



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU İLE İLİŞKİLİ
RETİNA PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE RANİBİZUMAB'IN
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tural BABASHLI

ARALIK-2017

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU İLE İLİŞKİLİ
RETİNA PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT VE RANİBİZUMAB'IN
ETKİLERİ**

UZMANLIKTEZİ

Dr. Tural BABASHLI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY

Aralık-2017

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Tural BABASHLI tarafından tez başlığı “Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile ilişkili retina pigment epitel dekolmanı tedavisinde intravitreal aflibercept ve ranibizumab’ın etkileri” olarak teslim edilen bu tez, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza
Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ
JÜRİ BAŞKANI

İmza
Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY
ÜYE

İmza
Yrd. Doç. Dr. Ümit Doğan
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Ramazan Akdemir

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay olarak hazırlanmıştır (Tarih: 04/12/2017 Sayı:71522473/050.01.04/227). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20/12/2017

Tural BABASHLI

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Güz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik şefimiz değerli hocam Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e, tezimin her aşamasında emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÖZKAN AKSOY, Sayın Op. Dr. Sedat ÖZMEN ve Sayın Doç. Dr. Erkan ÇELİK'e, uzmanlık eğitimim boyunca bana birçok şey kazandıran kliniğimizin uzmanlarına, her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, eğitim hayatım boyunca ve bu tez sürecinde yanımda olan canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Tural BABASHLI

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER-TABLolar-RESİMLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİ	3
2.1 Maküla anatomisi	3
2.2. Retina Pigment Epiteli	4
2.2.1 RPE Hücrelerinin Fagositozu	6
2.2.2 RPE Hücrelerinin Yaşlanması	7
2.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fiziopatoloji Ve Epidemiyoloji	8
2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri	8
2.4.1 Demografik Risk Faktörleri	8
2.4.2 Oküler Risk Faktörleri	9
2.4.3 Diğer Risk Faktörleri	9
2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Etyopatogenez	10
2.6 Pigment Epitel Dekolmanı	14
2.6.1 YBMD ile ilişkili PED'in Patogenezi	15
2.6.2 PED Alt Tipleri ve Görüntüleme Yöntemleri	16
2.6.3 YBMD ilişkili PED'lerde tedavi	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	58

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile ilişkili retina pigment epitel dekolman (PED) olgularında intravitreal ranibizumab ve aflibercept tedavisinin anatomik ve görsel sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz Retina Birimince Ocak 2012 ve Ocak 2017 tarihleri arasında takip edilen YBMD ile ilişkili PED’i olan, ranibizumab veya afliberceptin monoterapi veya ardışık olarak uygulandığı 87 olgunun 98 gözüne ait veriler retrospektif olarak incelendi. Dosya verilerinden ve görüntüleme sistemi kayıtlarından, göz içi basınç (GİB), optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülmüş santral retina kalınlığı (SRK), lezyon tipi, lezyon genişliği, PED’in alt tipi, enjeksiyon sayısı, takip süresi ve ziyaret sayısı değerlendirildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası Snellen eşeli ile ölçülmüş en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) değerlendirildi. Enjeksiyon sonrası 6.ay ve enjeksiyon sonrası 1.yıl PED taban genişliği ve PED yüksekliği başlangıç değerlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 87 hastanın 98 gözü dahil edildi. Hastaların 41’ü (%47.2) kadın, 46’sı (%52.8) erkek olup yaş ortalaması $69,05 \pm 8.54$ (50-88) yıl idi. Hastaların ortalama takip süresi $20,6 \pm 16,9$ ay, ortalama ziyaret sayısı ise $22,7 \pm 16,8$ bulundu. Çalışmaya alınan gözlerin %51’inde (50) sağ göz, %49’unda (48) sol göz etkilenmişti. Gözlerin 50’si (%51) psödo fak, 48’i (%49) fakikti. Tüm PED’lerin 34’ü (%34.6) fibrovasküler, 32’si (32.6%) seröz, 19’u (19.3%) hemorajik 13’ü (13.2%) drusenoid PED idi. Fundus Flöresein Anjiyografi’de (FFA) lezyonların 14’inin (%13.5) ektrafoveal, 27’inin (%27.5) jukstafoveal, 57’inin (%58.1) subfoveal yerleşimli olduğu saptandı. PED’lerin 16’sı (16.3%) lezyonun 50%’sinden azını, 82’si (83.6%) lezyonun 50%’sinden fazlasını oluşturmaktaydı. Tüm PED’lerin 34’ü (%34.6) fibrovasküler, 32’si (%32.6) seröz, 19’u (%19.3) hemorajik 13’ü (%13.2) drusenoid PED idi. Gözlerin 39’una ranibizumab, 47’sine aflibercept, 12’sine ardışık tedavi uygulandı. Hastaların anti-VEGF enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması 0.887 ± 0.655 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1.yılda 0.847 ± 0.614 LogMAR idi. Enjeksiyon sonrası 1.yılda tedavi öncesine göre 32 (%32) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 37 (%37) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 29 (%29) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. Başlangıçta PED yüksekliği ortalama

278.26±171.49µ, PED genişliği ortalama 2547.231±1201.881µ iken, enjeksiyon sonrası 6.ayda PED genişliği 2283.937±1198.778µ, PED yüksekliği ise 272±224,65µ olarak ölçüldü. Enjeksiyon sonrası 1.yılda ise PED genişliğinin 2515.08±1260.10µ, PED yüksekliğinin ise 246.2±176.26µ olduğu görüldü. PED'in ilk rezolusyon zamanı ortalama 15 ay olarak bulundu. Olguların %15-inde PED'in tamamen kaybolduğu, %16-sında ise PED'in halen devam ettiği görüldü. 98 gözün 39'una (% 39.7) ranibizumab, 47'sine (%47.9) aflibercept monoterapisi uygulanmıştı. Her iki grupta da skar ve atrofi gelişti. Lezyonun %50'den büyük olduğu PED'lerde komplikasyon oranı da daha yüksek bulundu. Lezyonunda %50'den büyük PED olan 82 gözün 15'inde (%18.2) RPE rüptürü gelişti.

Sonuç: İlk iki senede görme keskinliğinde artış görülmesine rağmen sonraki kontrollerde görme keskinliğinde azalma görüldü. PED taban genişliği 6.ayda başlangıç değere göre anlamlı düşüş gösterirken, 1.yıl kontrollerinde azalma olmadığı görüldü. PED yüksekliğinde 6.ay ve 1.yıl yapılan ölçümlerde anlamlı azalmanın olduğu izlendi. Lezyonun 50%'den büyük olduğu PED'lerde daha yüksek oranda RPE rüptürü gelişti. Görsel prognozu belirleyen en önemli faktörler skar ve atrofi gelişmesi olarak gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, pigment epitel dekolmanı, intravitreal anti-VEGF tedavi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and aflibercept therapy on anatomical and visual results in pigment epithelial detachment (PED) secondary to age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: The 98 eyes of 87 patients who had PED secondary to AMD, treated with intravitreal ranibizumab or aflibercept as monotherapy or consecutive therapy were evaluated retrospectively. Best corrected visual acuity (BCVA) evaluated on the Snellen chart, intraocular pressure (IOP), central macular thickness (CMT), lesion type and width, PED height and width, subtype of PED measured with the optical coherence tomography (OCT), number of injections, follow-up duration and number of visits were assessed using patient medical and imaging system records. Baseline and follow-up findings were compared.

Results: Out of 87 patients, 41 were female (47.2%), 46 were male (52.8%). The mean age at diagnosis was $69,05 \pm 8.54$ (50-88) years old. While the mean baseline BCVA was 0.887 ± 0.655 LogMAR, at the end of the follow-up period, it was 0.847 ± 0.614 LogMAR. Among the all PEDs, 34 (34.6%) cases were fibrovascular, 32 (32.6%) were serous, 19 (19.3%) were hemorrhagic and 13 (13.2%) cases were drusenoid. The mean baseline PED height was 278.26 ± 171.49 (113-920) microns; at the end of the follow-up period, the mean PED width was 2547.231 ± 1201.881 (184-5902). Out of 98 eyes, 39 (39.7%) were treated with ranibizumab, 47 (47.9%) eyes were treated with aflibercept and 12 (12.2%) eyes were treated with anti-VEGF agents.

At the end of the follow-up period, scar and atrophy formation were seen in both groups. Complication rate was higher in PEDs with the lesion greater than 50%. RPE ruptures were seen in 18 of 82 eyes with the PEDs having lesion greater than 50%.

Conclusion: While BCVA increased in the first two years, there was a decrease in BCVA in the subsequent follow-up visits. There was a meaningful decrease in PED width comparing baseline versus 6 months, but no decrease comparing baseline vs 12-months follow-up assesment. PED height decreased significantly at 12-months follow-up from the baseline evaluation. There was a higher percentage of RPE ruptures in PEDs with the lesions above 50%. The scar and atrophy development were determined as the notable factors in visual prognosis.

Key Words: Age-related macular degeneration, pigment epithelial detachment, intravitreal anti-VEGF treatment.

KISALTMALAR

AREDS :Age-Related Eye Disease Study Research Group

ETDRS :Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

FA :Fundus floresseinanjiografisi

FAZ :Foveal avasküler zon

FDT :Fotodinamik tedavi

GK :Görme keskinliği

İSYA :İndosiyanin yeşili anjiografisi

KNV :Koroid neovaskularizasyonu

LFK :Lazer fotokoagülasyon

MCP-1 : Monosit Chemoattractant Protein-1

MMP :Matrix Metalloproteinase

MPS :The Macular Photocoagulation Study Group

PED :Pigment epitel dekolmanı

RPE :Retina pigment epiteli

SVO :Serebrovasküler olay

TAP :Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy

TF :Tissue factor

TGF- β :Transforming Growth Factor- β

TIMP :Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases

TNF :Tumor Necrosis Factor

TTT :Transpupiller termoterapi

VEGF :Vascular Endotelial Growth Factor

VIP:Verteporfin in Photodynamic Therapy

YBMD:Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

ŞEKİLLER-TABLolar-RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Maküla anatomisi

Şekil 2:Klasik ve Okkült KNV

Şekil 3:Görme keskinliği değışiklikleri

Şekil 4:Lezyonun yerleşimi ve oranları

Şekil 5:PED tipi ve sıklığı.

Şekil 6: Lezyonun PED oranı

Şekil 7. PED yüksekliğinin zamana göre değışimi.

Şekil 8. PED taban genişliğinin zamana göre değışimi.

Şekil 9. Seröz PED genişliğinin zamana göre değışimi

Şekil 10. Seröz PED yüksekliğinin zamana göre değışimi

Şekil 11.Fibrovasküler PED genişliğinin zamana göre değışimi.

Resim 1. Subfoveal KNV.

Resim 2. (A) Ekstrafoveal KNV (B) Jukstafoveal KNV.

Resim 3. Klasik ve Gizli KNV.

Resim 4: İntravitreal enjeksiyon yapılışı.

Tablo 1: Görme keskinliklerindeki değışimin karşılaştırılması

Tablo 2:Görme keskinliğindeki değışimler

Tablo 3: PED'lerin başlangıç özellikleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD), retina pigment epiteli, bruch membranı ve koriokapillarisini etkileyen dejeneratif bir hastalıktır (1). Endüstriyel ülkelerde erişkin popülasyonda görme kaybının en önemli nedenlerinden sayılmaktadır (2). Sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (3,4). YBMD makülayı tutarak santral görme kaybı yapmaktadır (2). Neovasküler (yaş, eksudatif tip) ve nonneovasküler (kuru, atrofik) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Atrofik tip neovasküler tipe göre daha sık görülür ancak YBMD'a bağı görme kayıplarının en sık sebebinin neovasküler tip oluşturur (5). Atrofik tipe yönelik etkin bir tedavi yöntemi halen bulunmamaktadır. Nonneovasküler form; drusen ve coğrafik atrofi ve makülada fokal hiperpigmentasyon alanları gibi retina pigment epiteli (RPE) anomalilerini içermektedir. Atrofik tip YBMD, nispeten yavaş bir seyir gösterdiği için eksudatif tip kadar ciddi sorunlar yaratmamaktadır. Neovasküler tip YBMD ise hastaların görme keskinliklerini çok kısa sürede kaybetmelerine neden olabildiğinden, bu tipin tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve halen de araştırmalar sürmektedir. YBMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Retina pigment epitelinde fotoreseptör disfonksiyonu ve koroid dolaşımındaki bozukluğun patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (6). Retinanın dış segmenti ve RPE, koroidde bulunan vasküler yapıdan beslenmektedir. Koriokapillaris olarak adlandırılan çok sayıda anastomozları ve pencere kapillerleri olan tabaka hemen Bruch membranının dış kollajen zonun aşağı bölgesinde yer almaktadır ve koroidin orta segmentinde "Sattler Tabakası" olarak adlandırılan venül ve arteriollerden oluşan bir ağ tabakası ile bağlantı kurmaktadır. Bu mikrovasküler yapılar koroidin dış segmentinde bulunan ve "Haller tabakası" olarak adlandırılan arter ve venlerle bağlantılıdır (7-13). Koriokapillarisden oluşan yeni koroidal damarlar Bruch membranının iç tarafında veya subretinal alanda fibrovasküler bir kompleks oluşturur. Hastalığın teşhisi ve takibinde fundus fluorescein anjiyografi (FFA), noninvaziv bir yöntem olan optik koherens tomografi (OKT) ve alt grupların ayırıcı tanısında indosyanin yeşili anjiyografi (İSYA) kullanılmaktadır. FFA görüntüsüne göre koroidal neovasküler membran (KNVM) klasik ve gizli olarak 2 gruba ayrılır. Klasik KNV boya geçişinin erken fazında görülen ve giderek artan hiperfloresans nedeniyle

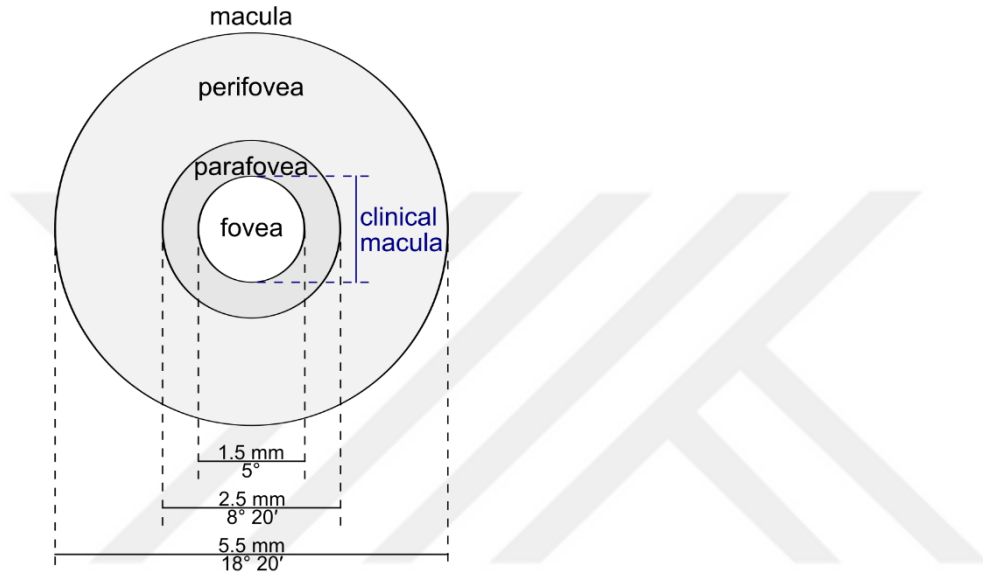
belirlenir ve endotelial bağlantıların olmaması nedeniyle subretinal alanda sıvı birikimi görülür. Gizli KNV'de ise FFA'da erken fazda düzensiz hiperfloresan noktalar, geç fazda ise membran boyanması veya boya sızdırması görülebilir. Bruch membranındaki sızıntı fibrovasküler dokunun retina altına doğru ilerlemesine ve pigment epitel dekolmanına neden olur (14). RPE'nin; retina ve koroid arasında aminoasit ve glukoz gibi iyonik olmayan materyeller ile K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Cl^- , ve HCO_3^- gibi iyonik materyallerin transportunda rolü olduğu belirtilmiştir. RPE dekolmanının bu transportun bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir (15–20). Koroidal neovasküler membran patogeneğinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) tetikleyici rol oynadığından, intravitreal olarak anti-VEGF ajanlar neovasküler YBMD'nin standart tedavisinde kullanılmaktadır (21–28). Bu konuda yapılmış çalışmalarda farklı ajanların benzer sonuçlar verdiğini görmek mümkündür (27,29).

Bu çalışmada YBMD ilişkili pigment epitel dekolmanı (PED) olgularında anti-VEGF tedavilerin etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİ

2.1 MAKÜLA ANATOMİSİ

Maküla; retinanın arka kısmında ksantofil pigmentinin toplandığı, yaklaşık 5,5 mm çapında olup, üst ve alt damar arkatları ile sınırlanmış bölgedir. Optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan bölgeyi kapsamaktadır (30). (Şekil 1).



Şekil 1. Maküla anatomisi

Yaklaşık çapı 1.5 mm (optik disk çapı) olan maküla merkezindeki iç retina yüzeyinde yeralan bir çöküntüdür. İnce taban (clivus) ve kalın bir kenardan ibarettir (31). Ortalama retina kalınlığı bu bölgede 0,25 mm'dir. Sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur. Santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveanın kenarı (margo fovea) çapı 1.5 mm (1500 µm) ve kalınlığı 0.55 mm olan iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması olarak görülür.

Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur, ganglion hücresi içermez. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu

bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar. Umbo; foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385 000 koni/µm kadar yüksek olabilir.

Parafovea; foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli mimari özelliğini kazanır.

Perifovea; maküla bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir.

Retina pigment epitelini fotoreseptör hücreleri ile koryokapillaris tabakası arasında yer alan ve dış kan-retina oluşumunda rol alan bir tabakadır. Melanazomların kaybına neden olan çeşitli durumlarda lipidler peroksidasyona uğrayarak lipofuksin birikimine ve fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu sonucu oluşan atık birikiminde artışa sebep olur. RPE hücrelerinde birikmiş lipofuksin metabolizmayı bozarak serbest radikal oluşumuna neden olur (32,33). Yaşla beraber fotoreseptör hücre sayıları özellikle rodlar belirgin ölçüde azalmaktadır (32). YBMD'de perifoveal rod sayısında azalma bununla açıklanabilir.

2.2. RETİNA PİGMENT EPİTELİ

Retina pigment epitelini sensörial retina ile Bruch membranı arasında tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur. Yaklaşık 5 milyon pigment hücresi, bazal lamina sıklıkla tutunmuştur. Laminadan Bruch membranının lamina elastikası içine mikrofibriller uzanmaktadır. Anatomik olarak koryokapillaris ile fotoreseptörler arasında yerleşen RPE; sağlıklı bir nöroretinanın gelişimi için kusursuz gelişim göstermesi gerekir. RPE fonksiyonları şu an tam olarak bilinmese de pigment epitelinin fotoreseptörlerin dökülmüş olan dış segmentlerinin fagosite edilmesi, retinol metabolizması, ekstrasellüler matriksin düzenli olarak oluşturulup yerinde kalması, iyon ve metabolit naklinin düzenlenmesi gibi rollerinin olduğu bilinmektedir. Yenidoğan bir bebeğin gözünde 4.2-6.1 milyon arasında RPE hücresi bulunmaktadır ve mitotik aktivite

bulunmadığından dolayı yaş arttıkça hücre sayısında önemli artış olmaz. Hücre şekli ve büyüklüğü fundusun değişik bölgelerinde birbirinden farklılık gösterebilir. Makülada RPE hücreleri 12-18 µm genişliğinde ve yaklaşık 10-14 µm yüksekliğindedirler. Ora serrataya yaklaştıkça pigment epitel hücrelerinin genişliği 60 mikrona yaklaşır ve boyları kısalmır. Maküladaki pigment hücrelerinin yaş arttıkça boyları uzar, genişlikleri azalır. Tek sıra halindeki RPE hücreleri optik diskten başlayarak ora serrataya kadar uzanır. RPE hücrelerinin yoğunluğu fovea merkezinden perifer retinaya doğru giderek azalır (34). RPE hücrelerinin apeksi fotoreseptörlerin dış segmentlerine temas edip, bazal membranı bruch membranına sıkı yapışıklık gösterir (35,36). RPE hücreleri içerdiği melanin granüllerinden dolayı retinaya kahverengi görünüm verir. Pigment miktarındaki farklılık gözdibinin gözlediğimiz tipik desen görüntüsüne neden olur. Yaşla beraber maküladaki hücrelerde pigment miktarı azalırken, periferdeki hücrelerin pigmentasyonu artar. En düşük melanin pigmentine sahip hücreler makülada yerleşiktir (36,37).

Mikrovilluslar fagositozdan sorumlu olmakla beraber retina ve RPE hücresi arasındaki anatomik olmayan bağlantının sürdürülmesinde önemlidir. Fotoreseptör dış segmentleri ile pigment hücrelerinin apikal mikrovillusleri arasında sıkı kavşak bağlantıları (gap junctions) bulunmamaktadır. Ekstrasellüler matriks ve RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan nöral hücre adezyon molekülü (N-CAM) retina-RPE temasının devamını sağlayan etkendir. Ekstrasellüler matriks içinde laminin ve fibronektin gibi adezyon moleküllerinin olmamasından dolayı patolojik durumlarda sensöriyel retina pigment epitelinden kolayca ayrılabilir (35-37).

RPE hücreleri hem dış kan retina bariyerini oluşturur, hem de koryokapillaris ve dış retina katları arasındaki molekül ve sıvı alışverişini sağlar. RPE bariyer fonksiyonunu hücreler arasındaki sıkı kavşak-bağlantı kompleksleri ve membran proteinlerinin polarize dağılımı sayesinde yapar. Kavşak bağlantılar zonula adherens, gap junctions ve zonula okludens olup RPE hücreleri arasındaki güçlü elektriksel bağlantı ve dış kan-retina bariyerini oluşturur. Hücreler arası kavşak-bağlantı kompleksleri çok sıkı olduğundan sıvı diffüzyonunu engellemektedir. O yüzden moleküllerin yer değişimi RPE hücrelerinin içinden gerçekleşir. Bununla beraber bazı fizyolojik durumlarda ve bazı farmakolojik ajanların etkisiyle bağlantı komplekslerinin geçirgenlikleri

değişebilir. Nöral retinadan salınan bazı faktörler RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinin yapısı ve fonksiyonunun düzenlenmesini sağlarlar. Hücrel proteinlerin asimetrik dağılımı hücre içi molekül geçişine olanak sağlamaktadır. Bu durum esnek olup çevresel faktörlerden etkilenebilir (15,16,35,38). RPE hücrelerinin apeksindeki mikrovillüsler ve tabanındaki plazma membran katlantıları hücrenin yüzey alanını oldukça genişletir ve besin ve katabolitlerin değişimi görevinde önemli rol oynar. RPE hücrelerinin bazal ve lateral membranları üzerindeki reseptörler, koryokapillaris ile dış retina arasında retinol ve retinol bağlayıcı protein gibi ürünlerin transportunu sağlamaktadır. Apikal membranda MCT-1 (Monocarboxylate Transporter-1) ve lateral membranda MCT-3 proteinleri laktatın retinadan koroide atılmasında önemli rol oynamaktadır. Diğer bir protein P-glikoprotein ise subretinal boşluktan metabolitlerin atılımını sağlayarak nöral retina için koruyucu görev üstlenmektedir (15–20,40). Retinadan koryokapillaris su ve metabolitlerin transportu retinanın beslenmesi, göz içi basıncının devam ettirilmesi ve retinanın RPE'ye yapışık kalması açısından önem arz etmektedir.

Retinada görme fotoreseptör dış segmentlerinde ışığa duyarlı pigmentlerin fotolizi ile başlar. Siklus fotoreseptörler ve RPE arasında retinoidlerin yer değiştirmesi ile devam eder. Pigment epitelindeki A vitaminin ana kaynağı karaciğer ve fagosite edilmiş fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri olarak gösterilebilir. A vitamininin proteinler aracılığı ile taşınmasının sebebi membranlara olan litik etkisidir. RPE hücrelerinde retinol metabolizması için gerekli olan üç adet sitozolik retinoid-bağlayıcı protein bulunur. All-trans-retinol için hücrel retinol-bağlayıcı protein (CRBP), 11-cis-retinal için hücrel retinaldehit-bağlayıcı protein (CRALBP) ve all-transretinol için yüksek afinitesi olan RPE65 A vitaminin metabolizması için gerekli olan sitozolik proteinlerdir (16,18,40,41).

2.2.1 RPE Hücrelerinin Fagositozu: RPE hücrelerinin en önemli fonksiyonu fagositoz ve degradasyondur. Sürekli olarak yenilenmesi gereken fotoreseptörlerin dış segmentleri distal uçtan diüurnal olarak dökülürler. RPE hücreleri yavaş ve nonspesifik olup yabancı maddelerin fagositozunu yapabildiği gibi, dökülmüş olan dış segmentleri hızlı ve reseptör aracılığıyla da fagosite etmektedir. Retina ışığa doğrudan maruz kalan tek nöral doku olduğundan, retinal hücrelere son derece toksik olan lipit

peroksidasyonuna ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açar. RPE hücreleri bu yüksek oksidatif stresi nötralize etmek için üç ayrı savunma mekanizması kullanır. Birincisi melanin ve lipofussin gibi değişik pigment kompleksleri ile ışığın emilimi, ikinci savunma mekanizması süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerle antioksidasyon işlemidir. Üçüncü yol ise enzimatik olmayan antioksidan lutein ve zeksantin veya askorbat gibi karotenoidleri RPE hücrelerinde birikmiş olmasıdır. Bununla beraber glutatyon ve melanin antioksidan olarak savunma mekanizmasına katkı sağlamaktadır.

2.2.2 RPE Hücrelerinin Yaşlanması. Yaşla beraber özellikle maküladaki apoptotik hücrelerin sayısı artar ve RPE hücreleri şekil ve boyut olarak daha düzensiz hale gelirler. Hücre içindeki metabolitler Bruch membranında birikir. Bununla beraber hücre içi lipofussin miktarı artar (35–37,42–44). Lipofussin pigment epitelinde doğumdan sonra yaklaşık 16. ayda görülmeye başlar ve granüllerinin sayısı yaşla beraber artar. Lipofussin fagositoz artıkları ve hücre metabolizmasından geriye kalan artıklardan oluşur. Lipofussin granüllerinin boyutları yaklaşık 1.5 µm büyüklüğünde olup genellikle hücrenin bazal kısmında, bazı olgularda tüm sitoplazmayı doldurabilecek şekilde yerleşebilirler. Sarı renkte olup ve otoflöresansa neden olmaktadır. Hücre içi aşırı lipofussin birikiminin yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. RPE hücresinde aşırı lipofussin birikimi hücre metabolizmasının bozulmasına sebep olur. Lipofussin apoptozis yapmasının nedeni içerdiği fototoksik bir florofor olan A2E olduğu düşünülmektedir (35–37,42). Yaşlanma ile RPE içerisindeki bazı enzimler artar iken bazıları azalmaktadır; ancak bu konudaki bilgiler şu an için sınırlıdır. RPE hücrelerinin yapışma, hareket ve farklılaşma gibi fonksiyonlarında görev alan glikozaminoglikanların dağılımı yaşlanma ile değişmektedir. Yaşlanan RPE hücresinin Bruch membranına afinitesi muhtemelen azalmakta, Bruch membranında ortaya çıkan kalınlaşma, koroid ile RPE arasındaki moleküler transportunun bozulmasına yol açmaktadır. Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinde kayıplar ortaya çıkmakta ve geriye kalan hücrelerin boyutu artmaktadır. Apoptotik hücrelerin ölümü çevredeki hücrelerin yayılması ile tamir edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinin proliferasyon kabiliyeti de azalmaktadır. Tüm bu değişiklikler yaşa bağlı maküla dejenerasyonun patogenezinde yer almaktadır (16,35–37,42-47) Özetle ifade edilecek olursa RPE retinaya düşen ışık

enerjisini absorbe eder ve antioksidan görev görür. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kan-retina bariyerinin oluşumunda yer alır.

Tek sıra hücrelerden transportu düzenlemek için pigment epitelinin apikal ve bazolateral membran yüzeyinde dağılmış olan çeşitli pompa, kanal ve taşıyıcı moleküller bulunur. RPE, subretinal aralıktan kana su, iyonlar ve metabolik son ürünleri taşır ve ters yönde kandan glikoz, retinol, yağ asitleri gibi besinleri alır ve fotoreseptörlere ulaştırır. Görme siklusunun sağlıklı devamı için, retinal sürekli olarak fotoreseptörlerden RPE içine alınır ve 11-cis retinale dönüştürülüp tekrar fotoreseptörlere verilir. Fotoreseptör dış segmentleri RPE tarafından fagosite edilir ve retinal gibi maddeler tekrar dönüştürülerek fotoreseptörlere geri verilir ve dış segmentler tekrar inşa edilir. RPE retina ve koryokapillaris için önemli olan birçok büyüme faktörü salgılar. RPE ayrıca sekrete ettiği bağışıklık baskılayıcı faktörler ile gözün immün ayrıcalığının oluşmasında önemli rol oynar.

2.3. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda fizyopatoloji ve epidemiyoloji

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki olgularda makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik görünüm olarak tanımlanmıştır. Günümüzde YBMD maküler nörodejeneratif hastalık olarak tarif edilmektedir. Makulada fotoreseptör, retina pigment epiteli, Bruch membran ve koriokapillarisin etkilendiği komplike bir dejenerasyon olarak ortaya çıkar. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir. Sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur.

2.4 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

2.4.1 Demografik Risk Faktörleri

1) Cinsiyet: 75 yaş ve üzerinde kadınlarda erkeklere oranla erken YBMD iki kat, geç YBMD yedi kat daha fazla görülmektedir (48-51)

2) Irk: Yapılan klinik çalışmalarda beyaz ırkta eksudatif tip YBMD daha sık

görülmektedir (52,53).

3) Eğitim: YBMD riskinin eğitim seviyesi düşük olanlarda daha yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (50,54).

2.4.2 Oküler Risk Faktörleri

1) İris rengi: Bazı çalışmalarda, açık renk irisi olan hastalarda YBMD' nin daha sık olduğu bildirilmiştir(49).

2) Katarakt: Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların yanı sıra, kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (55,56).

3) Refraksiyon kusurları: Hipermetropik refraksiyon kusuru olanlarda daha yaygın drusen ve neovasküler YBMD olduğu saptanmıştır (57,58).

4) Optik diskte çukur/disk (c/d) oranı: Bazı çalışmalarda yüksek c/d oranına sahip olan kişilerin eksudatif tip YBMD geliştirme oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (49,59).

2.4.3 Diğer Risk Faktörleri Bir gözünde neovasküler YBMD gelişen bir hastanın diğer gözünde de KNV gelişme ihtimalinin artacağı bildirilmiştir (60).

1) Yaş: YBMD'de bilinen tek kesin risk faktörü yaştır ve ilerleyen yaşla birlikte YBMD riski artmaktadır (49,61)

2) Sigara: Yapılan çalışmalar sigara kullanımının YBMD'nin her iki formu için risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (62,63)

3) Alkol: Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazılarında ilişki bulunmuştur(64,65).

4) Güneş ışığı: 'Beaver Dam Göz Çalışması'nda geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (48,61).

5) Genetik: İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda YBMD'de genetik

predispozisyon olduğu belirtilmektedir (65–68).

6) Ateroskleroz: Anjiyografik olarak bozulmuş koroid kan akımı erken YBMD bulgusu olarak kabul edilmektedir (62,69).

7) Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon varlığı ve dislipidemi YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir (70).

8) Diyet: C vitamini, E vitamini ve karoten gibi antioksidan maddelerin oksidatif stresi sınırlayarak koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir (71–74).

9) Hipotiroidi: Amerika’da 50 yaş ve üzerinde yapılan bir çalışmada hipotiroidi sıklığı YBMD’li olgularda %20.9, YBMD olmayan olgularda ise hipotiroidi sıklığı %11.2 olarak saptanmış ve ikisi arasında ilişki anlamlı bulunmuştur (75).

10) Vitamin D Eksikliği: Vitamin D’nin eksikliğinde antianjiyogenik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle YBMD artışı sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir (76).

2.5 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Etyopatogenez. YBMD, retinada drusen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ve RPE-koryokapillaris atrofisi ile karakterize kuru tip ve KNVM ile karakterize eksudatif tip olmak üzere iki tipe ayrılır (78). Eksudatif tip yaklaşık 10% olguda bulunmasına rağmen ciddi görme kayıplarının 90%’ından sorumludur. Hastalığın erken belirtileri makulada drusen, hiperpigmentasyon ve depigmentasyon alanları iken ileri evrelerde KNVM veya fotoreseptörlerin ve RPE’nin atrofisi görülür. Erken YBMD hastaları klinik semptomlardan nadiren şikayetçidirler, ancak görme kaybı açısından risk altındadırlar (77). Kuru tip daha yaygındır ve klinik olarak RPE ve Bruch membranı arasında lokalize olmuş drusen başlıca bulgudur (79). Drusen oluşumu inflamatuvar ve immünolojik olayları içermektedir (80). Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir (81). Drusenin üzerindeki RPE’de iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM oluşumuna neden olmaktadır (81). Gelişen neovaskülarizasyonun histopatolojik incelemesinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücreler gösterilmiştir. KNVM’de granülasyon dokusuna benzer veya yara iyileşmesine benzer görünüm olmaktadır (82). KNVM’nin

sızdırması ya da kanaması sonucu seröz pigment epitel dekolmanı (PED), hemorajik PED ya da retina dekolmanı gelişebilir. Neovasküler dokudan kanama diskiform skar oluşumuna yol açar. Bu eksudatif formun son evresidir. Bir gözde diskiform skar varsa diğer gözde eksudatif lezyon gelişme riski % 12-34'tür (60). Birçok olguda retina altı ve RPE altı komponentleri ile bazal lamina depozitleri (BLD) bulunan damarlı nedbeler tanımlanmıştır. Ancak sadece retina altı ve RPE altı komponentleri bulunan nonvaskularize skarlar da olabilir. Diskiform skarlarda etrafı makrofajlarla çevrili neovasküler kanallar, fibroselüler doku, RPE atrofisi, fotoreseptör kaybı ve dejenerasyonu gösterilmiştir. Bunlar sıklıkla RPE altı ya da retina altı seröz dekolmanlarla ve hemorajilerle birlikte. Skarlı gözlerde RPE yırtıkları ve BLD defektleri bulunabilir ve kan damarları bunların içinden yayılabilir (83).

YBMD'de Klinik

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, tek ya da çift taraflı bulanık görme, metamorfopsi, karanlık uyumunda azalma ile kendini gösterebilir. Santral görme kaybı coğrafik atrofi, seröz RPE dekolmanı ve/veya koroid neovaskularizasyonu sonucudur. Yapılan çalışmalarda görme kaybının %80-90'ı KNV'ye, %5-10'u seröz PED'e, 5%'den azı da RPE atrofisine bağlı olduğu tespit edilmiştir (84,85). Beaver Dam çalışmasına göre YBMD erken ve geç olarak ikiye ayrılır; Erken YBMD'de yumuşak drusen ve RPE değişikliği, geç YBMD ise coğrafik atrofi ve eksudatif YBMD olarak iki şekilde olabilir. Non-Neovasküler YBMD'nin iki önemli bulgusu drusen ve retina pigment epitel değişiklikleridir. Drusen, Bruch membranının iç kollajen tabakası ile RPE arasındaki hücre dışı materyalden oluşur. Drusende zamanla beyazlaşma, kenarlarında keskinleşme, pigment birikimi, kalsifikasyon veya gerileme, yerinde incelmış RPE veya coğrafik atrofi alanları ortaya çıkabilir. Fundoskopik olarak sert drusen çapı 63 mikrondan küçük, keskin sınırlı, sarı-beyaz birikintilerdir. Pencere defekti şeklinde erken fazda hiperfloresans ortaya çıkar. Küçük sert drusen KNV gelişmesi açısından önemli risk oluşturmaz. Yumuşak drusen 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz ve farklı büyüklük ve şekilde olabilirler. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. 1000 µm'nin üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanırlar. Yumuşak drusen KNV gelişmesi

açısından büyük risk taşır (86).

Küçük PED alanları büyük bir alanı kapladıklarında klinik olarak izlenebilen PED haline dönüşürler. Büyük yumuşak drusenler fundus floresein anjiyografide hızla dolarak hiperfloresans verirler. Drusen genel olarak üzerinde yer alan fotoreseptörleri etkilemediği için çoğunlukla vizüel semptomlara yol açmaz. Ancak küçük miktarda fotoreseptör kaybı olan bazı hastalarda görme keskinliğinde azalma ile birlikte karanlık adaptasyonunda bozulma görülebilir. Nonneovasküler YBMD'nin drusen dışındaki diğer bulgusu RPE değişiklikleridir. Fokal hiperpigmentasyon FFA'da hipofloresansa yol açar ve histopatolojik olarak RPE'nin fokal hipertrofisi ve subretinal mesafeden dış retinaya pigment epitel göçü ile karakterizedir. Fokal hiperpigmentasyon genellikle yumuşak drusen, coğrafik atrofi veya neovasküler YBMD ile birlikte olmasına rağmen yalnız başına da görülebilir. Noncoğrafik ve coğrafik atrofının her ikisinde de RPE atrofisi söz konusudur. Noncoğrafik atrofi pencere defektine uyacak şekilde erken faz FFA'da lekeli bir hiperfloresans olarak belirir ve geç fazda solar. Halbuki coğrafik atrofi koriokapillaris atrofisine bağlı olarak erken fazda hiperfloresans göstermez, geç fazda ise derin koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans görülür (86). Neovasküler YBMD anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensoryel retina altında ve/veya içerisinde gelişmesi koroid neovaskülarizasyonu olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır.

Maküler Fotokoagülasyon çalışma grubu KNV'nin FFA'daki görünümüne göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır (87).

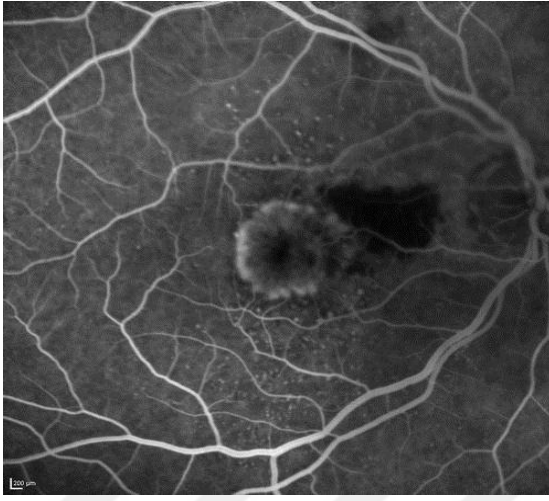
Klasik KNV: KNV'nin histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik tiptir. Aşikâr KNV Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiyogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen, parlak hiperflöresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. YBMD'lerin %12'si eksudatif tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNV özellikleri gösterir (88).

Bu tip KNV, FAZ merkezine olan uzaklığına göre üçe ayrılır (Şekil 2).

Subfoveal KNV: FAZ merkezinde olanlar (Resim1).

Jukstafoveal KNV: FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar (Resim 2 A).

Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezi 200 mikrondan uzak olanlar (Resim 2 B).



Resim 1. Subfoveal KNV.

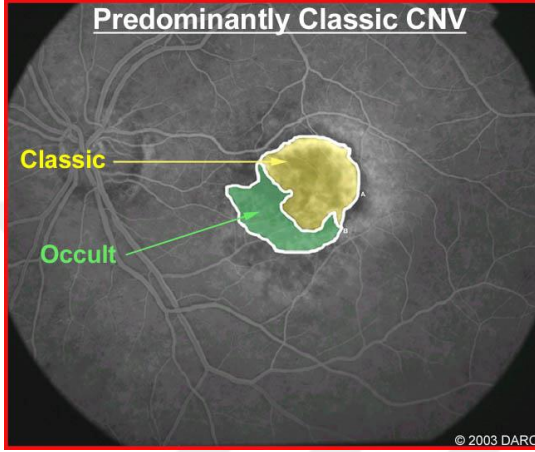


Resim 2: (A) Ekstrafoveal KNV (B) Jukstafoveal KNV.

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak tanımlanır.

Baskın Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya üzeri

Minimal Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplaması.



Resim 3. Klasik ve Gizli KNV

Gizli KNV: Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya damarsal etkisiyle değişik görüntüler sergiler (89). FFA'da floresein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal floresansın görülmesini engellemeye yeterli kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNV'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarıklık alanda flöresansın blokajına bağlı olarak, KNV sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (90,91). Makuler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu tarafından flöresein anjiyografide iki farklı gizli KNV floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler PED ve kaynağı belirsiz geç faz hiperflöresanstır.

2.6 PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI

Bruch membranı iç kollajen tabakasından PED adezyonu sağlayan fizyolojik kuvvetlerin bozulmasına bağlıdır. Temel mekanizmaların kalın ve fonksiyonu bozulmuş Bruch membranının hidrolik iletkenliğinin azalması olduğu ve böylece sıvının RPE'den koroide hareketinin engellendiği düşünülmektedir. İmmün aracılı süreçler önemli olabilir. Etiyolojik olarak 4 nedene bağlı olduğu düşünülüyor: enflamatuar, iskemik, idiyopatik ve dejeneratif. Enflamatuar PED koroidal inflamasyon nedeniyle artmış vasküler permabilite ve dış kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu RPE altında proteinden zengin sıvı birikmesi ile oluşur(92). Hipertansiyon, eklampsi ve iskemi; retina ve koroid damarlarında endovasküler hasara neden olarak dış kan bariyerinin bozar. Bu da RPE altında sıvı birikmesine yol açarak PED oluşmasına neden olur (93). Bu mekanizma dejeneratif tip YBMD ile ilişkilidir.

2.6.1. YBMD İle İlişkili PED'in Patogenezi

Retina pigment epitel dekolmanı koryoretinal hastalıkların belirgin özelliği olsa da, büyük çoğunlukla yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkilidir. YBMD ile ilişkili PED'in patogenezinde yaşla birlikte Bruch membranında dejeneratif değişiklikler ve KNV oluşumu yer almaktadır. Genel olarak, Bruch membranında yaşla birlikte çok sayıda ultrastrüktürel değişikliklerin sonucunda hidrofobik bariyer oluşumunun patogeneizde mühim rol oynadığı düşünülmektedir (43,94). Green ve ark. yaş ile Bruch membranının kalınlığı arasında ilişki bulmuştur (95). Yaşla birlikte kalınlığın arttığı gösterilmiştir. Pauleikhoff ve arkadaşları yaşla birlikte fotoreseptörlerin dış segment ürünlerinin salınımı ile oluşan nötral yağların muhtemelen dokunun doğal yapısını bozup, fotoreseptör disfonksiyonuna neden olduğunu göstermiştir(96). Çalışmalarda Bruch membranı kalınlığının fagosite edilmiş materyalin transportunda azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (95). YBMD'de başlangıç bulgu olan drusen, bazal lineer membranda depozit birikimi olarak ortaya çıkar (97). Drusen klinik olarak 7. dekatta arka kutupta oluşan sarı-beyaz, tipik olarak 63-175 mm ölçülerinde olan lezyonlardır. Daha büyük drusenler ileri evre YBMD'de KNV gelişme riski taşırlar. Bazen artmış hidrofobite ve vitreustan koroide doğru sıvı çıkışında azalmış hidrolik

iletkenlik, RPE altında sıvı birikmesine neden olur (98). Bunun sonucunda seröz PED gelişir. YBMD'nin diğer özelliği de PED'le ilişkili KNV'dir. Patogenezi hala tartışmalı olmasına rağmen birkaç teori mevcuttur. Gass tarafından ileriye atılmış olan teoriye göre sub-RPE boşlukta ve Bruch membranı içinde sızdıran yeni damarların oluşumu, her zaman klinik olarak tespit edilemeyen hidrostatik basınç yükselmesi sonrasında seröz ve hemorajik PED'lerin oluşumuna neden olur (91). Bazı çalışmalar lokal inflamatuvar proseslerin Bruch membran ve RPE hücrelerinin anatomik yapısına daha çok zarar verdiğini ileri sürmüştür(99). Green ve arkadaşları tarafından önerilen diğer teori ise KNV'nin PED'in komplikasyonu olduğu yönündedir(95). Marshall ve arkadaşları PED'in Bruch membranının tip 4 kollajen yapısını bozduğunu ve bunun sonucunda Bruch Membranının endotel hücrelerinin kollajen yapısının bozulmasına neden olduğunu söylemişlerdir (100). Bununda Bruch membranının bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve KNV oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Drusenoid PED, YBMD'de de görülen bir PED formunu oluşturur. Yaşla birlikte Bruch Membranının ekstraselüler matriksinde ve RPE'nin eksternal bazal membranında lipit birikimi sonucu oluşan drusenden ibarettir. Gass ve ark, histolojik olarak depozitin Bruch membranının iç kollajen tabakası ile RPE'nin bazal membranı arasında biriktiğini belirtmiştir (94). Bazal lineer depozitler olarak adlandırılan bu drusen, orta yaşlı hastalarda görülür ve YBMD'nin erken bulgusunu temsil eder. Lineer depozitler genellikle arka kutupta yerleşir. Birleşme göstererek konfluen drusen oluştururlar. Konfluen drusen yumuşak olup, drusenoid PED oluşumu için predispozisyon oluştururlar (101). Drusenoid PED boyutu 1000 mikrondan büyük bir disk çapından küçük lezyonlardır. Patogenezinde lipit birikimine bağlı hidrofobik bariyer oluşması ve sıvı birikmesi sonucu PED geliştiği düşünülmektedir.

2.6.2 PED ALTTİPLERİ ve GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

YBMD'daki PED altındaki materyelin özelliklerine göre fibrovasküler PED, hemorajik PED, seröz PED, drusenoid PED olarak ayrılır. Neovaskülarizasyon pigment epiteli veya nörosensoryel retina altındaki boşluğa kanayabilir. Bazen bu kanama çok masif hal alır ve hemoarjik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir (14).

Hemorajik PED başlangıçta çok koyu renkli olabilir ve koroid melanomuyla

karışabilir, zamanla rengi açılır sarılaşır. Hem floresein hem de indosiyanin yeşili anjiografisinde (İSYA) koroidal floresansı bloke eder. Optik koherens tomografide tipik bir görünüm söz konusudur, dekolman pigment epitelinde orta derecede yansıma görülürken dekolmanın derinlerine doğru yansıma azalır (14).

Seröz PED oftalmoskopik olarak sarı renkli yuvarlak oval düzgün sınırlı konveks yüzevidir. FFA'da erken fazda hipofloresans görülür orta ve geç fazda boyanın göllenmesine bağlı olarak bir hiperfloresans mevcuttur sınırları belirgindir. İndosiyanin yeşili anjiografide ise tüm fazlarda hipofloresans söz konusudur. OKT de genellikle kubbe şeklinde kabarıklık yüksek ve geniş tabanlıdır dekolman altındaki bölge mutlak hiporeflektan olduğundan siyah boşluk şeklinde görünür (14).

Fibrovasküler PED

Gizli veya okült KNV nin alt grubuna dahildir. Düzgün olmayan bu RPE elevasyonu noktalar şeklinde hiperfloresans ile başlar daha sonra boyanma veya sıvının boşluklarda göllenmesiyle floresans artar; floresans dekolmanın sınırlarını kesin olarak çizildiğinde sınırlar belirginleşebilir. İSYA da fibrovasküler PED sınırları belirgin hiperfloresan damar yumağı şeklinde erken fazdan itibaren farkedilir geç fazda da bu hiperfloresans geç boyanma şeklinde görünür. OKT'de RPE nin öne doğru elevasyonu şeklinde görünür içerisindeki fibrovasküler komponent düşük yoğunlukta bir yansımaya yol açar (14).

Drusenoid PED bir veya daha fazla büyük yumuşak drusen veya yaygın birleşik drusenlerden oluşan RPE elevasyonu şeklinde, fundusta sınırları belirgin soluk sarıdan beyaza kadar değişken renklerde görülür. FA'da erken fazda hafif bir hiperfloresans şeklinde başlar giderek floresans artar ancak sızıntı olmaz. İSYA'da tüm fazlarda hipofloresandır. Drusenoid PED birkaç yılda kollabe olarak yerinde atrofik bir lezyon oluşturabilir, KNV gelişmesi daha nadirdir (14).

2.6.3 YBMD İLİŞKİLİ PED'LERDE TEDAVİ

PED'lerde tedavi endikasyonu görmede azalmaya eşlik eden subretinal / intraretinal hemoraji ve OKT'de subretinal / intraretinal sıvı varlığıdır. Geçmişte kullanılmış olan argon lazer fotokoagülasyon günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Yine geçmişte

kullanılmış olan fotodinamik tedavi (FDT) de daha etkili ajanların bulunması nedeniyle günümüzde nadiren kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. FDT kombine tedavi olarak özellikle polipoidal koroidal vaskülopatide (PKV) daha etkilidir. Bu tedaviler tanımlanmış olsa da günümüzde anti-VEGF ajanlar tedavide altın standart olarak görülmektedir (91).

İlk defa 1970-li yıllarda yapılmış MPS çalışmasında lazer fotokoagülasyonun etkinliği ortaya konmuş oldu. Ekstrafoveal lezyonlarda görme keskinliğinde dramatik artış görülürken (102,103), parafoveal lezyonlarda kısmen daha düşük artış saptandı (104,105). Subfoveal lezyonlar lazerden fayda gördüğü halde foveaya lazer yapmamak görüşü yaygındı, bu yüzden KNV için fotodinamik tedavi ortaya çıktı. FDT intravenöz uygulanan ve spesifik dalga boylarında aktive olan fotosensitif ajanları kullanarak etki eden bir yöntemdir. Ortaya çıkan serbest radikal hedef dokuya fotokimyasal hasar vermektedir. Verteporfin bu amaçla kullanılan FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan fotosensitiv bir ajandır. Vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörleri (anti-VEGF) ortaya çıkana kadar FDT yaygın kullanılmaktaydı. Ancak anti-VEGF'lerin görme artışıdaki başarısı yeni bir dönemin temelini ortaya koydu. Pegaptanib (Macugen; Valeant Ophthalmics, Bridgewater, NJ, USA) neovasküler YBMD tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk anti-VEGF oldu. Şimdilerde yeni anti-VEGF ajanlar Pegatinib'in yerini almaktadır. Ranibizumab (Lucentis; Genentech, South San Francisco, California, CA, USA) tüm aktif VEGF-A isoform'larına karşı etkili olan monoklonal Fab fragmanıdır. FDA tarafından 2006 da neovasküler YBMD tedavisinde kullanımına onay verilmiş olup ajanın etkinliği ANCHOR (106) and MARINA (107) çalışmalarında gösterilmiştir. Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, CA, USA), kolorektal kanser, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, servikal kanser, glioblastom ve renal hücreli kanser tedavisi için sistemik olarak kullanılan FDA tarafından onaylanan kemoterapötik monoklonal bir ajandır. Endikasyon dışı olmasına rağmen birçok retina uzmanı tarafından fiyat avantajından dolayı ranibizumab'a alternatif olarak YBMD dahil birçok retinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. CATT çalışması neovasküler YBMD tedavisinde bevacizumab and ranibizumab etkinliğini karşılaştırmış ve sonuçların benzer olduğu görülmüştür (108,109). Aflibercept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, New York, NY, USA) en yeni geliştirilen anti-VEGF ajan olup

VEGF-A VEGF-B, ve plasental büyüme faktörü'nün (PIGF) tüm reseptörlerini bloke ederek etkisini göstermektedir. (110,111). Aflibercept FDA tarafından 2001 yılında onaylanmış olup aylık yerine 2 ayda bir şeklinde uygulanmasına rağmen ranibizumab'la benzer sonuçlar gösterdiği görülmüştür. Aflibercept'in yüksek bağlanma kapasitesi uzun etkili olmasını açıklayan en önemli nedendir (112).

MARINA, ANCHOR ve PIER gibi çalışmalarda en az doz, en az vizit, etkin tedavi planlaması, nükslerin engellenmesi veya erken tanısını koyacak protokoller araştırılmıştır. Bu tür çalışmalar bireyselleştirilmiş tedavi protokolü olarak da isimlendirilmiştir. Bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri başlıca üç grup altında toplanabilir.

Üç ay ara ile kontrol ve her kontrolde tedavi: PIER, EXCITE

- 1.Düzenli kontrol ve gerektiğinde tedavi çalışmaları; PRN (Pro Re Nata), (Tedavi et ve Gözle).
- 2.Tedavi et ve uzat (Treat and extend).
- 3.Aylık tedavi protokolü: Hastalara düzenli olarak her ay enjeksiyon yapılır.

Tedavi et ve uzat protokolü: Tüm hastalara lezyon kuruyuncaya kadar aylık tedavi uygulanır, OKT rehberliğinde kontroller yapılır. Kontrolde aktivasyon yoksa tedavi yapıp ara iki hafta uzatılır. Her vizitte lezyon kuru da olsa mutlaka tedavi yapılır ve ara en fazla üç ay olacak şekilde uzatılır. Nüks varsa tedavi yapıp ara iki hafta kısaltılır.

Pro re nata protokolü: Üç aylık enjeksiyondan sonra OKT'de santral retinal kalınlıkta ≥ 100 μm artış, OKT ile makülada sıvı bulgusu ile birlikte ≥ 5 harf kaybı, yeni maküler kanama, yeni klasik KNV alanı, önceki enjeksiyondan sonra OKT ile ≥ 1 ay süreyle kalıcı sıvı bulgusu görüldüğünde yeniden tedavi yapılır. Lezyon kuru ise düzenli aralıklarla takip önerilmektedir.

Bütün bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan YBMD olguları bulunmaktadır. Tedaviye yanıtı etki eden faktörlere bakıldığında sistemik ve oküler nedenlerin rol oynadığı görülmektedir. Yaş, sigara kullanımı, ırk, genetik, antioksidan kullanımı, kan

HDL düzeyi, kardiyovasküler hastalıklar başlıca sistemik faktörler iken, başlangıç lezyon genişliği, başlangıç görme keskinliği, pigment epitel dekolman varlığı, ek göz hastalıkları, vitreomakuler adezyon varlığı gibi oküler faktörler etkili olabilmektedir.



3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.12.2017 tarihinde 04/227 kayıt numaralı etik kurul izni alınmıştır. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'nde Ocak 2012-Eylül 2017 tarihleri arasında YBMD ile ilişkili PED teşhisiyle takip edilen, intravitreal ranibizumab ve aflibercept uygulanan 87 hastanın 98 gözü çalışmaya alındı. Eksudatif tip YBMD tanısı fundus muayene, spektral -domain optik koherens tomografi (SD-OCT) ve Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) bulguları ile konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri eksudatif tip YBMD ile ilişkili anti-VEGF tedavi uygulanmış olması, minimum 6 aylık izlem süresinin olması olarak belirlendi.

Çalışmanın dışlanma kriterleri ise YBMD lezyonunda PED olmaması, daha önce FDT ile tedavi yapılmış olması, başlangıçta skar ya da atrofi bulunması, başka bir retinal hastalığa sekonder KNV olması, maküla ödeme neden olabilecek retinal vasküler tıkanıklığı veya üveit gibi inflamatuvar hastalığı; görme azlığına neden olabilecek yoğun kataraktı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, epiretinal membranı, vitremaküler traksiyonu; FFA'da maküla nonperfüzyonu, glokomu, oküler hipertansiyonu, daha önceden intravitreal, perioküler, sistemik steroid tedavi öyküsü olarak belirlendi.

Hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek yaş, cinsiyet, vizit sayısı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB), enjeksiyon sayısı, toplam izlem süresi, komplikasyon gelişimi, dijital görüntüleme sisteminden KNVM tipi, yerleşimi, boyutu, PED'in tipi, boyutu not edildi. OKT'de fibrozis ve atrofi gelişimi, lezyonların OKT özellikleri ve maküla kalınlıkları saptanıp analiz edildi

Fundus fotoğrafı ve FFA kayıtlarından lezyon boyutu, yerleşimi, PED özellikleri, atrofi ve fibrozis varlığı kaydedildi.

Olguların OKT (Zeiss Stratus) görüntülerinden santral retina kalınlığı (SRK), PED yüksekliği ve PED genişliği ölçüldü. Başlangıç, altıncı ve on ikinci ay takip görüntüsü kayıtlarındaki ölçümler kaydedildi.

Hastaların başlangıç PED fundus fotoğrafı, OKT ve FFA bulgularına göre seröz, hemorajik, fibrovasküler ve drusenoid tip olarak kategorize edildi. PED'in tedavi endikasyonu görmede azalma ile beraber muayenede subretinal veya intraretinal hemoraji ve/veya OKT'de subretinal veya intraretinal sıvı idi. Tedavi aylık izlem ile PRN şeklinde uygulandı. Tekrar tedavi kriterleri EİDGK'nde azalma ve OKT'de rekürren veya persistan intraretinal ve/veya subretinal sıvı varlığı olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara PED ve hastalığın olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar intravitreal enjeksiyonun, uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı. Olguların EİDGK, slit lamba ile biyomikroskopik muayenesi ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oküler muayeneleri yapıldı. EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirildi. İstatistik yapılırken görme keskinlikleri LogMAR birimine dönüştürüldü. Fundus muayeneleri pupilla dilatasyonu sonrasında +90 diyoptri non-kontakt lens kullanılarak yapıldı. Her olguya FFA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Hastaların FFA değerlendirmeleri intravenöz 4 ml % 10'luk sodyum floresein uygulamasını takiben fundus kamera (Kowa VX-10İ fundus kamera; Kowa Optimed Inc, JAPAN) ile yapıldı. Her olguda SMK pupilla dilatasyonu sonrası OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı ile maküler kalınlık tarama protokolü kullanılarak değerlendirildi.

Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane koşullarında yapıldı. Göz kapakları %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcain, Alcon Pharmaceuticals Switzerland) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 4,0 mm, psödo fakik gözlerde 3,5 mm geriden intravitreal

ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonu 30-gaugelik iğne ile yapıldı (Resim 1). Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze kapama uygulandı. Olgulara 5 damla/gün ofloksasin (Exocin oftalmik solüsyon, Allergan Pharma) topikal damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi. Enjeksiyon sonrası 1. günde olgular kontrole çağrıldı ve olguların biomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapıldı, herhangi bir problemi olmayan olgular 1. hafta kontrollerine çağrıldı.



Resim 4: İntravitreal enjeksiyon yapılışı

Olguların enjeksiyon sonrası 1. hafta kontrollerinde ön segment muayenesi, fundus muayenesi yapıldı, GİB'leri ölçüldü. Enjeksiyon sonrası aylık kontrollerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Görme keskinliği, OCT çekilerek değerleri kaydedildi.

İstatiksel analizler SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL ,USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin 2 grup karşılaştırmalarında student t test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

Çalışmaya 87 hastanın 98 gözü dahil edildi. Hastaların 44'ü (%44.9) kadın, 54'ü (%55.1) erkek olup yaş ortalaması $69,05 \pm 8.54$ (50-88) yıl idi.

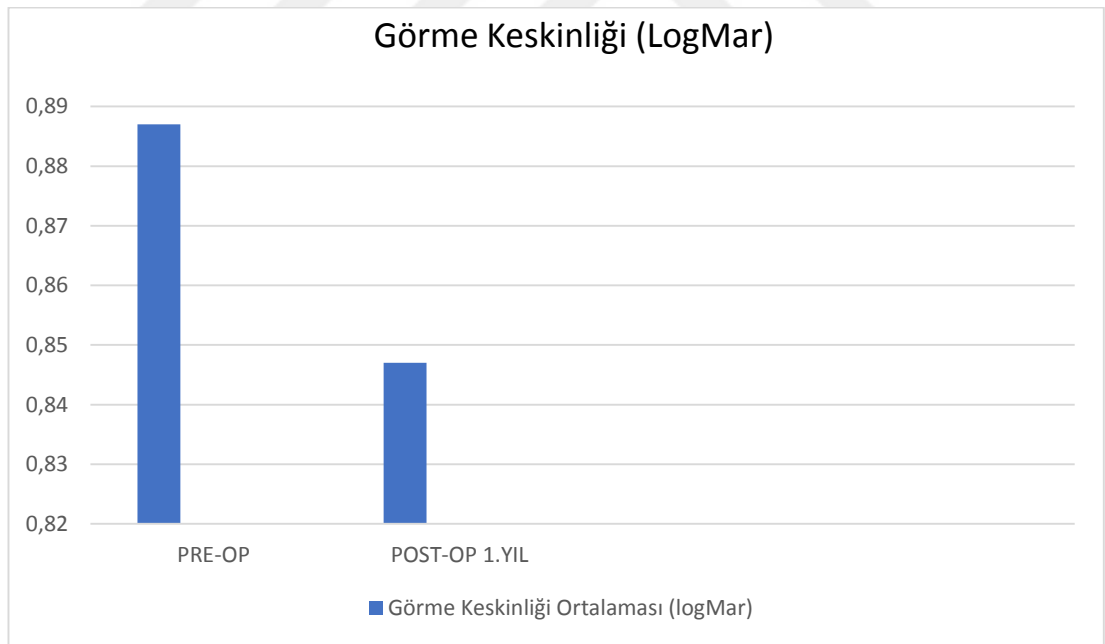
Çalışmaya alınan gözlerin 50'sinde (%51) sağ göz, 48'inde (%49) sol göz etkilenmişti.

50 göz (%51) psö dofak, 48 göz (%49) fakikti. Fakik olan gözlerin hiçbirinde belirgin katarakt mevcut değildi.

Hastaların 39'una ranibizumab, 47'ine aflibercept, 12'sine ardışık tedavi uygulandı.

Hastaların anti-VEGF enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması 0.887 ± 0.655 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1.yılda 0.847 ± 0.614 LogMAR idi (Şekil3).

Preoperatif görme keskinliğine göre 1.yılda görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel anlamlı ($p=0.001$) bulunmuştur (Tablo 1) (Şekil 3).



Şekil 3: Görme keskinliği değişiklikleri

Tablo 1: Görme keskinliklerindeki değişimlerin karşılaştırılması.

	Ortalama (LogMAR)	ss		Ortalama (LogMAR)	ss	P
Enjeksiyon öncesi	0.887	0.655	Enjeksiyon sonrası 1.yıl	0.847	0.614	0.001

Enjeksiyon sonrası 1.yılda tedavi öncesine göre 32 (%32.6) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 37 (%37.7) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 29 (%29.5) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır. Yapılan anti-VEGF ajanlar arasında yıllara göre görme keskinliği değerlendirildi. Birinci ve ikinci yıl görme keskinliğinde anlamlı yükselme olduğu halde, üçüncü yıldan itibaren azalma izlenmeye başlamış. 1 yıllık takipte ranibizumab uygulanan hastalarla aflibercept grubu arasında görme keskinliği açısından istatistiksel fark yoktu ($p \geq 0.05$).

Tablo 2: Görme keskinliğindeki değişimler.

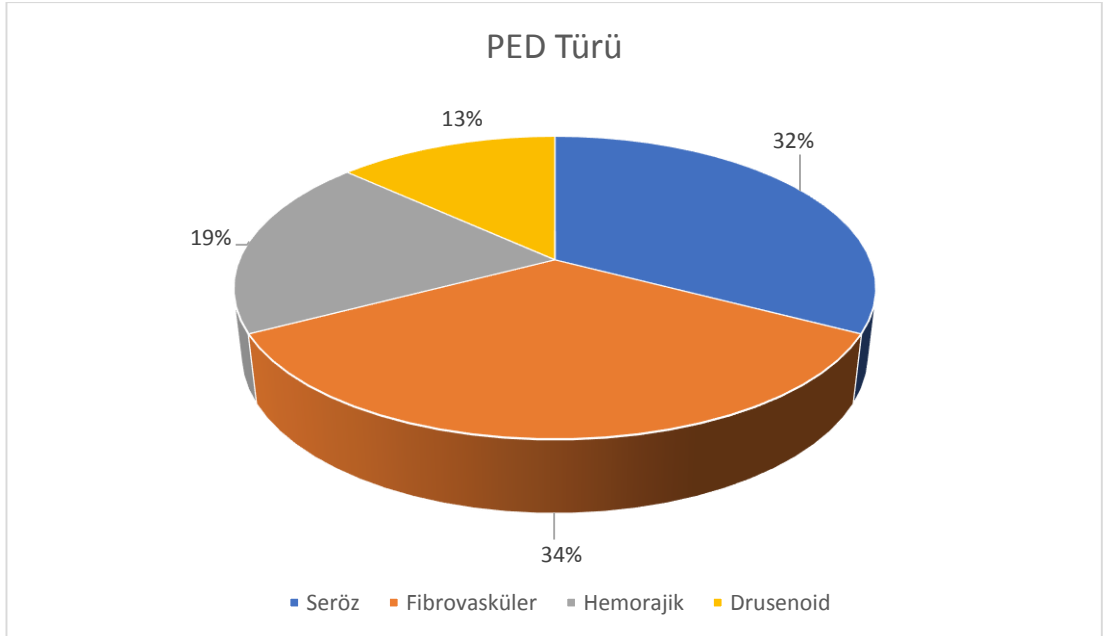
	Artan	Azalan	Aynı Kalan
Enjeksiyon öncesi - 1.yıl	32 (%32.6)	37 (%37.7)	29 (%29.5)

FFA'da lezyonların 14'inin (%13.5) ektrafoveal, 27'inin (%27.5) jukstafoveal, 57'inin (%58.1) subfoveal yerleşimli olduğu saptandı.



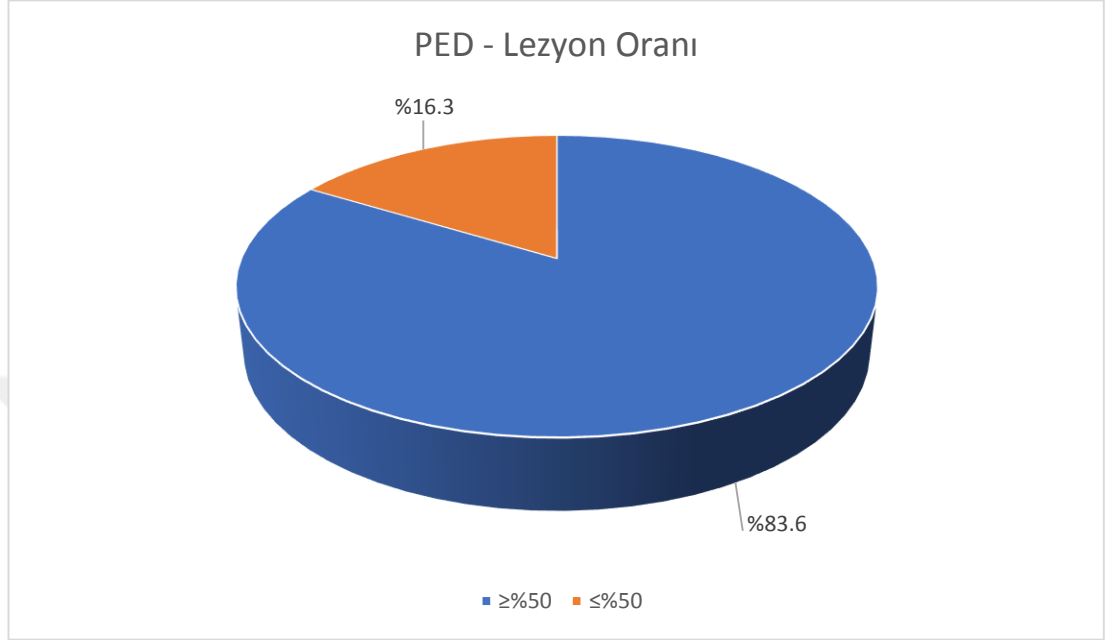
Şekil 4. Lezyonun yerleşimi ve oranları

Tüm PED'lerin 34'ü (%34.6) fibrovasküler, 32'si (%32.6) seröz, 19'u (%19.3) hemorajik 13'ü (%13.2) drusenoid PED idi (Şekil 5).



Şekil 5. PED tipi ve sıklığı.

FFA bulgularına göre PED'lerin 16'sı (%16.3) lezyonun %50'sinden azını, 82'si (%83.6) lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturmaktaydı. (Şekil 6)



Şekil 6. Lezyonun PED oranı

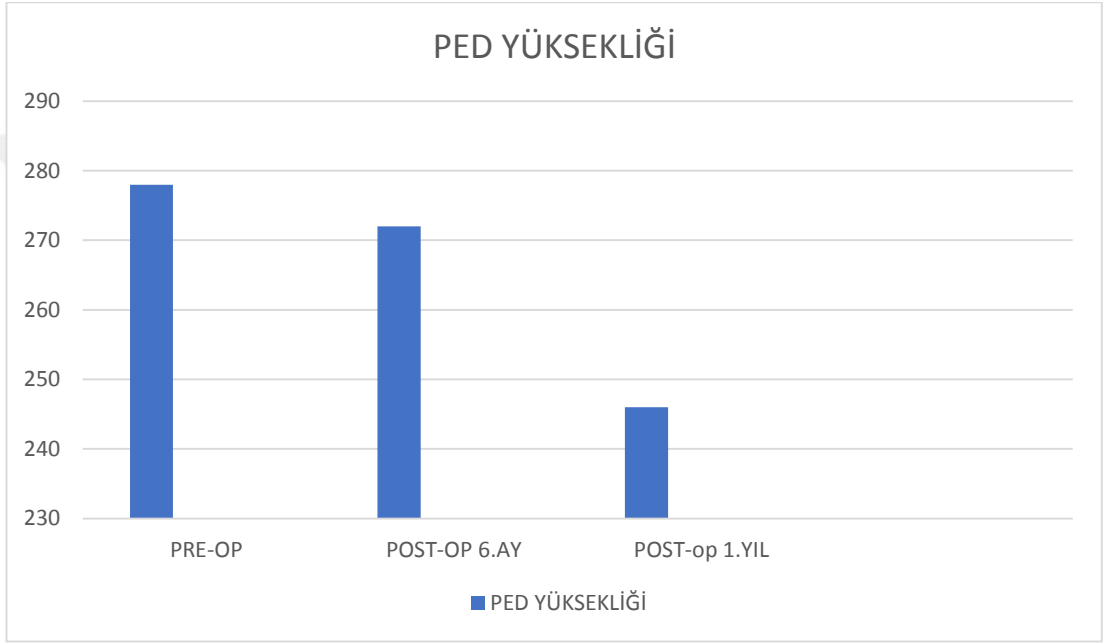
98 gözün 39'una (%39.7) ranibizumab, 47'sine (%47.9) aflibercept monoterapisi uygulanmıştı. 12'sine (%12.2) ise ardışık intravitreal enjeksiyonlar yapılmıştı. Ardışık tedavi uygulanan 12 gözün 9'una (%9.01) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 3'üne (%3.06) önce aflibercept, sonra ranibizumab uygulanmıştı

Hastaların ortalama takip süresi $20,6 \pm 16,9$ ay, ortalama ziyaret sayısı ise $22,7 \pm 16,8$ bulundu. Ranibizumab yapılan hastalar ortalama $19,9 \pm 14,9$ ay, aflibercept uygulananlar $18,5 \pm 18$ ay takip edildi

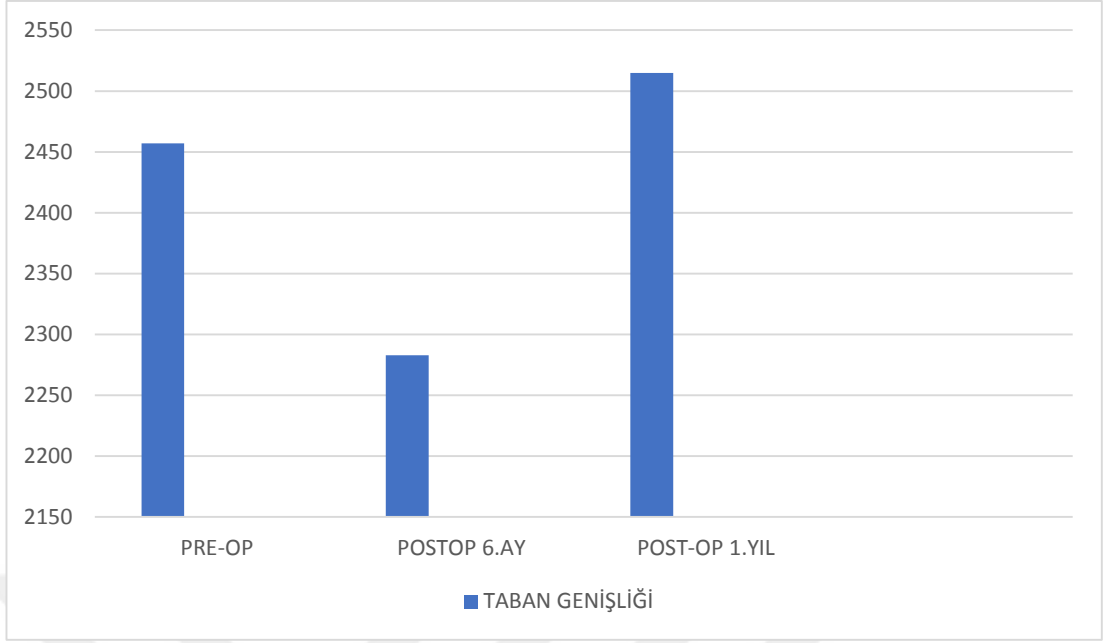
Tablo 3. PED'lerin başlangıç özellikleri

PED yüksekliği (mikron)	278.26±171.49 (113-920)
PED genişliği (mikron)	2547.231±1201.881 (184-5902)
SRK (mikron)	348±103 (123-2274)

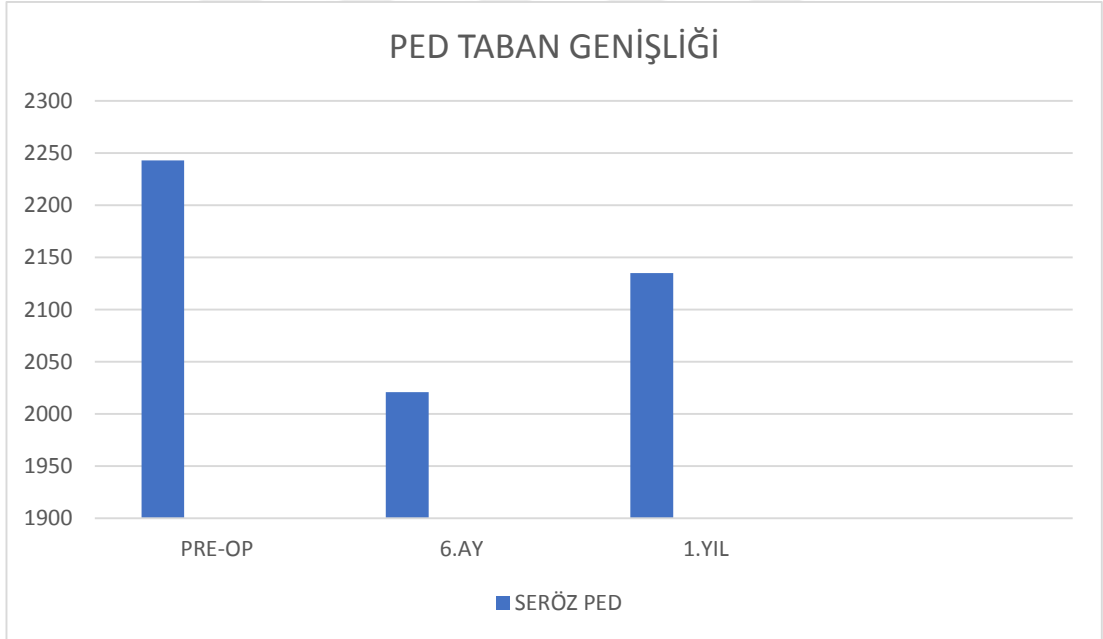
SRK: santral retina kalınlığı, **PED:** pigment epitel dekolmanı



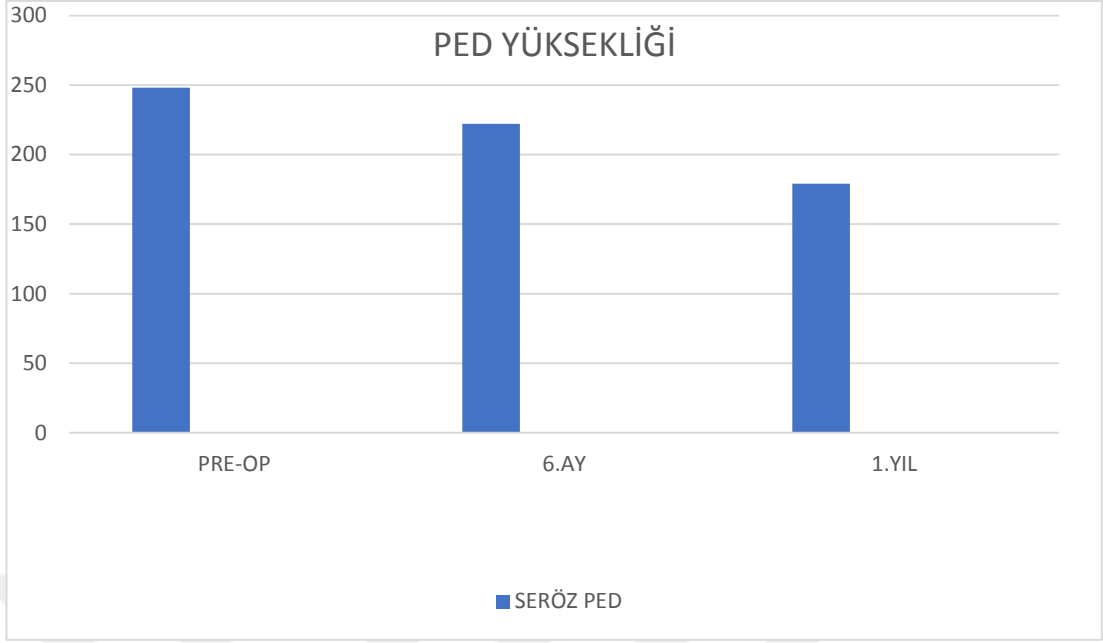
Şekil 7. PED yüksekliğinin zamana göre değişimi.



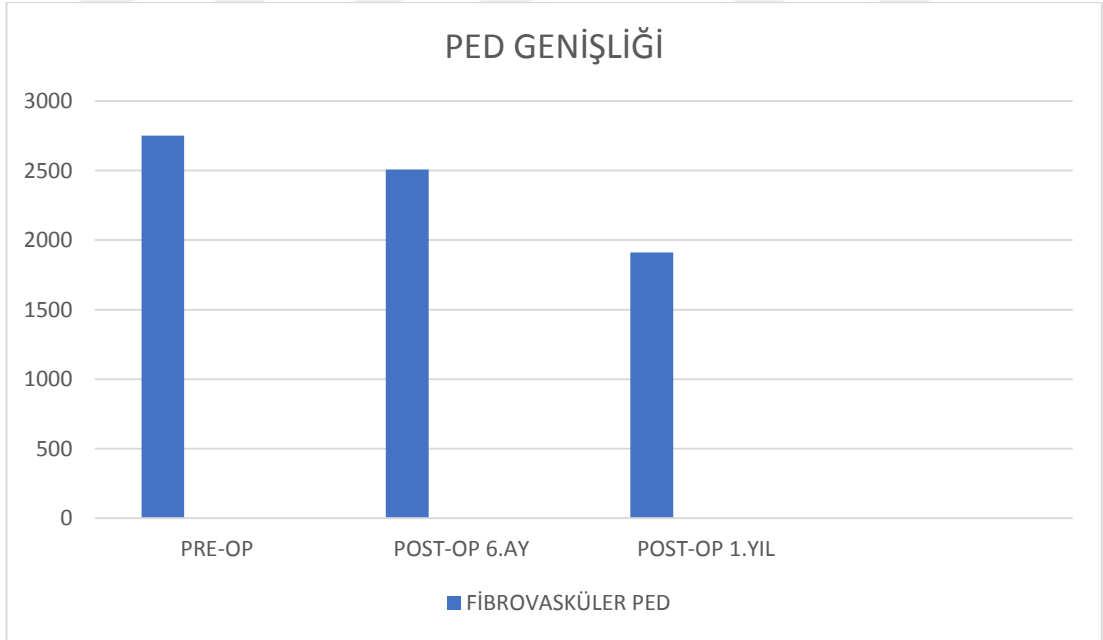
Şekil 8. PED taban genişliğinin zamana göre değişimi.



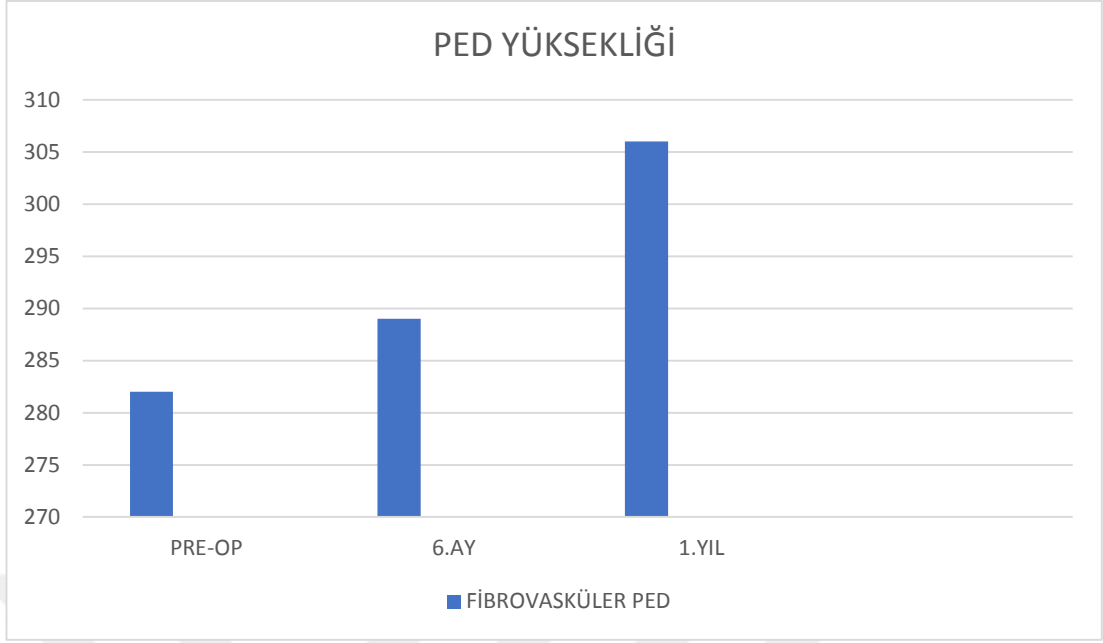
Şekil 9. Seröz PED genişliğinin zamana göre değişimi



Şekil 10. Seröz PED yüksekliğinin zamana göre değişimi



Şekil 11.Fibrovasküler PED genişliğinin zamana göre değişimi.



Şekil12.Fibrovasküler PED yüksekliğinin zamana göre değişimi.

Başlangıç PED taban genişliği $2457.23 \pm 1201.88 \mu$ iken 6.ayda $2283.93 \pm 1198.77 \mu$, 1.yılda ise $2515.08 \pm 1260.1 \mu$ olarak ölçüldü. Altıncı ayda PED taban genişliğinde başlangıç değere göre anlamlı düşüş görülürken ($p \leq 0.05$), 1.yıl kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmadığı görüldü ($p \geq 0.05$). PED alt tipleri arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p \geq 0.05$).

Başlangıç PED yüksekliği $278 \pm 179.34 \mu$ iken 6.ayda $272.93 \pm 224.65 \mu$, 1.yılda ise $246.2 \pm 176.26 \mu$ olarak ölçüldü. (Şekil 7,8). PED yüksekliğinde 6.ay ve 1.yıl yapılan ölçümlerde anlamlı azalmanın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.000$). Bu ölçümlerde de alt gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi. ($p \geq 0.05$)

6.ay ve 1.yılda yapılan kontrollerde PED taban genişliği ve yüksekliğinde anti-VEGF grupları arasında tekrarlayan ölçümler için ANOVA testine göre istatistiksel fark görülmedi. ($p \geq 0.05$).

PED'in tipine göre yapılan analizlerde seröz ve fibrovasküler PED yüksekliğinde ve taban genişliğinde 6. ayda anlamlı düşüş gösterirken ($p \leq 0,05$), 1.yılda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p \geq 0.05$). (Şekil 9,10,11,12).

Her iki grupta da skar ve atrofi gelişti. Lezyonun %50'den büyük olduğu PED'lerde komplikasyon oranında daha yüksek bulundu. Lezyonun %50'den büyük PED olan 82 gözün 15'inde (% 18.2) RPE rüptürü gelişti.

Takip süresi sonunda 98 gözün 67'sinde (%68.3) skar ve atrofi saptanmıştır. 15 gözde (%15.3) PED'in tamamen kaybolduğu görüldü. 16 gözde ise (%16.3) PED devam ediyordu. PED'in ilk rezolusyon zamanı ortalama 15 ay olarak bulundu.



5-TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, YBMD ile ilişkili PED olgularında intravitreal ranibizumab ve aflibercept tedavisinin anatomik ve görsel sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Kliniğimiz Retina Biriminde, 5 yıllık süreçte takip edilen, YBMD ile ilişkili PED'i olan, ranibizumab veya afliberceptin monoterapi veya ardışık olarak uygulandığı olgular retrospektif olarak incelendi. EİDGK, GİB, OKT ile ölçülmüş SRK, lezyon tipi, lezyon genişliği, PED yüksekliği ve genişliği, PED'in alt tipi, enjeksiyon sayısı, takip süresi ve ziyaret sayısı değerlendirildi. Seksenyediyedi hastanın 98 gözünü içeren bu çalışmada; gözlerin %39.7'sine ranibizumab, %47.9'una aflibercept uygulanırken, %12.2'sine ardışık tedavi uygulandı. Tüm PED'lerin %34.6'sı fibrovasküler, %32.6'sı seröz, %19.3'ü hemorajik, %13.2'si drusenoid PED idi. PED'lerin %16.3'ü lezyonun %50'sinden azını, %83.6'sı lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturmaktaydı. Başlangıçta PED yüksekliği ortalama 278.26 ± 171.49 mikron, PED genişliği ortalama 2547.231 ± 1201.881 mikron olarak saptandı. Hastaların anti-VEGF enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması 0.887 ± 0.655 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1.yılda 0.847 ± 0.614 LogMAR idi. Lezyonunda %50'den büyük PED olan 82 gözün %18'inde RPE rüptürü gelişti. Sonuç olarak bakıldığında; bu olguların görme keskinliğinde ilk 2 senede artış görülmesine rağmen, sonraki kontrollerde görme keskinliğinde azalma görüldü. Görsel prognozu belirleyen en önemli faktörlerin skar ve atrofi gelişmesi olduğu düşünüldü.

YBMD, tüm dünyada 50 yaş ve üstü insanlarda en önemli körlük nedenidir. Atrofik tip tüm YBMD hastaların yaklaşık %90'ını oluştursa da görme kaybından %80 oranında eksudatif tip sorumludur. Atrofik tip YBMD hastalarının yaklaşık %20'si zaman içerisinde eksudatif tip YBMD'ye ilerler (113). Geride kalan kısım ise genellikle coğrafik atrofi ile sonuçlanır. Günümüzde atrofik tip YBMD tedavi ve profilaksisi için bir sıra yeni ajan çalışılmaktadır. Buradaki asıl amaç coğrafik atrofi oluşumunu engellemek veya yavaşlatmaktır. Bu nöroproteksiyon, görsel siklus modülasyonu, anti-enflamasyon, kompleman inhibisyonu ve kök hücre transplantasyonu yapılarak elde edilebilir. Yüksek doz antioksidan vitamin ve minerallerin hastalığın progresyonunu yavaşlattığı ile ilgili değerli veriler AREDS çalışmasıyla beraber ortaya çıkmıştır(114). Bu çalışmaya göre 55 yaş üzeri bireylerde

yaygın-orta boy drusen, en az bir tane büyük drusen ($\geq 125\mu\text{m}$), gözlerden birinde veya her ikisinde coğrafik atrofi, bir gözde ileri derecede YBMD gibi risk gruplarından bir veya daha fazlası mevcutsa antioksidan tedavi başlanmalı. 500 mg C vitamini 400 IU E vitamini 15 mg beta-karoten ve 80 mg çinko + 2 mg bakır AREDS te kullanılan formüldür. AREDS sonuçlarına göre diyetle lütein ve zeaksantin alımı neovasküler YBMD coğrafik atrofi ve geniş ya da yaygın orta ölçekdeki drusen olasılığını azaltmaktadır.

Görme kaybına yol açan eksudatif tip YBMD'nin tedavisi için birden fazla tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Koroidal neovasküler membran gelişimine sekonder subretinal sıvı, subretinal kanama, retina pigment epiteli dekolmanı gibi bulgular hastada santral skotom, metamorfopsi ve okuma güçlüğü gibi şikayetlere neden olur (115). Eksudatif tip YBMD'nin temeli olan anjiyogenezin gelişimine yol açan en önemli faktör VEGF olduğundan günümüzde anti-VEGF ajanlar tedavide en sık olarak kullanılan ajanlardır. Subretinal ve intraretinal sıvı rezolüsyonunda başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) ve PED'in eşlik ettiği durumlarda anti-VEGF tedavinin etkileri istenen düzeyde değildir. Eksudatif tip YBMD ile ilgili ANCHOR, MARINA, PIER, CATT, EXCITE gibi birçok prospektif çalışma olmasına rağmen geniş PED'i olan hastalar ya çalışma dışında bırakılmış ya da tedaviye cevabı subanalizlerde belirtilmemiştir (106,107,116–118). Buna rağmen konuyla ilgili çok kıymetli çalışmalar da mevcuttur. Drusenoid PED'lerle ilgili AREDS'in alt grup çalışmasında 4757 katılımcı arasında en az bir gözünde drusenoid PED'i olan 255 kişinin 311 gözü çalışmaya alınmıştır. Drusenoid PED tanısı konan bireyler en az 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Başlangıçta atrofi ve KNV bulguları olmayan 282 gözde tanı konduktan 5 yıl sonra % 19-u santral coğrafik atrofi (SCA) %23-ü neovasküler YBMD olmak üzere 119 (%42) gözde ileri YBMD bulguları görülmüştür. İleri YBMD gelişmeyen 163 gözün fundus muayenelerinde ise kalsifiye drusen ve retinada pigmenter değişiklikler olduğu izlendi. 5 yıllık takipte çalışmaya alınan tüm gözlerde görme keskinliğinde azalma görülürken yaklaşık %40'lık bir kesimde 15 harf ve üzeri azalma saptandı. Ortalama görme keskinliği 5 yılda 76 harften (Snellen eşeli ile yaklaşık 20/30) 61 harfe (Snellen eşeli ile yaklaşık 20/60) kadar azaldı (119).

PrONTO prospektif, tek merkezli, randomize olmayan YBMD ilişkili KNV gelişen hastalarda intravitreal Ranibizumab'ın etkisini araştıran önemli bir çalışmadır. 2 yıl süren bu çalışmada YBMD-ye sekonder gelişen KNV ve subfoveal retinal kalınlığı en az 300µ olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve 1 ay arayla 3 doz intravitreal Ranibizumab (0.5 mg) tedavisi uygulandı. OKT'de makülada ödem ile beraber 5 harften fazla görme kaybı, santral fovea kalınlığında 100 µ-dan fazla artış, yeni başlangıçlı KNV, yeni oluşmuş maküler hemoraji veya bir önceki ranibizumab enjeksiyonundan en az 1 ay geçmesine rağmen devam eden maküla ödemi gibi durumlardan en az biri görüldüğü takdirde aylık enjeksiyonlara devam edilmesi kararlaştırılmış. 12.ayda EİDGK-nin 9.3 harf arttığı ($p < 0.001$) ve OKT-de ortalama santral retina kalınlığının 178µ ($p < 0.001$) azaldığı görülmüştür. Hastaların %35'inde görme keskinliği 15 harf veya daha fazla artmıştır. Bu ortalama görme keskinliği ve OKT sonuçları 12 ayda ortalama 5.6 enjeksiyon sonrası elde edilmiştir. Maküla ödeminin tamamen rezolüsyonundan sonra bir sonraki enjeksiyona kadar olan süre ortalama 4.5 ay olarak görülmüş. Sıvının eşlik ettiği PED olgularının iyileşme süresi intraretinal kistoid ödem ve subretinal sıvı olan olgulara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Başlangıçta mevcut olan 29 PED olgusunun 3 aylık yükleme dozundan sonra yalnız 14-ünde tamamen gerileme görülmüş. Geride kalan 15 olguda ise sıvı miktarında azalma izlenmiştir. 1 hastada ilk enjeksiyondan sonra RPE yırtığı görülmüştür. Yükleme dozundan sonraki aylık kontrollerde enjeksiyon kararı PED'in mevcudiyet durumuna göre değil SRK'a da etki eden intraretinal kistoid ödem ve subretinal sıvının varlığına göre verilmiş. Görme keskinliği ile SRK arasında pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir. Student *t* test ve Mann-Whitney *U* nonparametric testi kullanılarak başlangıçta PED'i olan ve olmayan olgularla 12.ay görme keskinliği ($p=0.78$; $p= 0.57$) ve 3.ayda PED'i olan ve olmayan olgularla 12.ay görme keskinliği ($p=0.79$; $p=0.68$) arasında korelasyon tespit edilememiştir (120). Bizim çalışmamızda YBMD ile ilişkili PED'i olan hastalara 0.5 mg dozda ranibizumab uygulanmıştır. Üç aylık yükleme dozundan sonra hastalar PRN protokolü ile takip edilmiştir. EİDGK'yi, PED taban genişliği ve yüksekliği, PED düzleşme zamanı, enjeksiyon sayıları değerlendirilmiştir. Ranibizumab uygulanan hastaların anti-VEGF enjeksiyonu öncesi görme keskinliği ortalaması 0.887 ± 0.655 LogMAR olup, enjeksiyonu takiben 1.yılda 0.847 ± 0.614 LogMAR olduğu izlendi. İzlem süresi sonunda görme keskinliğinde

anlamli artiş görölmedi. İzlem süresi boyunca PED yükseklik ve genişliğinde 6.ayda istatistiksel azalma görüldüğü halde 1.yılda anlamlı fark saptanmadı. 39 gözün 20'sinde (%51.2) skar ve atrofi saptanmıştır. 10 gözde (%2.5) PED'in tamamen kaybolduğu görüldü. PED'in ilk rezolüsyon zamanı ortalama 9.57±8.24 ay olarak bulundu. Ranibizumab yapılmış 8 (%.8.1) gözde RPE rüptürü gelişmişti.

HARBOR'un alt grup çalışması YBMD ile ilişkili PED'lerin tedavisinde ranibizumabın etkinliğini araştıran en büyük prospektif, çokmerkezli, randomize çalışmadır. HARBOR çalışmasına dahil edilmiş 1097 hastadan 598 (54.8%)'inde PED mevcuttu. Üç doz yükleme tedavisinden sonra hastalar dört gruba ayrılmıştır. 154 hastaya 0.5 mg aylık, 146'sına 0.5 mg PRN, 158'sine 2.0 mg aylık ve 140'ına 2.0 mg dozunda PRN rejimi ile ranibizumab enjeksiyonları yapılmıştır. Çalışmada EİDGK, PED yüksekliği, PED'in rezolüsyonu ve enjeksiyon sayıları değerlendirilmiştir. Hastalar 24 ay takip edilmiştir. Çalışma öncesi PED'i olan hastaların santral fovea kalınlığının ortalaması 328.6 µiken, PED'i olmayan hasta grubunda ise 363.1 µ olduğu, EİDGK ise PED'li grupta ortalama 55.7 harf iken (Snellen eşeli ile yaklaşık 20/80) PED'i olmayan grupta ortalama 51.9 harf (Snellen eşeli ile yaklaşık 20/100) olduğu izlendi. İki yıllık izlem süresinde görme keskinliğinde tüm tedavi grupları arasında harf kazancı sağlanmasına rağmen totalde görme keskinliğinde 5 harf azalma olmuştur. 0.5 mg aylık ranibizumab uygulanan grupta 24 ay sonra ortalama EİDGK inde 9 harf, 2.0 mg aylık grupta 7.2 harf, 0.5 mg PRN grubunda 8.4 harf, 2.0 mg PRN grubunda ise 6.7 harf kazanç elde edilmiştir. Tüm ranibizumab gruplarında 24 aylık tedavi sonrası ortalama 7.9 harf artış izlenmiştir. Ranibizumab sonrası hastaların 56%-inde PED'de düzelme görülmüştür. 0.5 mg aylık enjeksiyon yapılan hastaların 53.2%-sinde, 0.5 mg PRN yapılan grubun ise %44.5 -inde PED'de gerileme görülmüştür. 2.0 mg aylık ranibizumab uygulanan grupta hastaların 70.4%-de, 2.0 PRN grubunda ise hastaların 57.3%-ünde PED'de tamamen düzelme izlenmiştir. PED yüksekliğinde en büyük düşüşü 2.0 mg aylık ranibizumab grubu sağlamıştır. Yirmi dört aylık takipte 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde ortalama 14 enjeksiyon sonrasında PED'de tam düzelme görülmüştür. PED'i tamamen gerileyen gözlerde 0.5 mg PRN grubuna ortalama 12.7 enjeksiyon, 2.0 mg PRN grubuna ise ortalama 11.6 enjeksiyon yapılmıştır. Toplam 28 (%4.7) gözde RPE rüptürü gelişmiştir. Genel olarak 2.0 mg ranibizumabın 0.5 mg dozuna göre daha iyi anatomik düzelme sağladığı gözlenmiştir.

Buna rağmen tedavi öncesine göre görme keskinliğinde istatistiksel artış izlenmemiştir. Bu veri PED'in tamamen rezolüsyonun görme keskinliğinde artışa neden olmadığını gösteriyor (115). Bizim çalışmamızda 98 gözün 39'una 0.5 mg ranibizumab 3 aylık yükleme dozu yapıldıktan sonra aylık PRN rejimiyle tedaviye devam edilmiştir. Görme keskinliğinde ilk yıl ve ikinci yıl başlangıç görme değerine göre anlamlı yükselme görülürken, 3.yıldan itibaren istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmamızın iki yıllık sonuçlarının görme keskinliği açısından HARBOR çalışması ile benzer olduğu görülmektedir. Üçüncü yıldan itibaren atrofi ve fibrozisin artması nedeniyle görme keskinliğinin tekrar düşüşe geçmesinin olağan olduğunu düşünüyoruz. Bu ranibizumabın PRN rejimi ile uygulanması ve anti-VEGF enjeksiyon sonrası artan RPE rüptür oranı ile açıklanabilir.

Daha önce yapılan bir çok araştırmada PED tedavisinde anti-VEGF'lerin etkisi ile ilgili farklı sonuçlar görülmüştür. YBMD ilişkili fibrovasküler PED'i olan 125 hastada yapılan çalışmada görme keskinliğinde anlamlı artış görülmemiştir (121).

İki çalışmada anti-VEGF tedavinin seröz ve avasküler PED üzerine etkisinin fibrovasküler PED'e göre daha iyi olduğu izlenmiştir (122,123).

Chan ve ark. (124) yaptığı Harbor subanalizine benzer 36 hasta üzerinde yaptığı 12 ay süren prospektif çalışmada YBMD ilişkili PED'i olan gözlere intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. 4 tedavi grubu belirlenerek iki gruba 12 ay boyunca 0.5 mg ve 2.0 mg aylık enjeksiyon, diğer 2 gruba ise ilk 4 ay boyunca 0.5 mg ve 2.0 mg aylık enjeksiyon sonraki 8 aylık dönemde ise izlem yapılarak PRN uygulaması yapılmıştır. 12 aylık takip sonunda 0.5mg aylık, 0.5mg PRN, 2.0mg aylık ve 2.0-mg PRN gruplarında hastaların sırasıyla %33.3, %42.8, %33.3 ve %18.2-inde görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç elde edilmiştir. 0.5 mg PRN grubundaki büyük çoğunlukta görmede artış görülse de görme keskinliği ve anatomik düzelme istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı değildi. 2.0 mg ranibizumab'ın PED üzerine hızlı ve etkili olmasına rağmen RPE yırtığı gelişme riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 0.5 mg ranibizumab uygulanan 39 gözün 13'ünde (%33.3) ilk yıl görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır. İkinci yılda ise sadece 5 gözde (%12.8) görme keskinliği başlangıç görme keskinliğine göre daha yüksek bulunmuştur. RPE yırtığı gelişen hastalarda ranibizumab'ın oranının ise %28.2 olduğu görülmüştür.

VIEW Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada (VIEW1), Güney Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya (VIEW 2) olmak üzere 2 farklı gruptan oluşan paralel, randomize, aktif kontrollü ve çok-merkezli faz III çalışmasıdır. Çalışmaya alınan hastalara 4 haftada bir 0.5 mg ranibizumab, 4 haftada bir 0.5 mg aflibercept, 4 haftada bir 2.0 mg aflibercept ve 8 haftada 2.0 mg aflibercept uygulanarak YBMD-ye sekonder gelişen intraretinal kist (İRK), subretinal sıvı (SRS) ve PED üzerine etkinliklerine bakılmıştır. Hastalara 3 ay yükleme dozu yapıldıktan sonra aylık kontrolleri yapılmış 52.haftaya kadar 8 haftada bir enjeksiyonlara devam edilmiş 52.haftadan 96.haftaya kadar en geç 12 haftada bir olmak üzere PRN rejimiyle enjeksiyon uygulaması yapılmıştır. 12. Hafta sonunda her iki ajanın gözlerin %50'inde İRK-lerin rezolüsyonuna neden olduğu görülmüştür. SRS-nın aflibercept uygulanan gözlerin 70%-inde ranibizumab uygulanan gözlerin ise 59%-unda kaybolduğu izlenmiştir. Ajanların PED üzerine etkileri kısmen daha düşük olup aflibercept grubunda 29% ranibizumab grubunda ise %24 iyileşme görülmüştür.

52. hafta sonunda ise 4 haftada ve 8 haftada bir uygulanan aflibercept ve 4 haftada bir uygulanan ranibizumab sırasıyla gözlerin %57, %50 ve %52-sinde İRK gerilemesine sebep olmuştur. SRS ise her iki aflibercept grubunda 75%, ranibizumab grubunda ise hastaların %66-sında iyileşme göstermiştir. Bu kontrol döneminde 4 haftada bir uygulanan 2.0 mg aflibercept gözlerin %40-ında düzelmeye neden olurken 8 haftada bir yapılan 2.0 mg aflibercept ve 0.5 mg ranibizumab sırasıyla hastaların %34 ve %28-inde etki ettiği izlenmiştir. Sonuç olarak ilk 3 ay 2.0 mg aflibercept enjeksiyonu sonrası 8 haftada yapılan 2.0 mg-lık dozların etkisi 4 haftada bir uygulanan 0.5 mg ranibizumabla benzer etki göstermektedir. Bizim çalışmamızda aflibercept uygulanan 47 gözün 12 aylık takip sonuçları değerlendirildiğinde, hastalarımız 3 aylık yükleme dozundan sonra aylık takip edilmiş ve PRN protokolü uygulanmıştır. 1 yıllık sonuçlar değerlendirildiğinde PED boyutlarında başlangıç değerlere göre anlamlı azalma görülmüş ve görme keskinliğinde istatistiksel artış farkedilmiştir. Ranibizumab grubu ve ardışık enjeksiyon uygulanan grup ile tekrarlayan ölçümler için ANOVA testine göre anlamlı fark yoktu.

Başka bir çalışmada 162'si (%80.2) fibrovasküler 40'ı (%19.8) seröz olmak üzere YBMD ilişkili PED'lerde afliberceptin ve ranibizumab'ın 3 aylık yükleme dozundan sonra aylık PRN rejimiyle takiplerine devam edilmiş. 3.ay kontrolünde 34 gözde

(%16.8), 6. ayda 44 gözde (%21.8), 9. ay'da 42 gözde (%20.8), 12. ayda ise 39 gözde (%19.3) PED'nin tamamen rezolüyonu görülmüş. Çalışma başladıktan 12 ay sonra gözlerin % 51.5'inde (104 göz) PED yüksekliği başlangıç değerine göre %50'den fazla azalma göstermiştir. Gözlerin %11.4'ünde (23 göz) başlangıç değerine göre 50%-den az azalma görülürken, %17.8'inde (36 göz) ise PED yüksekliğinde artış izlenmiştir. Ortalama EİDGK ise 0.71 ± 0.41 LogMar'dan (Snellen eşeli, 20/102) 0.60 ± 0.36 LogMar-a yükselmiştir (Snellen eşeli, 20/79) ($P = 0.024$). Çalışmanın çok değişkenli lojistik regresyon veri analizi yapıldığı zaman PED'in rezolüsyonunda 4 etkenin önemli olduğu kanısına varılmıştır; YBMD ve PED tipi, başlangıç PED yüksekliği ve anti-VEGF tipi, Enjeksiyon öncesi PED yüksekliği düşük olan gözlerin PED rezolüsyon ihtimalinin daha yüksek olduğu görüldü. (odds ratio [OR], 0.911; 95% confidence interval [CI], 0.812–0.942; $p=0.018$) YBMD subtiplerinden PKV (OR, 1.976; 95% CI, 1.130–4.226; $p = 0.015$) ve RAP-unda RPE düzleşme oranının eksudatif tip YBMD'ye göre daha iyi olduğu tespit edildi. (OR, 6.778; 95% CI, 3.181–17.216; $p = 0.010$). PED tiplerinden seröz PED'de fibrovasküler PED'e göre sıvı rezolüsyon oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir. (OR, 9.129; 95% CI, 6.228–22.124; $p = 0.022$). Aflibercept ise RPE düzleşmesinde ranibizumab'a göre daha başarılı bulunmuştur. (OR, 1.233; 95% CI, 1.036–2.443; $p = 0.039$). Ranibizumab uygulanan gözlerin 11'inde (%8.4), aflibercept yapılan gözlerin ise 9'unda (%12.7) RPE yırtığı görülmüştür. Aflibercept sonrası yırtık oranı fazla görünse de istatistiksel fark saptanmadı (125). PED'de görsel prognozun kötü olmasının başlıca nedenlerinden biri de enjeksiyon sonrası oluşan foveayı da etkileyen RPE yırtığıdır (126). Güncel çalışmalar yüksek doz ranibizumabın (2.0 mg) standart doza (0.5 mg) göre yırtık oluşturma riskini arttırdığını göstermektedir (115). Bizim çalışmamızda da 0.5 mg ranibizumab ve 2.0 mg aflibercept dozları uygulanmış olup seröz PED'lerin fibrovasküler PED'e göre tedaviye daha erken yanıt verdiği görülmektedir. Enjeksiyon öncesi seröz PED yüksekliği $248 \pm 133 \mu$ iken, enjeksiyon sonrası 6.ayda $222 \pm 165 \mu$, enjeksiyon sonrası 1.yılda ise $179 \pm 143 \mu$ olduğu izlenmiştir. Başlangıç seröz PED taban genişliği $2243 \pm 1311 \mu$ iken, ranibizumab uygulaması sonrası 6.ayda $2021 \pm 1043 \mu$, 1.yılda ise $2135 \pm 1289 \mu$ olarak ölçülmüştür. 20 gözde (20.4%) RPE yırtığı görülmüş olup bunun 11-i (55%) 0.5 mg ranibizumab sonrası 9-u (45%) ise 2.0 mg aflibercept sonrası geliştiği görülmektedir.

Gharbia ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı çalışmada neovasküler YBMD tanılı gözlerde aflibercept'in koroidal kalınlığı azaltmada etkisinin ranibizumab'a göre daha fazla bulunduğu belirtilmiştir (127). Bu bağlamda yapılan çalışmalar ranibizumaba dirençli PED vakalarında afliberceptin daha etkin olduğunu ifade etmektedir (128,129). Bizim çalışmamızda 12 gözde tedaviye direnç görüldüğü için ilaç değişikliği yapılmış. Ardışık tedavi uygulanan 12 gözün 9'una (%9.01) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 3'üne (%3.06) önce aflibercept, sonra ranibizumab uygulanmıştı. Bu hastaların sadece üçünde SRS gerilemiş olup diğer gözlerde PED hala devam etmekteydi.

Başka bir çalışmada 328 YBMD ilişkili seröz PED'li hastada 86 göze bevacizumab, 128 göze ranibizumab, 60 göze pegaptanib ve 54 göze fotodinamik tedavi (FDT) ile kombine intravitreal trimsinolon'un etkinliğine bakılmıştır (130). Ranibizumab ve bevacizumab sonrası santral retinal kalınlığında anlamlı düşüş izlenirken ($p=0.0001$ ve $p=0.0002$), pegaptanib sonrası istatistiksel olarak fark görülmedi ($p=0.89$). Retinal anjiomatöz proliferasyon'a (RAP) sekonder gelişmiş seröz PED'de tedavi sonrası santral retina kalınlığının (MD: -86.5, $p\leq 0.001$) okkült KNV ilişkili PED'e (MD: -55.2, $p\leq 0.001$) göre daha iyi olduğu görüldü. OKT-de PED yüksekliğinde ranibizumab sonrası düşüş, pegaptanib ve bevacizumab'a göre daha fazla izlenmiştir ($p\leq 0.023$). 41 (12.5%) hastada RPE yırtığı izlenmiş. Hatta PED sıvısının tamamen rezolüsyonuna rağmen RPE yırtığı ve ya PED'in geçici düzleşmesi eksudatif tip YBMD'de klasik KNV'ye göre daha kötü prognoz göstericisi olduğu bilinmektedir (130).

Bazı çalışmalarda SD-OCT'de PED'in reflektif özelliklerinin anti-VEGF tedaviye yanıtı hakkında fikir verebileceği belirtiliyor (131). Reflektivitesi düşük olan PED'lerin anti-VEGF'lere daha iyi cevap verdiği düşünülüyor. Bu reflektif özelliklerin altta yatan neovasküler komplekse göre değişkenlik gösterebileceği ihtimal ediliyor (132). Vasküler PED'in eşlik ettiği tedaviye dirençli 46 neovasküler YBMD'li hastanın katıldığı geniş prospektif çalışmada gözlere 1 ay arayla 3 doz 2.0 mg aflibercept uygulandı ve 2 ay aralıklarla enjeksiyonlara 12 ay boyunca devam edildi. PED boyutundaki değişiklikler ve reflektif özellikler OKT ile değerlendirildi. Reflektivite hiperreflektif, hiporeflektif ve karışık olarak sınıflandırıldı. 48 hafta sonra aflibercept'in PED yüksekliğini genişliğini ve uzunluğunu başlangıç değerlerine göre

anlamli derecede dūşürdüğü görüldü ($p \leq 0.01$ tüm deęerler için). PED yükseklięindeki dūşüşlerin santral maküla kalınlığı azalması ile korele olduęu izlendi ($r^2 = 0.36$, $p \leq 0.001$). 48 hafta sonunda PED yükseklięinin azalması ile görme keskinlięi arasında korelasyon tespit edilmedi. Hiperreflektif PED'lerin boyutlarındaki dūşüşün dięer iki gruba göre daha az olduęu izlendi.

Aflibercept'in tedaviye dirençli PED'lerde özellikle OKT'de hiporeflektif özellikleri olan gözlerde daha etkili olduğu görülmüştür. Neovasküler YBMD takibinde marker olarak kullanılacak PED'lerin rolünün daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır (129). Çalışmamızda 12 gözde tedaviye direnç görüldüğü için ilaç değişikliği yapılmıştır. Ardışık tedavi uygulanan 12 gözün 9'una (%9.01) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 3'üne (%3.06) önce aflibercept, sonra ranibizumab uygulanmıştı. Ardışık tedavi uygulanan gözlerin enjeksiyon öncesi PED taban genişliği $2045.83 \pm 921 \mu$ iken enjeksiyon sonrası 6.ayda $2121 \pm 1086 \mu$ 1.yılda ise $2211 \pm 811 \mu$ olarak ölçüldü. PED yüksekliğinin başlangıç değeri $268 \pm 164 \mu$ iken, tedavi sonrası 6.ayda $262 \pm 209 \mu$, 1.yılda ise $222 \pm 172 \mu$ olduğu görüldü. Görme keskinliği ise enjeksiyon öncesi 0.747 ± 0.585 logMar iken, enjeksiyon sonrası 1.yıl 0.776 ± 0.524 logMar, 2.yıl ise 0.682 ± 0.158 logMar olduğu görüldü.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, PED subtiplerinin eşit sayıda olmaması, görme keskinliğinin ETDRS eşeline göre ölçülmemesi ve İSYA sonuçlarının olmaması çalışmamızın eksik yönleri olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, YBMD ile ilişkili intravitreal ranibizumab ve aflibercept uygulanan PED olgularında; PED taban genişliği 6.ayda başlangıç değere göre anlamlı düşüş gösterirken, 1.yıl kontrollerinde azalma olmadığı görüldü. PED alt tipleri arasında istatistiksel fark izlenmedi. PED yüksekliğinde 6.ay ve 1.yıl yapılan ölçümlerde anlamlı azalmanın olduğu görüldü. Bu ölçümlerde de alt gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi. PED'in tipine göre yapılan analizlerde seröz ve fibrovasküler PED yüksekliğinde ve taban genişliğinde 6. ayda ve 1.yılda istatistiksel anlamlı azalma izlenirken, 1.yıl PED değerlerinde ise herhangi düşüş görülmedi. İlk iki yılda görme keskinliğinde artış görülmesine rağmen, sonraki kontrollerde görme keskinliğinde azalma görüldü. Bir yıllık takipte ranibizumab uygulanan hastalarla aflibercept grubu arasında görme keskinliği açısından istatistiksel fark yoktu. Takip süresi sonunda gözlerin %68-inde skar ve atrofi saptanmıştır. Olguların %15-inde PED'in tamamen kaybolduğu, %16-sında ise PED halen devam ettiği görüldü. PED'in ilk rezolusyon zamanı ortalama 15 ay olarak bulundu. Lezyonun 50% 'den büyük olduğu PED'lerde RPE rüptürü oranı daha yüksek bulundu.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 87 hastanın 98 gözü dahil edildi. Hastaların 44'ü (%44.9) kadın, 54'ü (%55.1) erkek olup yaş ortalaması $69,05 \pm 8.54$ (50-88) yıl idi.

Çalışmaya alınan 51% (50) gözde sağ tarafta, 49% (48) gözde ise sol tarafta PED mevcut idi.

Çalışmaya alınan 50 göz (%51) psödo fak, 48 göz (%49) fakikti. Fakik olan gözlerin hiçbirinde belirgin katarakt mevcut değildi.

Hastaların 39'una ranibizumab, 47'ine aflibercept, 12'sine ardışık tedavi uygulandı.

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliğine göre 1.yılda görme keskinliklerinde görülen artışlar istatistiksel anlamlı ($p=0.001$) bulunmuştur.

Enjeksiyon sonrası 1.yılda tedavi öncesine göre 32 (%32) gözde görme keskinliğinde artış saptanmış, 37 (%37) gözde görme keskinliğinde azalma saptanmış olup, 29 (%29) gözde ise görme keskinliği aynı kalmıştır.

FFA'da lezyonların 14'inin (%13.5) ekstrafoveal, 27'inin (%27.5) jukstafoveal, 57'inin (%58.1) subfoveal yerleşimli idi.

Tüm PED'lerin 34'ü (%34.6) fibrovasküler, 32'si (%32.6) seröz, 19'u (%19.3) hemorajik 13'ü (%13.2) drusenoid PED idi.

FFA bulgularına göre PED'lerin 16'sı (%16.3) lezyonun %50'sinden azını, 82'si (%83.6) lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturmaktaydı.

98 gözün 39'una (%39.7) ranibizumab, 47'sine (%47.9) aflibercept monoterapisi uygulanmıştı. 12'sine (%12.2) ise ardışık intravitreal enjeksiyonlar yapılmıştı. Ardışık tedavi uygulanan 12 gözün 9'una (%9.01) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 3'üne (%3.06) önce aflibercept, sonra ranibizumab uygulanmıştı.

Hastaların ortalama takip süresi $20,6 \pm 16,9$ ay, ortalama vizit sayısı ise $22,7 \pm 16,8$ bulundu. Ranibizumab uygulanan hastalar ortalama $19,9 \pm 14,9$ ay, aflibercept

uygulananlar 18.5±18 ay takip edildi.

Yapılan anti-VEGF ajanlar arasında yıllara göre görme keskinliği değerlendirildi. Birinci ve ikinci yıl görme keskinliğinde anlamlı yükselme olduğu halde, üçüncü yıldan itibaren azalma izlenmeye başlamış. 1 yıllık takipte ranibizumab uygulanan hastalarla aflibercept grubu arasında görme keskinliği açısından istatistiksel fark yoktu ($p \geq 0.05$).

PED taban genişliği 6.ayda başlangıç değere göre anlamlı düşüş gösterirken ($p \leq 0.05$), 1.yıl kontrollerinde azalma olmadığı görüldü ($p \geq 0.05$). PED alt tipleri arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p \geq 0.05$). (Şekil 7,8)

PED yüksekliğinde 6.ay ve 1.yıl yapılan ölçümlerde anlamlı azalmanın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.000$ $p=0.000$). Bu ölçümlerde de alt gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi. ($p \geq 0.05$)

PED'in tipine göre yapılan analizlerde seröz ve fibrovasküler PED yüksekliğinde ve taban genişliğinde 6. ayda ve 1.yılda istatistiksel anlamlı azalma izlendi (tümü için $p \leq 0.05$). 1.yıl PED yüksekliğinde ise herhangi düşüş görülmedi.

Olguların %15-inde PED'in tamamen kaybolduğu, %16-sında ise PED'in halen devam ettiği görüldü. PED'in ilk rezolusyon zamanı ortalama 15 ay olarak bulundu.

Her iki grupta da skar ve atrofi gelişti. Lezyonun 50%’den büyük olduğu PED’lerde komplikasyon oranıda daha yüksek bulundu. Lezyonun 50’den büyük PED olan 82 gözün 15’inde (%18.2) RPE rüptürü gelişti.



KAYNAKLAR

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group.: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. 2004;122:477–85.
2. Hyman L. Epidemiology of eye disease in the elderly. *Eye Lond Engl*. 1987;1 (Pt 2):330–41.
3. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct;91(10):1303–7.
4. Liu TYA, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):335–40.
5. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):510–2.
6. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):421–8.
7. Ohkuma H, Ryan SJ. Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Apr;24(4):481–90.
8. Garron LK. The Ultrastructure of the Retinal Pigment Epithelium with Observations on the Choriocapillaris and Bruch's Membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1963;61:545–88.

9. Ohkuma H, Ryan SJ. Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Apr;24(4):481–90.
10. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol.* 1975 Nov;59(11):631–48.
11. Kohler T, Leiser R. Blood Vessels of the Bovine Chorioidea. *Cells Tissues Organs.* 1983;116(1):55–61.
12. McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Oct;35(11):3799–811.
13. Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In Vivo Human Choroidal Vascular Pattern Visualization Using High-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 1;53(4):2337–48.
14. Aydın O'DWYER P, Aydın AKOVA Y. Maküla Hastalıkları. In: *Temel Göz Hastalıkları.* 2.baskı. 2011. p. 568–70.
15. The Retinal Pigment Epithelium: Something More than a Constituent of the Blood-Retinal Barrier—Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy *Journal of Biomedicine and Biotechnology,* vol. 2010
16. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(3):845–81.
17. Senanayake P deS, Calabro A, Hu JG, Bonilha VL, Darr A, Bok D, et al. Glucose utilization by the retinal pigment epithelium: evidence for rapid uptake and storage in glycogen, followed by glycogen utilization. *Exp Eye Res.* 2006 Aug;83(2):235–46.

18. Retinal Pigment Epithelium. Fundamental and Principles of Ophthalmology. In: AAO Basic and Clinical Science Course The Foundation of American Academy of Ophthalmology. San Francisco; 2000. p. 366–71.
19. Forrester. Anatomy of the eye. The Eye. The Basic Sciences in Practice. 4th Edition: 2016.
20. Marmor MF. Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. Eye Lond Engl. 1990;4 (Pt 2):340–4.
21. Fong A, Lai T, Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Clin Interv Aging. 2013;8:467–83.
22. Sivaprasad S, Hykin P, Saeed A, Beatty S, Grisanti S, Staurenghi G, et al. Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Pan-European experience. Eye Lond Engl. 2010 May;24(5):793–8.
23. Johnson D, Sharma S. Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2013 May;24(3):205–12.
24. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology. 2013 Nov;120(11):2292–9.
25. Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2013 May;24(3):190–6.
26. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D’Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration:

two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113(6):992–1001.e6.

27. Ahmadieh H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. *Retina Phila Pa*. 2011 Oct;31(9):1819–26.
28. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300–9.
29. Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abramoff MD. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov;58(13):5616–27.
30. Hogan M, Alvarado J, Wedell J. Histology of the human eye. In Philadelphia: WB Saunders; 1971. p. 491–8.
31. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology: Expert Consult: Online and Print*. Elsevier Health Sciences; 2013. 1733 p.
32. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1997. 1061 p.
33. Flynn H, Bressler S, Brown G, Meredith T, Regillo C, Liesegang T, et al. Age-related macular degeneration in Retina-Vitreus. 2003;49–76.
34. Bron A, Tripathy B. The Retina. In Bron. In: *Wilff's Anatomy of the Eye and Orbit*. 8th ed. Chapman and Hall; 1997. p. 460–5.
35. Thumann G, Hoffman S, Hinton D. Cell Biology of the Retinal Pigment Epithelium. In: *Basic Science and Inherited Retinal Diseases*. Fourth edition. 2006. p. 137–52.

36. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1996 Feb;121(2):181–9.
37. Schmidt SY, Peisch RD. Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986 Jul;27(7):1063–7.
38. Hudspeth AJ, Yee AG. The intercellular junctional complexes of retinal pigment epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1973 May 1;12(5):354–65.
39. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M. The Retinal Pigment Epithelium: Something More than a Constituent of the Blood-Retinal Barrier—Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010,
40. Baehr W, Wu SM, Bird AC, Palczewski K. The retinoid cycle and retina disease. *Vision Res*. 2003 Dec;43(28):2957–8.
41. Roof D, Heth C. Photoreceptors and retinal pigment epithelium; transduction and renewal mechanisms. In: *Principles and Practice of Ophthalmology, Basic Sciences*. 1994. p. 309–32.
42. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986 Feb;27(2):145–52.
43. Marshall J. The ageing retina: physiology or pathology. *Eye Lond Engl*. 1987;1 (Pt 2):282–95.
44. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye Lond Engl*. 1995;9 (Pt 6):763–71.
45. Forrester J, Dick A, McMenamin P, Roberts F, Pearlman E. The Eye. In: *Basic Sciences in Practice*. 4th edition. London: WB Saunders; 1996.

46. Wenkel H, Streilein JW. Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3467–73.
47. Streilein JW, Ma N, Wenkel H, Ng TF, Zamiri P. Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* 2002 Feb;42(4):487–95.
48. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44(4):17–39.
49. You QS, Xu L, Yang H, Li YB, Wang S, Wang JD, et al. Five-year incidence of age-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2012 Dec;119(12):2519–25.
50. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology.* 2011 Nov;118(11):2203–11.
51. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997 May;25 Suppl 1:S13-15.
52. Tian J, Fang K, Qin X, Chen Q, Li J, Yu W, et al. [Case-control study of risk factors in age-related macular degeneration]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2012 Aug 18;44(4):588–93.
53. Wong TY, Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2008 Jan;115(1):116–26.
54. Friedman DS, O’Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PTVM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2004 Apr;122(4):564–72.

55. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1982 Apr;100(4):571–3.
56. Ho L, Boekhoorn SS, Liana null, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Nov;49(11):4795–800.
57. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep;44(9):3778–82.
58. Pan C-W, Cheung CY, Aung T, Cheung C-M, Zheng Y-F, Wu R-Y, et al. Differential associations of myopia with major age-related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):284–91.
59. Krishnaiah S, Das TP, Kovai V, Rao GN. Associated factors for age-related maculopathy in the adult population in southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep;93(9):1146–50.
60. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010 Dec 13;10:31.
61. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):7–21.
62. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1996 Oct;114(10):1193–6.
63. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of Smoking to the Incidence of Age-related MaculopathyThe Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1998 Jan 15;147(2):103–10.

64. Adams MKM, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, et al. 20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 15;176(4):289–98.
65. Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 1998 May;105(5):789–94.
66. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1998 Dec;116(12):1646–51.
67. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1997 Jun;115(6):741–7.
68. S M Meyers. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994: 92. 775-82
69. Machalińska A, Kawa MP, Marlicz W, Machaliński B. Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2012 Dec;90(8):695–703.
70. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1986 Feb;104(2):216–9.
71. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: A review based on controversial evidence. *Nutr J*. 2003 Dec 11;2:20.
72. 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 Feb;73(2):209–18.

73. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2001 Aug;119(8):1191–9.
74. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2003 Dec;121(12):1728–37.
75. Bromfield S, Keenan J, Jolly P, McGwin G. A suggested association between hypothyroidism and age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*. 2012 Jun;37(6):549–52.
76. Day S, Acquah K, Platt A, Lee PP, Mruthyunjaya P, Sloan FA. Association of Vitamin D Deficiency and Age-Related Macular Degeneration in Medicare Beneficiaries. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug 1;130(8):1070–1.
77. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matisse TC, Rust K, Berselli CB, et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1998 Aug;116(8):1082–8.
78. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999 Nov 3;5:27.
79. Grossniklaus HE, Green WR. Histopathologic and ultrastructural findings of surgically excised choroidal neovascularization. Submacular Surgery Trials Research Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1998 Jun;116(6):745–9.
80. Ishibashi T, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Aging changes in Bruch's membrane of monkeys: an electron microscopic study. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1986;192(3):179–90.
81. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye Lond Engl*. 1994;8 (Pt 3):269–83.

82. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1999 Mar;117(3):329–39.
83. Boretsky A, Khan F, Burnett G, Hammer DX, Ferguson RD, van Kuijk F, et al. In vivo imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 2012 Oct;44(8):603–10.
84. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988 Jun;32(6):375–413.
85. Hyman L. Epidemiology of eye disease in the elderly. *Eye Lond Engl*. 1987;1 (Pt 2):330–41.
86. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Koroid Neovaskularizasyonları & Fotodinamik Tedavi. *Yelken Basım*. 2006;1–4.
87. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1991 Sep;109(9):1242–57.
88. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1991 Sep;109(9):1258–65.
89. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*. 1992;12(3):191.
90. Akbatur H. Subretinal neovasküler membranlar. 1998;74–9.
91. Gass JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina Phila Pa*. 1984 Fall-Winter;4(4):205–20.

92. Green K, Paterson CA, Cheeks L, Slagle T, Jay WM, Aziz MZ. Ocular Blood Flow and Vascular Permeability in Endotoxin-Induced Inflammation. *Ophthalmic Res.* 1990;22(5):287–94.
93. Starita C, Hussain AA, Patmore A, Marshall J. Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Sci.* 1997 Mar;38(3):762-7.
94. Eagle RC. Mechanisms of maculopathy. *Ophthalmology.* 1984 Jun;91(6):613–25.
95. Green W, Donnel P, Yeo J. Pathologic features of senile macular degeneration. In 1985. p. 615–27.
96. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology.* 1990 Feb;97(2):171–8.
97. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 1993 Oct;100(10):1519–35.
98. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC. Correlation between Lipids Extracted from Bruch's Membrane and Age. *Ophthalmology.* 1993 Jan 1;100(1):47–51.
99. Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Aug;40(9):1891–8.
100. Marshall GE, Konstas AGP, Reid GG, Edwards JG, Lee WR. Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994 Mar 1;32(3):133–40.
101. AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc.* 1986;674–82.

102. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1982 Jun;100(6):912–8.
103. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1986 May;104(5):694–701.
104. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1994 Apr;112(4):500–9.
105. The Influence of Treatment Extent on the Visual Acuity of Eyes Treated With Krypton Laser for Juxtafoveal Choroidal Neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 1995 Feb 1;113(2):190–4.
106. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57–65.e5.
107. 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 Oct 5;355(14):1419–31.
108. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–98.
109. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.

110. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012 Aug;154(2):222–6.
111. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol*. 2012 Sep 1;96(9):1157–8.
112. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun;15(2):171–85.
113. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec;54(14):ORSF68-ORSF80.
114. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417–36.
115. Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina Phila Pa*. 2013 Sep;33(8):1551–7.
116. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
117. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239–48.
118. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik J-F, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly

ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831–9.

119. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar;132(3):272–7.
120. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):566–83.
121. Introini U, Torres Gimeno A, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2012 Sep;250(9):1283–92.
122. McClintic SM, Kim DY, Fingler J, Garcia S, Zawadzki RJ, Morse LS, et al. Detection of pigment epithelial detachment vascularization in age-related macular degeneration using phase-variance OCT angiography. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015 Jul 15;9:1299–305.
123. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*. 2013 May;33(5):990–7.
124. Chan CK, Abraham P, Sarraf D, Nuthi ASD, Lin SG, McCannel CA. Earlier therapeutic effects associated with high dose (2.0 mg) Ranibizumab for treatment of vascularized pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Eye*. 2015 Jan;29(1):80–7.

125. al CH et. Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-Related Macular Degeneration. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 16]. *Am J Ophthalmol.* 2016 June 166:112-119.
126. Yeo JH, Marcus S, Murphy RP. Retinal pigment epithelial tears. Patterns and prognosis. *Ophthalmology.* 1988 Jan;95(1):8–13.
127. Gharbiya M, Cruciani F, Mariotti C, Grandinetti F, Marengo M, Cacace V. Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration: Ranibizumab Versus Aflibercept. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Aug;31(6):357–62.
128. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski LJ, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye Lond Engl.* 2013 May;27(5):663–667; quiz 668.
129. Broadhead GK, Hong T, Zhu M, Li H, Schlub TE, Wijeyakumar W, et al. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 2015 May;35(5):975–81.
130. al LA et. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye (London)* 2009 Dec 23 (12): 2163-8.
131. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013 Aug;97(8):1024–31.

132. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):644–52.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tural BABASHLI

Doğum yeri ve tarihi: 02.11.1987

Uyruğu: Azerbaycan

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Şirinevler mah Selvinas ks no 55 D: 1 Adapazarı /

SAKARYA Tel: 0 553 1159788

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2014-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

2006-2012 İstanbul Üniversitesi Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

1999-2005 Bakü Zengi Lisesi

1994-1999 Bakü 251 no-lu İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2012-Tıp Doktoru

2013-Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2014-Halen Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Görevlisi