



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

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMABA YANITSIZ
HASTALARDA RANİBİZUMAB VE AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONLARINA VERİLEN YANITLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan Özdemir

Antalya-2024



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

YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMABA YANITSIZ
HASTALARDA RANİBİZUMAB VE AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONLARINA VERİLEN YANITLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan Özdemir

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan Doğan

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimde eğitimimde çok büyük emeği olan, bilgisini ve tecrübesini hiç esirgemeyen, çalışkanlığını ve sabrını ayrıca örnek aldığım tez danışmanım, saygıdeğer hocam Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a,

Tez konumun belirlenmesinde ve tezin takip süreçlerinde katkılarını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a,

Beraber çalıştığımız süre boyunca mesleki yeteneklerimi kazanmamda emekleri geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN'a, Sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN'e, Sayın Prof. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a, Sayın Prof. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU'na, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ'a ve Sayın Doç. Dr. Aslı Çetinkaya YAPRAK'a,

Birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, tekniker, personel ve sekreterlerimize,

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olup sadece eğitim hayatım değil tüm hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan anneme ve babama, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok kıymetli hayat arkadaşım Hazal CANBAZ ÖZDEMİR'e ve aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda bevacizumab'a yanıtızsız hastalarda aflibercept ve ranibizumab tedavi gruplarının karşılaştırılması.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal bevacizumaba yanıtızsız hastalarda ranibizumab (RA) ve aflibercept (AF) enjeksiyonlarına verilen yanıtların, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve optik koherens tomografi (OKT) parametreleri; santral foveal kalınlık (SFK), subretinal sıvı (SRS) ve pigment epitel dekolmanı (PED) boyutu ile karşılaştırılması.

YÖNTEM

Retrospektif bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde 2019-2022 tarihleri arasında takipli yaş tip YBMD tanısını FFA'da YBMD'ye sekonder koroidal neovasküler membran (KNVM) teşhisi ile alıp 2 yıl süreyle takip edilen intravitreal enjeksiyon tedavisi alan hastalar dahil edildi. 4-6 hafta arayla ardışık 3 doz bevacizumab uygulanan ve yanıt alınamayan hastalara 4-6 hafta arayla ardışık 3 doz intravitreal RA veya AF uygulandı. Sonraki kontrollerinde yetersiz yanıt alınan hastalara tedavi et ve uzat rejimine göre ek dozlar yapılarak takip edildi.

BULGULAR

Çalışmaya AF grubunda 47 E, 42 K, 89 hasta (6 bilateral) 95 göz, RA grubunda 82 E, 38 K, 120 hasta (11 bilateral) 131 göz toplam 209 hastanın 226 gözü dahil edildi. Tüm hastaların 0. , 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. aylarda dilate fundus muayenesi yapıldı, OKT parametreleri (SFK, SRS, PED) ve EİDGK değerlendirildi. Başlangıçtan 24.aya kadar her iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. RA ve AF grupları arasında 3.ay / 24.ay EİDGK, SFK ve SRS değişimi ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. RA grubunda 3.ay / 24.ay PED düşüşü AF grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. RA grubunda toplam enjeksiyon sayısı AF grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaş tip YBMD hastalarında intravitreal AF ve RA enjeksiyonlarının PED dışında diğer OKT bulguları ve EİDGK üzerinde benzer sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır. RA grubunda vertikal PED boyutu düşüşü AF grubundan daha yüksek olsa da 24 aylık takip süresinde toplam enjeksiyon sayısının RA grubunda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, görme keskinliği, optik koherens tomografi, aflibercept, ranibizumab.

ABSTRACT

Comparison of aflibercept and ranibizumab treatment groups in patients with age-related macular degeneration unresponsive to bevacizumab.

INTRODUCTION AND PURPOSE

Comparison of responses to ranibizumab (RA) and aflibercept (AF) injections with best corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT) parameters; central foveal thickness (CFT), subretinal fluid (SRF) and pigment epithelial detachment (PED) size in age-related macular degeneration patients unresponsive to intravitreal bevacizumab.

METHOD

In this retrospective study, patients who were diagnosed with wet AMD with CNVM secondary to AMD in FFA and followed up for 2 years in Akdeniz University Hospital Ophthalmology Clinic between 2019 and 2022 and who received intravitreal injection therapy were included. Patients who were administered 3 consecutive doses of bevacizumab at 4-6 week intervals and who did not respond were administered 3 consecutive doses of intravitreal RA or AF at 4-6 week intervals. Patients with inadequate response were followed up with additional doses according to the treat and extend regimen.

FINDINGS

The study included 47 M, 42 F, 89 patients (6 bilateral) 95 eyes in AF group and 82 M, 38 F, 120 patients (11 bilateral) 131 eyes in RA group. 226 eyes of 209 patients were included in the study. All patients underwent dilated fundus examination at 0, 3, 6, 12, 18 and 24 months, OCT parameters (SFK, SRS, PED) and BCVA were evaluated. Comparison was made between both groups from baseline to 24th month. There was no significant ($p > 0.05$) difference between RA and AF groups in BCVA, CFT, and SRF change at 3.month/24.month. PED decrease at 3.month / 24.month in RA group was significantly ($p < 0.05$) higher than AF group. Total number of injections was significantly ($p < 0.05$) higher in the RA group than in the AF group.

DISCUSSION AND CONCLUSION

It was found that intravitreal AF and RA injections produced similar results on OCT findings other than PED and BCVA in wet AMD patients. Although the vertical PED size reduction was higher in the RA group than in the AF group, it was concluded that the total number of injections was higher in the RA group during the 24-month follow-up period.

Keywords: Age-related macular degeneration, visual acuity, optical coherence tomography, aflibercept, ranibizumab.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLOLAR	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Retina Embriyolojisi ve Histolojisi	4
2.2. Retina Anatomisi	4
2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji	16
2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri	16
2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi	18
2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflama ve Klinik Belirtiler	24
2.7. YBMD Tanı Yöntemleri	31
2.8. YBMD Tedavisi	35
GEREÇ VE YÖNTEM	41
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA	55
SONUÇ	63
KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

YBMD : Yaşa bağılı makula dejenerasyonu
RPE : Retina pigment epiteli
RA : Ranibizumab
AF : Aflibercept
EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
OKT : Optik koherens tomografi
SFK : Santral foveal kalınlık
SRS : Subretinal sıvı
PED : Pigment epitel dekolmanı
FFA : Fundus floresein anjiografi
KNVM : Koroidal neovasküler membran
VEGF : Vasküler endotelyal growth faktör
FDT : Fotodinamik tedavi
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ILM : İç limitan membran
SRA : Santral retinal arter
KNV: Koroidal neovaskülerizasyon
bFGF : Bazik fibroblast büyüme faktörü
IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
PEDF : Pigment epitel kökenli faktör
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta
PDGF : Platelet kökenli büyüme faktörü
İSYA : İndosiyanin yeşil anjiografide
RAP : Retinal anjiomatöz proliferasyon
OKTA : Optik Koherenes Tomografi Anjiografisi
TTT : Transpupiller termoterapi
PIGF : Plasental büyüme faktörü
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitör-1
logMAR : Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Retinanın Histolojik Kesiti

Şekil 2.2. Makula Anatomisi

Şekil 2.3. Sert drusen

Şekil 2.4. Yumuşak drusen

Şekil 2.5. Tip 1 KNVM

Şekil 2.6. Tip 2 KNVM

Şekil 2.7. Diskiform Skar

Şekil 2.8. OKT ve Retina

Şekil 2.9. Klasik KNVM Erken ve Geç FFA Görüntüleri

Şekil 2.10. KNVM ve OKTA Görüntüsü

Şekil 4.1. Aflibercept – Ranibizumab gruplarında erkek ve kadın yüzdeleri

Şekil 4.2. Aflibercept – Ranibizumab gruplarında toplam enjeksiyon sayıları

Şekil 4.3. Aflibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre EİDGK değişimi

Şekil 4.4. Aflibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre SFK değişimi

Şekil 4.5. Aflibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre SRS değişimi

Şekil 4.6. Aflibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre PED değişimi

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2. İki grup arasındaki verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.3. İki grup arasındaki EİDGK karşılaştırılması

Tablo 4.4. İki grup arasındaki SFK karşılaştırılması

Tablo 5.4. İki grup arasındaki SRS karşılaştırılması

Tablo 6.4. İki grup arasındaki PED karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) , dünyada 55 yaş üstü bireylerde en önemli görme kaybı sebeplerindendir. Dünya genelinde legal körlüğün % 6-9'unu oluşturur. 2040 yılına kadar dünya genelinde 288 milyon kişinin YBMD' den etkileneceği tahmin edilmektedir [1]. YBMD fotoreseptör kompleksini, retina pigment epitelini (RPE), Bruch membranını ve koroidi etkiler. Hastalık bu alanla sınırlı olmasa da, en belirgin patolojik değişiklikler makulada meydana gelir [2]. YBMD 2 tipe ayrılır; kuru tip ve yaş tip. Kuru tipte retinada drusen olarak bilinen amorf aselüler birikintilerin yanı sıra RPE ve koryokapillarisin atrofisi görülür. Bu durum fotoreseptörlerin ve RPE kademeli olarak dejenerasyonuna yol açarak merkezi görme kaybına neden olur. Öte yandan, yaş tip daha şiddetlidir ve koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) içermektedir. YBMD görme bozukluğunun başlıca nedenleri KNV, pigment epitel dekolmanı ve coğrafik atrofidir.

YBMD'de yaş ve sigara en önemli risk faktörlerindendir [3]. Bunlara ek olarak, ırk, cinsiyet, refraksiyon kusuru, iris rengi, beslenme özellikleri, katarakt cerrahisi, alkol tüketimi, obezite, hipertansiyon, hormonal faktörler, inflamasyon, genetik ve ailesel özelliklerin de önemli olduğu gösterilmiştir [4],[5].

YBMD patogenezi RPE hücreleri ve koryokapillarisde oksidatif hasarı içermektedir. Bu durum RPE hücrelerinde işlev bozukluğuna yol açarak hücre dışı birikintilerde artışa neden olur. Ek olarak, koryokapillarisdeki değişiklikler koroid iskemisine neden olur ve bu da vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1, anjiyotensin 2, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü, interlökinler ve tümör nekroz faktörü α gibi enflamatuvar ve anjiyojenik araçların salınımını tetikler. Bu araçlar nihayetinde Bruch membranının hasar görmesine ve koroid yüzeyinde yeni kan damarlarının oluşmasına yol açar [6],[7].

YBMD minimal retina hasar ile subfoveal lezyonlar için tedavi seçenekleri verteporfin ve VEGF antagonisti ilaçlarla fotodinamik tedaviyi (FDT) içermektedir. Verteporfin ile fotodinamik tedavinin (FDT), ilk yıl içinde, YBMD

neden olduğu görme bozukluğunu azaltmadaki etkinliği klasik, subfoveal KNV düzeyinde gösterilmiştir. ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) kriterine göre 15 harften daha az azalma, tedavi alan grubun % 67' sinde ve plasebo alan grubun %39' unda kaydedilmiştir. Tedavinin biyolojik etkisinin geçici nitelikte olabilmesi, birkaç tedavinin uygulanmasını gerektirmektedir[8]. VEGF, endotel hücrelerinin proliferere olmasını ve migrasyonunu uyaran, kan damarlarının geçirgenliğini artıran ve vücutta kan damarlarının oluşumuyla ilgili çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rolü olan bir kimyasaldır [9]. VEGF' nin neovasküler sürece katılımı proliferatif retinopatilerde ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda öne sürölmüştür [9], [10], [11],[12].

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF), yaş veya eksüdatif YBMD vakalarında görme bozukluğunu azaltmada önemli etkinlik göstermiştir. VEGF 165, anormal kan damarlarının gelişiminden sorumlu olan VEGF' nin alt tipidir. VEGF 165' in inhibisyonu için çeşitli teknikler mevcuttur. Potansiyel yaklaşımlardan biri, VEGF' nin bir veya birçok izoformunu hedef alan monoklonal antikorların yanı sıra VEGF reseptörüne bağlanabilen oligonükleotidler veya bileşiklerin kullanılmasını içermektedir [13].

Araştırmamızda kullanılan bir anti-VEGF olan Bevacizumab, VEGF-A' nın tüm izoformlarına karşı bağlanma afinitesi gösteren bir insan monoklonal antikorudur.

Haziran 2006' da, bir başka anti-VEGF ilaç olan Ranibizumab, neovasküler YBMD tedavisi için ruhsat almıştır. Ranibizumab olarak bilinen rekombinant insan monoklonal antikor parçası VEGF-A' nın tüm izoformlarına karşı bağlanma afinitesi sergilemektedir [14].

Aflibercept'e 2013 yılında lisans verilmiştir. Bevacizumab ve ranibizumab gibi mevcut anti-VEGF bileşiklerinin aksine, aflibercept sadece VEGF-A' yı değil aynı zamanda VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) de devre dışı bırakma yeteneğine sahiptir. Ayrıca aflibercept, VEGF 'e ranibizumab'a göre 200 kat daha fazla bağlanma kapasitesi göstermektedir [13].

Çalışmamızın amacı, intravitreal bevacizumaba yanıt vermeyen hastalarda ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendirmek ve iki grup arasındaki tedavi sonuçlarını karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi ve Histolojisi

Retinanın embriyolojik kökeni nöral ektodermdir. Nöral ektoderm ise optik vezikülün distal ucunda yerleşimlidir. Bu tabakalar histolojik tabaka olarak tek katmandan çok katmana geçerek matürasyonları devam eder. Optik vezikülün iç kısmında değişime uğramadan kalan kolumnar hücreler ise pigment epitelini oluşturur [15].

Optik vezikülün retina oluşum aşamasında önemli bir yeri vardır, kendi üzerine katlanmasıyla iki önemli yapı olan retina hücreleri ve pigment epitel hücreleri karşı karşıya gelir. Potansiyel bir boşluk oluşur yani aralarında sıkı bir adezyon yoktur. Optik vezikül, invajinasyon ile optik çukuru oluşturur. Bu aşamanın başlangıcında oftalmik arterin distal ucu embriyonik fissürün içine doğru yerleşir ve fissür kapanınca arterin marjinal zonu çevrelenir [16].

Retinanın matürasyonu için üçüncü ay kritik aşamadır. İlk olarak iç retina, en son ise dış retinayı oluşturan hücreler oluşur. Retina için hayati önem taşıyan Müller hücreleri ilk oluşan hücrelerdendir. Başlangıçta retinanın en iç kısmında yer alan iç limitan membran ile etkileşim halinde olup, zamanla sayısı ve boyutu artarak diğer retinal katmanlarla da bağlantı kurar [17]. Gestasyonun dördüncü ayında nükleer tabakalar oluşmaya başlar, dış nöroblastik tabaka ile iç nöroblastik tabakanın etkileşimi iç nükleer tabakayı oluşturur. Retinanın erişkin düzeyinde gelişimi doğumdan sonra altıncı aya kadar devam eder ve bu aşamada fovea gelişimi olmaktadır. Gestasyonun sekizinci ayında retinanın vasküler sistemi oluşur. Gelişimi en son tamamlanan bölge ise makuladır [18].

2.2. Retina Anatomisi

2.2.1. Retina

Retinanın yapısı, RPE ve nöronal retina olmak üzere iki farklı katmandan oluşur.

Retinanın kalınlığı periferden gözün posterioruna doğru ilerledikçe kademeli olarak artmaktadır. Foveanın merkezi bölgesi ince bir görünüm sergiler ve 0,1 mm' dir. Mevcut raporlara göre, retina kalınlığı periferde kabaca 0,1 mm, orta periferde 0,14 mm ve perifer makulada 0,23 mm optik sinirle kesişimi ise en kalın bölgedir [19].

Retina, ışığı algılamada sorumlu nöral retina ile optik sinir aracılığıyla bu bilgiyi kortikal görme merkezine taşıyan çok fazla sayıda hücre tabakasından oluşmuştur. Önde ora serrata, arkada optik diske kadar uzanan, ince ve şeffaf bir dokudur.

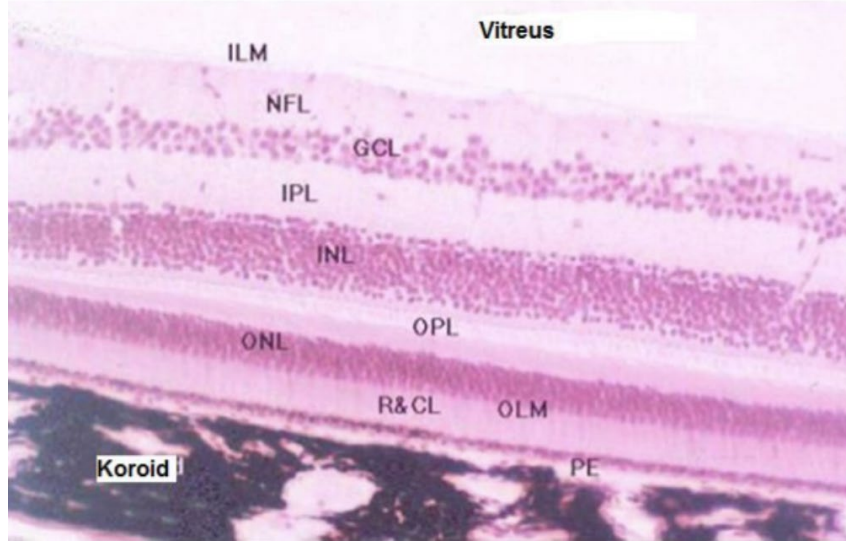
Vorteks venlerinin skleraya giriş yerleri hayali bir çizgi olarak kabul edildiği kesitte, santral (posterior) ve periferik (anterior) olarak iki bölgeye ayrılır. Periferik retina ince ve avasküler bir yapıdır. Vitreus tabanı ve zonüllerle komşuluğu nedeniyle önemli bir bölgedir. Santral retina ise ekvatorun gerisinde kalan rutin fundus muayenesinde çoğunlukla gördüğümüz bölgedir [20]. Retina içte vitreus, dışta koroid ile komşudur. Kalınlığı 150 - 300 mikron arasında değişmekle birlikte içten dışa doğru şu katmanlardan oluşmaktadır:

1. İç Limitan Membran (ILM)
2. Sinir Lifi Tabakası
3. Gangliyon Hücre Tabakası
4. İç Pleksiform Tabaka
5. İç Nükleer Tabaka
6. Dış Pleksiform Tabaka
7. Dış Nükleer Tabaka

8. Dış Limitan Membran

9. Fotoreseptör hücre tabakası

10. Retina Pigment Epiteli (RPE)



Şekil 2.1: Retinanın Histolojik Kesiti (Retina pigment epiteli (RPE), Rod ve Kon tabakası (R& CL), Dış limitan membran (OLM), Dış nükleer tabaka (ONL), Dış pleksiform tabaka (OPL), İç nükleer tabaka (INL), İç pleksiform tabaka (IPL), Ganglion hücre tabakası (GCL), Sinir lifleri tabakası (NFL), İç limitan membran (ILM)

2.2.2. İç Limitan Membran

Müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları ile oluşan gerçek bir membrandır. Hiyaloid ile bağlantıları sayesinde dayanıklılığı artar. Lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna tabakalarından oluşur ve içten dışa dizilimleri bu şekildedir [21]. Bazal membran yapılarında yoğun miktarda bulunan adezyon proteinlerini içermektedir. Bu proteinler laminin, fibronektin, Tip I ve IV kollajendir [22]. Kalınlığı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Foveada yaklaşık 15 nm, 4 vitreus bazında 50 nm, ekvatorunda 300 nm ve arka kutupta ise 900

nm şeklindedir [23]. Epiretinal membran gibi vitreomaküler ara yüzey hastalıklarında, ILM' nin rolü olduğu düşünülmektedir. Arka hiyaloid tarafından anteroposterior ya da tanjansiyel kuvvetler ile ILM üzerindeki vektöryel güçlere ikincil, retinal mikroyapıda değişiklikler olabilmektedir [24].

2.2.3. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Periferik retinada sinir lifi tabakası en ince, optik disk çevresinde ise en kalındır. Santral retinal arter ve venin ana dalları da bu tabaka içinde seyreder [25]. Gangliyon hücrelerinin aksonları sklerayı delip geçerek retinanın iç kısmında optik siniri oluşturur. Optik sinir lamina cribrosayı geçince miyelin kılıfla kaplanır [26].

2.2.4. Gangliyon Hücre Tabakası

Esas olarak gangliyon hücrelerinin gövdeleri bulunur. Bu hücrelerin dendritleri iç pleksiform tabakada bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapmaktadır [27]. Gangliyon hücre yoğunluğu makulada en fazladır. Makulada bir reseptör hücreye bir gangliyon hücresi düşerken, retinanın diğer bölgelerinde 100-130 reseptöre bir gangliyon hücresi düşmektedir [27].

Yaklaşık olarak bir milyon gangliyon hücresi olduğu düşünülmektedir ve üç alt tipi vardır. W hücreleri; hareketli bir cismin algılanması ve karanlıkta görmeden sorumludur. Yavaş ileti yapan grubu oluşturmaktadır. X hücreleri orta hızda ileti yapan hücrelerdir ve temel görevi renkli görmedir. Lateral genikulat cisimde yer alan parvoselüler tabakada sinaps yaparlar. Y hücreleri ise hızlı ileti yapan grubu oluşturmaktadır. Hareketin hızlı fazının algılanmasında ve hızdaki değişimden sorumludur. Sinaps bölgesi ise magnoselüler tabakadır [28].

2.2.5. İç Pleksiform Tabaka

Gangliyon hücrelerinin, bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yaptıkları

katmandır. İnsanda 30 çeşit amakrin hücresi olduğu düşünülmekte ve birçoğunun görevi hala bilinmemektedir. Çok sayıda dendritleri bulunur ve çok sayıda hücre ile etkileşime girebilmektedir. Bu etkileşim sayesinde bu tabakada lateral inhibisyonu sağladıkları düşünülmektedir [29].

Amakrin hücreler görme yolağında impuls oluşturan ilk hücrelerdir. Bu hücreler uyarılınca ışığın hem açılmasında hem kapanmasında kısa süren bir depolarizasyon gerçekleşir [30].

Bipolar hücreler ise fotoreseptör hücrelerden gelen impulsu diğer hücrelere iletir. Görme yolağının ilk nöronlarıdır. Bu hücrelerin bir alıcı bir de iletilici kısmı vardır, yani iki kutuplu olarak değerlendirilebilir [30].

2.2.6. İç Nükleer Tabaka

Bipolar, amakrin, horizontal ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içeren tabakadır. En dışta horizontal hücreler bulunurken, en içte ise amakrin hücreler yer alır. Horizontal hücrelerin üç tipi olduğu bilinmektedir. H1 olarak bilinen hücreler M ve L konlardan impuls alırlar ve büyük gövdeye sahiptirler. H2 hücreler ise her üç kondan da veri alır. H3 tipi ise sadece insan retinasında yer alır ve H1 hücresine benzer ya da daha geniş bir alanda sinaps yaptığı düşünülmektedir [31].

2.2.7. Dış Pleksiform Tabaka

Görme yolunun birinci ve ikinci nöronlarının sinaps yaptığı ilk sinaptik tabakadır. Bu katman gevşek liflerden oluşmaktadır. Kon ve rod liflerinin aksonları bipolar hücrelerin dendritlerine bu katmanda katılır. Horizontal hücreler de hücreler arası bağlantıyı yatay düzlemde sağlarlar [32]. Makula bölgesinde lifler mevcuttur ve foveadan periferine doğru yayılan katman, Henle tabakası olarak bilinir. Bu tabaka hemoraji ve eksüda oluşumu açısından riskli bir dokudur [33].

2.2.8. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşur. Kon nükleusları dış tarafta, rod nükleusları iç tarafta yer alır. Fovea çevresinde konların nükleuslarının artması ile

kalınlık diğerk bölgelere göre daha fazladır [34].

2.2.9. Dış Limitan Membran

Gerçek bir membran yapısına sahip olmayan, komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin çıkıntılarından oluşan bir tabakadır. Rod ve kon liflerinin geçtiğı perforasyon bölgeleri mevcuttur, bu nedenle diğerk katmanlara göre geçirgenlik özelliğı fazladır [35].

2.2.10. Fotoreseptör Tabaka

Görme yolunun birinci nöronlarıdır. Bu tabakada ışık belirli reaksiyonlar sonucunda elektriksel enerjiye dönüşür. Dört ana kısmı mevcuttur; Fotoreseptör dış segment, iç segment, nükleus ve sinaptik terminal. Dış segment ışığın yakalandığı ve reaksiyona girmeye başladığı yerdir. İç segment ise protein sentezinin ve hücre metabolizmasının yoğun olduğu, çok sayıda organelle sahip bölgedir. Sinaptik terminal ise glutamatın salgılanmasında görevlidir, bipolar ve horizontal hücrelerin uyarılmasındaki yapıları içerir [36].

Rod (basil) ve kon (koni) olarak bilinen gelişmiş nöroepitelyal hücreleri içeren katmandır. Rodlar ince, uzun yapıda olup tüm retinada yaklaşık 120-130 milyon sayıdadır. Foveanın 350 mikronluk bölgesinde bulunmazken, periferik retinaya doğru sayıları azalmaktadır. Rodların boyu yaklaşık 100-120 mikrondur. Tek bir fotona dahi yanıt veren, yüksek hassasiyete sahip hücrelerdir. Temel görevleri loş ışıktaki görmeyi (skotopik görme) sağlamaktır. Renklere karşı duyarlı değildir [37].

Rod dış segmentinde 1000'e yakın disk ve bu disklerde 1.000.000'a yakın rodopsin molekülü bulunur. Rodopsin serbest halde geçiş sağlayabilen bir membran proteini-dir. En çok yeşil ışığı emer, mavi ve sarı ışığı daha az emer. Esas görevleri ışığın yakalanmasıdır. Işık uyarını olmadığında depolarize halde bulunur, nörotransmitter olarak glutamat salgılar. Işık uyarısı kaybolduğunda ise rodopsin kinaz ve arrestin tarafından fosforile olarak inaktif hale dönüştürülür [37].

Yaklaşık olarak 6-7 milyon kon hücresi vardır. Rodlar gibi ince, uzun yapıya sahiptir. Boyutları rodların yarısı olup 60-70 mikron çapındadır. Yoğun olarak foveada bulunurlar. Esas görevleri gündüz ışığında görmeyi sağlamaktır. Renklere karşı duyarlıdır ve renkli görmeden sorumludurlar [38]. Kon dış segmentindeki diskler plazma membranı ile bir bütün olup sitoplazmaya doğru uzantılar gönderir. Opsin içermektedirler. İçerdikleri opsine göre üç çeşit koni hücresi vardır. Mavi ışığı (430 nm) emen S, yeşil ışığı (530 nm) emen M ve kırmızı ışığı (560 nm) emen L hücrelerinden oluşur. Işık stimülasyonu rod hücrelerine benzer olmakla birlikte aydınlık ışık adaptasyonu yüksek ve daha hızlıdır [38].

2.2.11. Retina Pigment Epiteli:

RPE, nöroektodermden köken alan hekzagon, küboidal hücrelerin tek sıra düzenlenmesinden oluşur. RPE optik diskten ora serrata' ya kadar uzanır. Komşu hücreler sıkı ara bağlantılar sergiler. Kan retina bariyeri bu sıkı bağlantılardan oluşur. Hücreler melanin pigmenti içeren küresel granüllerden oluşur.

Yaşamın diüurnal döngüsünde, pigment epitel hücrelerinin eskimiş fotoreseptörleri fagosit etmesi gerekmektedir. Basıl hücreleri diurnal dönemlerde, koni hücreleri ise nokturnal dönemlerde sindirime uğrar. Kalan hücrelerin lipofuksin şeklinde toplandığı bilinmektedir [39].

Retina pigment epitelinde lipofuksin birikimi yaşamın ikinci on yılında belirgin hale gelir. Bu birikim, hücre organelleri için gereken alan miktarının azalmasına ve dolayısıyla hücrenin fotoreseptörleri fagosit etme yeteneğinin azalmasına neden olur. Lipofuksin birikiminin RPE üzerinde önemli sonuçları vardır ve tüm retina fonksiyonlarında bozulmalara yol açar.

RPE, ek olarak subretinal alan ile koroid arasında metabolitlerin difüzyonunu engelleyen bir bariyer görevindedir. Bu metabolitlere karşı RPE seçici geçirgendir. RPE hücreleri, rodopsinin önemli bir bileşeni olan A vitamininin emilimini, depolanmasını ve taşınmasını sağlar.

RPE, subretinal bölgede kuru bir ortam sağlamak ve fotoreseptör hücre tabakası ile duyuşal retina arasında bağlantı kurmaktadır. İyon taşıma mekanizmaları subretinal sıvının drenajını kolaylaştırır ve bu sıvı daha sonra koroidal dolaşıma iletilir [40]. Bireyler yaşlandıkça, özellikle periferik bölgelerde RPE hücrelerinde kayıp olur. Foveadaki hücre grubu kaybı oranının yılda % 0,3 olduğu belgelenmiştir [41].

2.2.12. Bruch Membranı: Bruch membranı RPE ile koryokapillaris arasında yer alır. Bruch membranı birçok kolajen tipinden oluşur ve beş farklı katmandan meydana gelir:

- RPE bazal membranı
- İç kollajen tabaka
- Elastik lifler
- Dış kollajen tabaka
- Koryokapillaris bazal membranı

Bruch membranı, elastik bir tabaka ile ayrılan iç ve dış bölgelerdeki kollajenöz alanlardan oluşan kompakt bir koroidal stroma tabakasıdır. Bu yaklaşımla, RPE altı birikintilerin, RPE ayrılmalarının ve RPE altı neovasküler membranların lokalizasyonunun daha kesin bir şekilde tanımlanmasını sağlanır. Bruch membranı kalınlaşması kolajen dokunun kalınlaşmasıyla ilgilidir. Bruch membran kalınlığı ile yaşlanma süreci arasında pozitif bir bağlantı vardır. Membran kalınlığı, ilk on yılda 2 mikrometreden onuncu on yılda 4,7 mikrometreye yükselmektedir [42]. Bruch membranında yaşla birlikte peroksidede olmuş lipidlerde artış görölmektedir. Bu lipidler fotoreseptör dış segmentinde bulunan lineloik asit, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asittir. Bu tabakada bulunan lipid peroksitlerin anjiyojenik sitokinlerin indüksiyonu yoluyla neovaskülerizasyonu artırma yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir [43].

2.2.13. Koryokapillaris:

Koryokapillaris, optik diskten siliyer cisme kadar uzanan ve sklera ile retina arasında yer alan damar ağıdır. Retinanın dış katmanlarının beslenmesini sağlama süreci bu yapıya aittir. Yaşa bağlı değişiklikler koriokapillarisde de ortaya çıkar.

Yaşlanma ile lazer doppler flowmetre, koroidal arterler içindeki kan akışında bir düşüş olduğunu göstermektedir. Kan akışında gözlenen azalma, koroidal arterlerdeki kan hacminde bir daralmadan ziyade kan akış hızındaki bir düşüşe bağlanmıştır. Bu da gözde gözlemlenebilir histolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bireyler yaşlandıkça, koroid içindeki orta büyüklükteki kılcal damarların çapında bir azalma olur. Mevcut raporlara göre, koroid kalınlığında doğumda 200 mikrometreden 90 yaşında 80 mikrometreye kadar kademeli bir azalma vardır [44].

Koroid kalınlığındaki azalma, büyük koroidal damarların görünürlüğünün artmasına yol açarak tigroid fundusun karakteristik görünümüne neden olur. Bu klinik görünüm, retina pigment hücrelerindeki pigment kaybının bir sonucu olan koroid arterlerinin tam olarak kapanmamasından da kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, kan damarlarının görünürlüğünün artmasında senil koroidal atrofinin daha önemli bir rolü olduğu görülmektedir.

2.2.14. Koroid:

Koroid, anteriorda ora serrata'dan başlamakta posteriorda optik sinir başına kadar uzanmaktadır. Histopatolojik incelemelere göre, ön bölgede ortalama 0,15 mm ve arka bölgede 0,22 mm kalınlık gösterir. Uveal traktusun arka segmentini oluşturan koroid, ortada siliyer cisim ile bağlantılıdır ve siliyer cisim de önde iris ile devam etmektedir. Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası ve Haller tabakasından oluşan koroid, retina ile sklera arasında konumlanmaktadır [45].

- Koriokapillaris: Küçük ince damarlar içeren retinaya en yakın katman.
- Sattler tabakası: Ortada yer alan küçük-orta damarlardan oluşan tabaka.

- Haller tabakası: En dışta bulunan büyük damarlardan oluşan tabakadır.

Santral retinal arter retinanın i ute ikisinin kan akımını sağlarken koroidal damarlar dıştaki ute birini besler. Fotoreseptör işlev bozukluğu ve retinada iskemi meydana gelmesinin bir sebebi de bozulmuş koroidal kan akışına olabilmektedir [46].

2.2.15. Makula

Makula; Makula ortalama 5,5 mm' lik bir çapa sahiptir. Makulanın merkezi, optik diskten 4 mm temporal ve 0,8 mm inferior mesafede yer almaktadır. Makulanın sınırları temporal büyük damarların seyriyle uyumludur [47].

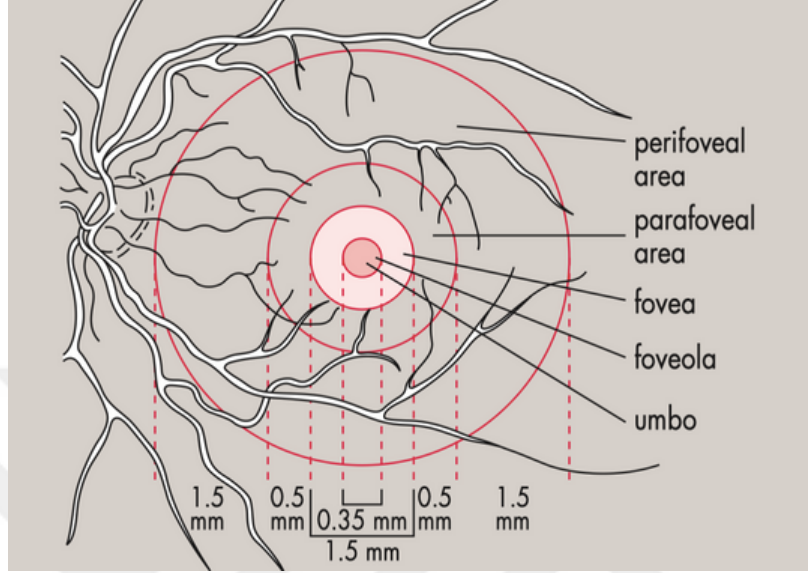
Fovea; Fovea ortalama 1,5 mm çapındadır ve retinanın merkezi depresyonu olarak görev yapar. Boyutları neredeyse optik diskin boyutlarına eşdeğerdir. Fovea, optik sinir başının merkezi noktasından 4,0 mm temporal ve 0,8 mm inferior mesafede yer alır. Fovea ortalama 0,25 mm derinliğe sahiptir. Foveada yaklaşık 22 derecelik bir çöküntü oluşması, bipolar ve ganglion hücrelerinin periferde doğru yer değiştirmesine bağlanmaktadır. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar bulunmaz. Foveanın yapısı ince bir zemin, bir klivus ve kalın bir kenardan oluşur [48].

Foveola; Foveola yalnızca koniler içerir. Foveola 35,5 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında bir çukurdur. Kan damarlarından yoksun bir bölge, foveal kılcal damarların dairesel bir düzenlemesi ile çevrelenmiştir. Söz konusu damarlar i nükleer tabaka içinde yer alır ve genişliği 250 ile 600 µm arasında değişen avasküler zon oluşturur [49].

Umbo; Foveolanın ortasında yer alır. 150-200 µm çapında ve en keskin görüşü sağlamaktan sorumludur. Koni yoğunluğunun mikronda 385.000' e ulaştığı belgelenmiştir [49].

Parafovea; Foveayı çevreleyen bölge 0,5 mm genişliğe sahiptir. Retinanın yapısal görünümüne katkıda bulunan ganglion ve bipolar hücre katmanlarından oluşur [50].

Perifovea; Makülanın periferik bölgesi olarak bilinir. Parafoveayı saran bölge 1,5 mm genişliğe sahiptir. Yapının birkaç ganglion hücresi katmanından ve altı sıra bipolar hücre katmanından oluştuğu belgelenmiştir [50].



Şekil 2.2: Makula anatomisi

2.2.16. Retinanın vasküler yapısı:

Retinada, optik diske yakın mesafede önemli arter ve venler bulunmaktadır. Anatomik yapı açısından retinal arterler, uç arterlerdir ve arteriyovenöz anastomoz oluşumunu göstermez. Oftalmik arter internal karotid arterden köken alır. Optik kanaldan geçer, optik sinirle kesişip üstten çaprazlar, iç tarafa doğru uzanıp dallarına ayrılır. Santral retinal arter globunun yaklaşık 8 ile 15 mm posteriorunda yer alır ve optik sinirin merkezine girerek globun içine doğru uzanır. Santral retinal ven optik sinir konumundayken, santral retinal arterin temporal tarafındadır. Göz küresine giriş noktasında yaklaşık 200 mikron genişliğe ve 35 mikron duvar kalınlığına sahiptir. Venlerin çapı tipik olarak ilgili arterlerinkinden fazladır, ek olarak arterler daha yüzeyeldir ve venlerle çaprazlaşırlar [51].

Retina iki farklı dolaşım sisteminden oluşur. Koroidal dolaşım retinanın dış üçte birinin kan akımını sağlarken, santral retinal arter iç üçte ikisinin kan akımını sağlamaktadır [19].

Retina, arterler ve venler arasında bağlantı görevi gören iki farklı kılcal damar ağı içerir. İç nükleer tabaka derin kılcal damarlara ev sahipliği yaparken, yüzeysel kılcal damarlar sinir lifleri ve ganglion hücreleri katmanları arasında yer alır.

2.2.17. Vitreus

Gözün en büyük hacmini oluşturan bölgesidir. Söz konusu yapı, lens, siliyer cisim ve retina arasında mekanik ve metabolik işlevi olan bir görev üstlenmektedir. Göz küresinin yaklaşık % 80' ini kaplar. Göz yapılarının arasında bulunan vitreus hem saydam ortam oluşturmakta hem de metabolik kimyasalların taşınması için olanak sağlamaktadır. Periferdeki vitreus yüzeyi anatomik olarak lensin arka kapsülü ile bağlantılıdır ve bu bağlantılar bireyler yaşlandıkça güç kaybına uğrar. Berger retrolental mesafeyi lens ve vitreus arasında var olan olası bir boşluk olarak adlandırmıştır. Vitreusun bazında ve optik disk başında, vitreus ve retina arasında sağlam bir bağlantı vardır [52].

Vitreus boşluğu üç ana bileşenden oluşur: vitreus tabanı, kor vitreus ve kortikal vitreus. Vitreus tabanı, yüksek derecede yapışkanlık ile karakterize bölgedir. Bu yapı ora serrata önünde üç boyutlu bir konfigürasyonda yer alır. Kortikal vitreus, yoğun kolajen liflerden oluşan periferik vitreusun bir bileşenidir. Anterior kortikal vitreusun oluşumu, vitreus tabanının önündeki fibrillerin öne ve içe doğru yönlenmesiyle meydana gelirken, posterior kortikal vitreusun oluşumu bu fibrillerin arkaya doğru yönlenmesiyle oluşmaktadır. Vitreusun en büyük kısmı, anatomik olarak retina ile bağlantılı olmayan kor, merkezi vitreustur [53].

Vitreusun yaklaşık %99' u sudur. Kollajen ve diğer proteinler kalan kısmı oluşturur. Diğer oküler yapılardan farklı olarak esas kollajen, tip II kollajendir. Kollajenin yanı sıra hyaluronik asit de önemli bir vitreus sıvı bileşenidir. Kortikal

vitreusta en fazla, vitreus merkezinde ise en az bulunur. Vitreusun stabilizasyonunu sağlamakla birlikte, saydamlığına ve viskoelastisitesine de katkıda bulunur. Savunma elemanı olarak en sık mononükleer fagositler görev almaktadır. C vitamini ise serum düzeyinden daha fazladır [54]. Vitreus ile optik sinir başı arasındaki bağlantı yaşla birlikte azalmaktadır ve tamamen ayrılmasıyla total arka vitreus dekolmanı oluşabilir, bu ayrılmayla oluşan optik sinir başındaki sirküler vitreus zonuna ‘Weiss halkası’ denir [55].

2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Epidemiyoloji

YBMD, gelişmiş ülkelerde 55 yaş ve üzeri bireyler arasında görme bozukluğunun en yaygın etiolojisidir. Söz konusu hastalık ağırlıklı olarak koryokapillaris, Bruch membranı ve RPE’ yi etkilemektedir. YBMD’ nin sınıflandırılması kuru (neovasküler olmayan) ve yaş (neovasküler veya eksüdatif) olmak üzere iki farklı kategoriye ayrılmaktadır.

Kuru tip YBMD tüm vakaların %80’ ini oluşturmaktadır. Kuzey Amerika’daki yasal körlüğün %21’ i kuru tip YBMD’ nin ilerlemesinden kaynaklanan coğrafik atrofiye bağlanmaktadır [56]. Hastalığın yaygınlığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Framingham çalışması, YBMD’ nin 52 ile 64 yaş arasındaki bireylerde % 2, 65 ile 74 yaş arasındakilerde % 11, 75 yaş ve üzerindekilerde ise % 28 oranında görüldüğünü ortaya koymuştur [56]. Beaver Dam çalışmasında 75 yaş üzerindeki hastalarda, 5 yıllık insidans oranı eksüdatif makula dejenerasyonu için % 1,8 ve coğrafi atrofi için % 2,7 olarak bildirilmiştir [57].

2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

Yaş: Yaş, en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Cinsiyet: Cinsiyet ve YBMD arasındaki potansiyel ilişkiye dair çeşitli bulgular mevcuttur. Framingham Çalışması, kadınlarda orta ve ağır makula dejenerasyonu (YBMD) prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. [56]. Beaver Dam

çalışmasında gözlemlendiği üzere, erken YBMD 75 yaş ve üzeri kadınlarda erkeklere kıyasla 2,2 kat daha fazla görülmüştür [57].

İrk: Beyazlar, siyalara kıyasla daha yüksek erken ve ileri YBMD prevalansına sahiptir [58], [59].

İris Rengi: Oküler melaninin ışığın neden olduğı oksidatif hasara karşı koruma sağladığına inanılmaktadır [59].

Kırma Kusuru: Erken YBMD ile hipermetroplar arasında sınırlı da olsa bir korelasyon olduğunu gösteren bir varsayım mevcuttur [60] , [61].

Katarakt Cerrahisi: Katarakt cerrahisinin neovasküler YBMD insidansında artışa neden olabileceği öne sürülmüştür [5] , [62]. Nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, kataraktlı lensin ultraviyole radyasyona karşı koruma sağladığı ve ameliyattan sonra ortaya çıkan enflamasyon süreçlerinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Sigara: Çok sayıda deneysel araştırma sigara kullanımı ile YBMD arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir [3] , [56]. Sigaranın, trombosit agregasyonunu ve fibrinojen seviyelerini artırarak, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve plazma antioksidanlarında azalmaya neden olarak YBMD patogenezinde katkıda bulunduğuna inanılmaktadır [6]. Raporlara göre, sigara içen erkeklerde eksüdatif YBMD görülme sıklığı içmeyenlere kıyasla on kat daha fazladır [3].

Antioksidanlar ve Beslenme: Fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonundan kaynaklanan serbest radikallerin neden olduğı fotoreseptör hasarının önlenmesi ve onarılması, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerin yanı sıra C vitamini, E vitamini, karotenoidler (alfa ve beta karoten, kriptoksantin, lutein ve zeaksantin gibi) ve selenyum, çinko, bakır ve magnezyum gibi eser elementlerin varlığıyla kolaylaştırılabilir. AREDS (The Age-Related Eye Disease Study) çalışmasının bulguları, C vitamini, E vitamini, beta-karoten ve çinko kullanımının YBMD'nin ilerlemesini etkili bir şekilde yavaşlattığını göstermiştir [63]. AREDS çalışması 22' ye göre, karotenoidler, C

vitamini ve E vitamini hastalıkların ilerlemesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir [64]. Çalışma, lutein ve zeaksantin tüketiminin YBMD gelişme olasılığını azalttığını ortaya koymuştur. RPE süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerin kofaktörü olan çinko takviyesinin hem erken hem de geç YBMD oluşumunu azaltabildiği gösterilmiştir [65]. Omega 3 yağ asitlerinin YBMD gelişiminde önleyici bir etkiye sahip olduğuna inanılmaktadır. Haftada en az iki kez balık tüketmek, ilerlemiş YBMD gelişme olasılığını büyük ölçüde azaltır [66].

Kardiyovasküler Faktörler: Araştırmalar, karotid arterin bifurkasyon bölgesinde aterom plağı oluşumunun 4,5 kat daha fazla ileri YBMD olasılığı ile ilişkili olduğunu, ortak karotid arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat artmış risk ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [67]. Kardiyovasküler hastalık ve YBMD arasında bir ilişki gözlenmiştir. Hipertansiyon ile YBMD arasında zayıf ile orta düzeyde bir korelasyon olduğunu gösteren ve hipertansiyon süresinin değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan raporlar bulunmaktadır [67]. Diyabet, hiperglisemi ve makula dejenerasyonu (AMD) arasındaki korelasyona ilişkin araştırma sayısı oldukça azdır [68].

Hormonal Faktörler: Çok sayıda çalışma, östrojen tedavisi gören postmenapozal kadınların neovasküler YBMD geliştirme riskinin düşük olduğunu göstermiştir [69]. Ayrıca, iki değişken arasında bir korelasyon olmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur [70].

2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Patogenezi

2.5.1 RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillariste Yaşa Bağlı Değişiklikler

Tipik olarak, yaşlanan hücrede oksidatif hasar birikimi, mitokondriyal DNA'da silinmeler ve değişiklikler, proteinlerin düzensiz parçalanması, serbest radikallerin oluşumu ve ileri glikolizasyon ürünlerinin üretimi vardır ve bunlar hücre yıkımıyla ilişkilidir [71]. Hücre dışı matriksin yapısı değişime uğrar ve bu da hücre-matriks bağlantısının zayıflamasına neden olur [72] , [73]. Yaşlanan fibroblastlar, tip 1 ve tip 2 kolajene bağlanma afinitesi azalmış olan anormal fibronektin üretir.

a) RPE hücreleri

Lipofuksin, çeşitli doku tiplerinde bulunan otofloresan lipid - protein koleksiyonunu ifade eder. RPE hücrelerinde kademeli olarak birikmektedir. Fotoresptör dış segment metabolizmasının parçalanamayan yan ürünleri, RPE lipofuksin'in birincil kaynağıdır. 80 yaşındaki bir gözde, RPE hücrelerinin sitoplazmasının % 19' unu kaplar [74]. Sonuç olarak, işlevsel sitoplazmanın varlığı azalır ve bu da RPE işlevinin tehlikeye girmesine yol açar. RPE hücrelerinde, lipofuksinin oksidatif hasarı indüklediği ve lizozomal enzimatik aktiviteyi azalttığı gözlenmiştir [75] , [76].

b) Bruch Membranı:

Bruch membranının kalınlığı doğumda 2 µm'den başlayıp 10. dekatta 4-6 µm'ye ulaşarak zamanla kalınlığı artmaktadır [42]. Gözlenen kalınlaşma, hücre dışı matris oluşumundaki artışa ve hücre dışı matrisin parçalanmasındaki azalmaya bağlanabilir. Matriks metalloproteinazlar, hücre dışı matriksin parçalanmasında çok önemli bir rol oynar. Zamanla inaktif MMP-2 ve 9 Bruch membranında birikmektedir [77], [78]. Bruch membranından atıkların uzaklaştırılması da koryokapillaris yoğunluğunun ve lümen çapının azalması ile azalmaktadır.

Bruch membranındaki Tip I kolajen konsantrasyonu bireyler yaşlandıkça artmaktadır [79], [80], [81], [6]. Proteinler arası çapraz bağların ve glikozaminoglikanların miktarları artış gösterir. İleri glikozilasyon ürünlerinin birikimi ve makromoleküllere bağlanması görülür. Membranöz debris, filamentöz materyaller ve veziküler materyallerin birikimi vardır. Submaküler Bruch membranında kollajen olmayan proteinlerde de artış görülür [6]. Bruch membranında lipid birikimi orta yaşa ulaştıktan sonra belirginleşir. Sonuç olarak, Bruch membranının hidrolik iletkenliğinde bir azalma olur [82], [83]. Hem küçük hem de büyük moleküllerin geçirgenliğinde azalma vardır. Bruch membranında lipid birikiminin yoğun olduğu bölge ağırlıklı olarak makuladır. Bu fenomen, makulada gözlenen yüksek fotoresptör yoğunluğu ve dış segment peroksidasyon seviyelerine bağlanabilir [6].

c) Koroidal Kan Akımı:

Koroid kalınlığı bireyler yaşlandıkça azalır. Ramrattan ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, doğumda 200 µm olan koroid kalınlığının 90 yaşına gelindiğinde 80 µm' ye düştüğü gösterilmiştir [42], [84]. Koryokapillaris yoğunluğu ve lümen çapı azalma gösterir. Subfoveolar koroid kan akımı da azalmaktadır [85].

2.5.2 Yaşlanma ve Oksidatif Stres

Yaşlanma süreci oksidatif hasarın artmasına neden olur. Plazma glutatyon, C vitamini ve E vitamini seviyeleri azalma gösterirken, lipid peroksidasyonu artış gösterir. RPE hücrelerinde katalaz aktivitesi ve E vitamini seviyelerinde düşüş görülürken, hücre içinde lipofuksinin artması RPE hücrelerini oksidatif strese karşı daha duyarlı hale getirmektedir [86], [87]. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu radyasyon, yaşlanma, enflamasyon ve sigara kullanımı ile artmaktadır. Fotoreseptörün dış segmentlerinde yağ asitlerinin bulunması, fotoreseptör RPE yüksek miktarda oksijen bulunması ve retinada radyasyona maruziyetin artması, lipid peroksidasyonu için elverişli bir ortamın oluşmasına katkıda bulunur [88]. Lipid peroksidasyonu ağırlıklı olarak makula içinde gerçekleşir [89]. Serbest radikallerin neden olduğu RPE 'nin hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonu, membran bleblerinin oluşmasıyla sonuçlanır ve bunlar daha sonra RPE' nin altında bazal laminer birikintiler olarak birikir [90].

2.5.3 Ekstrasellüler Matrikste Değişiklikler

Bruch membranında sitoplazmik materyal birikimi yaşam süresi boyunca devam eder. Anormal hücre dışı materyalin histolojik birikimi iki farklı yerde meydana gelir: RPE plazma membranı ile bazal membran arasında bulunan bazal laminer birikintiler ve RPE bazal membranının dışında, özellikle Bruch membranı kolajen lifleri arasında bulunan bazal lineer birikintiler [91]. Bazal lineer birikintilerin fokal atenuasyonunun klinik belirtisi yumuşak drusen varlığıdır [91], [92]. Drusende α -1 antitripsin, α -1 antikimotripsin, Alzheimer amiloid β , ileri glikozilasyon ürünleri, kolesterol esterleri, kompleman faktörleri, heparan sülfat, immünoglobulin hafif zincirleri, peroksidize lipidler ve fosfolipidler gibi çeşitli

maddeler tespit edilmiştir [6]. RPE, nöral retina ve koroid hücreleri druzenin moleküler bileşenlerinin çoğunun sentezlenmesinden sorumludur. Bu oluşumların bir kısmı aterosklerotik plaklarda da görülebilir. Drusende enflamatuar mediatörlerin saptanması, RPE' den üretilen antijenlere karşı bir immün reaksiyonun drusen gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir [6].

2.5.4 Coğrafi Atrofi Gelişimi

Bireyler yaşlandıkça, koriokapillaris yoğunluğunda bir azalma olur ve koriokapiller endotelin hasar görmesinden kaynaklanan yapısal değişikliklere meydana gelir. RPE hücrelerinin atrofisi, kalıcı oksidatif stres, yetersiz fizyolojik gereksinimler ve metabolik sorunlar nedeniyle ortaya çıkar. Bunu VEGF ve diğer trofik faktörlerin azalması takip eder ve nihayetinde fotoreseptörlerin kaybına yol açar [93], [94]. Coğrafi atrofi foveanın yakın çevresinde başlar, ancak foveanın merkezi bölgesi ileri aşamaya kadar sağlam kalır. KNV' den etkilenen gözlerin üçte birinde coğrafi atrofi görülür [79], [91].

2.5.5 YBMD Patogenezinde İmmün Faktörler

Drusen yapısı kompleman 5b - 9 kompleksi, C3a ve 5a varlığını sergilerken, RPE ve Bruch membranı da C3a ve 5a sergilemektedir. Bu bulgular, alternatif kompleman yolunun YBMD gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir [95] , [84]. Çeşitli çalışmalar, alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu engelleyen kompleman faktör H genindeki polimorfizm varlığının YBMD başlangıcı için potansiyel bir risk oluşturabileceğini göstermiştir [95], [96]. Çalışmalar, KNV fare modellerinde C3-C5b-9 kompleksinin birikerek VEGF ekspresyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir. Farelerde C3a, C5a ve bunların reseptörleri inhibe edildiğinde KNV' de gerileme gözlenmiştir [97]. KNV' de makrofajların histolojik varlığı tespit edilmiş olsa da, YBMD patogenezindeki kesin rolleri tam olarak anlaşılamamıştır [95]. YBMD etiyojisinde, oksidatif stresin neden olduğu hücre dışı artıkların ve hasarlı hücrelerin birikmesiyle antijenik uyarıların oluştuğuna düşünülmektedir. Ayrıca, bu uyarılara karşı fizyolojik bağışıklık yanıtındaki değişikliklerin de YBMD gelişimine katkıda bulunduğuna düşünülmektedir [84].

2.5.6 Koroidal Neovaskülarizasyonun Biyolojik Temelleri

Anjiyogenez süreci karmaşıktır ve anjiyogenezi inhibe eden ya da teşvik eden çok sayıda değişkenin karşılıklı etkileşimi ile düzenlenir. KNV oluşumu, koryokapillaris giden kan akışında azalma ve göreceli koroid iskemisi ile başlatılır. Buna lipid metabolik ürünlerinin birikimi, Bruch membranındaki değişiklikler ve oksidatif stres eşlik eder ve bunların hepsi dengeyi proanjiyojenik faktörler lehine bozar. VEGF, bFGF, IGF-1, anjiyopoietinler, interlökinler ve TNF- α KNV gelişiminde rolü olan anjiyogenez uyarıcılarıdır. PEDF, TGF- β , anjiyostatin, endostatin ve doku metalloproteinaz inhibitörleri anjiyogenezin birincil inhibitörleridir [7].

VEGF: VEGF, KNV oluşumunda çok önemli bir rol oynayan birincil anjiyogenetik faktördür. VEGF, prenatal ve postnatal yeni kan damarlarının oluşumu ve kemiklerin büyümesi üzerinde önemli etkisi olan bir glikoproteindir [9]. İnsan vücudunda VEGF'nin altı izoformu, özellikle VEGF A, B, C, D ve E' nin yanı sıra plasental büyüme faktörü vardır. VEGF A'nın en önemli izoformu, her biri 121, 165, 189 ve 206 amino asit içeren dört farklı varyanttan oluşur [10]. VEGF etkilerini hücre zarında bulunan iki reseptör aracılığıyla gösterir. Bunlardan VEGF 2, VEGF' nin anjiyojenik, mitojenik ve vasküler geçirgenliği artırıcı özelliklerinden sorumluyken VEGF 1, VEGF' nin diğer reseptöre bağlanmasını engeller ve düzenleyici bir işlev üstlenir. Hipoksi, VEGF üretimi için birincil tetikleyici olarak kabul edilir. VEGF m-RNA ekspresyonu, hipoksik koşullar altında endotel hücreleri, perisitler, RPE ve Müller hücrelerinde artmaktadır [7]. Endotelial mitoz ve sağkalım VEGF tarafından indüklenir [98], [99]. Kan damarlarında geçirgenliği ve fenestrasyonu artırır [100]. Bu süreç, kemik iliğinden türetilen öncü endotel hücrelerinin gelişimini kolaylaştırır [101]. Endotel hücrelerinde hücre dışı matriksin parçalanmasından sorumlu matriks metalloproteinazların çoğalmasına neden olmaktadır [102], [103]. VEGF, insan vücudundaki çok sayıda patolojik neovaskülarizasyon sürecinde önemli bir role sahiptir. İnsanlarda çeşitli solid tümör tiplerinde varlığı belgelenmiştir [11]. Oküler neovaskülarizasyon sürecindeki rolü çok önemlidir. [7],[9],[10], [11], [104]. VEGF' nin maymun gözlerine intravitreal olarak uygulanması iris ve retinada neovaskülarizasyon gelişimine yol açmaktadır

[105], [106]. Proliferatif diyabetik retinopati ve iskemik santral retinal ven tıkanıklığı artmış vitreus VEGF seviyeleri ile ilişkilidir [107]. İskemik retina hastalıkları retina pigment epitelinden VEGF salınımında artışa neden olur [108], [109]. VEGF ekspresyonunun KNV örneklerindeki RPE hücrelerinde yükseldiği bulunmuştur [110], [111]. VEGF 165, patolojik oküler neovaskülarizasyonunda bulunan birincil VEGF türüdür [10].

b-FGF (Temel fibroblast büyüme faktörü): KNV' de artış göstermektedir [112]. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan gözlerde vitreusta yüksek miktarda görülür [113].

Ekstrasellüler matriks ile ilişkili moleküller: Endotel hücrelerinin göçü fibronektin, laminin ve integrin reseptörleri arasındaki etkileşimle ilişkilidir. Anjiyogenez, hücre dışı matriksi parçalayan matriks metalloproteinazlar ve bunların aktivitesini engelleyen doku metalloproteinaz inhibitörlerinden etkilenmektedir.

IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1): IGF-1'nin farelerde normal retinal vaskülarizasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiş olsa da, KNV gelişimine spesifik katkısı belirsizliğini korumaktadır [114].

Anjiopoietinler: Kan damarlarının oluşumunda rol oynayan "Tie" reseptörleri için ligand işlevi görürler.

Interlökin 8: Endotel hücreleri için mitojenik ve kemoatraktan özelliklere sahiptir [7].

PDGF (Platelet kökenli büyüme faktörü): Mitojeniktir. Hipoksi ile ekspresyonu artmaktadır [7].

PEDF (Pigment epitel kökenli faktör): RPE'de üretilmektedir [115]. Bilinen en güçlü anjiogenez inhibitörü olarak değerlendirilmektedir [7]. Endotel hücre çoğalmasını engelleyip apoptozu artırmaktadır [116],[117] Lazerle indüklenen KNV'de, PEDF gen transferinin KNV' yi azalttığı izlenmiştir [118], [119].

VEGF'e zıt olarak ekspresyonu hipoksiyle azalmaktayken, oksijen basıncının yükselmesiyle artmaktadır.

TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü beta): Endotel hücreleri ve perisitler arasındaki etkileşim, TGF β ' nın aktivasyonu ve endotel hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek kan damarlarının stabilizasyonu ile sonuçlanır [120],[121].

2.6 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflama ve Klinik Belirtiler

YBMD ilk evrelerinde fark edilebilir herhangi bir belirti göstermez. Tanı standart bir göz muayenesi ile konur. Tipik semptomlar, bir veya her iki gözde görme bozukluğu, metamorfopsi, düşük ışık koşullarında okuma yeteneğinin azalması ve karanlığa uyum sağlama yeteneğinin bozulmasını kapsar. YBMD tipik olarak tek bir gözde görme bozukluğu ve metamorfopsinin aniden ortaya çıkmasıyla kendini gösterir. YBMD üzerine yapılan araştırmalar, YBMD' deki ani görme bozukluğunun % 80-90' ının KNVM' den kaynaklandığını, geri kalan görme bozukluğunun ise PED ve RPE' deki atrofiden kaynaklandığını göstermektedir [61], [92].

Beaver Dam çalışması YBMD' yi erken ve geç evreler olarak sınıflandırmaktadır;

- a) Erken YBMD, fovea merkezli 6000 μ m alanda RPE değişikliği, sınırları belirsiz yumuşak drusen veya retiküler drusen varlığı ile karakterizedir.
- b) Geç YBMD ise ikiye ayrılmakta, eksudatif YBMD ve coğrafik atrofi şeklinde tanımlanmaktadır:

2.6.1. Non-neovasküler: Atrofik form (kuru tip) YBMD vakalarının % 80 -90' ını oluşturmaktadır ve %10' unda ağır görme kaybı gelişmektedir.

2.6.2. Neovasküler: Koroidal neovaskülarizasyon (yaş tip) YBMD vakalarının % 10' unu oluşturmaktadır. Olguların % 90' ında ağır görme kaybı gelişmektedir.

2.6.1. NON-NEOVASKÜLER YBMD

Bu evre, drusen varlığı ve retina pigment epitelindeki değişiklikler (coğrafik atrofi, hiperpigmentasyon) ile ayırt edilir. Klinik belirtiler maküler refleksin yokluğunu, pigment dağılımını ve pigment kümelenmesini kapsar. RPE tabakasındaki bozulma devam ederken, YBMD' de klinik belirtileri arasında drusen ve retina incilmesi yer alır.

Druzen: "Druzen" terimi ilk olarak 1855 yılında Donders tarafından ortaya atılmış ve nodül olarak tanımlanmıştır (63). Druzen, hücrelerin dışında görülen çok küçük, sarı-beyaz eozinofil birikintileridir. Bu birikintiler kolajen ve RPE hücrelerinin artıklarından oluşur. RPE' nin bazal membranı ile bruch membranı arasında toplanırlar. Beaver Dam çalışması, 43 ile 86 yaş arasındaki bireylerin önemli bir kısmının, % 95,5' inin, en az bir gözünde en az bir drusen görüldüğünü ortaya koymuştur [122] . Normal yaşamda, drusen yaşın bir göstergesi olarak devam edebilir ve mutlaka makula dejenerasyonu ile sonuçlanmaz. Tek bir hastada zaman içinde çeşitli drusen formları gelişebilir.

Druzen boyutuna ve klinik görünümüne göre sınıflandırılmıştır.

Boyuta göre: Druzenin boyutu klinik olarak diskin kenarına yakın venlerin genişliği ölçülerek belirlenir. Ven ortalama 125 mikrometre genişliğe sahiptir.

- **Küçük druzen:** Çapları ortalama 63 mikrometre olup bu venlerin yarısından daha az olabilmektedir. RPE belirgin sınırları olan fokal lipidasyon veya Bruch membranında hiyalin materyal birikimi gösterirler.

- **Orta boy druzen:** Boyutları 63 - 125 mikrometre arasındadır [123].

- **Büyük druzen:** Yaklaşık 125 mikrometre genişliğe sahip venden daha büyük çaptaki druzen olarak tanımlanmaktadır.

Klinik görünümüne göre:

- **Sert Druzen:** Druzenin en yaygın görülen şeklidir. Sert drusen 63 mikrondan daha küçük bir çapa sahiptir ve belirgin sınırları olan sarı-gri bir renk tonu sergiler. Bruch

membranının iç yüzeyinde PAS pozitif hiyalin materyalden oluşurken, RPE lipid birikintileri içerir. Fundus floresein anjiyografisi (FFA) erken ve yoğun hiperfloresans ile sert drusen varlığını ortaya koyar. İndosiyanin yeşili anjiyografisinde (ISYA) belirgin kenarları olan hiperfloresan alanlar gözlenir.



Şekil 2.3: Foveal optik koherens tomografi kesitindeki testere dişi görüntüsü (üstte) retina pigment epitelinde düzensizliklere yol açan sert drusen varlığını ortaya koymaktadır. Arka kutupta, renkli fundus resmi (sol altta bulunur) küçük ve orta büyüklükte sert drusen birikintilerinin varlığını sergiler. Erken evredeki floresein anjiyografi (sağ altta) görsel olarak "yıldızlı bir gökyüzüne" benzerlik gösterir.

- **Yumuşak Druzen:** Bruch membranının iç tabakasında yaygın kalınlaşma gözlenir. Yumuşak drusenler 63 mikronu aşan çaplarıyla karakterize edilir, farklı boyutlar ve belirsiz sınırlar sergiler. Bu yapıların birarada bulunması konfluent

drusen olarak adlandırılır. Bazen drusenoid, RPE dekolmanı olarak görülebilir. FFA hiperfloresansta hafif bir gecikmeye sahipken, İSYA tüm fazlar boyunca hipofloresan gösterir. Önceki çalışmalar, konfluent ve yumuşak drusenli bireylerin KNVM gelişimi için daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir [123].



Şekil 2.4: Boyutları farklı olan **yumuşak drusen** (küçük, orta, büyük) ve pigment değişikliğinin renkli fundus görüntüsü.

- **Gerileyen ve Kalsifik Drusen:** Drusenin gerilemesi, sınırlarında keskinlik, beyazlık ve kalsifikasyonun ortaya çıkması ile karakterize edilir. Drusenin gerilemesi sırasında RPE incelmeye uğrar ve coğrafik atrofi bölgelerinin oluşmasına yol açar. Kaynaklara göre, regresyona uğrayan drusenler FFA' da pencere defektlerinin eşlik ettiği hiperfloresan bir görünüm sergilerken, kalsifik drusenler hipofloresans gösterir [123].

- **Retiküler Psödodruzen:** Bu drusenlerin yetersiz koroidal perfüzyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Retiküler psödodruzen, 125 ile 250 mikron çapında, belirsiz sınırlarla karakterize dairesel oluşumlardır. Bu yapıların varlığı ağırlıklı olarak makula içinde superior temporal arkta gözlenir. Erken evrede, FFA' da yıldızlı gökyüzü görünümü gözlenir, ancak koroidin büyük damarlarının keskinliği azalır. İSYA' nın geç fazında hipofloresan noktalar bir patern oluşturur. Bazı lezyonların KNVM geliştirme olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir [124].

Retina Pigment Epitel Değişiklikleri:

YBMD, RPE hücrelerinde hacim kaybı, atrofiye ve lokalize hiperpigmentasyon gelişimine neden olabilir. Coğrafik olmayan atrofi, coğrafik atrofi ve lokalize hiperpigmentasyon dahil olmak üzere RPE değişiklikleri YBMD ile ilişkilidir.

2.6.2. NEOVASKÜLER YBMD

Neovasküler YBMD, PED, lipid sızıntıları, anormal kan damarları ve diskiform skarların oluşumu ile kendini göstermektedir. KNVM, koroidde, diğer bir deyişle nörosensöriyel retinanın altında ve içinde, Bruch membranı ile kesişen alanda anormal kan damarlarının gelişimini ifade eder. Vaskülarizasyon, YBMD ile bağlantılı görme bozukluğunun %90' ının nedeni olarak tanımlanmıştır [125].

2.6.2.1. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI

Yaş tip YBMD, PED içermesi nedeniyle kuru tip YBMD' den ayrılır. PED, Bruch membranı ve RPE kompleksinin bozulması ile nitelendirilir. Klinik ve görüntüleme özelliklerine göre kategorize edilir.

Druzenoid PED; bu druzenoid PED sıg özelliktedir ve genel olarak sınırları düzenli değildir [126]. FFA'nın erken dönemlerinde zayıf hiperfloresans göstermektedir. Diskiform skara ilerleme olasılığ en düşük PED olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [127].

Seröz PED; Kubbe şeklinde görünmektedir. FFA'da sınırları düzgün erken hiperfloresans göstermektedir. Geç dönemde yine boyanmaktadır ancak sızıntı beklenmemektedir [128].

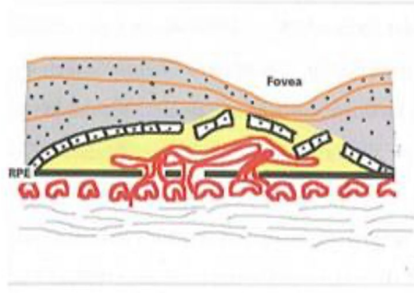
Hemorajik ve vasküler PED; birbiriyle ilişkilidir. KNVM daha çok hemorajik PED'ler ile ilişkili olup hemorajinin altında belirmektedir. Fakat FFA' da hemorajik PED' deki hemorajinin KNVM' yi maskeleyebileceği bilinirken KNVM vasküler PED' de rahatlıkla görüntülenmektedir.

Pigment epitel dekolmanı; PED' in düzleşmesi, PED' in persiste etmesi, RPE' de yırtık oluşması veya KNVM olarak neticelenebilir.

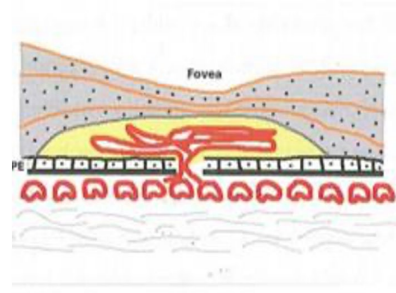
RPE' de yırtık oluşumu, pigment epitel dekolmanından kaynaklanan oldukça ciddi bir durumdur. Bu durumun kesin nedeni belirsizliğini korurken, önceki çalışmalar kronik PED' lerdeki atrofik sınırların zayıflığı ve RPE altında fibrovasküler skar dokusundaki kontraksiyon sonucu yırtığın meydana gelebileceği bildirilmiştir [127], [125]. PED' in en yaygın komplikasyonu, drusenoid PED hariç tüm PED türlerinde ortaya çıktığı bildirilen KNVM' dir [128]. Bir çalışma KNVM oluşumunun hasta yaşından ve PED boyutundan etkilendiğini göstermiştir. Çalışma bulguları, 56 yaşın altındaki hiçbir hastada KNVM oluşumunun gözlenmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, 56 ile 75 yaş arasındaki bireylerde % 29 ve 75 yaş üzerindeki bireylerde % 62,5 KNVM geliştiği gösterilmiştir [129].

2.6.2.2. KOROİDAL NEOVASKULER MEMBRAN

KNVM gelişimi, Bruch membranı ve koryokapillaristen kaynaklanan ve daha sonra pigment epitelini infiltre eden anormal damarların proliferasyonunun bir sonucu olarak tanımlanmıştır [93]. KNVM, RPE altı bölgede kaldığında Tip 1, RPE' yi geçip retinaya sızdığında ise Tip 2 olarak sınıflandırılır [130]. Tip 3 olarak da bilinen retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) ise, retinadan kaynaklanan ve koroide yayılan şeklidir. RAP, tanı konulan KNVM'lerin yaklaşık % 12 ile % 15' ini oluşturur. Retinal damarlar ve koroidal damarlar arasındaki ilişki, biyomikroskopik incelemede yüzeysel intraretinal hemoraji, ödem, sert eksüda ve PED ile ilişkili bulunmuştur. OKT' de ise subretinal sıvı, intraretinal ödem ve vasküler yapılar görülebilmektedir [131], [132].



Şekil 2.5: tip1 KNVM



Şekil 2.6: tip2 KNVM

Araştırmalara göre, bir gözünde KNVM teşhisi konulan bireylerin 5 yıl içinde diğer gözünde de KNVM gelişme riski % 40' ın üzerindedir. Her iki gözünde de KNVM olan bireylerin 5 yıl içinde tam körlük yaşama olasılığı % 50 olabilmektedir. Bu olasılık tek gözünde KNVM olan hastalar için %12' dir [133].

2.6.2.3. DİSKİFORM SKAR

Yaş tip YBMD' nin son aşamasında, makulada diskiform skar gelişir. Diskiform skar dokusunun çoğunluğunun Bruch's membranının daha kalın katmanları içinde geliştiği görülmektedir [134].



Şekil 2.7: Diskiform skar

2.7. YBMD TANI YÖNTEMLERİ

Amsler grid testinin yaşa bağlı makula dejenerasyonunun yaygın bir belirtisi olan metamorfopsiyi saptadığı bulunmuştur [135]. Direkt ve/veya indirekt oftalmoskopi, subretinal lezyonlar, subretinal sıvı ve/veya hemoraji, kistik retina ödemi, RPE elevasyonu ve diskiform skarlaşma gibi pigment lezyonları tespit edebilmektedir.

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

- Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA)
- İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi (İSYA)
- Optik Koherens Tomografisi (OKT)
- Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi (OKTA)

2.7.1. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİSİ

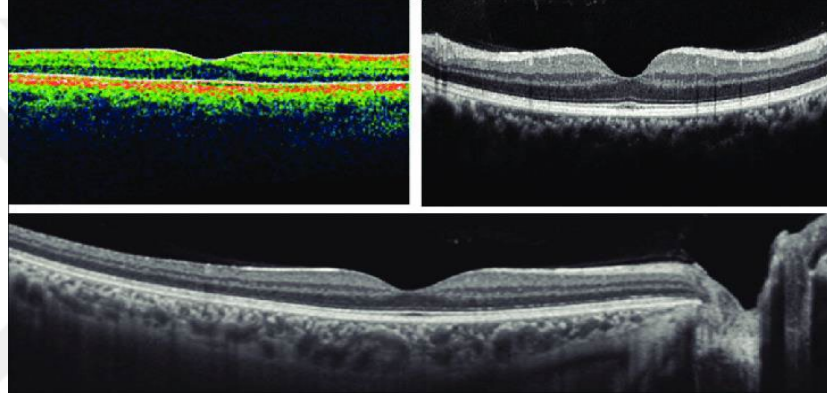
Optik koherens tomografi (OKT) B-taramalı ultrasonografiye benzer bir şekilde çalışır, ancak ses dalgaları yerine mikron çözünürlükte görüntüler yakalamak için ışık dalgaları kullanır. Işık kaynağından yayılan ışık, yansıtıcı ayna tarafından referans ve ölçüm ışığına bölünür. Referans ayna referans ışığı alırken, göz ölçüm ışığını alır. Dokunun tomografik kesiti, referans aynadan yansıyan ışık ile farklı yansıma niteliklerine sahip oküler yapılar arasındaki zaman farkına göre belirlenir.

OKT, retina ve makula hastalıklarını teşhis etmek ve izlemek için kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Göze temas gerektirmeyen, invazif olmayan ve tutarlı sonuçlarla tekrarlanabilen bir tekniktir. OKT, kızılötesine yakın bölgede bir diyet lazer ışını kullanır [136].

Çoğu retina katmanının kızılötesine yakın ışığa karşı şeffaf olması nedeniyle, lazer ışını RPE ve koryokapillaris'e ulaşana kadar nörosensöriyel retinaya kolayca nüfuz edebilir. OKT, her bir noktada tespit edilen yıkıcı girişim

seviyesini retina kalınlığının bir ölçümüne dönüştürür. Bu bilgi daha sonra retina kesitinin renklendirilmiş bir grafiği ile görsel olarak temsil edilir.

OKT, invazif olmayan yapısı, yüksek tekrarlanabilirliği ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi sağlama yeteneği dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunar. Ayrıca, retina hakkında kapsamlı morfolojik veriler sunmanın yanı sıra, retina ve retina sinir lifi tabakasının kalınlığını ölçmek gibi hassas nicel değerlendirmeler de yapabilmektedir [137], [138].



Şekil 2.8: Spectral Domain-OKT ve retina

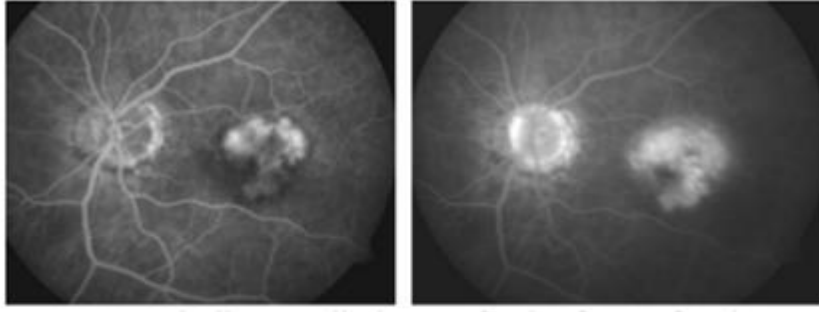
2.7.2. FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ

Fundus florescein anjiyografide kullanılan boya olan sodyum (Na) florescein bir hidrokarbon bileşiğidir. Ürün, % 25 konsantrasyona sahip 2 mililitrelik bir solüsyon veya % 10 konsantrasyona sahip 5 mililitrelik bir solüsyon şeklinde ticari olarak mevcuttur. Floresan madde, bir görüntü elde etmek amacıyla hastalara intravenöz yolla enjekte edilir. İntravenöz enjeksiyonu takiben, retinal damarları, anormal vasküler oluşumları ve bunlardan kaynaklanan sızıntıyı görüntülemek için ardışık fundus görüntüleri çekilir. Florescein 465-490 nm aralığında mavi ışık yakalama ve 520 - 530 nm dalga boyunda sarı-yeşil ışık saçabilme özelliğine sahiptir. Ön kol venine enjeksiyon yapıldığında, florescein periferik kandaki proteine kolayca bağlanır ve yaklaşık %80' i özellikle albümine bağlanır. Albümine

bağlanan materyal herhangi bir floresan yaymaz. Serbest kalan % 20' lik kısım aktive olur ve floresan üretir. Flöresein karaciğer ve böbrekler tarafından atılır ve 24-36 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Fundus floresein anjiyografi, özellikle KNV şüphesi olan vakalarda, hastalığın özelliklerini değerlendirmek ve tedavi planlamasını kolaylaştırmak için oldukça değerlidir. Lezyonun lokalizasyonu flöresein anjiyografiye (FFA) göre aşağıdaki gibi kategorize edilir:

- Ekstrafoveal: FAZ (foveal avasküler bölge) merkezine olan mesafe 200 mikrometreye eşit veya daha fazladır.
- Jukstafoveal: FAZ (foveal avasküler bölge) merkezine olan mesafe 1-199 mikrometre arasındadır.
- Subfoveal: FAZ merkezinin altında bulunmaktadır.



Şekil 2.9: Klasik KNVM erken ve geç ffa görüntüleri

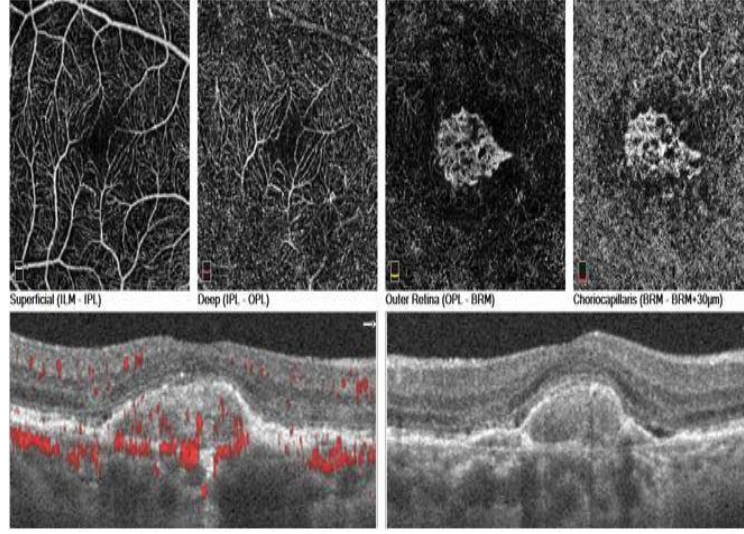
2.7.3. İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİSİ

Floresein anjiyografi retinadaki kan akışını gözlemlemek için değerli olsa da, koroiddeki anormallikleri tespit etmek için İSYA kadar etkili değildir. İndosiyanin, %98' lik yüksek protein bağlama kapasitesi ve hemoraji, sıvı, lipid ve pigment birikintileri gibi hastalıkların varlığında bile neovasküler yapıları görüntüleme yeteneği ile karakterizedir [139] . Bu özellikleri nedeniyle İSYA, koroid hastalıklarının ve gizli KNVM'lerin teşhisinde FFA'dan daha başarılıdır. İSYA' nın FFA' ya kıyasla bir diğer avantajı da retina altında kanama olduğunda bile anormal kan damarlarını görüntüleme kapasitesidir [140].

2.7.4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ

OKT oküler görüntüleme alanında önemli bir gelişme sağlamıştır. OKT anjiyografi (OKTA), retina ve koroiddeki kan akışının son derece ayrıntılı görüntülerini oluşturmak için mevcut bir platformdur. Bu görüntüler, önceki görüntüleme tekniklerine kıyasla önemli ölçüde daha fazla bilgi sunmaktadır. OKT anjiyografi, gelişiminin ilk aşamalarında olmasına rağmen, retinanın kan damarlarının tüm katmanlarında hızlı ve invazif olmayan bir şekilde yüksek çözünürlüklü kan akışı görüntüleri oluşturma yeteneğine sahiptir. Günümüzde birden fazla OKTA cihazı kullanılmaktadır. OKTA cihazları, retina üzerindeki belirli bir konumdan hızlı bir şekilde görüntü yakalayarak ve iki yapısal B-tarama OKT görüntüsü oluşturarak işlev görür. Retinal arterlerdeki eritrositler önemli miktarda değişim sinyalleri üretir. Çoklu yapısal B-tarama kesit resimleri renkli akış sinyalleriyle birleştirilerek üç boyutlu bir OKTA hacmi oluşturulur. Bu, retina ve koroiddeki küçük kan damarlarının net ve ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesini sağlar. OKTA, radyal peripapiller kapiller ağın yanı sıra orta ve derin kapiller pleksusların görüntülenmesini sağlar. Bu özellik, hastalık tanımlama ve ölçme, hastalık nedensellik araştırması ve yeni terapötiklerin oluşturulması ve değerlendirilmesi için kapsamlı fırsatlar sunar [141].

Nispeten yeni bir teknoloji olan OKTA, OKT taramalarında başlangıçta görünmeyen okült (tip 1) KNVM'leri tanımlamada özellikle etkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışma, OKTA' nın FFA ve OKT ile tanınamayan tip 1 KNVM' leri erken bir aşamada tanımlama kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir [142]. Dolayısıyla, OKTA, FFA' nın aksine, yaş tip YBMD' li bireylerde KNVM' lerin non-invaziv olarak tanımlanmasında ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 2.10: KNVM ve OKTA görüntüsü

2.8. YBMD TEDAVİSİ

Atrofik Tip YBMD de Tedavi:

Atrofik YBMD için şu anda belirlenmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ultraviyole ışık koruması, yaşam tarzı düzenlemeleri, lazer fotokoagülasyon, reoferez ve mikronutrisyonel destek gibi birçok teknik, durumun ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılabilir.

a- Görünür ışıktan korunma:

Şu anda UV ışığı ile YBMD arasında bir korelasyon olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, 20 yıldan uzun süre ultraviyole radyasyona maruz kalma ile coğrafik atrofi ve diskiform skar oluşumu arasında zayıf bir korelasyon olduğu belgelenmiştir [143]. Bu nedenle, hastalara çevredeki UV radyasyonunun zararlı etkilerine karşı korunma aracı olarak güneş gözlüğü ve şapka kullanmalarını tavsiye edilmektedir.

b- Yaşam Tarzı Değişimi:

YBMD için sigara, obezite, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin önlenmesi gerekmektedir.

c- Lazer Fotokoagülasyon:

Yüksek riskli atrofik YBMD hastalarında profilaktik fotokoagülasyon kullanımı birçok çalışmada araştırılmış olup, başlıca çalışmalar arasında Koroidal Neovaskülarizasyon Önleme Çalışması (CNVPT), Fellow Göz Çalışması ve YBMD'nin Profilaktik Tedavisi (PTAMD) yer almaktadır. Bu çalışmalara göre profilaktik lazer tedavisinin atrofik YBMD hastalarına herhangi bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir.

d- Reoferez:

Kullanılan yöntem membran filtrasyonudur. Ekstrakorporeal kan filtrasyonu makromolekülleri kandan uzaklaştırarak kan viskozitesinin azalmasını ve mikrovasküler yatakta dolaşımın iyileşmesini sağlar [144].

e- Mikronutrisyonel Destek:

Bireyler yaşlandıkça serbest radikallere bağlı olarak hücrelerde oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif koruyucu enzimlerde meydana gelen genetik değişiklik, diyet yoluyla antioksidan gıdaların yetersiz alınması veya sigara benzeri çevresel etkenler patolojik değişikliklerin meydana gelmesine katkıda bulunur. Kuru tip YBMD' de, bazı vitamin ürünleri haricinde aktif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır [145].

Yaş (Eksudatif) tip YBMD'de Tedavi:

Yaş tip YBMD' de tedavi yöntemleri çok çeşitlidir, ancak tam bir tedavi günümüzde tespit edilememiştir. Lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, anti-anjiyojenik tedavi ve kombinasyon tedavileri YBMD tedavisinde kullanılmaktadır.

MPS Çalışması ve Lazer Fotokoagülasyonu

Lazer fotokoagülasyon yöntemi, jukstafoveal ve ekstrafoveal neovasküler membranlara zarar vermeyi, böylece retina hasarını yavaşlatmayı ve görmeyi korumayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminin sınırları iyi belirlenmiş neovasküler membranlara odaklandığı bir gerçektir.

Transpupiller Termoterapi (TTT):

Transpupiller termoterapi ilk olarak 1999 yılında YBMD' de bildirilmiştir [146]. Lazer fotokoagülasyon için yanıklara neden olan bir eşik altı değer olup, buradaki potansiyel etkiler vasküler tromboz, RPE proliferasyonu, KNV' nin apoptozisi ve anjiyogenezin inhibisyonu şeklindedir.

Submaküler Cerrahi

Önemli bir husus olan cerrahi girişim öncesinde, görme derecesinin ölçümüyle birlikte tarama lazer oftalmoskopik (SLO) mikroperimetri yapılması gerekmektedir. Burada mevcut cerrahi seçenekler arasında subretinal KNV' nin çıkarılması, maküler translokasyon, iris pigment epiteli transplantasyonu ve submaküler hemorajinin ekstraksiyonu yer almaktadır.

YBMD' de Radyoterapi (RT)

Tedavi, radyasyonun doğrudan toksik etkilerinden yararlanmayı amaçlamıştır. Tedavinin amacı neovaskülarizasyonu baskılamak ve görme kaybını azaltmak nedenlidir. Ancak, tedavinin tekrarlaması olası yan etkilerin artmasına neden olur ve bundan dolayı bu yöntemi sınırlar.

İntravitreal Triamsinolon

Triamsinolon asetat, sentetik steroid yapıdadır. Antienflamatuar ve anjiostatik özelliktedir. İnflamasyonu azaltıp RPE göç ve çoğalmasını engellemektedir. Yaş tip YBMD' de sadece steroid ile yaklaşım istenilen sonuçlara

ulaşılamaz ancak verteporfin ile kombine fotodinamik tedavide faydalı bulunmuştur [147], [148].

Anekortav Asetat

Bu madde, hafif bir glukokortikoid etkiye ve önemli bir anti-anjiyojenik etkiye sahip olan anjiyostatik bir kortikosteroiddir. Araştırmalara göre, anti-anjiyojenik aktivitesini plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) sentezini artırarak gösterdiği gözlemlenmiştir [149].

Anti-VEGFAntikor

Bu tedavinin amacı, YBMD gelişimine yol açtığı bilinen VEGF' nin aktivitesini baskılamaktır.

Ranibizumab: İnsanlaştırılmış fare anti-VEGF antikorunun Fab fragmanı rekombinant monoklonal antikor teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. Moleküler ağırlığı 48 kilodalton (KDA)' dur. Küçültölmüş boyutu nedeniyle molekül, tam antikorun aksine retinanın tüm katmanlarına kolayca girebilir [150]. VEGF-A' nın tüm izoformlarının güçlü bir inhibitörüdür. Ranibizumab (Lucentis®) 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde ve 2008 yılında Türkiye'de onay almıştır.

Ranibizumab çok merkezli, randomize, kontrollü, çift-kör ve prospektif çalışmalar ile güvenilirlik ve etkinlik açısından araştırılmıştır. Bu çalışmalar; MARINA (Minimally Classic/Occult Trial ofAnti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-RelatedMacular Degeneration) ve ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment ofPredominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) adlı geniş serilerdir.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF AntibodyRanibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related MacularDegeneration) Çalışması: Subfoveal okült veya klasik, primer veya rekürren KNVM tanısı konan toplam 716 kişi rastgele üç gruba bölünmüştür. Her gruba aylık intravitreal 0,3 mg veya 0,5 mg ranibizumab enjeksiyonu ya da plasebo yapılmıştır.

İlk ve sonraki yılın sonunda, 0,5 mg ranibizumab uygulanan hastaların diğer gruplara kıyasla daha üstün harf kazanımı sergilediği gösterilmiştir. Ranibizumabın 0,3 mg'lık dozunun uygulandığı hastalar, plasebo enjeksiyonu alan hastalara kıyasla daha fazla harf kazanımı göstermiştir [151].

ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration)

Çalışması: Bu çalışma, subfoveal baskın klasik KNVM lezyonlarının tedavisinde ranibizumab ile fotodinamik tedavinin (FDT) etkinliğini karşılaştırmayı amaçlayan bir Faz 3 klinik çalışmadır. Çalışma birden fazla merkezde yürütülmektedir ve randomize, çift kör bir model izlemektedir.

Çalışma toplam 423 hastayı kapsamıştır. İlk yılın sonunda, 0,5 mg ranibizumab grubunda, ardından 0,3 mg ranibizumab grubunda ve son olarak FDT grubunda harf kazanımında kanıtlanmış bir artış olmuştur. [152].

Bevacizumab: Bu, farelerden elde edilen ve özellikle insan VEGF-A' nın tüm çeşitlerini hedeflemesi amaçlanan bir monoklonal antikordur (IgG). İnsanlarda fare epitoplarını tanıyabilecek şekilde tasarlanmıştır. Antikoron moleküler ağırlığı 149 KDA' dır. 2004 yılında kolorektal kanser tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Michels ve arkadaşları [153]. KNVM tedavisinde bevacizumabın sistemik kullanımını ilk kez duyurmuşlardır. YBMD olan bireylerde KNVM tedavi etmek için geliştirilmiş ve oftalmolojinin önemli bir parçası haline gelmiştir.

Aflibercept: Bu ilaç, VEGF A, plasental büyüme faktörü (PIGF) ve VEGF-B' nin tüm varyasyonlarına ranibizumab ve bevacizumab' dan daha güçlü bir şekilde bağlanan sentetik bir proteindir. Ayrıca, daha uzun bir süre etkili olmaktadır. İnsan IgG1 antikoronun Fc kısmına VEGFR1 ve VEGFR2' nin ekstrasellüler parçalarının bağlanması ile oluşturulmuştur. Moleküler ağırlığı 97 ile 115 kilodalton arasında değişmektedir. FDA Kasım 2011' de onay vermiştir. Bir çalışma, bir anti-VEGF ilaç olan Aflibercept'in yaş tip YBMD için birincil tedavi haline geldiğini göstermiştir [154].

Aflibercept, VEGF-A' nın çeşitli izoformlarını VEGF-B ve PIGF' yi bağlama ve engelleme kabiliyeti ile diğer anti-VEGF ilaçlardan ayrılır. Çeşitli çalışmalar PIGF' nin hayvan modellerinde yeni kan damarlarının oluşumunu engellediğini ortaya koymuştur. Bu, afliberceptin ranibizumab ile karşılaştırıldığında daha büyük bir birleşik etkinliğe sahip olma potansiyeline katkıda bulunmaktadır [155], [156].

Fotodinamik tedavi

Benzoporfirinden türetilen sentetik bir bileşik olan Verteporfirin, fotodinamik tedavi olarak bilinen tıbbi prosedürde kullanılır. Bu ilaç, etkilenen bölgeye yönlendirildiği ve termal olmayan bir diyot lazer kullanılarak aktive edildiği intravenöz infüzyon yoluyla verilir. Bu aktivasyon endotel hücrelerine hasar verir ve o bölgedeki kan damarlarında tromboz oluşumuna neden olur. İlaç 5-6 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir, hepatik metabolizmaya uğrar ve 24 saat içinde vücuttan atılır. Ek olarak, 689 nm dalga boyuna sahip kırmızı bir lazer ışığı kullanılır. Fotodinamik tedavinin (FDT) YBMD hastalarında subfoveal KNVM' ler tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır [157].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina polikliniğinde 2019 - 2022 tarihleri arasında takipli yaş tip YBMD tanısını Fundus fluoresein anjiyografide YBMD' ye sekonder KNVM teşhisi ile alıp 2 yıl süreyle takip edilen intravitreal enjeksiyon tedavisi almış hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Topcon DRI Triton Swept Source OKT cihazındaki santral makular kalınlık, subretinal sıvı ve PED varlığı kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamız Helsinki Etik Bildirgesine uygun, retrospektif şekilde planlanmış olup Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.01.2023 tarihinde 70904504 / 776 sayılı karar ile onay aldı.

Tüm hastaların başlangıçta ve 3. , 6. , 12. , 18. ve 24. aylarda yarıklı lamba muayenesi, dilate fundus muayenesi yapıldı, OKT cihazındaki parametreleri (SFK, SRS, PED, kronik tübülasyon varlığı) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, taraf (enjeksiyon yapılan göz), sistemik hastalık varlığı, ön segment bulguları (fakik / psö dofakik durumu) ve 24. ayın sonunda toplam yapılan enjeksiyon sayısı kaydedildi. OKT cihazındaki parametreler SFK, ETDRS Grid ile kullanıcıya bağlı olmadan fovea merkezli haritada otomatik hizalanarak fovea merkezindeki 1mm çapındaki santral alan kaydedilerek, SRS ve PED ise yazılım içerisindeki cetvel modülü kullanılarak vertikal olarak ölçülüp mikron düzeyinde hesaplandı.

Hastaların muayenelerinde ondalık eşel ile ölçülen düzeltilmiş en iyi görme keskinliği verileri istatistikte kullanılmak için logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition) değerlerine çevrildi.

İntravitreal enjeksiyon olarak 4-6 hafta arayla ardışık 3 doz bevacizumab uygulanan ve yanıt alınamayan, subretinal sıvısı devam eden hastaların intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonlarına verilen yanıtları karşılaştırıldı. İntravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonları 4-6 hafta arayla ardışık 3 doz şeklinde uygulandı. Sonraki kontrollerinde subretinal sıvısı devam eden

hastalara tedavi et ve uzat rejimine göre ek dozlar yapılarak takip edildi. Toplamda 24 ay süreyle takibi devam eden hastaların verileri dokümente edildi.

Fundus floresin anjiografi: Antekübital ven yoluyla intravenöz olarak 3 cc sodyum floresin uygulanır. % 20' lik sodyum floresin solüsyonu uygulandıktan sonra, görüntüleme işlemi erken, orta ve geç koroidal fazları içerek şekilde alınmaktadır.

İntravitreal anti-VEGF uygulaması: Moniterize edildikten sonra hastanın gözüne steril olarak topikal anestetik (propakain) ve % 0.5 povidon iyot solüsyonu damlatıldı, kapaklara blefarosto koyulduktan sonra aynı damlalar damlatılıp fakik hastalarda limbusa üst temporalden 4 mm mesafeden, psödo-fakik hastalarda limbusa üst temporalden 3,5 mm mesafeden vitreusa Ranibizumab (Lucentis) 0.5 mg/0.05 ml veya aflibercept (Eylea) 2mg / 0.05 ml dozunda anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. İşlem sonrası göz antibiyotikli pomadla kapatıldı. Hastaya topikal moksifloksasin başlandı ve 1 hafta kullanılması önerildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Ayrıntılı fundus muayenesi yapılan, FFA' da kesin YBMD tanısı konan, intravitreal aflibercept veya ranibizumab tedavisi alan ve 24 aylık düzenli takibi olan 50 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

Çalışma öncesinde dış merkezde intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanan hastalar, ardışık enjeksiyonların takibine gelmeyen hastalar, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, retinal arter veya ven tıkanıklığı, vitreoretinal cerrahi veya üveit, yüksek miyopisi olan hastalar, multifokal koroidit, anjioid streak, oküler histoplazmoz, koroid rüptürü gibi KNVM' ye neden olan patojenleri olan hastalar, ön segment patolojisi ve fundusu aydınlanmayan hastalar, çalışma gözünde kontrolsüz oküler hipertansiyon veya glokomu olan hastalar, ciddi kalp hastalığı öyküsü veya kanıtı; kararsız anjina, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü

öyküsü olan hastalar, lens, retina veya optik sinir için toksik olduğu bilinen desferroksamin, klorokin, OH - klorokin, tamoksifen, fenotiyazin, etambutol gibi sistemik ilaçların aktif kullanımı olan hastalar, çalışma retrospektif olduğundan intravitreal enjeksiyona ait komplikasyon gelişen (intravitreal hemoraji, katarakt, endoftalmi vb.) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanılmıştır. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

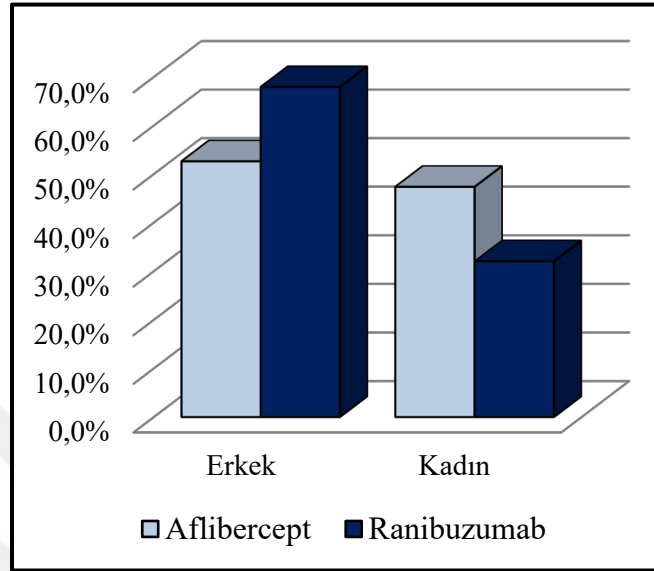
Çalışmaya Aflibercept grubunda 47 erkek (3 bilateral) , 42 kadın (3 bilateral) , 89 hasta (6 bilateral) 95 göz, Ranibizumab grubunda 82 erkek (7 bilateral) , 38 kadın (4 bilateral) 120 hasta (11 bilateral) 131 göz, cinsiyet olarak 129 erkek (10 bilateral) 139 göz , 80 kadın (7 bilateral) 87 göz toplamda 209 hastanın 226 gözü (17 hasta bilateral) dahil edildi (Tablo 1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

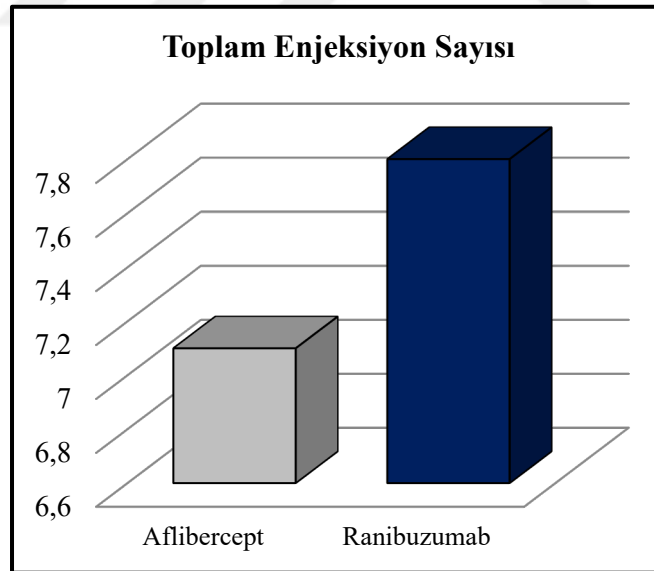
Tablo-1		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		53.0 - 93.0	72.0	72.3 ± 8.0
Cinsiyet	Erkek			139 61.5%
	Kadın			87 38.5%
Sistemik Hastalık	(-)			130 57.5%
	HT			48 21.2%
	DM			25 11.1%
	HT+DM			23 10.2%
Taraf	Sağ Göz			113 50.0%
	Sol Göz			113 50.0%
Sağ Göz	Fakik			161 71.2%
	Pfak			65 28.8%
Sol Göz	Fakik			163 72.1%
	Pfak			63 27.9%
RA/AF	RA			131 58.0%
	AF			95 42.0%
Tübülasyon	(+)			39 17.3%
	(-)			187 82.7%
Toplam Enjeksiyon Sayısı		3.0 - 15.0	5.0	5.5 ± 2.7

Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **hastaların yaşı** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **erkek hasta oranı** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **sistemik hastalık, taraf, sağ göz, sol göz, tübülayon**

oranı ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **toplam enjeksiyon sayısı** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 2).



Şekil 4.1: Aflibercept – Ranibizumab gruplarında erkek ve kadın yüzdeleri



Şekil 4.2: Aflibercept – Ranibizumab gruplarında toplam enjeksiyon sayıları

Tablo 4.2: İki grup arasındaki verilerin karşılaştırılması

Tablo-2

		<u>Aflibercept</u>		<u>Ranibuzumab</u>		<u>p</u>
		<u>Ort.±ss/n-%</u>	Medyan	<u>Ort.±ss/n-%</u>	Medyan	
Yaş		71.3 ± 8.4	72.0	72.9 ± 7.6	73.0	0.179 ^m
Cinsiyet	Erkek	50	52.6%	89	67.9%	0.020 ^{x²}
	Kadın	45	47.4%	42	32.1%	
Sistemik Hastalık	(-)	56	58.9%	74	56.5%	0.298 ^{x²}
	HT	15	15.8%	33	25.2%	
	DM	13	13.7%	12	9.2%	
	HT+DM	11	11.6%	12	9.2%	
Taraf	Sağ Göz	50	52.6%	63	48.1%	0.500 ^{x²}
	Sol Göz	45	47.4%	68	51.9%	
Sağ Göz	<u>Fakik</u>	69	72.6%	92	70.2%	0.694 ^{x²}
	<u>Pfak</u>	26	27.4%	39	29.8%	
Sol Göz	<u>Fakik</u>	70	73.7%	93	71.0%	0.656 ^{x²}
	<u>Pfak</u>	25	26.3%	38	29.0%	
<u>Tübülasyon</u>	(+)	15	15.8%	24	18.3%	0.619 ^{x²}
	(-)	80	84.2%	107	81.7%	
Toplam Enjeksiyon Sayısı		7.1 ± 2.6		7.8 ± 2.8		0.019 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay, 18.ay EİDGK değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Aflibercept grubunda **3.ay EİDGK değeri** başlangıca göre anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Aflibercept grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay EİDGK değeri** 3. aya göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay EİDGK değeri** başlangıca göre anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay EİDGK değeri** 3.aya göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç / 3.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 12.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı

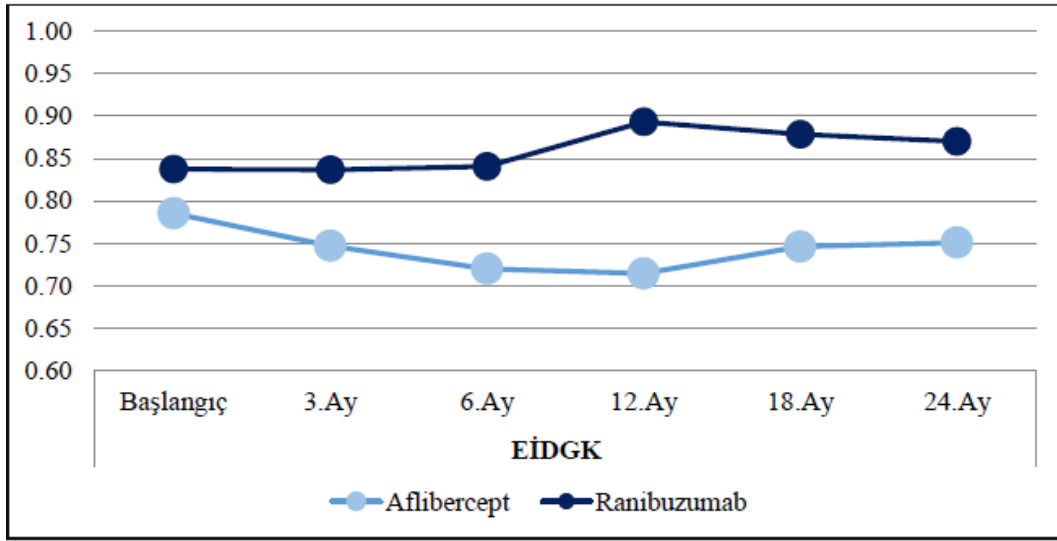
farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 18.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 24.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 4.3: İki grup arasındaki EİDGK karşılaştırılması

Tablo-3

	<u>Aflibercept</u>		<u>Ranibuzumab</u>		<u>p</u>
	<u>Ort.±ss</u>	Medyan	<u>Ort.±ss</u>	Medyan	
<i>EİDGK</i>					
Başlangıç	0.79 ± 0.64	0.52	0.84 ± 0.56	0.70	0.176 <u>m</u>
3.Ay	0.75 ± 0.64	0.52	0.84 ± 0.54	0.70	0.064 <u>m</u>
6.Ay	0.72 ± 0.62	0.52	0.84 ± 0.55	0.70	0.026 <u>m</u>
12.Ay	0.71 ± 0.59	0.52	0.89 ± 0.61	0.70	0.015 <u>m</u>
18.Ay	0.75 ± 0.59	0.52	0.88 ± 0.61	0.70	0.073 <u>m</u>
24.Ay	0.75 ± 0.62	0.52	0.87 ± 0.58	0.70	0.049 <u>m</u>
<i>Başlangıca Göre Değişim</i>					
Başlangıç/3.Ay Değişim	-0.04 ± 0.35	0.00	0.00 ± 0.39	0.00	0.215 <u>m</u>
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.399 ^w		0.672 ^w		
<i>3.Aya Göre Değişim</i>					
3.Ay/6.Ay Değişim	-0.03 ± 0.31	0.00	0.00 ± 0.34	0.00	0.478 <u>m</u>
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.210 ^w		0.555 ^w		
3.Ay/12.Ay Değişim	-0.03 ± 0.35	0.00	0.06 ± 0.45	0.00	0.138 <u>m</u>
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.274 ^w		0.322 ^w		
3.Ay/18.Ay Değişim	0.00 ± 0.37	0.00	0.04 ± 0.45	0.00	0.584 <u>m</u>
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.802 ^w		0.544 ^w		
3.Ay/24.Ay Değişim	0.00 ± 0.37	0.00	0.03 ± 0.46	0.00	0.765 <u>m</u>
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.996 ^w		0.599 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.3: Aflibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre EİDGK değişimi

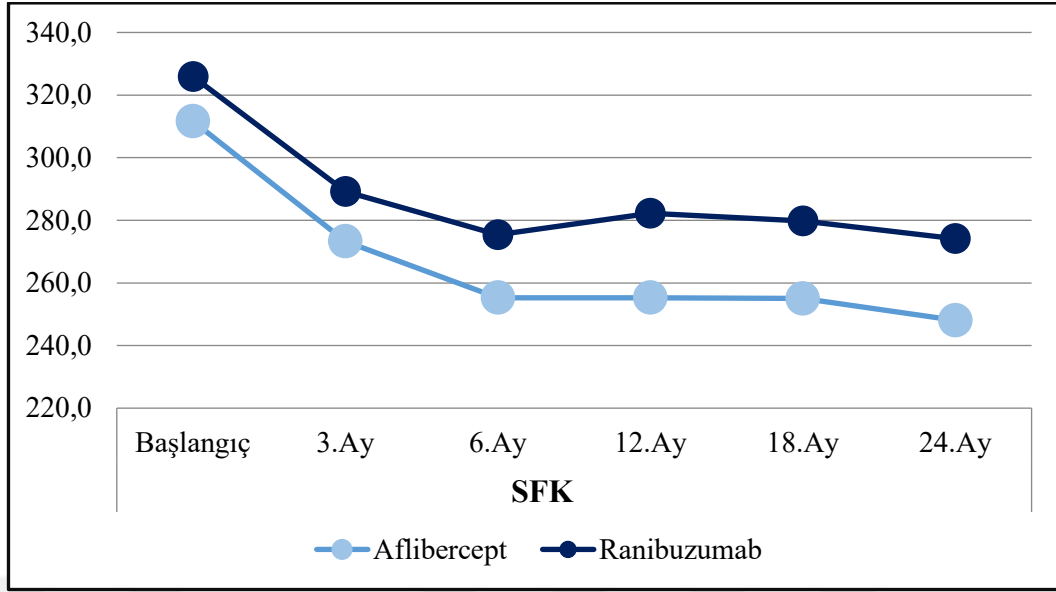
Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay SFK değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aflibercept grubunda **3.ay SFK değeri** başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Aflibercept grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay SFK değeri** başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç / 3.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 12.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 18.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 24.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Tablo 4.4: İki grup arasındaki SFK karşılaştırılması

Tablo-4

	Aflibercept		Ranibuzumab		p
	Ort ± ss	Medyan	Ort ± ss	Medyan	
SFK					
Başlangıç	311.6 ± 99.3	285.0	325.9 ± 102.6	314.0	0.249 ^m
3.Ay	273.3 ± 74.7	255.0	289.2 ± 84.1	267.0	0.132 ^m
6.Ay	255.3 ± 57.4	246.0	275.4 ± 78.2	263.0	0.034 ^m
12.Ay	255.3 ± 62.3	241.0	282.3 ± 77.4	265.0	0.001 ^m
18.Ay	255.0 ± 68.5	235.0	279.8 ± 75.6	258.0	0.002 ^m
24.Ay	248.1 ± 54.1	236.0	274.1 ± 77.6	252.0	0.008 ^m
Başlangıca Göre Değişim					
Başlangıç/3.Ay Değişim	-38.4 ± 99.4	-29.0	-36.7 ± 97.6	-25.0	0.894 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.000 ^w		
3.Aya Göre Değişim					
3.Ay/6.Ay Değişim	-18.0 ± 58.7	-11.0	-13.8 ± 61.6	-8.0	0.919 ^m
Grup İçi Değişim p	0.006 ^w		0.005 ^w		
3.Ay/12.Ay Değişim	-18.0 ± 67.9	-10.0	-6.9 ± 65.1	-8.0	0.324 ^m
Grup İçi Değişim p	0.002 ^w		0.029 ^w		
3.Ay/18.Ay Değişim	-18.3 ± 69.5	-14.0	-9.4 ± 70.4	-10.0	0.647 ^m
Grup İçi Değişim p	0.004 ^w		0.019 ^w		
3.Ay/24.Ay Değişim	-25.2 ± 71.5	-11.0	-15.1 ± 71.1	-17.0	0.551 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.001 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.4: Afibercept ve ranibizumab gruplarında aylara göre SFK değişimi

Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 24.ay SRS değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay, 6.ay, 12.ay, 18.ay SRS değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Afliercept grubunda **3.ay SRS değeri** başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Afliercept grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SRS değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay SRS değeri** başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SRS değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Tablo 5).

Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç / 3.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 12.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept

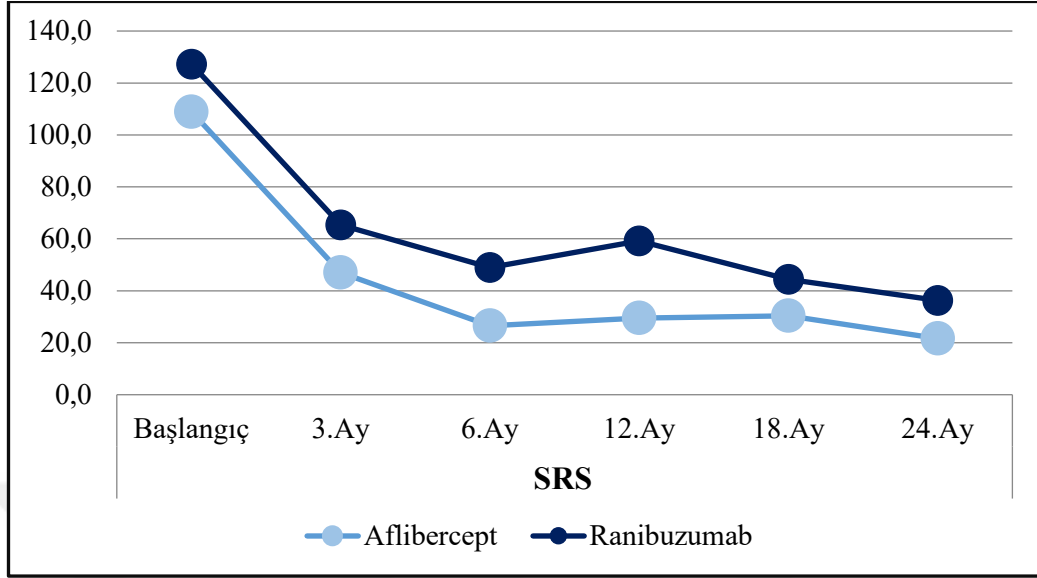
grupları arasında **3.ay / 18.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 24.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Tablo 4.5: İki grup arasındaki SRS karşılaştırılması

Tablo-5					
	Aflibercept		Ranibuzumab		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
SRS					
Başlangıç	109.0 ± 81.5	100.0	127.3 ± 115.4	105.0	0.350 ^m
3.Ay	47.0 ± 57.4	30.0	65.4 ± 74.6	45.0	0.047 ^m
6.Ay	26.5 ± 50.6	0.0	49.0 ± 90.5	0.0	0.026 ^m
12.Ay	29.5 ± 52.9	0.0	59.2 ± 73.3	34.0	0.000 ^m
18.Ay	30.4 ± 51.0	0.0	44.4 ± 57.1	23.0	0.032 ^m
24.Ay	21.6 ± 37.0	0.0	36.3 ± 62.0	0.0	0.062 ^m
Başlangıca Göre Değişim					
Başlangıç/3.Ay Değişim	-62.0 ± 90.1	-60.0	-61.9 ± 121.7	-40.0	0.542 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.000 ^w		
3.Aya Göre Değişim					
3.Ay/6.Ay Değişim	-20.5 ± 54.0	0.0	-16.4 ± 87.1	0.0	0.313 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.006 ^w		
3.Ay/12.Ay Değişim	-17.5 ± 68.2	0.0	-6.1 ± 86.3	0.0	0.136 ^m
Grup İçi Değişim p	0.002 ^w		0.632 ^w		
3.Ay/18.Ay Değişim	-16.6 ± 55.2	0.0	-21.0 ± 82.7	0.0	0.975 ^m
Grup İçi Değişim p	0.003 ^w		0.008 ^w		
3.Ay/24.Ay Değişim	-25.4 ± 53.4	0.0	-29.1 ± 88.9	-2.0	0.736 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.000 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

□



Şekil 4.5: Aflibercept ve ranibuzumab gruplarında aylara göre SRS değişimi

Ranibuzumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay PED değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibuzumab grubunda **6.ay PED değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aflibercept grubunda **3.ay PED değeri** başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Aflibercept grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay PED değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibuzumab grubunda **3.ay PED değeri** başlangıca göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Ranibuzumab grubunda **6.ay PED değeri** 3.aya göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Ranibuzumab grubunda **12.ay, 18.ay, 24.ay PED değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibuzumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç / 3.ay PED değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibuzumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay PED değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibuzumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 12.ay PED değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibuzumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 18.ay PED değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık

göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay / 24.ay PED düşüşü** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

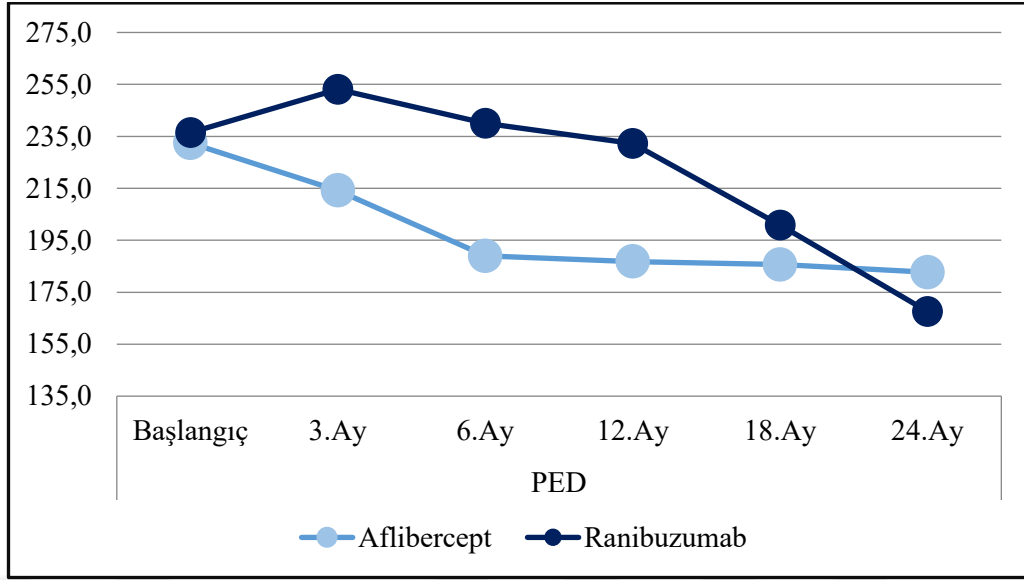
Tablo 4.6: İki grup arasındaki PED karşılaştırılması

Tablo-6

	<u>Aflibercept</u>		<u>Ranibuzumab</u>		<u>p</u>	
	<u>Ort.±ss.</u>	Medyan	<u>Ort.±ss.</u>	Medyan		
<i>PED</i>						
Başlangıç	232.4 ± 208.9	178.0	236.5 ± 206.2	162.0	0.896 ^m	
3.Ay	214.2 ± 183.2	160.0	253.1 ± 215.2	173.0	0.262 ^m	
6.Ay	189.0 ± 164.9	137.0	240.0 ± 205.9	175.0	0.044 ^m	
12.Ay	186.8 ± 149.3	148.0	232.2 ± 210.9	154.0	0.150 ^m	
18.Ay	185.7 ± 143.0	150.0	200.8 ± 178.7	156.0	0.835 ^m	
24.Ay	182.7 ± 138.6	140.0	167.6 ± 175.1	113.0	0.058 ^m	
<i>3.Aya Göre Değişim</i>						
Başlangıç/3.Ay Değişim	-18.2 ± 115.1	-10.0	16.7 ± 177.6	-5.0	0.208 ^m	
Grup İçi Değişim p	0.022 ^w		0.993 ^w			
<i>3.Aya Göre Değişim</i>						
3.Ay/6.Ay Değişim	-25.2 ± 68.2	-11.0	-13.1 ± 86.8	-1.0	0.073 ^m	
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.090 ^w			
3.Ay/12.Ay Değişim	-27.4 ± 81.3	-11.0	-20.9 ± 141.4	-2.0	0.373 ^m	
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.036 ^w			
3.Ay/18.Ay Değişim	-28.5 ± 88.3	-13.0	-52.3 ± 123.7	-29.0	0.162 ^m	
Grup İçi Değişim p	0.001 ^w		0.000 ^w			
3.Ay/24.Ay Değişim	-31.5 ± 95.1	-20.0	-85.5 ± 143.2	-59.0	0.001 ^m	
Grup İçi Değişim p	0.000 ^w		0.000 ^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

□



Şekil 4.6: Afibercept ve ranibuzumab gruplarında aylara göre PED değişimi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yaş tip YBMD' li gözlerde yapılan intravitreal bevacizumab'a yanıt alınamayan ya da yetersiz yanıt alınan hastalara intravitreal aflibercept veya ranibizumab uygulanıp verilen yanıtlar karşılaştırıldı.

Hastalar enjeksiyon öncesi (0. Ay), 3 doz bevacizumab sonrası (3.ay), 3 doz aflibercept veya ranibizumab sonrası (6.ay), 12. ay, 18.ay ve 24. ay kontrollerinde değerlendirildi.

OKT merkezi foveal kalınlığın hassas bir şekilde ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Merkezi foveal kalınlık, merkezi 1 mm, ETDRS ızgarası içindeki makulanın ortalama kalınlığı olarak tanımlanır [158].

Subretinal sıvı, nörosensöriyel retina ile alttaki RPE arasında, herhangi bir retina yırtığı veya gerilimi olmaksızın şeffaf veya lipitten zengin bir sıvının birikmesi anlamına gelir [159]. Optik koherens tomografide hiporeflektif bir alan olarak gözlenir.

PED veya pigment epitel dekolmanı, retina pigment epitelinin Bruch membranından ayrılması anlamına gelir [160]. Genellikle YBMD ile birlikte görülür. Seröz PED, RPE bruch membranından ayrılarak iki katman arasında seröz sıvı birikimine yol açtığı durumu ifade eder [161]. Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED), RPE altındaki koroid tabakasında kanama, fibrovasküler doku ve yeni kan damarlarının gelişmesiyle ayırt edilir [162].

Dae Hyun Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş tip YBMD hastalarında bevacizumab, aflibercept, ranibizumab enjeksiyonlarının yanıtları karşılaştırılmıştır [163].

Bu retrospektif çalışmada, daha önce tedavi görmemiş yaş tip YBMD nedeniyle intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan yaş ortalaması $71,4 \pm 9,9$ yıl 232 hastanın 232 gözü incelendi. Bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept grubundaki hasta sayısı sırasıyla 71, 87 ve 74 idi. Bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonlarının ortalama sayısı sırasıyla 8,80, 8,37 ve 5,61 idi. En az

1 yıl takip edilen tüm hastalara 3 aya kadar ayda bir, daha sonra ise ihtiyaç duyuldukça; kalıcı intraretinal (IRS) ve / veya subretinal sıvı (SRS) mevcutsa veya anatomik sıvı artışının gösterdiği gibi nüks kanıtı mevcutsa intravitreal enjeksiyon uygulanmıştır. Yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal enjeksiyonların etkilerini santral fovea kalınlığı (SFK), subretinal sıvı (SRS), pigment epitel dekolmanı (PED) boyutu ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kullanarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: SFK, SRS, PED boyutu ve EİDGK (Log-MAR), üç anti-VEGF ajanının tümü ile tedaviden sonra önemli ölçüde azalmıştır. Genel olarak bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept tedavilerinin yanıtlarında anlamlı bir farklılık görülmedi.

SFK, tedavi süresi boyunca ($P = 0,096$) anlamlı bir farklılık göstermedi. SRS, tedavi süresi boyunca ($P = 0,516$) anlamlı farklılık göstermedi. Ek olarak, tedavi süresi boyunca EİDGK değerlerinde ($P = 0,962$) anlamlı bir fark yoktu. Genel tedavi sonuçları, daha az sayıda aflibercept enjeksiyonuna rağmen benzer verimlilikler gösterdi. Aflibercept enjeksiyonlarında PED yüksekliğinin daha hızlı azaldığı ($P = 0,034$) ve diğer anti-VEGF ajanlara göre aflibercept enjeksiyon sayısının daha az olduğu belirlenmiştir.

Kanesa-Thanan ve arkadaşları daha önce intravitreal bevacizumab veya ranibizumab ile tedavi edilmiş, dirençli PED' li yaş tip YBMD hastalarında intravitreal aflibercept'e geçişin PED boyutunu azalttığını bildirmişlerdir[164].

Batioğlu ve arkadaşları aflibercept enjeksiyonunu takiben kısa vadede PED boyutunun küçüldüğünü de bildirmişlerdir. Her ikisi de diğer anti-VEGF' den aflibercept tedavisine geçilen dirençli vakalardaki sonuçları değerlendiren çalışmalardır[165].

Bizim çalışmamızda Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **3.ay, 6.ay, 12.ay, 18.ay SRS**

değeri aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **6.ay PED değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 24.ay EİDGK, SFK, SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay / 24.ay PED düşüşü** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **toplam enjeksiyon sayısı** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Sonuçta bizim çalışmamızda 24 aylık takip süresinde PED yüksekliği düşüşü ranibizumab grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak 24 aylık sürede yapılan toplam enjeksiyon sayılarını karşılaştırdığımızda aflibercept (7.1 ± 2.6) grubunda yapılan **toplam enjeksiyon sayısı** ranibizumab (7.8 ± 2.8) grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Maria Waizel ve arkadaşları başlangıçta bevacizumab ile tedavi edilen ve daha sonra aflibercept veya ranibizumab'a geçen neovasküler YBMD olan hastalarda santral foveal kalınlığındaki (SFK) değişiklikleri ve görsel sonuçları değerlendirdi [166].

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen toplam 96 gözden 58 göz aflibercept'e ve 38 göz ranibizumab'a geçti) ($\geq$ Her biri 3 enjeksiyon). Ayrıca bu gözler bevacizumab monoterapisi alan 37 gözle karşılaştırıldı. Aflibercept grubunda SFK, başlangıçtaki $430 \pm 220 \mu\text{m}$ 'den takiplerde $419 \pm 212 \mu\text{m}$ 'ye hafifçe düştü ($p = 0,86$), ancak son takipte önemli ölçüde $318 \pm 159 \mu\text{m}$ 'ye düştü ($p < 0,0001$). Ranibizumab grubunda, SFK başlangıçta $396 \pm 174 \mu\text{m}$ 'den takiplerde $499 \pm 333 \mu\text{m}$ 'ye yükseldi ($p = 0,012$), ancak son takipte önemli ölçüde $394 \pm 202 \mu\text{m}$ 'ye düştü ($p = 0,007$). Aflibercept grubunda ortalama EİDGK, başlangıçtaki (logMAR) $0,57 \pm 0,33$ 'ten takiplerde $0,63 \pm 0,30$ 'a kötüleşti ve son takipte hafifçe $0,53 \pm 0,71$ 'e yükseldi ($p = 0,46$). Ranibizumab grubunda ortalama EİDGK başlangıçta (logMAR) $0,57 \pm 0,28$ 'den takiplerde $0,64 \pm 0,31$ 'e kötüleşti ve son takipte $0,60 \pm 0,36$ 'ya hafif bir iyileşme gösterdi ($p = 0,64$). Bevacizumab' tan aflibercept veya ranibizumab' a geçiş, neovasküler YBMD' li gözlerde güçlü bir anatomik düzelmeye neden olmaktadır. Bununla birlikte, aflibercept' e geçiş,

ranibizumab' a göre minimal bir fonksiyonel fayda sağlasa da görsel prognozda belirgin farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay, 18. ay EİDGK değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay , 3.ay / 12.ay , 3.ay / 18.ay , 3.ay / 24. ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Aflibercept grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** 3.aya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay , 3.ay / 18.ay , 3.ay / 24. ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir.

Schmidt-Erfurth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda yaş tip YBMD hastalarında ranibizumab ile aflibercept'e verilen yanıtlar karşılaştırılmıştır[154].

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları benzer şekilde tasarlanmış, prospektif, randomize, çok merkezli, çift kör, kontrollü klinik çalışmalardır. Hastalar aylık 0,5 mg, aylık 2mg ya da 3 aylık başlangıç dozundan sonra her 2 ayda bir 2 mg intravitreal aflibercept veya aylık 0,5 mg ranibizumab almak üzere randomize edildi.

VIEW 1' de 1217 hasta randomize edildi ve hastaların %91,1 ile %96,4' ü 52 haftayı tamamladı. VIEW 2' de 1240 hasta randomize edildi ve bunların %88,1 ila %91,1' i 52 haftayı tamamladı. Elli ikinci haftanın sonunda, her iki çalışmada da ranibizumab ve aflibercept grupları arasında on beş harften fazla kazanç elde edilmesiyle ilgili kayda değer bir farklılık gözlenmemiştir. Her iki araştırmada da aflibercept ve ranibizumab ile tedavi edilen grupların görme keskinliğinin korunması açısından benzer sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur. VIEW 2 çalışmasında, çeşitli aflibercept grupları ile ranibizumab grubu arasında maküler OKT kalınlığındaki değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. FDA, bu çalışma sonunda yaş tip YBMD için intravitreal aflibercept enjeksiyonunu onayladı. Başlangıçtaki 3 aylık dozdan sonra her 2 ayda bir 2 mg' lık rejimi önerdi.

Her 2 ayda bir aflibercept rejimi hastaların ve ailelerinin yaşadığı tedavi yükünü belirgin şekilde azaltabilmektedir. Daha az sıklıkta yapılan enjeksiyonlar aynı zamanda daha az sayıda gerçekleşebilecek oküler komplikasyonlar açısından da fayda sağlamaktadır. Her ne kadar VIEW çalışmaları nadir fakat ciddi göz içi komplikasyonlardaki (örn. endoftalmi ve retina dekolmanı) farklılıkları görecektir şekilde güçlendirilmemiş olsa da, daha az enjeksiyonun bu tür komplikasyonların kümülatif riskini önemli ölçüde azaltabilmesi muhtemeldir. Başlangıçtaki 3 aylık dozdan sonra ayda bir veya 2 ayda bir uygulanan intravitreal aflibercept, aylık ranibizumab ile benzer etkinlik ve güvenlikle idi. Bu çalışmalar, aflibercept' in yaş tip YBMD' de etkili bir tedavi olduğunu ve 2 aylık rejimin aylık intravitreal enjeksiyonlardan kaynaklanan riski ve aylık izleme yükünü azaltma potansiyeli sunduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da 24 aylık sürede yapılan toplam enjeksiyon sayılarını karşılaştırdığımızda aflibercept (7.1 ± 2.6) grubunda yapılan **toplam enjeksiyon sayısı** ranibizumab (7.8 ± 2.8) grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay, 18. ay EİDGK değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay , 3.ay / 12.ay , 3.ay / 18.ay , 3.ay / 24.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay , 3.ay / 24.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda intravitreal ranibizumab ve aflibercept EIDGK ve SFK değişimi üzerine benzer etkiler gösterirken VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmasına benzer şekilde toplamda ranibizumab’a göre daha az sayıda aflibercept enjeksiyonu ile bu sonuçlar elde edilmiştir.

Alaa Din Abdin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş tip YBMD olan gözlerin tedavisinde aflibercept grubu, ranibizumab grubu ile karşılaştırılıp tedavi et ve uzat protokolünün morfolojik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir[167]. Bu retrospektif çalışmaya, primer başlangıçlı yaş tip YBMD olan ve 12 ay boyunca takip edilen 94 hastanın 100 gözü dahil edildi. Grup 1, 0,5 mg / 0,05 ml ranibizumab ile tedavi edilen 50 göz ve grup 2, 2,0 mg/0,05 ml aflibercept ile tedavi edilen 50 gözden oluşmaktaydı. İlk yıl boyunca tüm gözlere yükleme aşaması olarak ayda 1, 3 aflibercept veya ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra gözler tedavi et ve uzat protokolüyle tedavi edildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral foveal kalınlığı ve enjeksiyon sayısı analiz edildi. Ayrıca iki grup arasındaki nüks oranlarını karşılaştırıldı. Grup 1 ve grup 2'deki EİDGK (logMAR), tedaviden önce $0,54 \pm 0,31$ 'e karşı $0,49 \pm 0,30$ ($p = 0,38$) ve tedaviden sonra $0,49 \pm 0,33$ 'e karşı $0,47 \pm 0,32$ ($p = 0,85$) idi. Görsel iyileşme (ondalık) $0,05 \pm 0,13$ ve $0,04 \pm 0,12$ ($p = 0,91$) idi. Grup 1'e karşı grup 2'deki SFK, tedaviden önce $375,6 \pm 98,3$ μ m'ye karşı $369,6 \pm 103,7$ μ m ($p = 0,73$) ve tedaviden sonra $306,3 \pm 71,8$ μ m'ye karşı $294,8 \pm 96$ μ m ($p = 0,54$) idi. SFK'deki azalma $69,3 \pm 93$ μ m ve $74,8 \pm 96$ μ m idi ($p = 0,77$). Grup 1 ve grup 2'de yükleme aşamasından sonra enjeksiyon / göz sayısı $5,88 \pm 1,4$ ve $6,16 \pm 1,3$ idi ($p = 0,25$).

Son olarak, majör nüks oranları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (%2' ye karşı % 6, $p = 0,04$).Tedavi et ve uzat protokolünü takip eden ilk yılda aflibercept ve ranibizumab arasında EİDGK, SFK ve enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte, tedavi aralığının 10 haftaya uzatılmasından sonra aflibercept grubunda anlamlı derecede yüksek majör nüks oranları, aflibercept'in tedavinin ilk yılında 8 haftadan daha uzun aralıklarla kullanılmamasının gerekliliğini düşündürdü.

Bizim çalışmamızda ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay ve 3.ay / 24.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12. ay, 3.ay / 18.ay ve 3.ay / 24.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki 24 aylık izlem süresinde EİDGK ve SFK değişiminin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemesiyle birlikte

toplam enjeksiyon sayısı ranibizumab grubunda aflibercept grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Alexandros Rouvas ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaş tip YBMD' de vaskülarize pigment epitel dekolmanının (vPED) tedavisinde iki intravitreal (anti-VEGF) ajanı olan ranibizumab ve aflibercept' in etkinliğini ve güvenliğini 12 aylık çalışma süresinde karşılaştırılmıştır [168]. Bu çalışmada, intravitreal 0,5 mg ranibizumab ($n = 38$) veya 2,0 mg aflibercept ($n = 33$) ile tedavi edilen ve en az 12 ay takip edilen YBMD' ye bağlı vPED' li 71 hasta (71 göz) bulunmaktaydı. Tüm hastaların başlangıçta ve her muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve OKT bulguları değerlendirildi. PED yüksekliği, subretinal sıvı (SRS), intraretinal sıvı ve yaygın makula ödemi varlığı kaydedildi. 12. ayda iki grup arasında EİDGK açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ancak takiplerin sonunda her iki ajanın da hastaların çoğunda EİDGK' yı düzelttiği veya stabilize ettiği bulundu. Benzer sayıda enjeksiyonla takip sonunda PED yüksekliğindeki değişiklik iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. 12. ayda, her iki grupta da SRS varlığında başlangıça kıyasla anlamlı bir iyileşme vardı. Her ne kadar afliberceptin EİDGK iyileşmesi açısından ranibizumab' tan üstün olduğu bulunsa da, her iki ajan da YBMD' ye bağlı vPED hastalarında PED yüksekliğinde ve SRS emiliminde anlamlı azalma ile anatomik etkinlik gösterdi.

Bizim çalışmamızda Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **3.ay, 6.ay, 12.ay, 18.ay SRS değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **6.ay PED değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 24.ay EİDGK, SFK, SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay / 24.ay PED düşüşü** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab grubunda **toplam enjeksiyon sayısı** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda tedavi sonrası EİDGK, SFK ve SRS değişimi üzerinde her iki ajan benzer etki etse de PED yüksekliği düşüşü ranibizumab grubunda aflibercept grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Toplam enjeksiyon sayısının ise ranibizumab grubunda aflibercept grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir.



6. SONUÇ

1 - Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **başlangıç, 3.ay, 18. ay EİDGK değeri** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 24.ay EİDGK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay, 3.ay / 24.ay EİDGK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir.

2 - Ranibizumab grubunda **6.ay, 12.ay, 18.ay, 24.ay SFK değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay, 3.ay / 24.ay SFK değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir.

3 - Ranibizumab grubunda **3.ay, 6ay, 12.ay, 18.ay SRS değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay, 3.ay / 24.ay SRS değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir.

4 - Ranibizumab grubunda **6.ay PED değeri** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ranibizumab ve aflibercept grupları arasında **3.ay / 6.ay, 3.ay / 12.ay, 3.ay / 18.ay PED değişimi** ($p > 0.05$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Ranibizumab grubunda **3.ay / 24.ay PED düşüşü** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

5 - Ranibizumab grubunda **toplam enjeksiyon sayısı** aflibercept grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Yaş tip YBMD hastalarında intravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonlarının PED dışında diğer OKT bulguları ve EİDGK üzerinde benzer sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır.

Ranibizumab grubunda vertikal PED boyutu düşüşü aflibercept grubundan daha yüksek olsa da 24 aylık takip süresinde toplam enjeksiyon sayısının ranibizumab grubunda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Wong, W.L., et al., *Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health*, 2014. **2**(2): p. e106-e116.
2. Sarks, S., *New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. The British journal of ophthalmology*, 1973. **57**(12): p. 951.
3. Cong, R., et al., *Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. Annals of epidemiology*, 2008. **18**(8): p. 647-656.
4. Huang, L.L., et al., *Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. Investigative ophthalmology & visual science*, 2008. **49**(9): p. 3864-3869.
5. Wang, J.J., et al., *Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: Pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studie. Ophthalmology*, 2003. **110**(10): p. 1960-1967.
6. Zarbin, M.A., *Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Archives of ophthalmology*, 2004. **122**(4): p. 598-614.
7. Das, A. and P.G. McGuire, *Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Progress in retinal and eye research*, 2003. **22**(6): p. 721-748.
8. Tatar, O., et al., *Influence of verteporfin photodynamic therapy on inflammation in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. Retina*, 2007. **27**(6): p. 713-723.
9. Ferrara, N., et al., *Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. Annu. Rev. Med.*, 2007. **58**: p. 491-504.
10. Ferrara, N., *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocrine reviews*, 2004. **25**(4): p. 581-611.
11. Tong, J.-P. and Y.-F. Yao, *Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. Clinical biochemistry*, 2006. **39**(3): p. 267-276.
12. Bhutto, I.A., et al., *Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. Experimental eye research*, 2006. **82**(1): p. 99-110.
13. (Ryan, S.R.b., Elsevier Inc.Yayınları, 2013. p. 82-110, 562-578, 618-625, 1134- 1212.).
14. Rosenfeld, P.J., et al., *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(14): p. 1419-1431.
15. Gordon, J., et al., *Modality coding in the somatic sensory system. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 3rd ed. New York, NY: Elsevier, 1991: p. 3564-581.*
16. [Kass , J.H., Collins, C.E. The primate visual system. New York: CRC Press; 2003.
17. Masland, R.H., *The fundamental plan of the retina. Nature neuroscience*, 2001. **4**(9): p. 877-886.

18. Zeki, S., *The visual image in mind and brain*. The Scientific American Book, 1999: p. 17-28.
19. Sigelman, J., *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery*. (No Title), 1984.
20. [Hilary, A.B., et al. American Academy of Ophthalmology. , Section 2: Fundamentals and principles of Ophthalmology. 2011-2012. p. 71-82].
21. Lamb, T.D., S.P. Collin, and E.N. Pugh, *Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup*. Nature Reviews Neuroscience, 2007. **8**(12): p. 960-976.
22. Majid, M.A., Smith, V.A., Newby, A.C., Dick, A.D. , Matrix bound SFD mutant TIMP-3 is more stable than wild type TIMP-3. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(8): p. 1073-1076.
23. [WR, G., Vitreoretinal interface., In Ryan SJ (ed). Retina, Vol III. St Louis: Mosby. 2000].
24. Brodie, S.E., et al., American Academy of Ophthalmology. , Basic and Clinical Science Course, Sec. 12. Retina and Vitreous. 2018-2019.
25. Soucy, E., et al., *A novel signaling pathway from rod photoreceptors to ganglion cells in mammalian retina*. Neuron, 1998. **21**(3): p. 481-493.
26. Tekelioğlu, M., Özel Histoloji: İnce yapı ve gelişme. , Ankara:Antıp A.Ş.Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. 2002].
27. [Schubert, H.D., Structure and function of the neural retina., In: Yanoff, M., Duker, J.S., eds. Ophthalmology (2nd ed). St Louis, Mosby. 2004. p. 771].
28. [Guyton, A.C.a.H., J.E., Textbook of Medical Physiology. , 10th ed. Philadelphia W.B. Saunders Company. 2000].
29. Guyton, A.C.T.e.I.R.a.n.f.o.t.r., In Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006].
30. Werblin, F., *Regenerative amacrine cell depolarization and formation of on-off ganglion cell response*. The Journal of Physiology, 1977. **264**(3): p. 767-785.
31. Kolb, H., et al., *Are there three types of horizontal cell in the human retina?* Journal of Comparative Neurology, 1994. **343**(3): p. 370-386.
32. Oesch, N.W., W.W. Kothmann, and J.S. Diamond, *Illuminating synapses and circuitry in the retina*. Current opinion in neurobiology, 2011. **21**(2): p. 238-244.
33. (Hogan MI; Alvarado JA, W.J.H.o.t.h.e., Philedelphia: WB Sounders; 1971: 491-8.
34. Lukowski, S.W., et al., *A single-cell transcriptome atlas of the adult human retina*. The EMBO journal, 2019. **38**(18): p. e100811.
35. Franze, K., et al., *Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. **104**(20): p. 8287-8292.
36. Kevany, B.M. and K. Palczewski, *Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors*. Physiology, 2010. **25**(1): p. 8-15.

37. Jacobson, S.G., et al., *Retinal function and rhodopsin levels in autosomal dominant retinitis pigmentosa with rhodopsin mutations*. American journal of ophthalmology, 1991. **112**(3): p. 256-271.
38. Wolf, G., *The visual cycle of the cone photoreceptors of the retina*. Nutrition reviews, 2004. **62**(7).
39. Young, R., *The Bowman lecture, 1982. Biological renewal. Applications to the eye*. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1982. **102**: p. 42-75.
40. Ceyhan D. Temel Anatomi. O'dwyer Aydın P, e.r., Retina ve Vitreus. GüneşTıp Kitabevleri; 2010. p7-18.
41. Panda-Jonas, S., J.B. Jonas, and M. Jakobczyk-Zmija, *Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes*. American journal of ophthalmology, 1996. **121**(2): p. 181-189.
42. Ramrattan, R.S., et al., *Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging*. Investigative ophthalmology & visual science, 1994. **35**(6): p. 2857-2864.
43. Spaide, R.F., et al., *Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane*. Retina (Philadelphia, Pa.), 1999. **19**(2): p. 141-147.
44. Polyak, S.L., *The retina*. 1941.
45. Ryan, S.J., Retina. 4th ed. Vol:1 Philadelphia, , PA:Elsevier Mosby; 2006.
46. Cao, J., et al., *Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes*. Archives of Ophthalmology, 1998. **116**(5): p. 589-597.
47. Hogan, H., Alvarado, J.A., Histology of the human eye: An atlas and textbook. , Philadelphia, Pa:WB Saunders, 1971.
48. histology., F.B.Y.M.O., Atext and atlas Newyork: Harper & Row; 1979; 111-24.
49. Krebs, W. and I.P. Krebs, *Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina*. American Journal of Anatomy, 1989. **184**(3): p. 225-236.
50. Spitznes M. Anatomical features of the human macula. In: l'esperance FA, e., Current diagnosis and management of retinal disorders. St Louis: CV Mosby; 1977.
51. Edition., T.o.b.v.n., Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998:277-89).
52. Duker, J.S., Retina and Vitreous. Yanoff, M., Duker, J.S., , 8 (eds): Ophthalmology. Mosby, 2004.
53. Guyer, D.R., Yanuzzi, L.A., Chang, S., Shields J.A., Green, W.R., (eds). , Retina-Vitreus-Macula. W.B.Saunders Co. ch: 1-9. 1999.
54. Spalton, D., R. Hitchings, and P. Hunter, *Anatomy of the retina*. Atlas of Clinical Ophthalmology, 1994. **2**.
55. Williamson, T., Vitreoretinal Surgery Springer Verlag. ch1. 2008.
56. Hm, L., *The Framingham eye study monograph*. Surv Ophthalmol, 1980. **24**: p. 335-610.

57. Klein, R., et al., *The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1997. **104**(1): p. 7-21.
58. Bressler, S.B., et al., *Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project*. Archives of ophthalmology, 2008. **126**(2): p. 241-245.
59. Frank, R.N., et al., *Race, iris color, and age-related macular degeneration*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2000. **98**: p. 109.
60. Wang, J.J., P. Mitchell, and W. Smith, *Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study*. Investigative ophthalmology & visual science, 1998. **39**(11): p. 2167-2171.
61. Hyman, L.G., et al., *Senile macular degeneration: a case-control study*. American journal of epidemiology, 1983. **118**(2): p. 213-227.
62. Bockelbrink, A., et al., *Cataract surgery and the development or progression of age-related macular degeneration: a systematic review*. Survey of ophthalmology, 2008. **53**(4): p. 359-367.
63. Age Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, P.C.C.T.o.H.-D.s.e.S.w.V.C.a.E.a.B.C.a.Z.f., AREDS Report No 8. Arch Ophthalmol. , 2001; 19:1417-1436.
64. Age-Related Eye Disease Study Research Group, S.J., Chew EY , Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. , The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007 Sep; 125(9): 1225-32.
65. Tan, J.S., et al., *Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 2008. **115**(2): p. 334-341.
66. Age-Related Eye Disease Study Research Group, S.J., Chew EY , Clemons TE ve ark. The Relationship of Dietary Lipid intake and Age Related Macular Degeneration in a Case Control Study: AREDS Report No 20. , Arch Ophthalmol. 2007 May; 125(5) 671-9).
67. Vingerling, J.R., et al., *Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study*. American journal of epidemiology, 1995. **142**(4): p. 404-409.
68. Snow, K.K. and J.M. Seddon, *Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents?* Ophthalmic epidemiology, 1999. **6**(2): p. 125-143.
69. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, *Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(10): p. 1527-1534.
70. Snow, K.K., et al., *Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women*. American journal of ophthalmology, 2002. **134**(6): p. 842-848.
71. chemistry., H.D.A.A.b.o.f.r.a.r., J Gerontol. 1956; 11:298-300).
72. Verzar, F., *The ageing of connective tissue*. Gerontologia, 1957. **1**(6): p. 363-378.

73. Robert, L., *Mechanisms of aging of the extracellular matrix: role of the elastin-laminin receptor*. Gerontology, 1998. **44**(6): p. 307-317.
74. Feeney-Burns, L., E. Hilderbrand, and S. Eldridge, *Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells*. Investigative ophthalmology & visual science, 1984. **25**(2): p. 195-200.
75. Sundelin, S., et al., *Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity*. Current eye research, 1998. **17**(8): p. 851-857.
76. Kennedy, C.J., P.E. Rakoczy, and I.J. Constable, *Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review*. Eye, 1995. **9**(6): p. 763-771.
77. Ruiz A, B.P.v.a.T.i.e.i.r.p.e., Biochem Biophys Res Commun. 1996;226:467-74.
78. Leu, S.T., et al., *Drusen are cold spots for proteolysis: expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age-related macular degeneration*. Experimental eye research, 2002. **74**(1): p. 141-154.
79. Sarks, S., *Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study*. The British journal of ophthalmology, 1976. **60**(5): p. 324.
80. Bailey, T.A., et al., *Measurement of TIMP-3 expression and Bruch's membrane thickness in human macula*. Experimental eye research, 2001. **73**(6): p. 851-858.
81. Starita, C., et al., *Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane*. Investigative ophthalmology & visual science, 1997. **38**(3): p. 762-767.
82. STARITA, C., et al., *Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease*. Experimental eye research, 1996. **62**(5): p. 565-572.
83. Moore, D.J., A.A. Hussain, and J. Marshall, *Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane*. Investigative ophthalmology & visual science, 1995. **36**(7): p. 1290-1297.
84. Nussenblatt, R.B. and F. Ferris III, *Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy*. American journal of ophthalmology, 2007. **144**(4): p. 618-626. e2.
85. Lutty, G., et al., *Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration*. Mol Vis, 1999. **5**(35): p. 35.
86. Liles, M.R., D.A. Newsome, and P.D. Oliver, *Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium*. Archives of ophthalmology, 1991. **109**(9): p. 1285-1288.
87. Friedrichson, T., et al., *Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye*. Current eye research, 1995. **14**(8): p. 693-701.
88. Beatty, S., et al., *The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Survey of ophthalmology, 2000. **45**(2): p. 115-134.
89. De La Paz, M. and R.E. Anderson, *Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation*. Investigative ophthalmology & visual science, 1992. **33**(13): p. 3497-3499.
90. Davies, S., et al., *The phototoxicity of lipofuscin*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**: p. S129.

91. Green, W.R. and C. Enger, *Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture*. Retina, 2005. **25**(5): p. 1519-1535.
92. Bressler, S.B., et al., *Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Archives of ophthalmology, 1992. **110**(6): p. 827-832.
93. Green, W.R. and S.N. Key 3rd, *Senile macular degeneration: a histopathologic study*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1977. **75**: p. 180.
94. Sarks, J., S. Sarks, and M. Killingsworth, *Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium*. Eye, 1988. **2**(5): p. 552-577.
95. Patel, M. and C.-C. Chan. *Immunopathological aspects of age-related macular degeneration*. in *Seminars in immunopathology*. 2008. Springer.
96. Patel, N., T. Adewoyin, and N. Chong, *Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies*. Eye, 2008. **22**(6): p. 768-776.
97. Nozaki, M., et al., *Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(7): p. 2328-2333.
98. Leung, E., *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science, 1989. **246**: p. 306.
99. Alon, T., et al., *Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity*. Nature medicine, 1995. **1**(10): p. 1024-1028.
100. Senger, D.R., et al., *Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid*. Science, 1983. **219**(4587): p. 983-985.
101. Asahara, T., et al., *VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells*. The EMBO journal, 1999. **18**(14): p. 3964-3972.
102. Lamoreaux, W.J., et al., *Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro*. Microvascular research, 1998. **55**(1): p. 29-42.
103. Hiratsuka, S., et al., *MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis*. Cancer cell, 2002. **2**(4): p. 289-300.
104. Ng, E.W. and A.P. Adamis, *Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2005. **40**(3): p. 352-368.
105. Tolentino, M.J., et al., *Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate*. Archives of Ophthalmology, 1996. **114**(8): p. 964-970.
106. Tolentino, M.J., et al., *Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate*. American journal of ophthalmology, 2002. **133**(3): p. 373-385.
107. Kliffen, M., et al., *Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy*. British journal of ophthalmology, 1997. **81**(2): p. 154-162.

108. Aiello LP, N.J.v.a.H.r.o.V.i.r.c., Arch Ophthalmol.1995;113:1538-44.
109. Park, J.E., G.-A. Keller, and N. Ferrara, *The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF*. Molecular biology of the cell, 1993. **4**(12): p. 1317-1326.
110. Lopez, P.F., et al., *Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes*. Investigative ophthalmology & visual science, 1996. **37**(5): p. 855-868.
111. Grossniklaus, H.E., et al., *Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization*. Mol Vis, 2002. **8**(8): p. 119-126.
112. Ruckman, J., et al., *2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165): Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(32): p. 20556-20567.
113. Sivalingam, A., et al., *Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy*. Archives of ophthalmology, 1990. **108**(6): p. 869-872.
114. Hellstrom, A., et al., *Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(10): p. 5804-5808.
115. Tombran-Tink, J., et al., *Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity*. Journal of Neuroscience, 1995. **15**(7): p. 4992-5003.
116. Dawson, D., et al., *Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis*. Science, 1999. **285**(5425): p. 245-248.
117. Stellmach, V., et al., *Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(5): p. 2593-2597.
118. Mori, K., et al., *Inhibition of choroidal neovascularization by intravenous injection of adenoviral vectors expressing secreted endostatin*. The American journal of pathology, 2001. **159**(1): p. 313-320.
119. Mori, K., et al., *AAV-mediated gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization*. Investigative ophthalmology & visual science, 2002. **43**(6): p. 1994-2000.
120. Antonelli-Orlidge, A., et al., *An activated form of transforming growth factor beta is produced by cocultures of endothelial cells and pericytes*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1989. **86**(12): p. 4544-4548.
121. Hirschi, K.K., S.A. Rohovsky, and P.A. D'Amore, *PDGF, TGF- β , and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate*. The Journal of cell biology, 1998. **141**(3): p. 805-814.
122. Klein, R., B.E. Klein, and K.L. Linton, *Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(6): p. 933-943.

123. Bressler, S.B., et al., *Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration*. Archives of Ophthalmology, 1990. **108**(10): p. 1442-1447.
124. Spaide, R.F. and C.A. Curcio, *Drusen characterization with multimodal imaging*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2010. **30**(9): p. 1441.
125. Gitter, K.A., *Laser photocoagulation of retinal disease: from The International Laser Symposium of the Macula*. (No Title), 1988.
126. GREEN, S.N. and D. YARIAN, *Acute tear of the retinal pigment epithelium*. Retina, 1983. **3**(1): p. 16-20.
127. Casswell, A., D. Kohen, and A. Bird, *Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome*. The British journal of ophthalmology, 1985. **69**(6): p. 397.
128. Lewis, M.L., *Idiopathic serous detachment of the retinal pigment epithelium*. Archives of Ophthalmology, 1978. **96**(4): p. 620-624.
129. Meredith, T.A., R.E. Braley, and T.M. Aaberg, *Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium*. American journal of ophthalmology, 1979. **88**(4): p. 643-651.
130. Puliafito, C., A. Rogers, and A. Martidis, *AMD and subfoveal choroidal neovascularization*. Ocular Photodynamic Therapy. Thorofare, New Jersey: Slack Incorporated, 2002: p. 2-11.
131. Tsai AS, C.N., Gan AT, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, et al. , Retinal angiomatous proliferation. Surv Ophthalmol 2017 (article in press), .
132. Querques, G., A. Miere, and E.H. Souied, *Optical coherence tomography angiography features of type 3 neovascularization in age-related macular degeneration*. OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases, 2016. **56**: p. 57-61.
133. Group., M.P.S., Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1997; 115: 741-747).
134. Green, W.R., P.J. McDonnell, and J.H. Yeo, *Pathologic features of senile macular degeneratlon*. Ophthalmology, 1985. **92**(5): p. 615-627.
135. Group, M.P.S., Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. , Arch Ophthalmol, , 1991. : p. 109:p. 1242-1257.
136. Puliafito, C.A., et al., *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 217-229.
137. Schuman JS, P.C., Fujimoto JG. , Optical Coherence Tomography of ocular diseases, 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack Inc, 2004.
138. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. science, 1991. **254**(5035): p. 1178-1181.
139. Kwun RC, G.D.I.g.a., In: Berger JW, Fine SL, Maguire MG, eds. Age-Related Macular Degeneration. , Mosby; , 1999: p.; 237-247).

140. Guyer, D.R., et al., Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*, 1996. : p. 103(12): p. 2054-2060.
141. Spaide, R.F., et al., *Optical coherence tomography angiography*. Progress in retinal and eye research, 2018. **64**: p. 1-55.
142. Palejwala, N.V., et al., *Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2015. **35**(11): p. 2204.
143. Taylor, H.R., et al., *Visible light and risk of age-related macular degeneration*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1990. **88**: p. 163.
144. Pulido, J.S. and M.I.o.R.f.A.S. Group, *Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2002. **100**: p. 85.
145. Tischer, E., et al., *Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family*. Biochemical and biophysical research communications, 1989. **165**(3): p. 1198-1206.
146. Reichel, E., et al., *Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 1999. **106**(10): p. 1908-1914.
147. Spaide, R.F., J. Sorenson, and L. Maranan, *Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization*. *Ophthalmology*, 2003. **110**(8): p. 1517-1525.
148. Augustin, A.J. and U. Schmidt-Erfurth, *Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(1): p. 14-22.
149. Blei, F., et al., *Mechanism of action of angiostatic steroids: suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis*. *Journal of cellular physiology*, 1993. **155**(3): p. 568-578.
150. Dugel, P.U., *Ranibizumab treatment of patients with ocular diseases*. *International ophthalmology clinics*, 2006. **46**(4): p. 131-140.
151. Chang, T.S., et al., *Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial*. *Archives of ophthalmology*, 2007. **125**(11): p. 1460-1469.
152. Kaiser, P.K., et al., *Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results*. *American journal of ophthalmology*, 2007. **144**(6): p. 850-857. e4.
153. Michels, S., et al., *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(6): p. 1035-1047. e9.
154. Heier, J.S., et al., *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(12): p. 2537-2548.

155. Rakic, J.-M., et al., *Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization*. Investigative ophthalmology & visual science, 2003. **44**(7): p. 3186-3193.
156. Huo, X., et al., *Inhibition of ocular neovascularization by co-inhibition of VEGF-A and PLGF*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015. **35**(5): p. 1787-1796.
157. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies*. Ophthalmology, 2014. **121**(1): p. 193-201.
158. Sull, A.C., et al., *Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2010. **30**(2): p. 235.
159. Kanski JJ, B.B., Nischal K, Pearson A (2011) Clinical ophthalmology: a systematic approach, 7th edn. , Elsevier/Saunders, Edinburgh/New York.
160. Zayit-Soudry, S., I. Moroz, and A. Loewenstein, *Retinal pigment epithelial detachment*. Survey of ophthalmology, 2007. **52**(3): p. 227-243.
161. M., U.n., *Duyu Retina ve Retina Pigment Epitelinin Seröz Dekolmanı*. T Klin J Ophthalmol 1992;1:298-303., 1992;: p. 1:298-303.
162. Mrejen, S., *Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation*. Retina, 2013. **33**(9): p. 1735-1762.
163. Park, D.H., H.J. Sun, and S.J. Lee, *A comparison of responses to intravitreal bevacizumab, ranibizumab, or aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration*. International ophthalmology, 2017. **37**: p. 1205-1214.
164. Kanesa-Thasan, A., et al., *Quantification of change in pigment epithelial detachment volume and morphology after transition to intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular AMD: 18-month results*. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 2015. **46**(6): p. 638-641.
165. Batioglu, F., et al., *Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD*. BMC ophthalmology, 2015. **15**(1): p. 1-6.
166. Waizel, M., et al., *Switch to aflibercept or ranibizumab after initial treatment with bevacizumab in eyes with neovascular AMD*. BMC ophthalmology, 2017. **17**: p. 1-7.
167. Abdin, A.D., et al., *Intravitreal ranibizumab versus aflibercept following treat and extend protocol for neovascular age-related macular degeneration*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2019. **257**: p. 1671-1677.
168. Rouvas, A., et al., *Ranibizumab versus aflibercept for the treatment of vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration*. International Ophthalmology, 2019. **39**: p. 431-440.