığın enjekte edilen anti-VEG ajanının birikmesine göz içi basıncın artmasına sebep olabilir. Çalışmamızdaki toplam örnekleme sabit olarak dört hafta aralıkla toplam üç doz intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmıştır. Artan göz içi basıncı açıklayabilecek başka bir mekanizma, intravitreal bevacizumab enjeksiyonları ile yapılan enjeksiyon sonrası immünolojik reaksiyona dayanabilmektedir. Bu immünolojik yanıt daha sonra potansiyel olarak enflamasyonla ilişkili göz içi basıncı yükselmelerine yol açabilir. Çalışmada gözlemlenen yüksek göz içi basıncı bazı

hastalarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası gözlemlenen immünolojik yanıt ile ilişkili olabilir. Başka bir çalışmada ise, ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab enjeksiyonları alan gözlerde göz içi basınçlarında klinik olarak anlamlı artış meydana gelmiştir. Ancak bu artış, aflibersept alan gözlerde, bevacizumab ve ranibizumab alan gözlerle göre daha azdır. VEGF inhibitörleri alan gözlerde ortalama GİB başlangıçtan 12 ve 24 aya önemli ölçüde değişmezken, gözlerin küçük bir kısmında klinik olarak anlamlı göz içi basıncı yükselmeleri meydana gelmiştir. Aflibercept daha az klinik olarak anlamlı göz içi basıncı yükselmesi ile ilişkilendirilirken, önceden glokomu olan gözler daha yüksek risk altında bulunmuştur (83).

Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası görme keskinliği logMAR değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde azalmıştır (Tablo 1). Görme keskinliğindeki logMAR değişimleri, her bir ilacın etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise sadece ranibizumab grubunda ilaç tedavisi sonrası anlamlı ölçüde azalmıştır (Tablo 2, Şekil 7). Düşük logMAR değerleri, artan görme keskinliğini ifade etmesinden ötürü (84), toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi sonrası görme keskinliği, anti-VEGF tedavisi öncesine göre anlamlı ölçüde artmıştır. Görme keskinliğindeki artış aflibersept ve bevacizumab gruplarında tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre anlamlı değildir, ancak ranibizumab grubunda, anti-VEGF tedavisi sonrası görme keskinliğinde, tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artış bulunmuştur. Ranibizumab VEGF'nin tüm aktif formlarını inhibe eden insan rekombinant monoklonal antikordur. Aflibercept, VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'e bağlanan çözünür bir decoy reseptörüdür. VEGF, orijinal reseptörlerine bağlanmadığı ve yanlışlıkla aflibersept ile bağlandığı ve dolayısıyla VEGF'nin aktivitesini azalttığı için decoy reseptörü olarak adlandırılır. Bevacizumab ise insan monoklonal IgG antikorudur ve VEGF-A'yı bağlayarak ve nötralize ederek anjiyogenezi inhibe eder. Dolayısıyla bu üç grup ilaç aynı mekanizmaları farklı şekillerde hedefleyerek inhibe etmektedir.

MARINA, FOCUS, PrONTO, SUSTAIN çalışmalarında ranizumab kullanımı sonrası, bu çalışmaya paralel olarak hastalarda görme kayıpları azalmış ve görme keskinliğinde artış bulunmuştur (72,78,85,86). VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları ise intravitreal aflibersept ve ranibizumab enjeksiyonunun neovasküler YBMD'de etkililiğini ve güvenliliğini araştıran çalışmalardır. Hastalar intravitreal aflibercept

ayda 0.5 mg, ayda 2 mg, 3 aylık başlangıç dozundan sonra 2 ayda bir 2 mg veya aylık 0.5 mg ranibizumab için randomize edilmiştir. Her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibersept hasta gruplarının görme keskinliğinde artış olmasına rağmen, görme keskinliğini korumada iki grubun birbirlerine benzerlik gösterdiği bulunmuştur (74,87). Intravitreal bevacizumab yine benzer şekilde, yine tedavi sonrası görme keskinliğini artırmıştır (8). Bu çalışmada, ranibizumabın görme keskinliğini anlamlı ölçüde artırmada bevacizumab ve afliberseptte göre daha üstün olması, ranibizumab'ın VEGF'nın tüm aktif formlarını inhibe etmesi, dolayısıyla bu şekilde koroidal vasküler geçirgenliğin daha fazla azalmasına sebep olarak, görme keskinliğinin artmasında etkili olabilir.

Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası, makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal koroid kalınlık ve optik koroid kalınlığında anlamlı ölçüde incelmeye meydana gelmiştir (Tablo 1). Bu retinal ve koroidal değişimler her bir ilacın etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise her bir ilaç grubunda anti-VEGF tedavisi sonrası makula kalınlığı (Şekil 8), temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık ve subfoveal kalınlıklarda anti-VEGF tedavisi öncesine göre anlamlı ölçüde incelmeler bulunmuştur (Tablo 2,3 ve 4). Ancak ranibizumab ve aflibersept grubunda optik disk altı koroidal kalınlıklarda ilaç tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı ölçüde değişiklik olmamasına rağmen, bevacizumab grubunda bu değişim anlamlılık düzeyine ulaşmıştır (Tablo 4). Daha önce yapılan çalışmalar, anti-VEGF tedavilerinin retina anatomisi üzerine etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ranizumabın kullanıldığı SUSTAIN çalışmasında on iki ay sonunda hastalarda makula kalınlığında anlamlı ölçüde azalma gözlemlenmiştir (86). Yine benzer şekilde, afliberseptin makula kalınlığını anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur (88). Daha önce yapılan başka bir çalışmada ise, nazal, inferior, superior, temporal ve subfoveal koroid kalınlıkta azalmalar, aflibersept ile tedavi edilmiş gözlerde, ranibizumabla tedavi edilmiş gözlerle göre daha belirgindir. Yapılan bir meta-analizde, bevacizumab ile ranizumabın etkililiği karşılaştırıldığında ise foveada retina kalınlığında azalma ile ranibizumab için daha iyi anatomik sonuçlar öne sürülmüştür (89). Merkezi subfoveal kalınlıkta azalmalar afliberseptte de literatüre benzer şekilde bulunmuştur. Daha önceki bir çalışmada, ilk takip ziyaretinde hastalarda aflibersept tedavisi sonrası merkezi

subfoveal kalınlık 300'den 275 μm 'ye dūřmüřtür (88). Diabetik makular ödemli hastalarda anti-VEGF'in bazal koroidal kalınlığa etkisini anlamak için yapılan başka bir çalışmada ise, 3 aylık anti-VEGF tedavisinden sonra, subfoveal koroid kalınlığı anlamlı ölçüde azalmıştır. Anatomik yanıt veren göz grubu, yanıt vermeyen gruba göre daha yüksek bir başlangıç koroid kalınlığına sahip olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, fonksiyonel yanıt veren grup, yanıt vermeyen gruba göre daha büyük bir taban çizgisi subfoveal koroid kalınlığına sahiptir (90).

Bu çalışmada, ranibizumab ve aflibersept grubunda optik disk altı koroidal kalınlıklarda anti-VEGF tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı ölçüde değişiklik olmamasına rağmen, bevacizumab grubunda bu değişimin anlamlı bulunması, her bir grup için çalışmaya dahil edilen örneklemin oldukça az olmasından ötürü olabilir. Bu durum çalışmamız için bir limitasyon sayılabilir.

Anti-VEGF (Ranibizumab, Aflibersept ve Bevacizumab) tedavisi sonrası görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki superior arter çapı ve görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki inferior arter çaplarında anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artma bulunmuştur (Tablo 5). Bu durum her bir ilacın etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise bu farklılıkların sadece aflibersept grubunda görme sinirinden 1500 ve 3000 mikron uzaklıktaki superior arter çapı ve görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki inferior arter çaplarında anlamlı olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 7, şekil 9-11). Fontaine ve ark. (2011) bevacizumab enjeksiyonunun neovasküler YBMD hastalarında arteriol çapında değişikliklerini incelemişlerdir. Bevacizumab enjeksiyonundan sonraki ilk haftada arteriyolar çapta önemli bir azalma gözlenmiştir. Bu düşüş, ilk enjeksiyondan 5 hafta sonra sabit kalmıştır. Dördüncü vizitte (ilk tedaviden 16,5 hafta sonra) arteriyolar çaptaki azalma daha belirgindir (91). Tetikoglu ve ark. (2018) Neovasküler YBMD olan hastalarda intravitreal afliberceptin retina damar çapları üzerindeki etkilerini incelemiştir. Tedavi görmemiş neovasküler YBMD tedavisi alan 15 hastanın 15 gözü ile yapılan retrospektif çalışmada, tüm gözlere 3 ay boyunca ayda bir intravitreal aflibersept enjeksiyonu yapılmış, tedavi edilmemiş kontralateral gözler kontrol olarak kullanılmıştır. Başlangıç ile karşılaştırıldığında aflibersept ile tedavi edilen tüm gözlerde retinal arteriyollerde önemli vazokonstriksiyon gözlenmiştir. Aflibersept ile tedavi edilen gözlerde, arter çaplarında anlamlı azalma gözlemlenmesine rağmen, ven

çaplarında aflibersept tedavisi sonrasındaki farklılık anlamlı değildir (92). Ancak koroid ve makula kalınlığı anlamlı ölçüde azalmıştır. Sabaner ve ark. (2019) intravitreal aflibersept tedavisinin diyabetik makula ödemeine sahip hastaların retinal ven çap ve koroid kalınlığı parametreleri üzerinde etkisini araştırmışlardır. Aflibersept ile tedavi edilen gözlerde ortalama arter çap değeri, başlangıçta 190.48 ± 13.50 mm'den 1., 2. ve 3. ayda sırasıyla 178.33 ± 16.71 mm, 173.86 ± 21.04 mm ve 170.47 ± 23.69 mm'ye önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bu ortalama follow-up periyodunda ve tedavi edilmeyen gözlerde anlamlı ölçüde değişmemiştir. Aflibersept ile tedavi edilen gözlerdeki ortalama ven çap değerleri, takip süresi boyunca önemli ölçüde değişmemiştir (93). Cho ve ark. (2017) yaptığı çalışmada neovasküler YBMD'li hastalarda arka arkaya üç aylık intravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonundan sonra retina damar çapı değişikliklerini incelemişlerdir. Hastalarda, aflibersept tedavisi sonrası retinal arter ve ven çaplarında anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. Ancak ranibizumabla tedavi edilen hastalarda, arter ve ven çaplarındaki bu düşüşler anlamlı değildir (94). Mitsch ve ark. (2020) Diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olan hastalarda ranibizumab ve aflibercept'in intravitreal enjeksiyonlarının damar çapı üzerindeki kısa süreli etkisini araştırmıştır. Enjeksiyondan sonra, KNV gözlerde ortalama arter çapı % 1,1 arttı, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. DMÖ gözlerinde ise ortalama arter çapı önemli ölçüde % 5,7 azaldı. DMÖ hastalarının arter çaplarındaki bu değişiklik, KNV hastalarına kıyasla istatistiksel olarak da anlamlılığa ulaşmıştır. Ranibizumab ile tedavi edilen gözlerdeki değişiklikler, aflibercept ile tedavi edilen gözlerden farklı değildir. Intravitreal enjeksiyon sonrası KNV'li gözlerde venöz çaplar ortalama % 2.3 artma eğiliminde bulunmuştur, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. DMÖ'lü gözlerdeki venöz çaplar hemen hemen değişmemiştir. Damar çapındaki ortalama değişiklik hasta veya tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde farklılığa ulaşmamıştır (95). Başka bir araştırmada ise ranibizumab çalışma grubunda, enjeksiyon öncesi ortalama santral retinal arter çapları ($175,42$ mm) anlamlı ölçüde 1 hafta sonra $169,01$ mm'ye, 1 ay sonra $167,47$ mm'ye düşerken, bazal santral retinal ven çapları ($235,29$ mm) anlamlı ölçüde 1 hafta sonra $219,90$ mm'ye, 1 ay sonra $218,36$ mm'ye gerilemiştir. Bevacizumab çalışma grubunda ise ön enjeksiyon santral

retinal arter çapı (150,21 mm) anlamlı ölçüde 1 hafta sonrasında 146,25 mm'ye, 1 ay sonra ise 145,89 mm'ye gerilemiştir; başlangıçta santral retinal ven çapı 211.87 mm iken 1 hafta sonra 204.59 mm'ye ve 1 ay sonra 205.24 mm'ye düşmüştür (96). Bizim çalışmamızda aflibersept grubunda gözlemlenen superior ve inferior arter çaplarındaki anlamlı artış, retinal arterlerin iç duvarlarındaki kalınlaşma ile ilişkili olabilir. Örneğin, Rim ve ark. (2016), çalışmalarında 40 gözün optik diski etrafındaki dairesel bölgeyi karakterize etmişler ve damar duvarının iç ve dış tarafları (vitreal ve koroidal taraflar) ve lümen çapı, yoğunluk grafikleri kullanılarak ölçülmüştür (97). Bu çalışmada damar duvar çapı ve lümen çapı ayrı ayrı ölçülmemiştir, bu durum aflibersept tedavisi sonrası gözlemlenen superior ve inferior arter çaplarındaki anlamlı artışın sebebi olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada, anti-VEGF tedavisi sonrası retinal ve koroidal değişiklikler ile arter ve ven çaplarındaki değişiklikler incelenmiştir. Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab enjeksiyonları sonrası meydana gelen bu değişiklikler öncesi ile karşılaştırılmış. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir.

1. Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre göz içi basıncı ve görme keskinliği anlamlı ölçüde artmıştır.
2. Toplam örneklemede anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal kalınlık ve optik disk altı koroid kalınlığı anlamlı ölçüde azalmıştır.
3. Ranibizumab grubunda intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göz içi basıncı ve görme keskinliği anlamlı ölçüde artmıştır. Ancak aflibersept grubunda, intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göz içi basıncı ve görme keskinliğindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildir. Bevacizumab grubunda ise intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre, göz içi basıncı anlamlı ölçüde artmasına rağmen, görme keskinliğindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildir.
4. Ranibizumab, aflibersept ve bevacizumab gruplarında intravitreal enjeksiyon sonrası, tedavi öncesine göre göre makula kalınlığı, temporal kalınlık, inferior kalınlık, nazal kalınlık, superior kalınlık, subfoveal kalınlık anlamlı ölçüde

azalmıştır. Ancak optik disk altı koroid kalınlığı, sadece bevacizumab grubunda tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı ölçüde azalmıştır.

5. Toplam örnekleme anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre başlangıç görme sinirinden 100 mikron uzaklıktaki superior arter çapı ve başlangıç görme sinirinden 000 mikron uzaklıktaki superior arter ve inferior arter çapları anlamlı ölçüde artmıştır.
6. Aflibersept grubunda, anti-VEGF tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre başlangıç görme sinirinden 1500 mikron uzaklıktaki superior arter çapı ve başlangıç görme sinirinden 3000 mikron uzaklıktaki superior arter ve inferior arter çapları anlamlı ölçüde artmıştır. Ancak bu değişimler ranibizumab ve bevacizumab grubu için anlamlılık düzeyinde değildir.
7. Ven çaplarında toplam örnekleme ve her bir ilaç grubu ayrı ayrı analiz edildiğinde, tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Kaynaklar

1. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration—clinical review and genetics update. *Clin Genet*. 2013;84(2):160–6.
2. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):598–614.
3. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep*. 2014;6.
4. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1519–35.
5. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008;18(8):647–56.
6. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *Bmj*. 2003;326(7387):485–8.
7. Jousseaume AM, Bornfeld N. The treatment of wet age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):312.
8. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Ma'an AN, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363–72.
9. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1636–41.
10. Freund KB, Sarraf D, Mieler WF, Yannuzzi LA. *The Retinal Atlas E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016.
11. BATIOĞLU F. Makula hastalıklarında optik koherens tomografi. *MN Oftalmol*. 2001;8(1):4–9.
12. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. *Retinal imaging and image analysis*. IEEE Rev Biomed Eng. 2010;3:169–208.
13. Remington LA, Remington LA. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. St. Louis, Mo. Elsevier/Butterworth Heinemann; 2012.
14. Aydın P, Akova YA. *Temel göz hastalıkları*. Güneş; 2001.
15. Snell RS, Lemp MA. *Clinical anatomy of the eye*. John Wiley & Sons; 2013.

16. Weiter J, Fine BS. A histologic study of regional choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(5):741–50.
17. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106–16.
18. İNAN ÜÜ. Patogenez, Genetik, Sabit ve Değişebilir Risk Faktörleri. *Türkiye Klin Oftalmoloji-Özel Konular.* 2015;8(1):11–9.
19. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):257–93.
20. Seddon JM, Sobrin L. Epidemiology and risk factors for age-related macular degeneration. In: *Retina.* Elsevier; 2013. p. 1134–44.
21. Kawasaki R, Wang JJ, Ji G, Taylor B, Oizumi T, Daimon M, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1376–81.
22. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(6):757–66.
23. Klaver CCW, Wolfs RCW, Assink JJM, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PTVM. Genetic risk of age-related maculopathy: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(12):1646–51.
24. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(4):514–8.
25. Ye J, Xu Y-F, He J-J, Lou L-X. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2687–96.
26. Islam FMA, Chong EW, Hodge AM, Guymer RH, Aung KZ, Makeyeva GA, et al. Dietary patterns and their associations with age-related macular degeneration: the Melbourne collaborative cohort study. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1428–34.
27. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27(3-4):197–9.
28. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(3):171–5.
29. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):75–80.
30. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(2):227–53.
31. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2):209–18.

32. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1020–8.
33. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, Gerber HP, Ferrara N, Crouch RK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005;167(5):1451–9.
34. Rastoin O, Dufies M. Experimental Models in Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4627.
35. Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling? In control of vascular function. *Nat Rev Mol cell Biol*. 2006;7(5):359–71.
36. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J*. 2011;437(2):169–83.
37. Byeon SH, Lee SC, Choi SH, Lee H-K, Lee JH, Chu YK, et al. Vascular endothelial growth factor as an autocrine survival factor for retinal pigment epithelial cells under oxidative stress via the VEGF-R2/PI3K/Akt. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):1190–7.
38. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, et al. Oxidative damage–induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med*. 2008;14(2):194–8.
39. Shaw PX, Stiles T, Douglas C, Ho D, Fan W, Du H, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196.
40. Schmidl D, Garhöfer G, Schmetterer L. Nutritional supplements in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):105–21.
41. Leach JK, Van Tuyle G, Lin P-S, Schmidt-Ullrich R, Mikkelsen RB. Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Res*. 2001;61(10):3894–901.
42. Chen Y, Zeng J, Zhao C, Wang K, Trood E, Buehler J, et al. Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):344–51.
43. Saitoh Y, Miyanishi A, Mizuno H, Kato S, Aoshima H, Kokubo K, et al. Super-highly hydroxylated fullerene derivative protects human keratinocytes from UV-induced cell injuries together with the decreases in intracellular ROS generation and DNA damages. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2011;102(1):69–76.
44. Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):418–35.
45. Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Implications of altered iron homeostasis for age-related macular degeneration. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:1551–9.
46. Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;3:52–60.
47. Shaw PX, Zhang L, Zhang M, Du H, Zhao L, Lee C, et al. Complement factor H

- genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(34):13757–62.
48. Shaw PX, Hörkkö S, Chang M-K, Curtiss LK, Palinski W, Silverman GJ, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest.* 2000;105(12):1731–40.
 49. Karunadharm PP, Nordgaard CL, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5470–9.
 50. Mitter SK, Song C, Qi X, Mao H, Rao H, Akin D, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy.* 2014;10(11):1989–2005.
 51. Ho T-C, Yang Y-C, Cheng H-C, Wu A-C, Chen S-L, Chen H-K, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases is essential for hydrogen peroxide-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Apoptosis.* 2006;11(11):1899–908.
 52. Javitt NB, Javitt JC. The retinal oxysterol pathway: a unifying hypothesis for the cause of age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(3):151–7.
 53. Liu J, Copland DA, Theodoropoulou S, Chiu HAA, Barba MD, Mak KW, et al. Impairing autophagy in retinal pigment epithelium leads to inflammasome activation and enhanced macrophage-mediated angiogenesis. *Sci Rep.* 2016;6:20639.
 54. Hernández-Zimbrón LF, Gorostieta-Salas E, Díaz-Hung M-L, Pérez-Garmendia R, Gevorkian G, Quiroz-Mercado H. Beta amyloid peptides: extracellular and intracellular mechanisms of clearance in Alzheimer’s disease. *Updat Dementia, D Moretti, Ed.* 2016;
 55. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):438–51.
 56. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(3):329–39.
 57. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, Facskó A, Kaarniranta K. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
 58. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, et al. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;165(3):1198–206.
 59. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(11):1640–2.
 60. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99(6):933–43.
 61. Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura T, Yokota N, Saito T, et al. Influence of age on clock gene expression in peripheral blood cells of healthy women. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2010;65(1):9–13.
 62. Hudson N, Celkova L, Hopkins A, Greene C, Storti F, Ozaki E, et al. Dysregulated

claudin-5 cycling in the inner retina causes retinal pigment epithelial cell atrophy. *JCI insight*. 2019;4(15).

63. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji: Sistematik Yaklaşım*, çev. Akova AY Ankara Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;
64. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805–16.
65. Boldt CH, Bressler SB, Fine SL, Bressler NM. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 1990;1(3):247–57.
66. Bressler NM, Group T of A-RMD with PT (TAP) S. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(2):198.
67. Bressler NM. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic thera. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):168.
68. Group MPS. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:816–24.
69. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HC. Macular translocation with and without counterrotation of the globe in patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1995;105:25–9.
70. Heier JS, Shapiro H, Singh Sr AA, Group MS. Randomized, Controlled Phase III Study of Ranibizumab (Lucentis™) for Minimally Classic or Occult Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Efficacy Results of the MARINA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(13):2959.
71. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57–65.
72. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43–58.
73. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):222–6.
74. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–48.
75. Dixon JA, Oliver SCN, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*.

- 2009;18(10):1573–80.
76. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):29–35.
 77. Grewal DS, Gill MK, Sarezky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye*. 2014;28(7):895–9.
 78. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31.
 79. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134–40.
 80. Homayouni M. Vascular endothelial growth factors and their inhibitors in ocular neovascular disorders. *J Ophthalmic Vis Res*. 2009;4(2):105.
 81. Neely KA, Bressler NM, Bressler SB. Clinical characteristics, epidemiology, and natural history of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am*. 1993;2:291–306.
 82. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1111–4.
 83. Gabrielle P-H, Nguyen V, Wolff B, Essex R, Young S, Hunt A, et al. Intraocular Pressure Changes and VEGF Inhibitor Use in Various Retinal Diseases: Long-Term Outcomes in Routine Clinical Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retin*. 2020;
 84. Hazel CA, Elliott DB. The dependency of logMAR visual acuity measurements on chart design and scoring rule. *Optom Vis Sci*. 2002;79(12):788–92.
 85. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1532–42.
 86. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663–71.
 87. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201.
 88. Cho H, Weber ML, Shah CP, Heier JS. Initial utilization of aflibercept in exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(4):576–81.
 89. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens J-F, Durand EE, Chapuis FR, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration:

an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(10):1529–37.

90. Rayess N, Rahimy E, Ying G, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):85–91.
91. Fontaine O, Olivier S, Descovich D, Cordahi G, Vaucher E, Lesk MR. The effect of intravitreal injection of bevacizumab on retinal circulation in patients with neovascular macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10):7400–5.
92. Tetikoğlu M, Kurt MM, Sağdıç HM, Aktaş S, Yıldırım MA, Özcürü F. Retrospective analysis of the effect of aflibercept loading dose on the retinal vessel diameters in patients with treatment-naive neovascular AMD. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(1):84–9.
93. Sabaner MC, Doğan M, Duman R. Effect of intravitreal aflibercept treatment on retinal vessel parameters in diabetic macular oedema: Arteriolar vasoconstriction. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(3):267–73.
94. Cho AR, Min JK, Park JH, Yang HS. Effects of intravitreal aflibercept and ranibizumab on retinal vessel diameter measured using fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol.* 2017;95.
95. Mitsch C, Pemp B, Pollreisz A, Gleiss A, Karst S, Scholda C, et al. Short-time effect of intravitreal injections on retinal vascular oxygenation and vessel diameter in patients with diabetic macular oedema or neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(3):e301–8.
96. Kurt MM, Çekiç O, Akpolat Ç, Elcioglu M. Effects of intravitreal ranibizumab and bevacizumab on the retinal vessel size in diabetic macular edema. *Retina.* 2018;38(6):1120–6.
97. Rim TH, Choi YS, Kim SS, Kang MJ, Oh J, Park S, et al. Retinal vessel structure measurement using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye.* 2016;30(1):111–9.