



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNA PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI OLAN YAŞA BAĞLI
MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA ANTI-VEGF
TEDAVİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nargiz ALLAHVERDİYEVA

TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR
Prof. Dr. Bora ELDEM

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR ve Sayın Prof. Dr. Bora ELDEM'e, teorik bilgi ve pratik becerilerimi kazanmamda katkıları bulunan Göz hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tez çalışmamın istatistiklerinin yapılmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Naime Meriç Konar'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın tüm aşamalarında yardım ve desteğini esirgemeyen, eşim Dr. Gökhan Öz'e teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarımda yanımda olan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele teşekkür ederim.

Dr. Nargiz ALLAHVERDİYEVA

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile ilişkili retina pigment epitel dekolman (PED) olgularında anti-VEGF tedavinin anatomik ve görsel sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz Retina Birimince Ocak 2006 ve Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilen YBMD ile ilişkili PED'i olan, intravitreal bevacizumab, ranibizumab ya da afliberceptin ayrı ayrı monoterapi veya ardışık olarak uygulandığı 106 olgunun 111 gözüne ait veriler retrospektif olarak incelendi. Dosya verilerinden ve görüntüleme sistemi kayıtlarından ETDRS eşeli ile ölçülmüş en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülmüş santral retina kalınlığı (SRK), lezyon tipi, lezyon genişliği, PED yüksekliği ve genişliği, PED'in alt tipi, enjeksiyon sayısı, takip süresi ve ziyaret sayısı değerlendirildi. Başlangıç ve takip sonundaki değerler incelendi.

Bulgular: Hastaların 59'u kadın (%55.7), 47'si erkek (%44.3)'ti. Ortalama tanı yaşı 75.4 ± 9.6 (49-77), ortalama takip süresi 43.3 ± 21.18 (12-84) ay, ortalama ziyaret sayısı ise 26.9 ± 17.7 (4-101) bulundu. Başlangıç görme keskinliği ortalama 53.26 ± 16.8 (12-88), izlem süresinin sonunda ortalama 35.1 ± 19.63 (10-80) harfti. Başlangıç SRK ortalama 269 ± 93.2 (116-595) mikron, izlem süresinin sonunda ise ortalama 245 ± 49 (138-359) mikron olarak bulunmuştur. Tüm PED'lerin 48'si (%43) fibrovasküler, 36'ü (%32,5) seröz, 16'sı (%14) hemorajik, 11'i (%10) ise drusenoid tipte idi. Başlangıçta PED yüksekliği ortalama 440.24 ± 178.56 (134-1021) mikron, PED genişliği ortalama 2161 ± 864.103 (1010- 4612) mikron olarak saptandı. PED'in ortalama düzleşme zamanı 8.71 ± 8.4 (2-46) ay bulundu. 111 gözün 62'sine (%55.8) ranibizumab, 15'ine (%13.5) aflibercept, 6'sına (%5.4) bevacizumab tedavisi monoterapi olarak uygulanmıştır. 28'ine (%25.3) ise anti-VEGF ajanlar ardışık olarak uygulanmıştır. Ardışık tedavi uygulanan 28 gözün 20'sine (%71.4) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 8'ine (%28.6) önce bevacizumab, sonra ranibizumab tedavileri uygulanmıştır. İzlem süresi boyunca hastalara ortalama 7.06 ± 5.4 (1-36) kez anti-VEGF tedavi yapılmıştır. Takip süresi sonunda 111 gözün 47'sinde (%42.5) skar gelişirken 39

(%35) gözde atrofi saptanmıştır. Altı gözde (%5.4) iyileşme sağlandı. On dokuz gözde ise (%17.1) skar ya da atrofi gelişmemiş olup, PED devam ediyordu.

Sonuç: Görme keskinliği izlem süresi boyunca 15 harf azalma gösterdi. İlk dört senede görme stabil seyretmesine rağmen sonuncu yılda azalma gösterdi. Görsel prognozu belirleyen en önemli faktörler skar ve atrofi gelişmesidir. Bu sonuçlar PED'in tedaviye ne kadar dirençli olduğunu göstermektedir.

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

ABSTRACT

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

Materials and Methods: 111 eyes of 106 patients followed in Retina Unit of our clinic, who had PED secondary to AMD, treated with intravitreal bevacizumab, ranibizumab or aflibercept as monotherapy or consecutive therapy was evaluated retrospectively. Best corrected visual acuity (BCVA) evaluated on the ETDRS chart; central macular thickness (CMT), lesion type and width, PED height and width, subtype of PED measured with optical coherence tomography (OCT); number of injections, follow-up duration and number of visits were assessed from patients medical records and imaging system records. Baseline and final findings were evaluated.

Results: 59 of the patients were female (55.7%), 47 were male (44.3%). The mean age at diagnosis was 75.4 ± 9.6 (49-77), the mean follow-up duration was 43.3 ± 21.18 (12-84) months and the mean number of visits were 26.9 ± 17.7 (4-101). While the mean baseline BCVA was found 53.26 ± 16.8 (12-88) letters, at the end of the follow-up period it was 35.1 ± 19.63 (10-80) letters. The mean baseline CMT was found 269 ± 93.2 (116-595) microns, at last follow-up was found 245 ± 49 (138-359) microns. Among the whole PEDs, 48 (43%) cases were fibrovascular, 36 (32.5%) were serous, sixteen (14%) were hemorrhagic and 11 (10%) cases were drusenoid. The mean baseline PED height was 440.24 ± 178.56 (134-1021) microns, the mean PED width was 2161 ± 864.103 (1010- 4612) microns and the mean PED height decrease time was found 8.71 ± 8.4 (2-46) months. 62 eyes (55.8%) of 111 eyes were treated with ranibizumab, 15 (13.5%) eyes were treated with aflibercept and 6 (5.4%) eyes were treated with bevacizumab monotherapy, while 28 (25.3%) eyes were treated with anti-VEGF agents consecutively. Among the consecutively treated group, 20 (18.01%) eyes were treated with ranibizumab followed by

aflibercept, 8 (7.2%) eyes were treated with bevacizumab followed by ranibizumab. During the follow-up period, the mean number of anti-VEGF injections were 7.06 ± 5.4 (1-36). At the end of the follow-up period, scar formation was seen in 47 (42.5%) of 111 eyes, while in 39 (35%) eyes macular atrophy was developed. Both anatomical and functional improvements were observed. In 19 (17.1%) eyes, PED persisted without scar or atrophy development.

Conclusion: During the follow-up, the overall BCVA decrease from baseline was 15 letters. In the first 4 year while BCVA remained stable, it showed a deterioration in the last year. The crucial prognostic factors for visual outcome were scar and atrophy development. These results reveal that PEDs are resistant to therapy.

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

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
1.....	1
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MAKÜLA ANATOMİSİ	3
2.2. RETİNA PİGMENT EPİTELİ	4
2.2.1. Retina Pigment Epitel Fonksiyonu	6
2.2.2. RPE Hücrelerinin Yaşlanması	8
2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FİZYOPATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ	9
2.4. NEOVASKÜLER (EKSUDATİF) YBMD.....	9
2.5. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI.....	12
2.5.1. YBMD İle İlişkili PED'in Patogenezi	12
2.5.2. YBMD İle İlişkili PED'lerin Klinik Özellikleri	14
2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
2.6.1. Fundus Floresein Anjiografi Özellikleri	14

2.6.1.1. Seröz PED.....	15
2.6.1.2. Fibrovasküler PED	16
2.6.1.3. Hemorajik PED	17
2.6.1.4 Drusenoid PED	17
2.6.2 Optik Kohorens Tomografi (OKT) Bulguları	18
2.6.3. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (İSYA)	20
2.7. YBMD İLİŞKİLİ PED'LERDE TEDAVİ	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

Ang-1	: Angiopoetin-1
Ang-2	: Angiopoetin-2
AREDS	: Age-Related Eye Disease Study Research Group
BSA	: Body surface area
ETDRS	: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	: Fundus floresseinanjiografisi
FAZ	: Foveal avasküler zon
FF	: Fundus fotoğrafı
FDT	: Fotodinamik tedavi
GK	: Görme keskinliği
GLD	: En büyük doğrusal çap
İSYA	: İndosiyanın yeşili anjiografisi
KNV	: Koroid neovaskülarizasyonu
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
MCP-1	: Monosit Chemoattractant Protein-1
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPS	: The Macular Photocoagulation Study Group
N-CAM	: Nöral hücre adezyon molekülü
PED	: Pigment epitel dekolmanı
PEDF	: Pigment Epithelial-Derived Factor
PTAMD	: Prophylactic Treatment of Age related Macular Degeneration
RPE	: Retina pigment epiteli
SVO	: Serebrovasküler olay

TAP	: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TF	: Tissue factor
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TIMP	: Tissue Inhibitors of MatrixMetalloproteinases
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TTT	: Transpupiller termoterapi
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
VISION	: Inhibition Study In Ocular Neovascularization
VIP	: Verteporfin in Photodynamic Therapy
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Anti-VEGF ajana göre görme keskinliği değerleri.....	32
Tablo 2. Görme Keskinliğinde ≥ 15 harf artma, ≥ 15 harf azalma ve ≥ 30 harf azalma oranları	33
Tablo 3. PED'lerin başlangıç özellikleri.....	33
Tablo 4. PED tiplerine göre görme keskinlikleri ve yıllara göre değişimi	37
Tablo 5. Lezyonun %50'den küçük ve büyük PED'lerin klinik özellikleri	39
Tablo 6. PED Tipinin skar ve atrofi oranı.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Okült KNV olgusunda makulada drusen (üst), bu olguya ait erken (sağ alt) ve geç faz (sol alt) FFA görüntüleri.....	11
Şekil 2.	Seröz PED'in FF görüntüsü (üst), erken (sağ alt) ve geç faz (sol alt) FFA görüntüler.....	15
Şekil 3.	FF'de Okült KNV (Fibrovasküler PED) görünümü, erken faz FA görünümü (alt sağ), geç faz FA görünümü (alt sağ).....	16
Şekil 4.	FF'de Okült KNV (Fibrovasküler PED) görünümü, erken faz FA görünümü (alt sağ), geç faz FA görünümü (alt sağ).....	17
Şekil 5.	Drusenoid PED'in FF görünümü (sağ), erken faz FA görünümü (sol.....)	18
Şekil 6.	PED'in TD-OCT görünümü.....	19
Şekil 7.	Seröz PED'in İSYA görünümü.....	20
Şekil 8.	RPE yırtığı.....	21
Şekil 10.	YBMD'nin alt tipleri.....	28
Şekil 11.	PED tipi ve sıklığı.....	28
Şekil 12.	Lezyonun PED oranı.....	29
Şeki 13.	Uygulanan Anti-VEGF ajanlar.....	30
Şekil 14.	Görme keskinliğinin yıllara göre değişimi.....	31
Şekil 15.	PED yüksekliğini zamana göre değişimi.....	34
Şekil 16.	PED taban genişliğinin zamana göre değişimi.....	34
Şekil 17.	Seröz PED yüksekliğinin zamana göre değişimi.....	35
Şekil 18.	Seröz PED genişliğinin zamana göre değişimi.....	35
Şekil 19.	Fibrovasküler PED yüksekliğinin zamana göre değişimi.....	36

Şekil 20. Fibrovasküler PED genişliğinin zamana göre değişimi	36
Şekil 21. Ortalama enjeksiyon sayılarının zamana göre değişimi	38
Şekil 22. Anti-VEGF ajanların gruplara göre enjeksiyon sayıları.....	38
Şekil 23. PED'in sonucu.....	40

1. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD); retina pigment epriteli (RPE), Brunch membranı ve koryokapillaris yapılarının ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır.¹ Gelişmiş ülkelerde yasal körlüklerin en sık nedenini oluşturmaktadır.²⁻⁵ Topluma dayalı çeşitli çalışmalarda prevalansı %1,2-%1,7 arasında bildirilmiştir.²⁻⁶ 75 yaş üzeri hastalarda yaygınlık %7,8'e kadar çıkabilmektedir.³ Neovasküler (yaş, eksudatif tip) ve nonneovasküler (kuru, atrofik tip) olmak üzere iki formu mevcuttur. Neovasküler tip, atrofik tipe göre daha nadir görülür ancak YBMD'a bağı görme kayıplarının en sık nedenini oluşturur.^{1,6} Atrofik tip YBMD nispeten yavaş bir seyir gösterdiği için yaş tip kadar ciddi sorunlar yaratmamaktadır. Neovasküler YBMD'de ana klinik bulgular, subretinal sıvı, subretinal kanama, sub-RPE sıvı, sub-RPE kanama, RPE değişiklikleri ve sert eksudalardır. Kronik eksudatif YBMD ise aktif eksudasyona ait bulgular olup olmasına bakılmaksızın subretinal fibrozis ile belirlenir.⁶ Bu özellikler klinik olarak şu bulguların birisi veya birkaçının birlikteliği şeklinde görülür; seröz veya hemorajik pigment epitel dekolmanı (PED), gri subretinal membran, subretinal sıvı, RPE alterasyon sahası, subretinal hemoraji, sert eksudalar. Eksudatif YBMD'nin geç bulgusu diskiform skardır. Geç dönemde coğrafik atrofi de görülebilir. Neovasküler YBMD de floresein anjiyografi (FA) özelliklerine göre klasik ve gizli olmak üzere iki gruba ayrılır. Gizli membranların önemli bir bileşeni PED'dir. PED diğer YBMD alt grupları olan RAP ve PKV'de de sıklıkla görülen bir bulgudur. Bu alt grupların ayırımında FA'nın yanı sıra indosyanin yeşili anjiyografi (İSYA) de önemlidir.

PED'ler kendiliğinden düzelseler bile doğal seyirleri kötüdür. Sonuç görme keskinliği düşüktür.⁸⁻¹⁰ Ne yazık ki PED varlığındaki KNV'leri dahil eden çalışmaların sayısı çok azdır, dolayısı ile bunlar için üzerinde anlaşılmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. İlaç etkinliğini belirleyen birçok faz III anti-VEGF çalışmalarında lezyonun %50'den fazlasının PED olduğu olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Etkin tedavi tam olarak bilinmemekte, diğer YBMD olgularındaki gibi anti-VEGF tedavi kullanılmaktadır.

Koroid neovasküler membran patogeneğinde vasküler endoteliyal büyüme faktörünün (VEGF) rolünün daha iyi anlaşılmasıyla intravitreal olarak anti-VEGF ajanlar (bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab ve aflibercept) bu lezyonların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.¹¹⁻¹⁸ Bu yeni tedaviler güvenlik ve etkinlik yönünden daha önceki tedavilere üstün gelmiş ve neovasküler YBMD'nin standart tedavileri olmuştur.

FDA 2004 yılında, Avrupa İlaç Ajansı 2006 yılında, neovasküler YBMD'de pegaptanib kullanımını uygun bulmuştur.¹⁶

Ranibizumab oftalmolojide neovasküler YBMD, makuler ödem gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan, geniş kullanım alanı olan bir VEGF antikorudur.¹³ Klinik çalışmalardaki ümit vaat eden sonuçlar nedeniyle dünya çapında hızla yaygınlaşmıştır. Görece kısa yarılanma süresi olmasından dolayı tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir.^{13,17,18} Ranibizumab FDA tarafından 2006 yılında intravitreal kullanım için onaylanmıştır. Neovasküler YBMD için yapılan geniş kontrollü çalışmalar ranibizumabın etkili olduğunu göstermiştir.

Aflibercept plasental büyüme faktörü (PlGF) ile birlikte VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanan bir rekombinant füzyon proteindir. Aflibercept 2011 yılında Amerika'da FDA onayı almıştır.

Bu çalışmada amaç Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda PED ile ilişkili YBMD olgularında anti-VEGF tedavilerin uzun dönem görsel ve anatomik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi ve bu tedavilerin görme düzeyine ve PED üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAKÜLA ANATOMİSİ

Makula; arka kutupta temporal vasküler arkuatlar arasında yer alan bölgedir. Çapı yaklaşık olarak 5,5 mm olan ve görme alanının santral 15-20 derecelik bölümüne karşılık gelen alandır. Merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alır.¹⁰ Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makülayı meydana getirirler.

Fovea; maküla merkezinde, retina yüzeyinde, optik sinirle benzer şekilde 1.5 mm çaplı bir depresyondur. Ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur.

Foveola; foveanın santral zeminini oluşturur ve çapı 0.35 mm'dir. Yalnız koni hücreleri yer alır, ganglion hücresi içermez. Retinanın en ince kısmıdır.

Umbo; foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni hücre yoğunluğu 385.000/µm kadar yüksek olabilir. Foveolar ışık reflesine karşılık gelir ve bu refletin kaybı hasarın en erken bulgusudur.

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

Perifovea; maküla bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir.¹¹

Foveal avasküler zon; kan damarları içermeyen, devamlılık gösteren bir kapiller ağla çevrili santralde bir alandır. Tam çapı yaşla ve hastalıkla değişebilir. Sınırları yalnız flöresein anjiyografi ile belirlenebilir ve ortalama çapı 0.6 mm'dir.

2.2. RETİNA PİGMENT EPİTELİ

Retina pigment epitel (RPE) sensöriyel retina ile Bruch membranı arasında yerleşmiş olup tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur. Tek sıra halindeki yaklaşık beş milyon pigment hücresi bazal laminasına sıkıca tutunmuştur. Bu laminadan kaynaklanan mikrofibriller, Bruch membranının lamina elastikası içine uzanır. Tek sıra RPE hücrelerinin tepeden görünümü 4-8 kenarlı poligonol hücreler şeklinde kaldırım taşı manzarasına benzemektedir. Zengin damar ağından oluşmuş koryokapillaris ile fotoreseptörler arasında yerleşik olan RPE, görme sisteminin bütünlüğünün korunmasında çok sayıda kritik göreve sahiptir. Fotoreseptörlerin ve RPE'nin embriyonik gelişiminin sağlıklı olması birbirine bağımlıdır.

Sağlıklı bir nöroretinanın gelişimi için RPE ve içeriğinin kusursuz gelişim göstermesi gerekir. Görme işlevinin sürdürülmesinde çok önemli rolü bulunmaktadır. Tüm fonksiyonları şu an tam olarak açığa kavuşturulmuş değildir. Pigment epitelinin yerine getirdiği görevlerin başında fotoreseptörlerin dökülmüş olan dış segmentlerinin fagosite edilmesi, retinol metabolizması, ekstrasellüler matriksin düzenli olarak oluşturulup yerinde kalması, iyon ve metabolit naklinin düzenlenmesi gelmektedir.^{19,20}

İnfant gözünde 4.2-6.1 milyon arasında RPE hücresi bulunmaktadır. Yaş arttıkça gözün yüzey alanı genişlemesine rağmen hücre sayısında önemli artış olmaz. Erişkin gözünde normalde RPE içinde mitotik aktivite bulunmamaktadır. Hücre şekli fundusun değişik bölgelerinde birbirinden farklılık gösterebilir. Hücre büyüklüğü 10µm ile 60 µm arasında değişir. Makulada RPE hücreleri daha uzun ve ince iken perifer retinada daha kısa ve geniştir ve aynı zamanda iki çekirdeklidirler. Makula bölgesinde 12-18 µm genişliğinde ve yaklaşık 10-14 µm yüksekliğindedirler. Ora serrata yakınında pigment epitel hücrelerinin genişliği 60 mikrona yaklaşır ve daha kısa hale gelirler. Makula bölgesindeki pigment hücreleri yaşlandıkça boyları uzar ancak genişlikleri azalır. Makula daha fazla ve daha geniş melanozomlar içerir. Tek sıra halindeki RPE hücreleri optik sinir kenarında başlar ve ora serrataya kadar uzanır, siliyer cismin pigment epitel olarak devam eder. RPE hücrelerinin yoğunluğu fovea merkezinden perifer retinaya doğru giderek azalır.²⁰

RPE hücrelerinin apeksi fotoreseptörlerin dış segmentleri ile yüz yüzedir. Ancak RPE tabanı alttaki Bruch membranına sıkı yapışıklık gösterir. RPE bazal membranı Bruch membranının en iç tabakasına karşılık gelir.^{19,21} RPE hücreleri, içindeki melanin granülleri nedeni ile kahverengi görülür. Göz dibini gözlediğimiz tipik deseni RPE içindeki pigmentasyon miktarının değişikliklerine bağlıdır. Pigmentasyon paterni de yaşlanma ile birlikte değişir. Makula bölgesindeki hücreler daha az pigmente hale gelirken periferdeki hücrelerin pigmentasyonu artar. En yüksek pigment konsantrasyonu perifer retinada bulunurken, makula bölgesinde RPE en düşük melanin pigmenti konsantrasyonuna sahiptir.^{21,22}

Makula bölgesindeki pigment hücrelerinde lizozomal enzimler daha aktiftir ve dolayısı ile melaninin daha fazla degradasyonuna bağlı olarak perifere kıyasla bu bölgede melanin konsantrasyonu daha düşüktür. Retina ve RPE subretinal boşluk dediğimiz potansiyel bir aralık ile ayrılmışlardır. RPE hücreleri farklı yüzey alanlarına sahiptir ve her bir yüzeyin farklı ultrastrüktürel özellikleri ve de uzmanlaşmış fonksiyonları vardır. Apikal hücre membranı 3-7 µm uzunluğunda çok sayıda mikrovillüs ile karakterizedir. Yaklaşık 5-7 mikron uzunluğunda olan uzantılar fotoreseptörlerin dış segmentleri arasına girerken yaklaşık 3 mikron uzunluğunda olan mikrovillüsler dış segmentlerin üçte bir dış kısımları etrafında bir kılıf oluşturur. Dış segmentlerin fagositozu ile yenilenmesinde daha çok 3 mikronluk villüsler görev yapmaktadır. İki elin parmaklarının birbirine kenetlenmesi gibi bu villüsler fotoreseptörlerin dış segmentleri ile parmaksı bağlantılar oluşturur. Bahsettiğimiz bu parmaksı iç içe geçme şeklindeki yapılanma, retina ve RPE arasındaki anatomik olmayan yapışıklığın sürdürülmesinde önemli etkidir. Zira fotoreseptör dış segmentleri ile pigment hücrelerinin apikal mikrovillüsleri arasında sıkı kavşak bağlantıları (gap junctions) bulunmamaktadır. Retina-RPE temasının devamını sağlayan diğer iki etken ise ekstrasellüler matriks ve RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan nöral hücre adezyon molekülüdür (N-CAM). Ekstrasellüler matriks, içinde laminin ve fibronektin gibi adezyon moleküllerinin bulunmaması ve anatomik bağlantının olmaması nedeni ile patolojik durumlarda sensöriyel retina pigment epitelinden kolayca ayrılabilir.¹⁹⁻²³

2.2.1. Retina Pigment Epitel Fonksiyonu

Her bir RPE hücresi 30-45 arası sayıda fotoreseptör hücresi ile temas halindedir. RPE hücreleri o kadar yüksek bir hızla dökülmüş olan rod dış segmentlerini yutar ve sindirirler ki 70 yıllık bir yaşam süreci içinde tek bir RPE hücresi yaklaşık 3 milyar disk sindirir ve degrade eder. RPE hücrelerinin apikal yüzeyinde özellikle de mikrovillüsler üzerinde yerleşmiş membran proteinleri olan $\alpha\beta 5$ integrin, mannoz reseptörleri ve CD36 rod dış segment fagositozunda çok önemli rol oynarlar. RPE hücreleri apikal membranında yerleşik olan Na^+/K^+ ATPase pompa sistemi RPE tarafından koroide olan aktif sodyum akımında kritik rol alır. RPE hücresinin bazal membran yüzünde ise yaklaşık 1 μm uzunlukta içe katlantılar vardır. Bazal membran $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ ve $\alpha v\beta 3$ adı verilen integrinleri salar ve Bruch membranına yapışıklıktan sorumludur.²⁵⁻³⁰

RPE hücrelerinin yan duvar membranları apikal yüzeyin aksine, özelleşmiş anatomik kavşak bağlantılarına sahiptir. Bu bağlantılar RPE hücrelerinin birbirleri ile yapışıklığı ve haberleşmesinden sorumludur. Bitişik RPE hücrelerinin lateral yüzleri zonula okludens ve zonula adherens kavşakları ile birbirine sıkı yapışıktır. Bu kavşaklar makromoleküllerin koryokapillaris ile yer değiştirdiği bölge olan subretinal aralığı geçişlere kapatır ve Verhoeff membranı adını alır. Verhoeff membranı çok yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografisinde RPE bandı ile iç segment/dış segment bandı arasında hiperreflektif ayrı bir bant şeklinde seçilebilir. Ancak bu bandın fotoreseptör dış segmentleri çevreleyen apikal yüzdeki mikrovillüs çıkıntılarına karşılık geldiği de iddia edilmiştir. RPE hücreleri arasındaki zonula okludens yapıları hücreler arası sıkı bağlantılar oluşturur. Bu sıkı bağlantı bitişikteki okludin moleküllerinin hücre dışı alanlarının arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Bu bağlantı sayesinde yüksek transepitelial direnç ve kan retina bariyeri oluşur. Sıkı kavşaklar aynı zamanda moleküllerin apikal ya da bazal plazma membran alanlarına hapsolmesine neden olur. Bu moleküllerin bazısı koroidden dış retina katlarına besin taşınması ve aksi yönde su, iyon ve atıkların atılmasından sorumludur. Zonula adherensler ise 200Å ara ile bir kavşak oluşturur ve çevresel mikrofilaman demetleri ile ilişkilidir. Aderen bağlantılarda bulunan katedrin molekülleri bağlanma ve sinyal için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Bu bağlantı kompleksinin sitoplazmik yüzleri katenin

proteinleri ile etkileşir. Katenin proteinleri α -aktinin ve vinkülin ile kompleks oluşturur. Aderens kavşakları aktin iskeletinin organizasyonu ve RPE hücrelerinin poligonal şeklinin korunmasında önemli rol oynarlar. Bazolateral hücre membranlarında da bulunan Gap kavşakları, hücreler arası iyon ve metabolit değişiminde görev yapar.³¹⁻³⁵

Retinanın RPE ile olan yapışıklığı aktif ve pasif olan güçler tarafından sağlanır ve devam ettirilir. Pasif güçlerin nispeten küçük bir rolü vardır. Pasif güçleri vitreus jelinin endotamponat sağlaması, transretinal sıvı gradienti, fotoreseptörler arası madde ve koroidin osmotik basıncı oluşturur. Apeksinde yerleşik Na^+/K^+ pompası ve sekonder olarak HCO_3 transport sistemi ile RPE hücreleri, subretinal boşluktan su ve elektrolitleri aktif olarak dışarı pompalayarak retinanın yapışıklığını devam ettirir. Yukarıda bahsedildiği gibi RPE hücrelerinin mikrovillusleri ile fotoreseptör dış segmentleri arasındaki parmaklı iç içe geçmeler retinal yapışıklığın sağlanmasına çok daha az katkı sağlarken duyuşal nöronlar için fiziksel bir koruma oluşturur. Yine yukarıda bahsedildiği gibi RPE hücrelerinin apikal yüzeyinden salınan N-CAM retinal yapışıklığın sağlanmasına katkıda bulunur. Retinanın gözlemlediğimiz kırmızımsı rengi fotoreseptörler içinde yer alan rodopsin proteininden kaynaklanmaktadır. Bu rengin devamı için sensöri retinanın RPE ile kontaktının ve dolayısı ile görme siklusunun devamı gerekir. Retina dekolmanında veya ölüm sonrası retina bu kırmızımsı görünümünü kaybeder. Retina pigment epitelinin yaş ağırlığının yaklaşık %3'ünü lipitler ve fosfolipitler oluşturur. Fosfolipit içeriğinin de %80'inden fazlasını fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin oluşturur. Pigment epiteli içindeki doymuş yağ asitleri bitişikteki fotoreseptör dış segmentlerinden daha fazladır. Proteinler RPE'nin %8'ini oluşturur ve hücre iskelet proteinleri, plazma membran reseptörleri ve hidrolitik enzimlerini içerir. Protein devir hızı RPE içinde oldukça aktiftir. Fotoreseptörlerde yüksek konsantrasyonda bulunan taurin giriş-çıkışı RPE aracılığı ile olur. RPE içinde yaklaşık 850 proteinin bulunduğu tanımlanmıştır. Yaklaşık 200 asidik protein mevcuttur. Hücre iskelet proteini olan aktin bunlardan birisidir. Plazma membranlarında bulunan reseptör proteinleri hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynarlar. Glutasyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi detoksifiye edici enzimler, protein yapısındaki hidrolitik enzimler arasında yer alır.³⁹

2.2.2. RPE Hücrelerinin Yaşlanması

Yaşlanma ile RPE hücrelerinde özel değişimler görülür. Yaş artarken apoptotik RPE hücrelerinin oranı artar ve bu apoptotik hücreler başlıca maküla bölgesi içindedir. Periferdeki RPE hücreleri makuladaki RPE hücrelerinin ölümünü telafi edebilirler. Ayrıca yaşlanma ile RPE hücreleri şekil ve büyüklük olarak daha düzensiz hale gelirler. Hücre içinde metabolizma artışı veya sindirilemeyen materyaller artar ve bu maddeler Bruch membranında toplanır. Hücre sitoplazmasında ise lipofuksin miktarı artar.^{19-24,26,40} Lipofuksin, pigment epitelinin ikinci en belirgin pigmenti olup doğumdan sonar yaklaşık 16. ayda görülmeye başlar, fagositoz artıkları ve hücre metabolizmasından geriye kalan artıklardan oluşur. Lipofuksin granüllerinin sayısı yaşlanma ile artar. Lipofuksin granülleri yaklaşık 1.5 µm büyüklüğünde olup hücrenin bazal kısmında yerleşirler, ancak bazı olgularda tüm sitoplazmayı doldurabilirler. Lipofuksin granülleri sarı rengindedir ve otofloresansa neden olurlar. Lipofuksin miktarının aşırı artışının YBMD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. RPE hücresinde lipofuksin birikimi en nihayetinde hücre metabolizmasının bozulmasına yol açar. Bu durum sağlıklı RPE hücrelerine muhtaç olan fotoreseptörler için ciddi sonuçlar doğurur. Lipofuksin içeriği tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte fototoksik bir florofor olan A2E içerdiği bilinmektedir. A2E, RPE hücresinde dejenerasyona yol açma potansiyeline sahiptir.¹⁹⁻²⁴ Yaşlanma ile RPE içerisindeki bazı enzimler artarken bazıları azalmaktadır; ancak bu konudaki bilgiler şu an için sınırlıdır. RPE hücrelerinin yapışma, hareket ve farklılaşma gibi fonksiyonlarında görev alan glikozaminoglikanların dağılımı yaşlanma ile değişmektedir. Yaşlanan RPE hücresinin Bruch membranına afinitesi muhtemelen azalmakta, Bruch membranında ortaya çıkan kalınlaşma, koroid ile RPE arasındaki moleküler transportun bozulmasına yol açmaktadır. Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinde kayıplar ortaya çıkmakta ve geriye kalan hücrelerin boyutu artmaktadır. Apoptotik hücre ölümü çevredeki hücrelerin yayılması ile tamir edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte RPE hücrelerinin proliferasyon kabiliyeti de azalmaktadır. Tüm bu değişiklikler YBMD patogenezinde yer almaktadır.^{19-24,26,36,39,40}

2.3. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA FİZYOPATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

YBMD bazı kaynaklara göre ilk defa 1875 yılında Pagenstecher ve Genth tarafından makulayı tutan koroidoretinit olarak, kimi kaynaklara göre de 1885'te Otto Haab tarafından tanımlanmıştır. 1905 yılında Oeller ilk defa diskiform dejenerasyonu tanımlamıştır. Junius ve Kuhnt 1926 yılında hastalığı detaylı olarak ortaya koymuşlardır. 1967 yılında Gass, drusen, atrofik makula dejeneresansı ve eksudatif makula dejeneresansının aynı hastalığın değişik formları olduğunu öne sürmüştür.^{17,18}

Oksidatif stres RPE hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olur ve ekstraselüler debris birikimi drusen oluşumuna yol açar. Bu da Bruch membranından besin geçişini etkiler. Sonraki aşamalarda RPE atrofisi ya da koroidal neovasküler membran (KNV) gelişir. YBMD patogenezinde inflamatuvar sürecin de rolünün olduğu düşünülmektedir. RPE'nin sitoplazmik ve bazal membranı arasında diffüz bazal laminer ve lineer depozitlerin birikmesi özellikle KNV formasyonu ile ilişkilidir. Bazal laminer depozitlerle ilgili histolojik çalışmalar C3, C5b-9, MMP-2, MMP-9 ve fibronektin gibi kompleman komplekslerinin varlığını ispatlamıştır. Genetik çalışmalar alternatif kompleman yolu regülatörleri (faktör H ve faktör H ilişkili proteinler) ve kompleman yolu proteinleri (C2, faktör B ve toll-like reseptör) ile ilişkili genetik kodlarda mutasyon/polimorfizm olduğunu göstermiştir. KNV histolojisi de RPE hücrelerinden VEGF üretimini başlatan makrofajların varlığını ortaya koymuştur. Makrofajlar bunu tümör nekroz faktör (TNF- α) ekspresyonu ile yapmaktadır.⁴¹

YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik), neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.4. NEOVASKÜLER (EKSUDATİF) YBMD

Neovasküler YBMD, anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroid

kaynaklı anormal kan damarlarının Bruch membranını geçerek nörosensoryel retina altında ve içerisinde gelişmesi KNV olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır. KNV; pigment epitel dekolmanı, masif subretinal hemoraji, RPE yırtıkları veya diskiform skar ile karakterizedir. YBMD'nin %10'luk bölümünü oluşturmasına² karşın geç YBMD'nin 2/3'den sorumludur.⁴² Neovaskülarizasyon ile seyreden YBMD prevelansı Beaver Dam çalışmasında 4%0.88, Rotterdam çalışmasında 43%0.72 olarak rapor edilmiştir. Macular Photocoagulation çalışma grubu (MPS) KNV'nu FFA'daki görünümüne göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır.⁴⁴

Klasik KNV: KNV'nun histolojik olarak gösterildiği ilk anjiografik tiptir. Aşikâr KNV Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen, parlak hiperflöresans veren ve giderek flöresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. YBMD'lerin %12'si yaş tiptedir ve bunların %13'ü klasik KNV özellikleri gösterir.⁴⁵ Bu tip KNV, foveol avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre üçe ayrılır (Şekil 1).

Subfoveal KNV: FAZ merkezinde olanlar

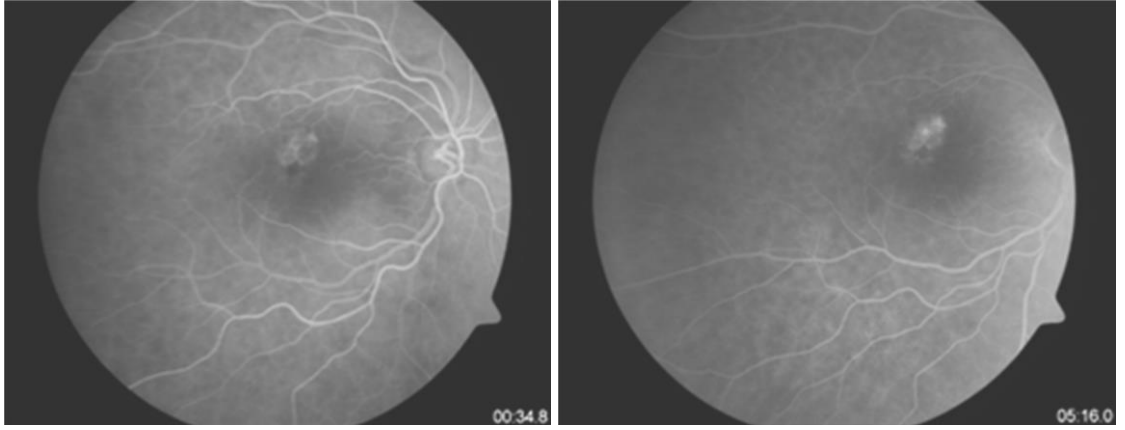
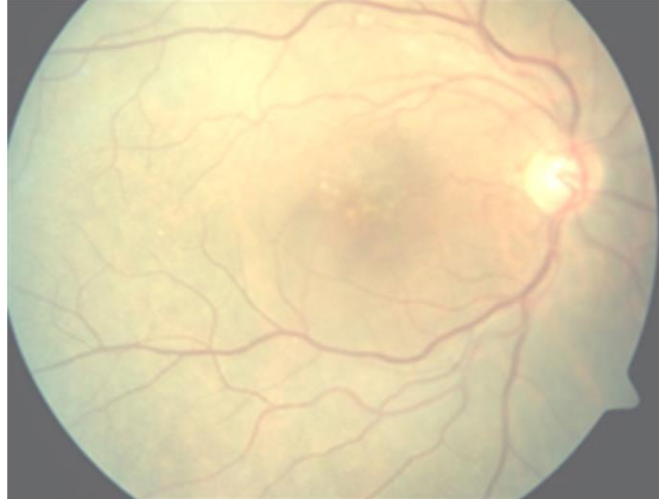
Jukstafoveal KNV: FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede bulunanlar

Eksterafoveal KNV: FAZ merkezi 200 mikrondan uzak olanlar

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

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

Minimal Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplaması.⁷



Şekil 1. Okült KNV olgusunda makulada drusen (üst), bu olguya ait erken (sağ alt) ve geç faz (sol alt) FFA görüntüleri

Okült KNV: Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan subretinal pigment epitel lezyonudur (Şekil 1). Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya damarsal etkisiyle değişik görüntüler sergiler.⁴⁶ FFA'da flöresein göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenmeyebilir. Koroidal flöresansın görülmesini engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNV'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda flöresansın blokajına bağlı olarak, KNV sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar.^{47,48} Makuler Fotokoagülasyon Çalışma Grubu tarafından flöresein anjiyografide iki farklı gizli KNV floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperflöresanstır.

2.5. PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI

RPE ile Bruch mebran arasındaki yapışıklığın devamlılığını sağlayan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Normal şartlarda vitreustan koroide doğru mayi akımı mevcuttur. Bu akım iki doku arasında oluşan hidrostatik ve osmotik kuvvetler ile ilişkilidir. RPE ve retina sıvı akışına karşı dirençlidir. Lakin daha büyük sınırlı hidrolik iletkenlik, dirence karşı Bruch membranına doğru vektör kuvveti oluşturur.⁴⁹ RPE'nin bazal mebranı Bruch membranına ince laminin iplikleri, proteoglikan, tip 4 ve 5 kollajen içeren hemidesmosom bölgeleri ile tutunmaktadır.⁵⁰

RPE dekolmanı Bruch mebranın iç kollajenöz tabakası ile RPE'nin bazal mebranı arasında oluşur.⁵¹ PED etiyolojisi dört ana grupta kategorize edilir: enflamatuar, iskemik, idiyopatik ve dejeneratif. Enflamatuar PED koroidal inflamasyon nedeniyle artmış vasküler permabilite ve dış kan bariyerinin yıkılması sonucu RPE altında proteinden zengin sıvı birikmesi ile oluşur.⁵² Hipertansiyon, eklempsi ve iskemi; retina ve koroid damarlarında endovasküler hasara neden olarak dış kan bariyerinin bozar. Bu da RPE altında sıvı birikmesine yol açarak PED oluşmasına neden olur.⁵³ Bu mekanizma dejeneratif tip YBMD ile ilişkilidir.

2.5.1. YBMD İle İlişkili PED'in Patogenezi

Retina pigment epitel dekolmanı koryo-retinal hastalıkların belirgin özelliği olsa da, büyük çoğunlukla yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkilidir. YBMD ile ilişkili PED'in patogenezinde yaşla birlikte Bruch membranında dejeneratif değişiklikler ve KNV oluşumu yer almaktadır. Genel olarak, Bruch membranında yaşla birlikte çok sayıda ultrastrüktürel değişikliklerin sonucunda hidrofobik bariyer oluşumunun patogeneizde mühim rol oynadığı düşünülmektedir.^{10,54} Green ve arkadaşları yaş ile Bruch membranının kalınlığı arasında ilişki bulmuştur.⁵⁵ Yaşla birlikte kalınlığın arttığı gösterilmiştir. Pauleikhoff ve arkadaşları yaşla birlikte fotoreseptörlerin dış segment ürünlerinin salınımı ile oluşan nötral yağların muhtemelen dokunun doğal yapısını bozup, fotoreseptör disfonksiyonuna neden

olduğunu göstermiştir.⁵⁶ Çalışmalarda Bruch membranında kalınlığın fagosite edilmiş materyalin transportunda azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.⁵⁵

YBMD'de başlangıç bulgu olan drusen, bazal lineer membranda depozit birikimi olarak ortaya çıkar.⁵⁷ Drusen klinik olarak 7. Dekatta arka kutupta oluşan sarı-beyaz, tipik olarak 63-175 mm ölçülerinde olan lezyonlardır. Daha büyük drusenler ileri evre YBMD'de KNV gelişme riski taşırlar. Bazen artmış hidrofobiklik ve vitreustan koroide doğru sıvı çıkışında azalmış hidrolik iletkenlik, RPE altında sıvı birikmesine neden olur.⁵⁸ Bunun sonucunda seröz PED gelişir.

YBMD'nin diğer özelliği de PED'le ilişkili KNV'dir. Patogenezi hala tartışmalı olmasına rağmen birkaç teori mevcuttur. Gass tarafından ileriye atılmış olan teoriye göre sub-RPE boşlukta ve Bruch membranı içinde sızdıran yeni damarların oluşumu, her zaman klinik olarak tespit edilemeyen hidrostatik basınç yükselmesi sonrasında seröz ve hemorajik PED'lerin oluşumuna neden olur.⁴⁸ Bazı çalışmalar lokal inflamatuvar proseslerin Bruch membran ve RPE hücrelerinin anatomik yapısına daha çok zarar verdiğini ileri sürmüştür.⁵⁹ Green ve arkadaşları tarafından önerilen diğer teori ise KNV'nin PED'in komplikasyonu olduğu yönündedir.⁵⁵ Marshall ve arkadaşları PED'in Bruch membranının tip 4 kollajen yapısını bozduğunu ve bunun sonucunda Bruch Membranının endotel hücrelerinin kollajen yapısının bozulmasına neden olduğunu söylemişlerdir.⁵⁰ Bununda Bruch membranının bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve KNV oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Drusenoid PED, YMBD'de de görülen bir PED formunu oluşturur. Yaşla birlikte Bruch Membranının ekstraselüler matriksinde ve RPE'nin eksternal bazal membranında lipit birikimi sonucu oluşan drusenden ibarettir. Gass histolojik olarak depozitin Bruch membranının iç kollajen tabakası ile RPE'nin bazal membranı arasında biriktiğini belirtmiştir.⁵⁴ Bazal lineer depozitler olarak adlandırılan bu drusen, orta yaşlı hastalarda görülür ve YBMD'nin erken bulgusunu temsil eder. Lineer depozitler genellikle arka kutupta yerleşir. Büyüme gösteren birleşme göstererek konfluen drusen oluştururlar. Konfluen drusen yumuşak olup, drusenoid PED oluşumu için predispozisyon oluştururlar.⁶⁰ Drusenoid PED boyutu 1000 mikrondan büyük bir disk çapından küçük lezyonlardır. Patogenezinde lipit birikimine bağlı hidrofobik bariyer oluşması ve sıvı birikmesi sonucu PED geliştiği düşünülmektedir.⁶⁰

2.5.2. YBMD İle İlişkili PED'lerin Klinik Özellikleri

YBMD ile ilişkili PED tiplerinin klinik ve prognostik açıdan birçok farklı yönleri olmakla birlikte hepsi temel benzerliği paylaşmaktadır. PED asemptomatik ortaya çıkar. Hastalarda görmede bulanıklık, distorsiyon, metamorfopsi ve foveanın etkilendiği durumlarda mikropsi şikayetleri oluşabilir. Hipermetropiyi indükleyebilir. Klinik olarak tek veya çok kabarıklık olarak tespit edilir. Boyutu sub-biomirooskopikten birkaç disk çapı büyüklüğe kadar olabilir.¹ Pigment değişikliği, örneğin kümeleşme veya lekelenme PED'in ortak özelliğidir. Pigment bandı kronik hastalığın göstergesi olup, melanin ve lipofuksinden oluşur. Lipofuksin otofloresans veren lipid grubu olup, RPE hücrelerinin mitotik bölünme sonrası biriken protein agregatları içinde bulunur.

PED altında gizli KNV'in olması sıklıkla görülen bir durumdur. KNV üzerinde RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların bozulması sonucu seröz PED gelişebilir.⁴⁶ Gösterilen diğer bulgulardan PED'in altında KNV varlığı, kan ve lipid birikimine neden olarak hemorajik PED'i oluşturur. Seröz PED'lerde radial korio-retinal katlanımların olması PED altında KNV varlığının tezahürüdür.⁴⁶ Bu durum fibrovasküler dokunun kontraksiyonu ile oluşur. PED'in tipleri arasında farklılıklar OKT, FA ve İSYA'da daha ayrıntılı değerlendirilir.

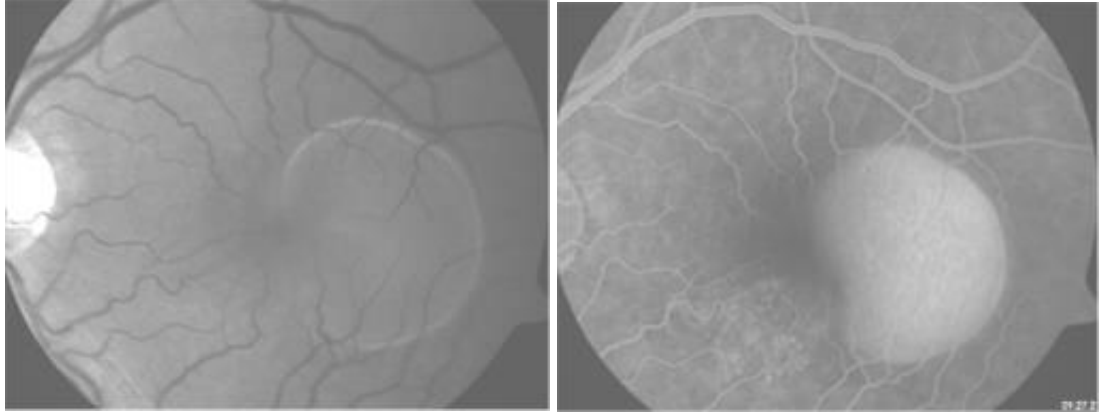
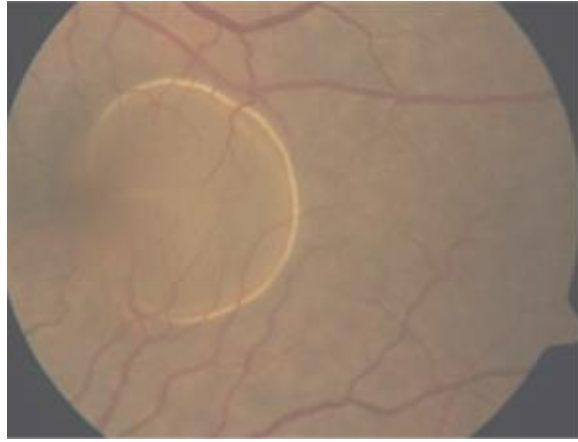
2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.1. Fundus Floresein Anjiografi Özellikleri

FFA çekimi için 376 dalton molekül ağırlıklı bir hidrokarbon olan sodyum flöresein kullanılır. Flöresein kanda %80 oranında proteinlere bağlanır (özellikle albümine). Serbest kalan %20'lik kısım retina ve koroid dolaşımına geçerek floresansa sebep olur. Vücuttan atılımı 24-36 saatte karaciğer ve böbrek yoluyla olur.

2.6.1.1. Seröz PED

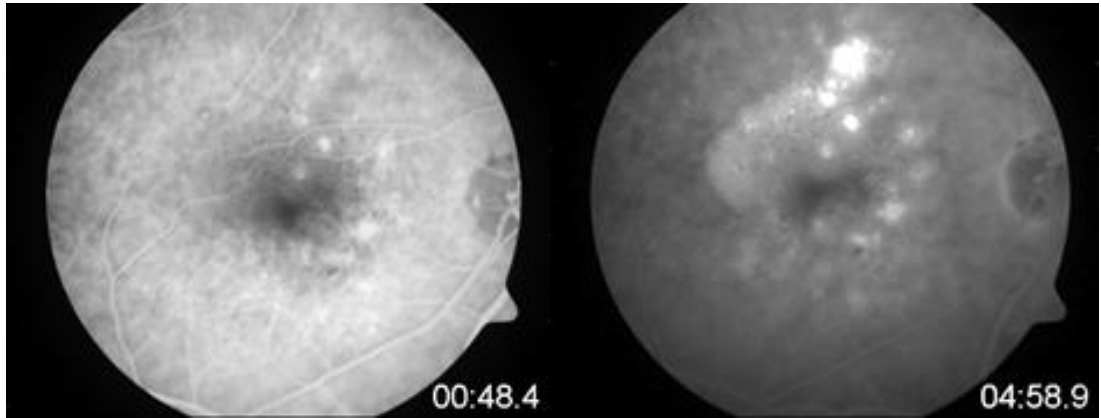
Seröz PED, sınırları belirgin düzgün yüzeyle RPE kabarıklığı olup, sarı-turuncu renklidir. Etrafı subretinal sıvı halkası ile sarıdır (Şekil 2). Bu kısımlar RPE ve Bruch membranının sıkı yapıştıkları yere denk gelir. Tanı FA ile konur. Erken fazdan başlayarak kademeli olarak artan ve geç fazda zirve yapan sızıntı izlenir. Kubbe etrafında turuncu pigment halkası ve göstermeyen uniform hiperforesans verir. Seröz PED altında KNV tam değerlendirilemez, bundan dolayı FA'da okült olarak tanımlanır.



Şekil 2. Seröz PED'in FF görüntüsü (üst), erken (sağ alt) ve geç faz (sol alt) FFA görüntüleri

2.6.1.2. Fibrovasküler PED

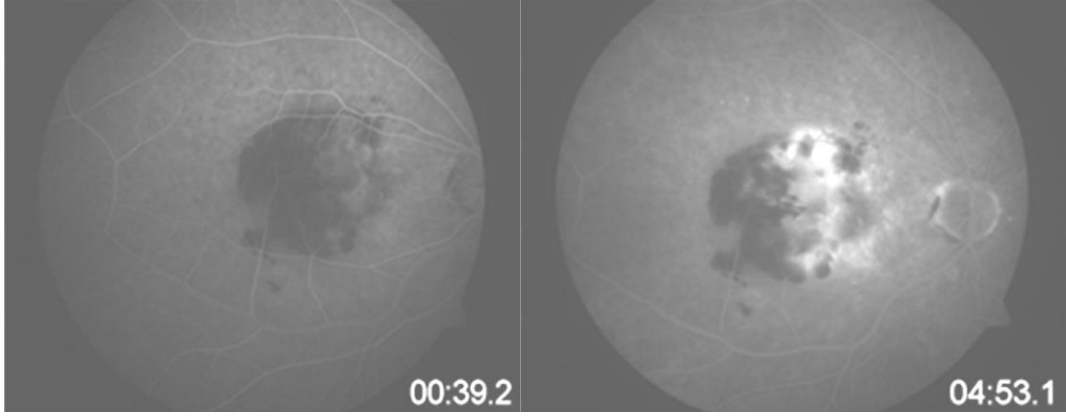
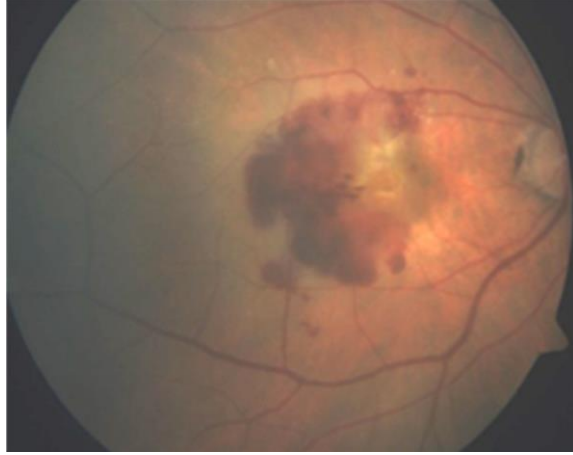
Fibrovasküler PED okült KNV'nin alt grubunu oluşturur. Hiperfloresan noktalarla birlikte olan, RPE'nin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. Boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra granüler tarzda belirir. Floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar. Klasik membranın parlaklığına ulaşamaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir (Şekil 3). Geç dönemde fibrovasküler PED boyanır veya boya sensoriyal retina altına sızar. KNV'de FFA'daki floresans hafiftir, dolması yavaş ve lekeli (Şekil 3). Hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı tüm anjiogram boyunca değişmez.⁴⁴



Şekil 3. FF'de Okült KNV (Fibrovasküler PED) görünümü, erken faz FA görünümü (alt sağ), geç faz FA görünümü (alt sağ)

2.6.1.3. Hemorajik PED

KNV'nin pigment epiteli veya nörosensoryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. Başlangıçta koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. FFA'da koroidal floresansı bloke eder, zamanla rengi açılır ve sarılaşır. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.⁴⁴

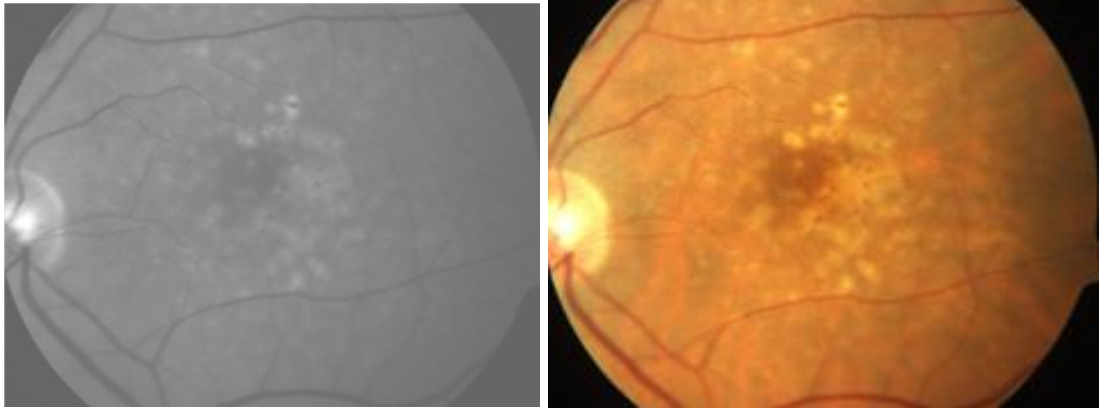


Şekil 4. FF'de Okült KNV (Fibrovasküler PED) görünümü, erken faz FA görünümü (alt sağ), geç faz FA görünümü (alt sağ)

2.6.1.4 Drusenoid PED

Yumuşak konfluen drusenlerin birleşmesinden oluşur. Arka kutupta sınırlıdır. FFA'da hafif bir hiperflöresans verir ve tüm anjiogram boyunca değişmez. Çok sayıda

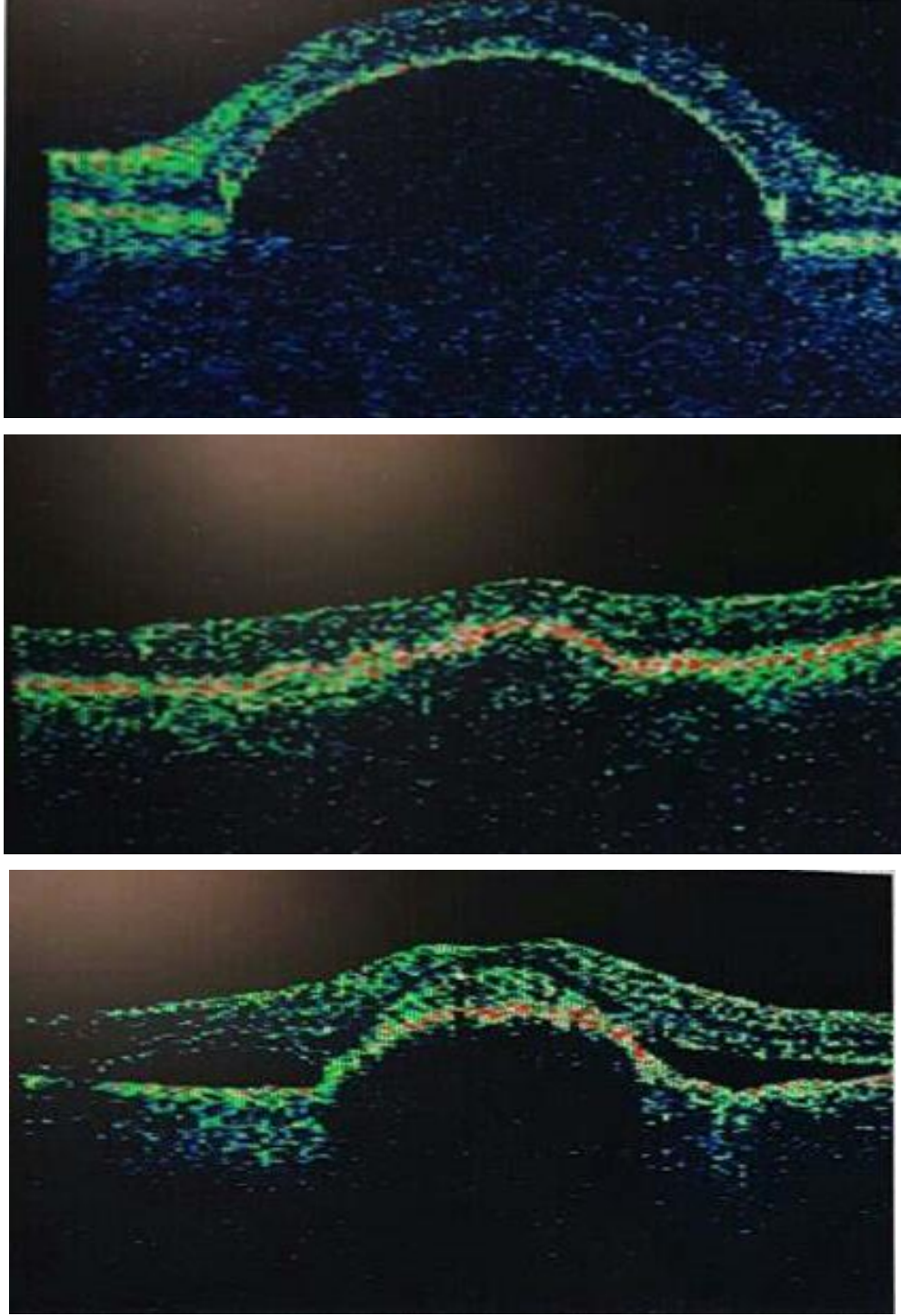
yumuşak drusenin birleşmesinden oluştuğu için girintili çıkıntılı kenarlara sahiptir (Şekil 4). Fibrovasküler PED'den daha küçük ve daha sık lezyonlardır.⁴⁴



Şekil 5. Drusenoid PED'in FF görünümü (sağ), erken faz FA görünümü (sol)

2.6.2 Optik Kohorens Tomografi (OKT) Bulguları

OKT oküler yapıların mikrometre çözünürlükte kesitsel görüntülerini veren, noninvaziv ve kontakt gerekmeyen bir görüntüleme yöntemidir. OKT ile drusen, KNV, PED, RPE yırtığı, subretinal sıvı, kistoid maküla ödemi, diskiform skar ve atrofi tanınabilir, intraretinal – subretinal sıvı takibi yapılabilir.



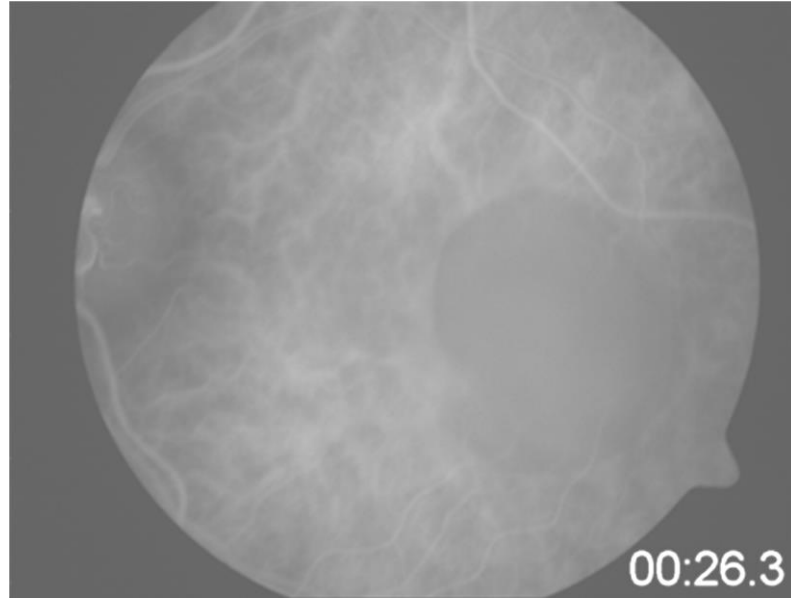
Şekil 6. PED'in TD-OCT görünümü

OKT, KNV tanısında sınırlı değere sahipken KNV davisinde kantitatif değerlendirme sağladığı için tedaviye yanıtın monitörizasyonunda büyük önem arz etmektedir.⁶² Seröz PED homojen hiporeflektif sub-RPE alanı ve onu sınırlayan

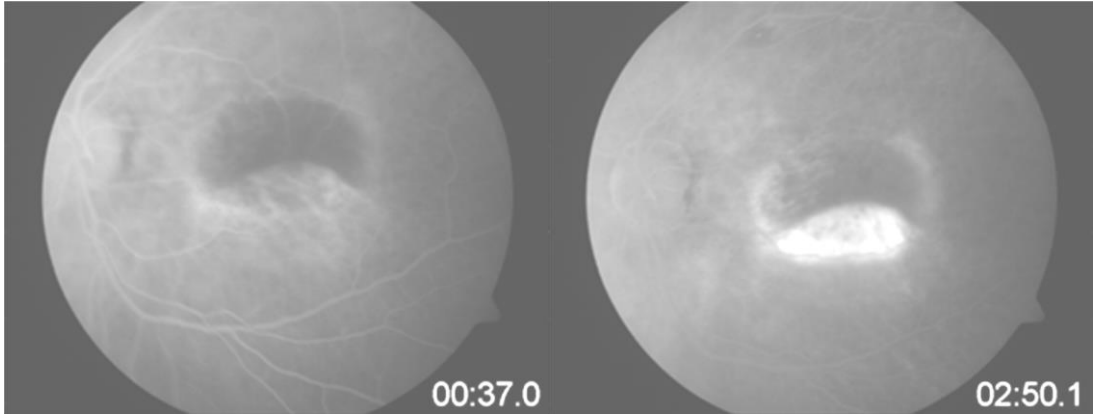
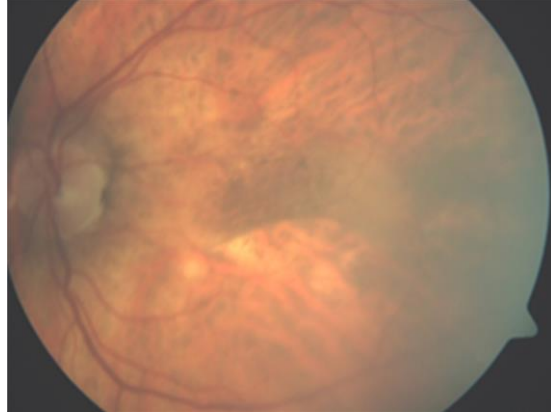
hiperreflektif bantla karakterizedir.⁶² Fibrovasküler PED, OCT’de RPE elevasyonu ve içerisinde orta dereceli yansıma şeklinde görülür.⁶²

2.6.3. İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi (İSYA)

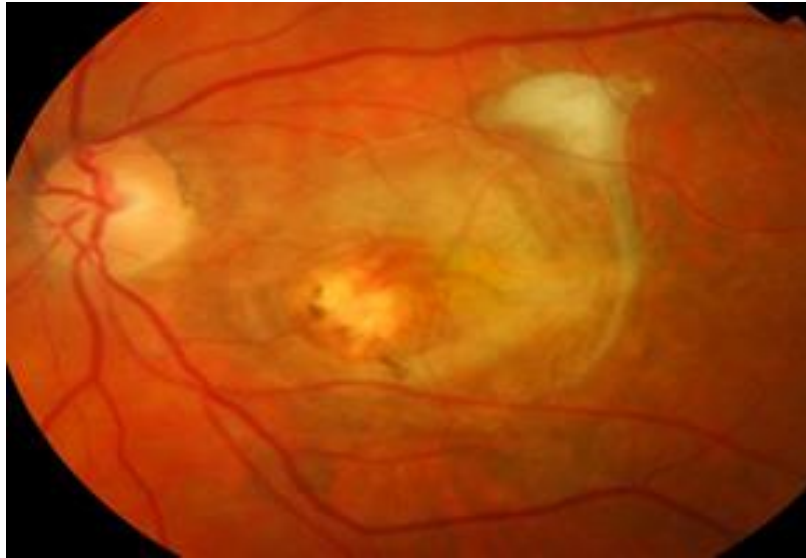
1972’de Flower ve Hochheimer koroid dolaşımının değerlendirilmesinde İSYA’nın önemini belirtmişlerdir.⁶³ Bir trikarbosiyanin boyası olan İSYA’nın özellikleri, emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olması, %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillaristen çok yavaş sızması nedeniyle kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi retina RPE’yi geçebilmesi, normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri İSY anjiyografi, fundusun derin katlarını, koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNV’lerin saptanmasında daha etkin kılar. FFA’da izlenen klasik KNV’lerde İSYA’da benzer bir hiperflöresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. Birbirlerinden farklı özellikleri nedeniyle FFA ve İSYA anjiyografi çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD’de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir. İSYA anjiyografisinin FFA’ya bir üstünlüğü retina altı kanamanın varlığında da anormal damarları gösterebilmesidir.



Şekil 7. Seröz PED’in İSYA görünümü



Şekil 8. RPE yırtığı



Şekil 9. Diskiform skar

2.7. YBMD İLİŞKİLİ PED'LERDE TEDAVİ

PED'lerde tedavi endikasyonu görmede azalmaya eşlik eden subretinal/intraretinal hemoraji ve OKT'de subretinal/intraretinal sıvı varlığıdır. Geçmişte kullanılmış olan argon lazer fotokoagulasyon günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Yine geçmişte kullanılmış olan FDT de daha etkili ajanların bulunması nedeniyle günümüzde nadiren kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. FDT kombine tedavi olarak özellikle PKV'de daha etkilidir. Bu tedaviler tanımlanmış olsa da günümüzde anti-VEGF ajanlar tedavide altın standart olarak görülmektedir.⁶⁴

Günümüzde YBMD tedavisinde kullanılan 3 Anti-VEGF ajan ranibizumab, bevacizumab ve aflibercepttir.

Pegaptanib klinik kullanıma giren ilk anti-VEGF ajandır. FDA tarafından 2004 yılında onaylanmıştır. Sadece VEGF 165'in heparin bağlayan bölgesine bağlanan bir aptamerdir. Enjeksiyon aralığı 6 haftadır. Çalışmalarda görme keskinliğinde artış sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde pek kullanılmamaktadır.¹⁶

Ranibizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden, rekombinant teknolojisi ile üretilmiş humanize antikör fragmanıdır. Yaş tip YBMD'de kullanımı 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Yaş tip YBMD'de görme artışı sağladığı, neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, subretinal sıvıyı azalttığı gösterilmiştir.⁶⁵

Bevacizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan bir humanize monoklonal antikördür. Metastatik kolorektal kanseri için kullanımı 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumabdan farklı olarak bütün bir antikördür ve ranibizumaba göre moleküler ağırlığı daha fazladır. Ayrıca daha ucuzdur, şu anda YBMD için kullanımı endikasyon dışıdır. Çalışmalar yaş tip YBMD'de subretinal sıvıyı azalttığını ve görme keskinliğini artırdığını göstermiştir.⁶⁶

Aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1' in Fc parçasının füzyonuyla rekombinan olarak oluşturulmuş bir

füzyon proteinidir. VEGF-A ve VEGF-B'ye yüksek afinite ile bağlanır. Yapılan çalışmalar ranibizumab kadar etkili olduğunu göstermiştir.⁶⁷ FDA onayı 2011 yılında almıştır. Ülkemizde kullanıma 2015'te girmiştir.

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

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

Düzenli kontrol ve gerektiğinde tedavi çalışmaları; (PRN (Pro Re Nata), Tedavi et ve Gözle)

Tedavi et ve uzat (Treat and extend)

Aylık tedavi protokolü: Hastalara düzenli olarak her ay enjeksiyon yapılır. Buna fiiks protokol de deniyor.

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

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

PED'in doğal seyri kötüdür. Kendiliğinden regrese olsalarda görme prognozu iyi değildir. RPE yırtığı ve diskiform skarlarla komplike olabilirler. Seröz PED'lerin

%10'unda RPE yırtığı gelişir. Bu spontan ya da FDT, lazer fotokoagulasyon ve anti-VEGF tedaviler sonrası gelişebilir. Drusenoid PED'ler görsel prognoz açısından daha iyi olmalarına rağmen, coğrafik atrofi veya KNV ile sonuçlanabilirler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul izni GO 16/464 kayıt numaralı olarak Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.07.2016 tarihinde alındı. Çalışmaya Ocak 2006 – Aralık 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD ile ilişkili intravitreal ranibizumab, bevacizumab, aflibercept ve bunların ardışık tedavileri uygulanmış, bir yıldan uzun süredir takipte olan toplam 106 hasta alındı. Yaş tip YBMD tanısı fundus muayene, spektral -domain optik koherens tomografi (SD-OCT), time-domain optik koherens tomografi (TD-OCT), fundus flöreseyanjiografi veya gerektiğinde çekilen indosyanin-yeşili anjiografi bulguları ile konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri yaş tip YBMD ile ilişkili anti-VEGF tedavi uygulanmış olması, minimum 12 aylık izlem süresinin olması olarak belirlendi. Başlangıçta yüksekliği en az 200 mikron, genişliği en az 1000 mikron olan PED'ler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın dışlanma kriterleri ise YBMD lezyonunda PED olmaması, daha önce başka merkezde herhangi bir intravitreal anti-VEGF tedavi alınmış olması, FDT ile tedavi yapılmış olması, başlangıçta eksik olan veri kayıtları, başlangıçta skar ya da atrofi bulunması, başka bir retinal hastalığa sekonder KNV olması, görme keskinliğini etkileyebilen başka okuler hastalığın olması (diabetik retinopati, arter veya ven tıkanıklıkları, yüksek miyopi) olarak belirlendi.

Hastaların dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet, vizit sayısı, görme keskinliği, enjeksiyon sayısı, toplam izlem süresi, komplikasyon gelişimi, dijital görüntüleme sisteminden KNVM tipi, yerleşimi, boyutu, PED'in tipi, boyutu, OKT kayıtlarından, fibrozis ve atrofi gelişimi, lezyonların OKT özellikleri ve makula kalınlıkları gibi değişkenler saptanıp analizlere alındı.

Görme keskinlikleri her vizitte ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) eşelleri ile ölçülmüş olup harf sayısı olarak kaydedilmişti.

Hastaların fundus fotoğrafları, floresein anjiyografileri ve indosiyanin yeşili anjiyografileri Zeiss FF 450 IR plus (Zeiss, Oberkochen, Almanya) kamera ile çekilmiş olup görüntü kayıtlarına VisupacGörüntüleme Sisteminden ulaşıldı. Fundus foto ve FFA kayıtlarından lezyon boyutu, yerleşimi, PED özellikleri, atrofi ve fibrozis varlığı kaydedildi.

Olguların Time domain OKT (Zeiss Stratus) ve Spektral domain OKT (Heidelberg Spectralis) görüntülerinden santral retina kalınlığı (SRK), PED yüksekliği ve PED genişliği ölçüldü. Başlangıç, üçüncü, altıncı, on ikinci, on sekizinci ay ve ikinci seneden sonra yılda bir görüntü kayıtlarındaki ölçümler kaydedildi. SRK'da iki cihazın verileri birbirine $y = 1.029x + 72.49$ formülü ile çevrildi.⁷⁹

Hastaların başlangıç pigment epitel dekolmanları fundus fotoğrafı, OKT, FA veya İSYA bulgularına göre seröz, hemorajik, fibrovasküler ve drusenoid tip olarak kategorize edildi. PED'in tedavi endikasyonu görmede azalma ile beraber muayenede subretinal veya intraretinal hemoraji ve/veya OKT'de subretinal veya intraretinal sıvı idi. Tedavi aylık izlem ile PRN şeklinde uygulandı. Tekrar tedavi kriterleri EİDGK'nde ≥ 5 harf kayıp ve OKT'de rekürren veya persistan intraretinal ve/veya subretinal sıvı varlığı olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenler için bağımsız grup karşılaştırmalarında öncelikle Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım varsayımı kontrol edildi. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda (p küçük 0,05) grup karşılaştırmaları için tek yönlü varyans analizi, normal dağılım varsayımının sağlanmaması durumunda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ayrıca bağımlı grup karşılaştırmalarında, normal dağılım varsayımı sağlandığında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures anova), varsayım sağlanmadığında ise Friedman testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Bağımlı ölçümlerin zamana göre değişimlerinin gösterilmesi için çizgi grafiği kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya YBMD ile ilişkili PED nedeniyle intravitreal ranibizumab, bevacizumab, aflibercept veya bunların ardışık tedavileri yapılan 106 hastanın 111 gözü alındı. Çalışmaya alınan hastaların diğer gözleri incelendiğinde başlangıçta 3 gözde PED, 22 gözde drusen, 9 gözde skar, 11 gözde atrofi mevcuttu. Beş hastanın her iki gözü çalışmaya alındı. Üç hastada başlangıçta bilateral tutulum mevcut olup diğer 2 hastada izlem sırasında PED gelişmiş ve bu gözlerle de tedavi uygulanmıştır.

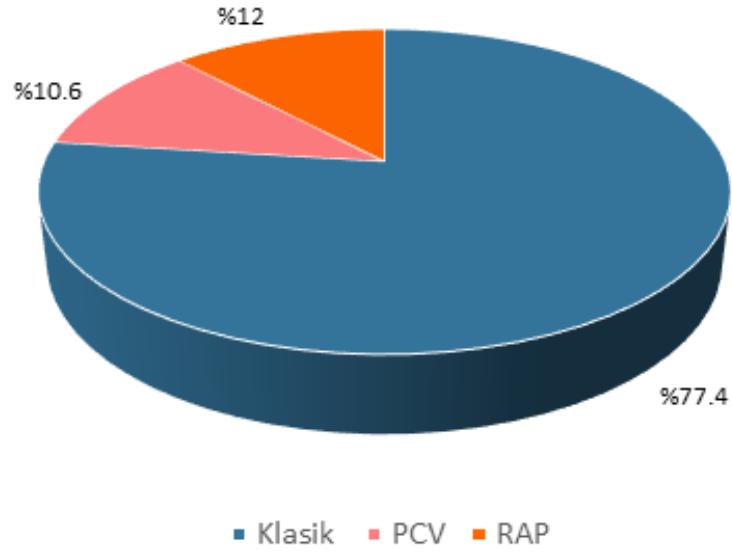
Hastaların 59'u kadın (%55.7), 47'si erkek (%44.3) olup ortalama tanı yaşı 75.4 ± 9.6 (49-77) idi.

Enjeksiyon yapılan 111 gözden 54'ü (%48.6) sağ göz, 57'si (%51.4) sol gözdü. Değerlendirilen gözlerin 65'i (%58.6) fakik, 46'sı (%41.4) psödofaktı.

Lezyonların 84'ü (%77.4) gizli YBMD, 12'si (%10.6) PCV, 15'i (%12) RAP lezyonu (Şekil 9).

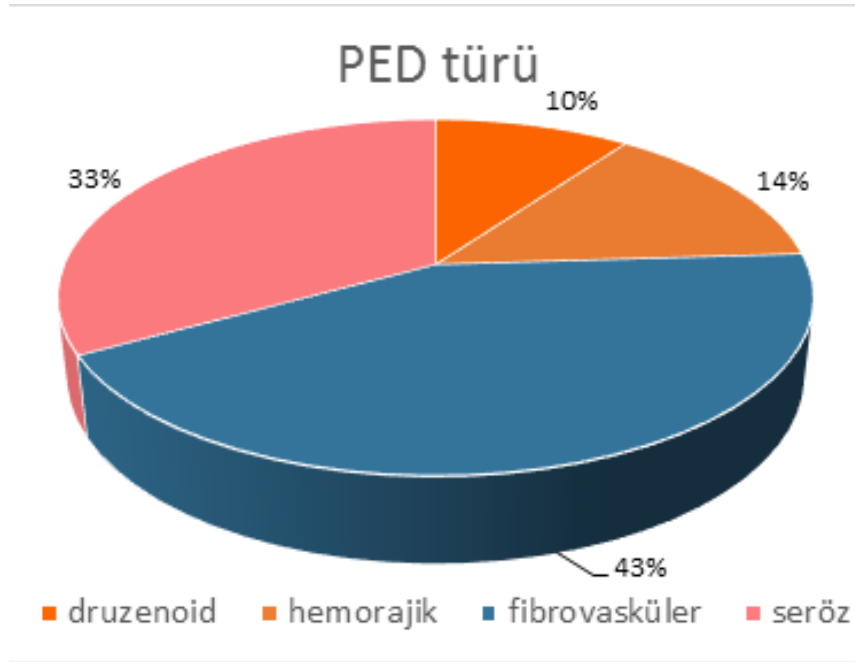
FFA'da lezyonların 15'inin (%13.5) ektrafoveal, 18'inin (%16.2) jukstafoveal, 78'inin (%70.3) subfoveal yerleşimli olduğu saptandı. FFA'da lezyonun büyük doğrusal çap (GLD) ortalaması 2700 ± 1300 (790-7700) olarak bulundu.

YBMD'nin alt tipleri



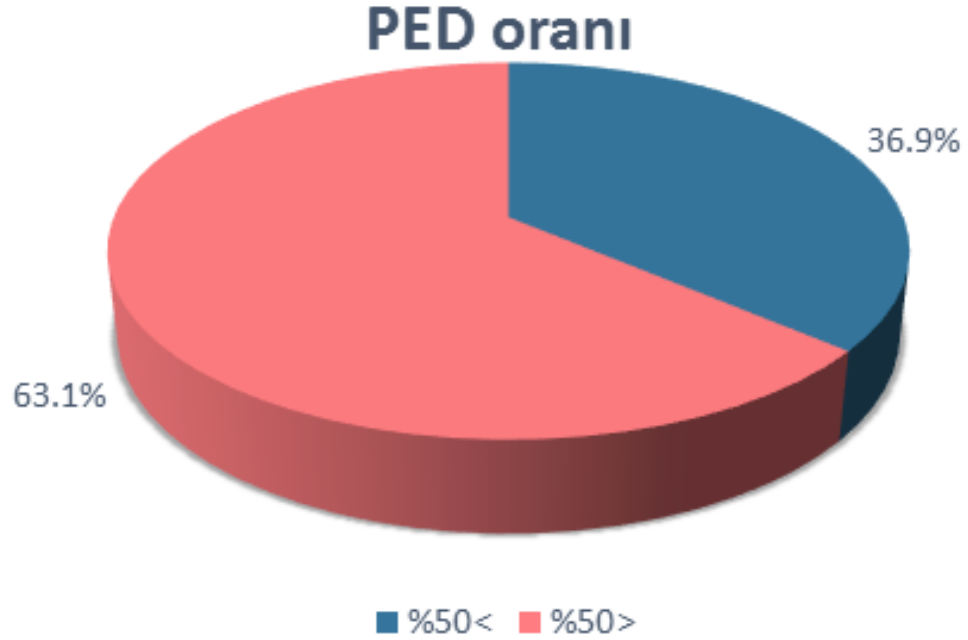
Şekil 10. YBMD'nin alt tipleri

Tüm PED'lerin 48'si (%43) fibrovasküler, 36'sı (%32.5) seröz, 16'sı (%14) hemorajik 11'i (%10) druzenoid PED idi (Şekil 11).



Şekil 11. PED tipi ve sıklığı

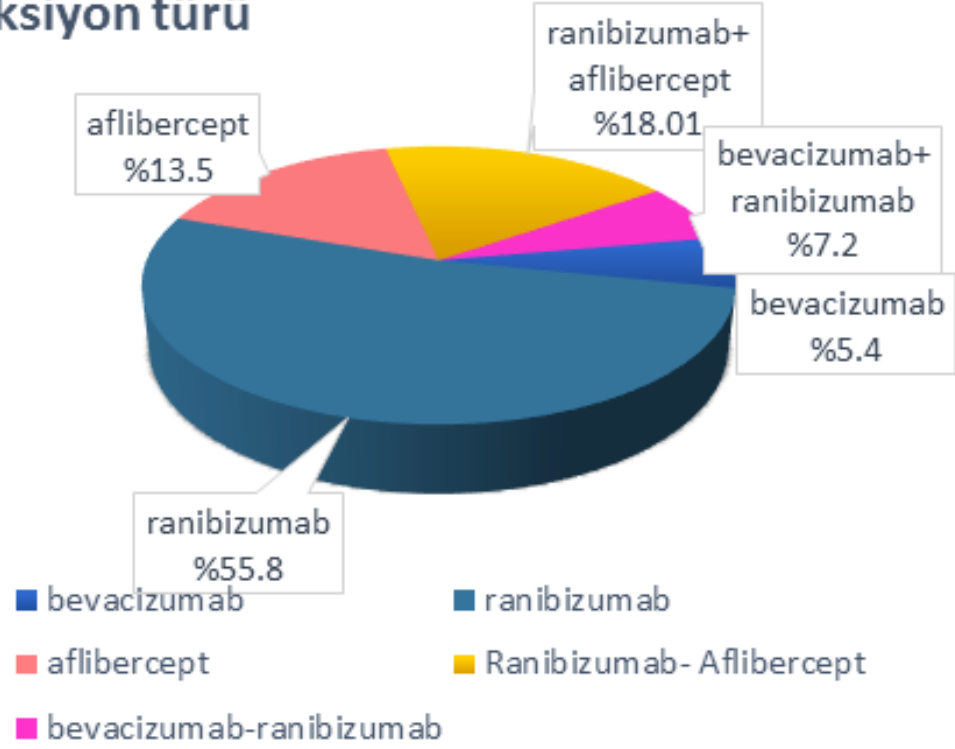
FFA bulgularına göre PED'lerin 41'i (%36.9) lezyonun %50'sinden azını, 70'i (%63.1) lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturmaktaydı (Şekil 12).



Şekil 12. Lezyonun PED oranı

111 gözün 62'sine (%55.8) ranibizumab, 15'ine (%13.5) aflibercept, 6'sına (%5.4) bevacizumab monoterapisi uygulanmıştı. 28'ine (%25.3) ise ardışık intravitreal enjeksiyonlar yapılmıştı. Ardışık tedavi uygulanan 28 gözün 20'sine (%71.4) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 8'ine (%28.6) önce bevacizumab, sonra ranibizumab uygulanmıştı (Şekil 13).

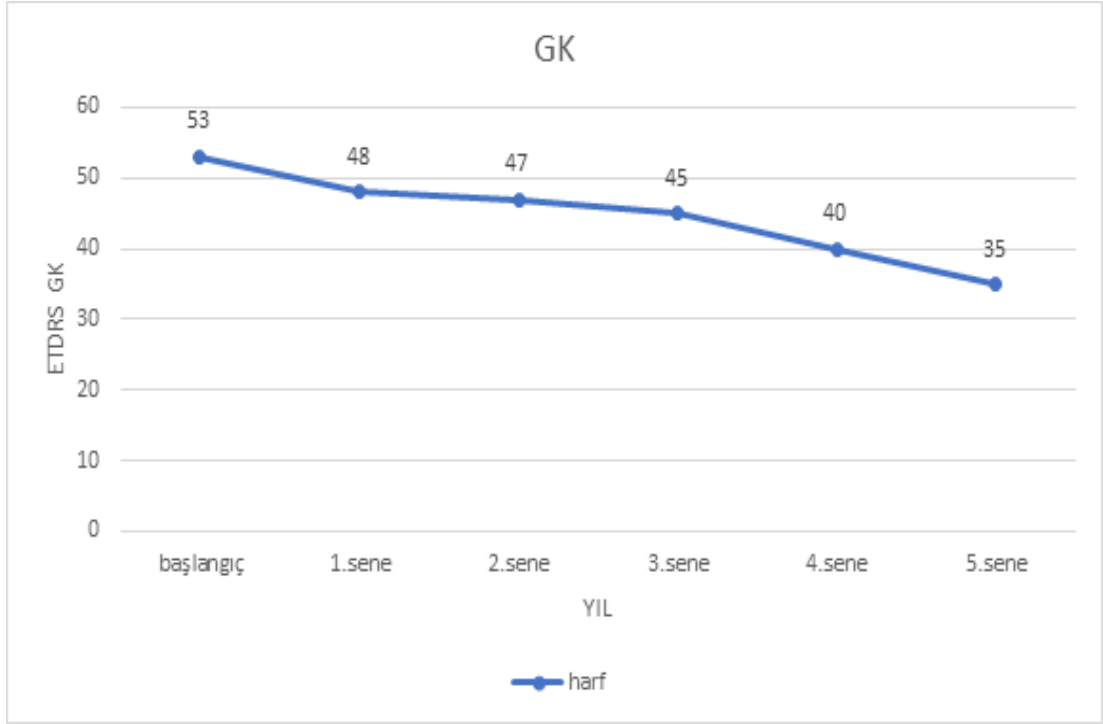
enjeksiyon türü



Şeki 13. Uygulanan Anti-VEGF ajanlar

Hastaların ortalama takip süresi 43.3 ± 21.18 (12-84) ay, ortalama ziyaret sayısı ise 26.9 ± 17.7 (4-101) bulundu. Ranibizumab yapılan hastalar ortalama 44.8 ± 20 (24-96) ay, aflibercept uygulananlar 25.8 ± 8.5 (12-36), bevacizumab uygulananlar ise 40 ± 16 (24-60) ay takip edildi.

Çalışmaya alınan gözlerin başlangıç görme keskinlikleri ortalama 53.26 ± 16.8 (12-88) harf iken 1. yılda 50.8 ± 17.2 (13-85), 2. yılda 48.2 ± 19.2 (3-85) harf, 3. yılda 47.1 ± 19.4 (3-80) harf, 4. yılda 45.1 ± 19.5 (0-80) harf, 5. yılda ise 35.2 ± 21.3 (0-80) harf olarak değerlendirilmiştir (Şekil 14). Takip süresi boyunca görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($P=0,045$).



Şekil 14. Görme keskinliğinin yıllara göre değişimi

Yapılan anti-VEGF ajanlar arasında yıllara göre görme keskinliği değerlendirildi. Beş yıllık takiplerde ranibizumab uygulanan hastalarda görme keskinliğinin stabil seyrettiği gözlemlendi. Beş yıllık sonuçlara bakıldığında bevacizumab, aflibercept ve ardışık tedavi gruplarında görme keskinliğinde azalma görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Anti-VEGF ajana göre görme keskinliği değerleri

	Ranibizumab	Aflibercept	Avastin	Ardışık	Toplam
Başlangıç	48.4 ±15 (15-76) (n:62)	55.4 ±16 (20-78) (n:15)	48.8 ± 15 (15-78) (n:6)	52.4 ± 16 (28-78) (n:28)	53.26 ± 16.8 (12-88) (n:111)
1. Yıl	49.2 ± 20 (1-80) (n:62)	48.2 ±18 (15-75) (n:15)	37.8 ± 15 (12-57) (n:6)	48.2 ± 15 (31-73) (n:28)	50.8± 17.2 (13-85) (111)
2. Yıl	45.9 ± 19 (1-80) (n:57)	42.5 ± 18 (30-55) (n:8)	36.2 ± 18 (17-75) (n:4)	31.1 ± 22 (2-70) (n:12)	48.2±19.2 (3-85) (n:84)
3. Yıl	43.7 ± 21 (3-80) (n:52)	37.0 ± 24 (15-77) (n:4)	28.1 ± 8 (17-38) (n:4)	38.6 ± 2 (5-70) (n:8)	47.1± 19.4 (3-80) (n:72)
4. Yıl	47.6 ± 23 (5-80) (n:36)		22.1 ± 12 (4-37) (n:4)	37.0 ± 24 (15-77) (n:10)	45.1±19.5 (0-80) (n:52)
5. Yıl	48.7 ± 19 (7-75) (n:22)		23.2 ± 12 (4-37) (n:5)	42.5 ± 18 (30-55) (n:4)	35.2±21.3 (0-80) (n:33)

Başlangıçta 111 göze ait veriler değerlendirmeye alınmışken daha sonraki yıllarda izlem süresi farklı olduğu için her yıl değerlendirilen göz sayısı azalmıştır. 1. yıl 111, 2. yıl 84, 3. yıl 72, 4. yıl 52, 5. yıl 33 göz değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara ilk enjeksiyon yapıldıktan bir yıl sonra 111 göz değerlendirildiğinde 21 gözde 15 harf ve daha üzerinde görme artışı gözlenirken, 13 gözde ≥ 15 harf azalma görüldü. İki hastada ise ≥ 30 harf azalma gözlenmiştir. Beş yılın sonunda değerlendirilen 33 gözün 2'sinde ≥ 15 harf artma, 2'sinde ≥ 15 harf azalma, 2'sinde ise ≥ 30 harf azalma tespit edildi. Hastaların yıllara göre EİDGK'de ≥ 15 harf artış, ≥ 15 harf azalma ve ≥ 30 harf azalma oranları Tablo 2'te verilmektedir:

Tablo 2. Görme Keskinliğinde ≥ 15 harf artma, ≥ 15 harf azalma ve ≥ 30 harf azalma oranları

	≥ 15 harf artma	≥ 15 harf azalma	≥ 30 harf azalma
1. Yıl (n:111)	21 (%20.3)	13 (%13)	2 (%1.9)
2. Yıl (n:84)	17 (%20.4)	22 (%26.2)	6 (%8.3)
3. Yıl (n:72)	11 (%15.2)	30 (%41.6)	8 (%11.1)
4. Yıl (n:52)	8 (%15.4)	15 (%28.6)	8 (%15.4)
5. Yıl (n:33)	2 (%6.06)	2 (%6.06)	1 (%3.03)

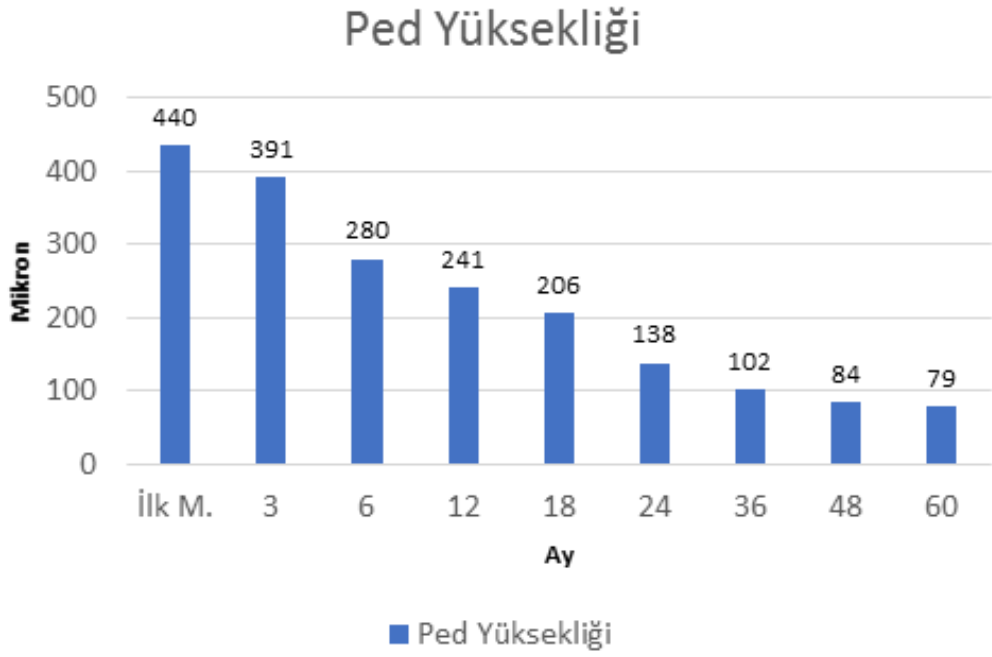
Hastaların makula kalınlığı değişimleri incelendiğinde başlangıç SRK ortalama 269 ± 93.2 (116-595) mikron, izlem sonunda ortalama 245 ± 49 (138-359) mikrondu. SRK’da izlem süresi boyunca istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi. Başlangıç PED yüksekliği ortalama değeri 440.24 ± 178.56 (134-1021), PED genişliği ortalama 2161 ± 864.103 (1010- 4612) olarak bulundu. Tabo 3.

Tablo 3. PED’lerin başlangıç özellikleri

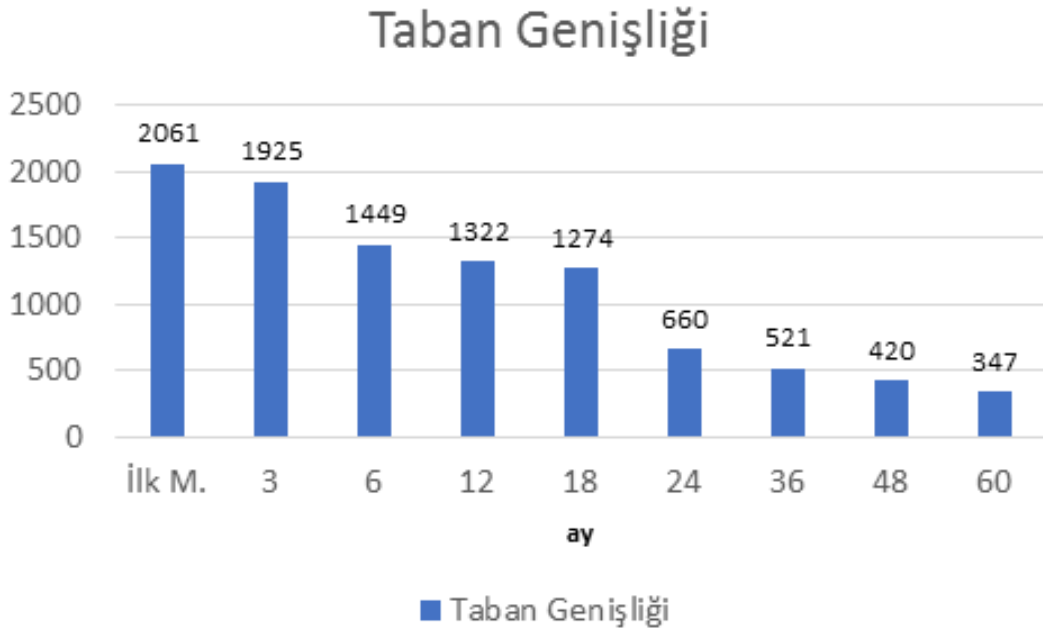
PED yüksekliği	440.24 ± 178.56 (134-1021) μ
PED genişliği	2161 ± 864.103 (1010- 4612) μ
SRK	269 ± 93.2 (116-595) μ

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

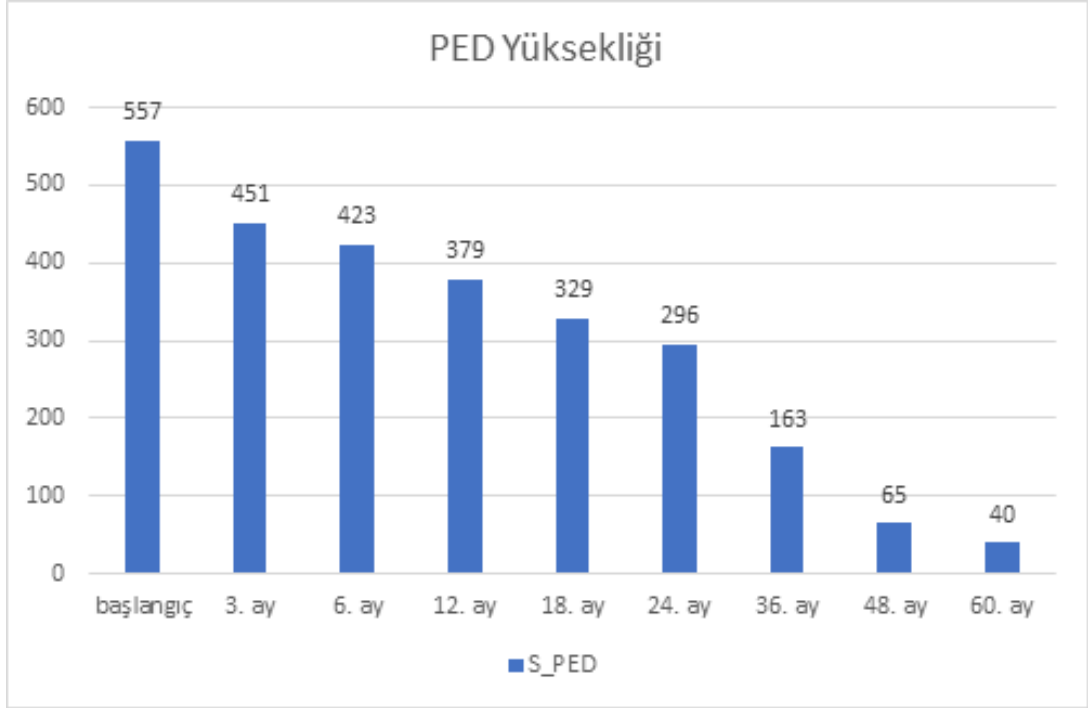
PED taban genişliği ve yüksekliğinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla $p= 0.017$ ve $p= 0.001$). (Şekil 15, 16).



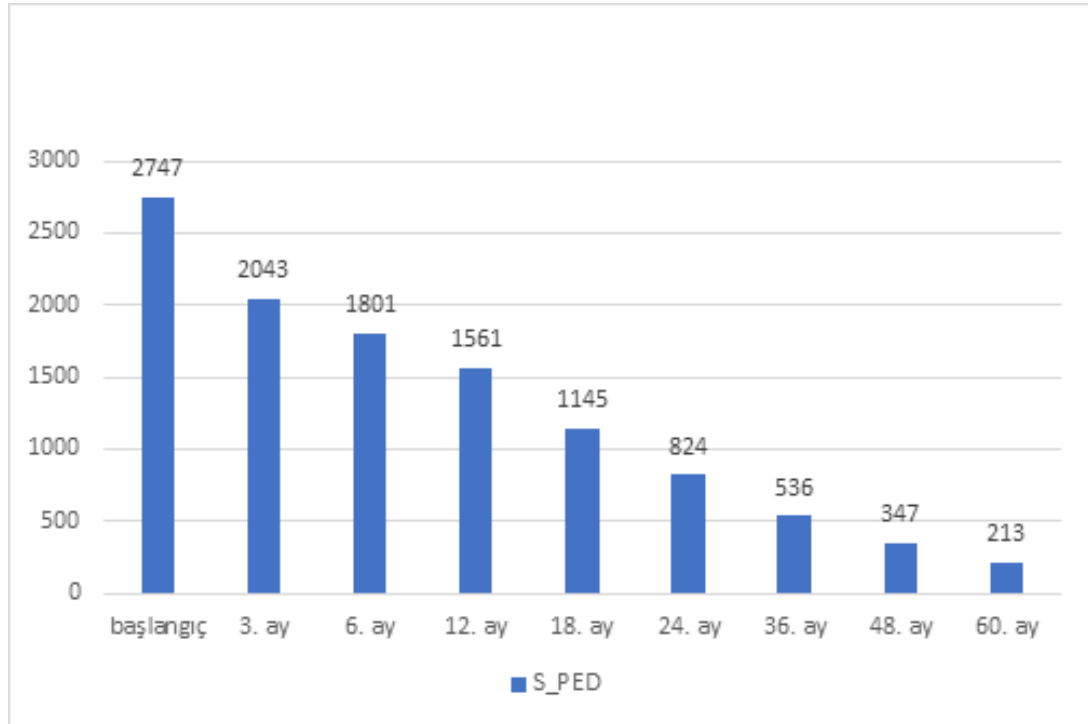
Şekil 15. PED yüksekliğini zamana göre değişimi



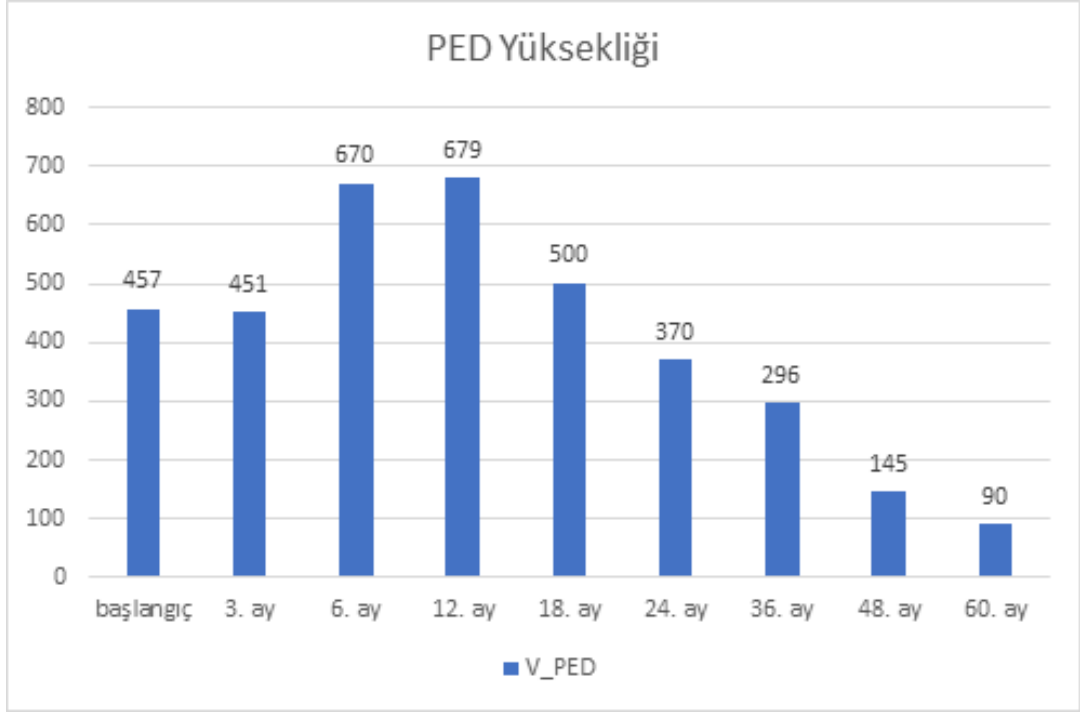
Şekil 16. PED taban genişliğinin zamana göre değişimi



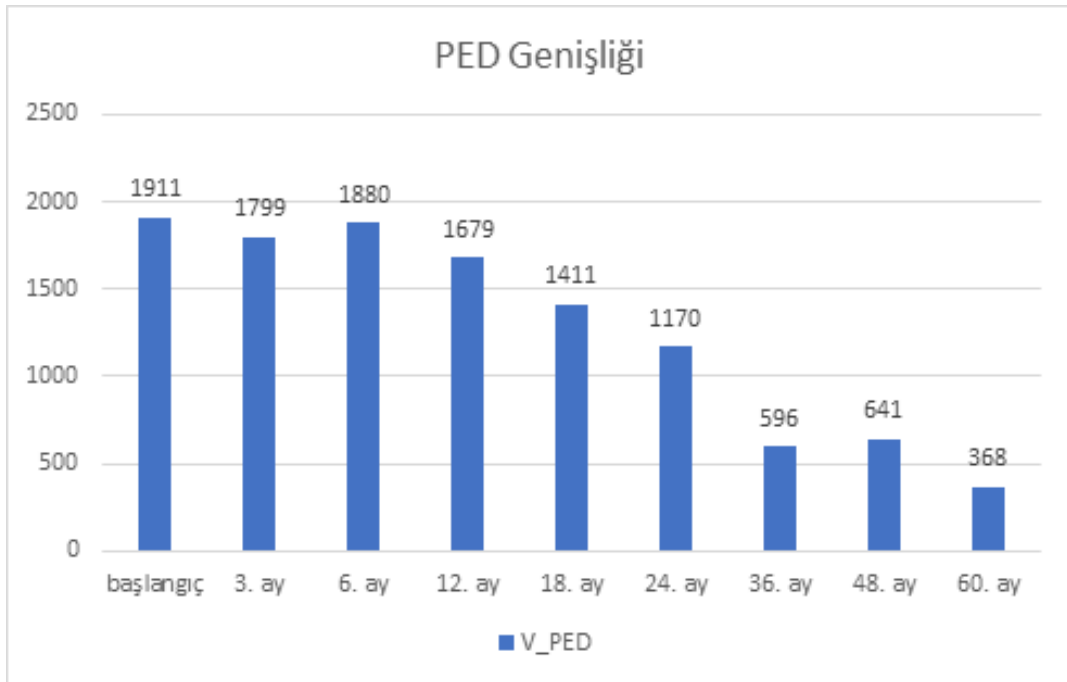
Şekil 17. Seröz PED yüksekliğinin zamana göre değişimi.



Şekil 18. Seröz PED genişliğinin zamana göre değişimi



Şekil 19. Fibrovasküler PED yüksekliğinin zamana göre değişimi



Şekil 20. Fibrovasküler PED genişliğinin zamana göre değişimi

PED'in tipine göre yapılan analizlerde seröz PED'lerin istatistiksel anlamlı olarak daha hızlı küçülme gösterdiği görüldü (p büyük 0.018) drusenoid, hemorajik

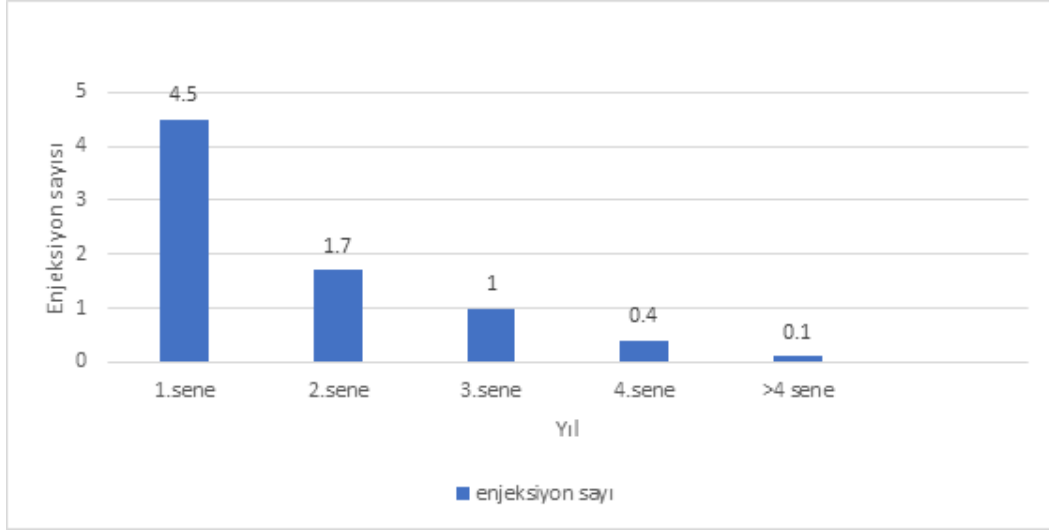
ve fibrovasküler gruplarda da istatistiksel anlamlı olmasa da gerileme izlendi (p=0.06). (Şekil 16, 17,18,19,20)

PED tipine göre görme keskinliğinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu. Her grupta görme düzeyinde benzer şekilde azalma mevcuttu. Özellikle vasküler PED’lerde görme keskinliğinin zaman içinde daha çok kötüleştiği görüldü (Tablo 4.)

Tablo 4. PED tiplerine göre görme keskinlikleri ve yıllara göre değişimi

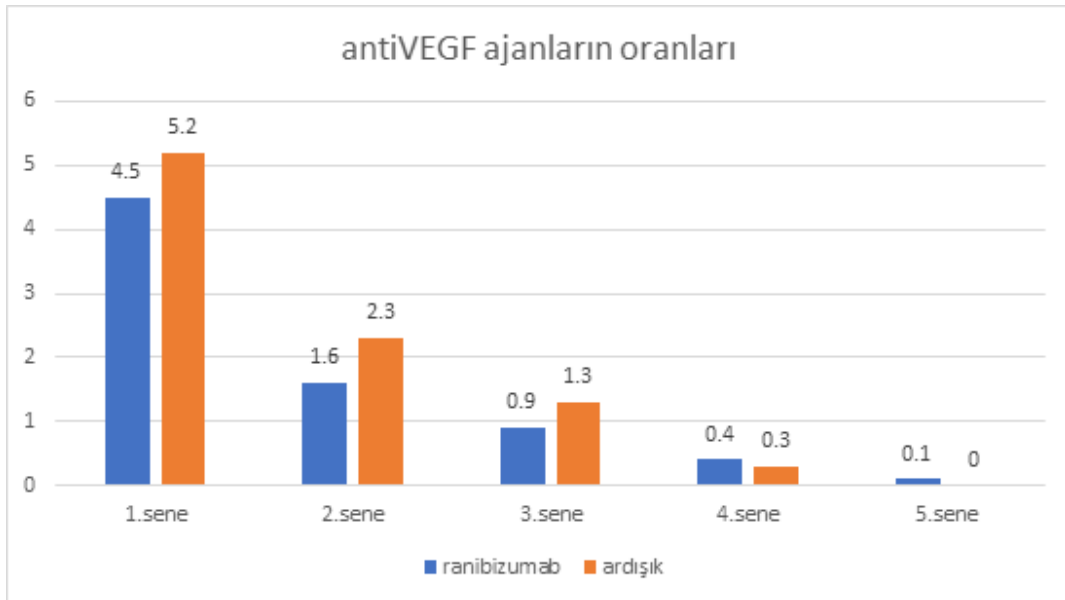
	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl
Drusenoid	50.5±18.6 (17-75)	46.8±15.9 (17-70)	40±23 (3-75)	38.7±18.8 (20-65)	38±23.6 (16-63)
Hemorajik	48±14 (21-65)	42±16 (23-78)	50±19.6 (26-80)	38±17.9 (20-68)	41.7±15.7 (32-65)
Vasküler	55.2±17.7 (12-88)	53.8±17 (13-80)	45.8±18.9 (10-85)	39±19 (4-75)	32.7±16.9 (4-70)
Seröz	52.9±15 (17-80)	51±17.8 (13-85)	47.6±19 (3-80)	43±22.3 (12-80)	42.5±28 (0-80)

Takip süresi boyunca uygulanan anti-VEGF tedavi aralığının zaman geçtikçe azaldığı görüldü. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.028) 1. yıl ortalama 4.5, 2. yıl 1.7, 3. yıl 1, 4. yıl 0.4 ve sonraki yıllarda 0.1 enjeksiyon yapılmıştı (Şekil 21).



Şekil 21. Ortalama enjeksiyon sayılarının zamana göre değişimi

Takip süresi boyunca uygulanan Anti-VEGF ajanların ayrılıkta sayılarını değerlendirdik. Takip süresi kısa ve hasta sayısı az olduğundan aflibercept ve bevacizumab analiz edilemedi. Ranibizumab ve ardışık tedavi uygulanan gruptaki enjeksiyon sayıları incelendi. Ardışık grupta enjeksiyon sayısı ranibizumabla kıyaslandığında ilk 3 yılda daha yüksek olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($P=0.032$). Son 2 yılda ise benzer şekilde azalma gösterdi (Şekil 22).



Şekil 22. Anti-VEGF ajanların gruplara göre enjeksiyon sayıları

PED oranı lezyonun %50'den büyük veya %50'den küçük olan olguları ayrı olarak değerlendirildi (Tablo 5).

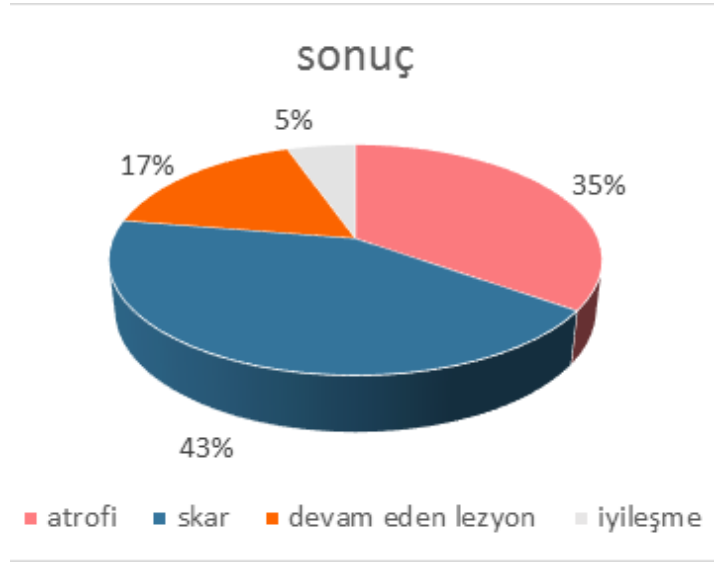
Görme keskinliği, Anti-VEGF enjeksiyon sayıları, kaybolma zamanı değerlendirildi. Görme keskinliği her iki grup arasında benzer şekilde azalma gösterdi. İstatistiksel anlamlı fark bulunamadı (P= 0,132). Enjeksiyon sayıları arasında istatistiksel anlamlı olarak lezyonun %50'sinden büyük olan PED'lerde daha yüksek bulundu. (P=0.042). Lezyonun %50'den küçük PED'lerin rezolasyon zamanının daha erken olduğu bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değidi (P= 0.064).

Tablo 5. Lezyonun%50'den küçük ve büyük PED'lerin klinik özellikleri

	%50 küçük	%50 büyük
GK başlangıç	54±16.8 (17-77)	52.92±16.8 (112-88)
GK son	454±18 (3-83)	41.9±21.8 (0-84)
PED yüksekliği	390.2±143.9 (201-823)	477±185 (208-896)
PED genişliği	1605±601 (1003-2733)	2302.2±951 (1023-4512)
Enjeksiyon sayısı	4.8±3.8 (1-15)	6.4±4.1 (1-34)
PED rezolasyon zamanı	7.3±4.6 (2-18)	10.1±9.5 (2-46)
Komplikasyon:	+	+
Atrofi	%18.6	%28.6
Skar	%257	%42.9
RPE rüptürü	-	%11.4

Her iki grupta da skar ve atrofi gelişti. Lezyonun %50'den büyük olduğu PED'lerde komplikasyon oranında daha yüksek bulundu. Değerler tabloda verilmiştir. Lezyonun %50'den büyük PED olan 70 gözün 8'inde (%11.4) RPE rüptürü gelişti.

Takip süresi sonunda 111 gözün 47'sinde (%42.5) skar 39'unda (%35) gözde atrofi saptanmıştır. Altı gözde (%5.4) PED tamamen kaybolmuş olup, fibrozis ve atrofi yoktu.19 gözde ise (%17.1) PED devam ediyordu (Şekil 16). PED'in ilk rezolasyon zamanı ortalama 8.71 ± 8.4 (2-46) ay olarak bulundu. Ortalama skar gelişme süresi 23.5 ± 15.3 (1-66) ay, ortalama atrofi gelişme süresi ise 31.0 ± 15.5 (4-46) ay olarak saptandı.



Şekil 23. PED'in sonucu

Başlangıç özelliklerine göre bakıldığında seröz PED'lerde %21.4 skar, %41.3 atrofi; fibrovasküler PED'lerde %53.1 skar, %28.2 atrofi, hemorajik PED'lerde %25.5 skar, %10.2 atrofi; drusenoid PED'lerde %20.5 atrofi gelişmişti (Tablo 6).

Tablo 6. PED Tipinin skar ve atrofi oranı

Tür	Skar	Atrofi
Drusenoid	-	8 (%20.5)
Hemorajik	12 (%25.5)	4 (%10.2)
Vasküler	25 (%53.1)	11 (%28.2)
Seröz	10 (%21.4)	16 (%41.3)

Takip süresi boyunca 9 hastanın diğer gözünde PED gelişmiştir. Bunlardan 2'si çalışma kriterlerini karşıladığından çalışmaya dahil edildi. Diğer gözler tedavi gerektirmediği için çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 111 gözün 8'inde (%7.2) retina pigment epitel rüptürü oluştu. Bunun dışında bir hastada yırtıklı retina dekolmanı gelişti. Pars Plana Vitrektomi ve silikon yağ tamponadı yapılarak retina yatıştırıldı. Takip süresi boyunca hastalarda sistemik yan etkiler görülmedi.

5. TARTIŞMA

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 50 yaş sonrası geri dönüşümsüz merkezi körlüğün ana nedenlerinden biridir.⁶⁸ 65 yaş üzeri kişilerde insidansı %10 iken 75 yaş üzeri kişilerde %25 olarak bulunmuştur. 16Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama yaş 75 olarak saptandı. Literatürde YBMD’de cinsiyetler arasında farklı çalışmalarda değişken sonuçlar görülmüştür. “Framingham Eye Study” ye göre orta-ileri evre YBMD beyaz ırk kadınlarda erkeklere göre daha fazladır.⁶⁹ Beaver Dam çalışmasında 75 yaşına kadar fark olmadığı ama 75 yaş üzerinde kadınlarda erken YBMD görülme sıklığının 2 katına, geç YBMD sıklığının ise 7 katına çıktığı bildirilmiştir.⁴ Blue Mountain çalışmasına göre tüm yaş grubu ve lezyon karakterlerine göre kadınlarda fazla olduğu,⁷⁰ Rotterdam, Copenhagen ve Framingham çalışmalarına göre de cins farkı olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların %55’ini kadınlar oluşturmaktaydı.

PED’in doğal seyri kötüdür. Kendiliğinden regrese olsalarda görme prognozu iyi değildir. RPE yırtığı ve diskiform skarla komplike olabilirler. Seröz PED’lerin %10’unda RPE yırtığı gelişir. Bu spontan ya da FDT, lazer fotokoagulasyon veya anti-VEGF tedaviler sonrası gelişebilir. Drusenoid PED’ler görsel prognoz açısından daha iyi olmalarına rağmen, coğrafik atrofi veya KNV ile sonuçlanabilirler. Çalışmalarda PED’e müdahale edilmezse görme keskinliğinin bir senede üç sıra azaldığı bildirilmiştir.⁷¹ PED’in tedavi seçeneklerini PDT, intravitreal steroid enjeksiyonları ve anti-VEGF ajanlaroluşturmaktadır.⁷² Bu tedavilerin etkinliği hala araştırılmaktadır. Biz de bu çalışmada YBMD ile ilişkili PED olgularında anti-VEGF tedavinin anatomik ve fonksiyonel etkilerini araştırdık. Anti-VEGF tedavi çokmerkezli randomize çalışmalarda neovasküler YBMD üzerinde etkisini ve güvenliğini kanıtlayarak altın standart tedavi haline gelmiştir. ANCHOR¹⁸, MARINA⁷⁸, VIEW⁷³ ve HARBOR⁷⁵ bu konudaki başlıca çalışmalardır.

HARBOR’un alt grup çalışması YBMD ile ilişkili PED’lerin tedavisinde ranibizumabın etkinliğini araştıran en büyük prospektif, çokmerkezli, randomize çalışmadır.⁷⁵ HARBOR çalışmasına dahil edilmiş 1097 hastadan 598 (%54.8)’inde

PED mevcuttur. Üç doz yükleme tedavisinden sonra hastalar dört gruba ayrılmıştır. 154 hastaya 0.5 mg aylık, 146'sına 0.5 mg PRN, 158'sine 2.0 mg aylık ve 140'ına 2 mg dozunda PRN rejimi ile ranibizumab enjeksiyonları yapılmıştır. Çalışmada EİDGK, PED yüksekliği, PED'in rezolüsyonu ve enjeksiyon sayıları değerlendirilmiştir. Hastalar 24 ay takip edilmiştir. PED yüksekliği 35-1400 mikron arasında değişmekte olup, olgular PED yüksekliğine göre dört gruba ayrılmıştır. Buna göre PED küçük 35-164 µm, orta 164-233 µm, büyük 233-351 µm, ekstra büyük 351-1395 µm'dur. İki yıllık izlem süresinde görme keskinliğinde tedavi grupları arasında harf kazancı sağlanmasına rağmen totalde görme keskinliğinde 5 harf azalma olmuştur. Başlangıçta 0.5 mg aylık ranizumab uygulanan PED grubunda ortalama 9 harf, 0.5 mg PRN'de 8.4 harf, 2.0 mg aylıkta 11 harf, 2.0 mg PRN rejiminde 6.7 harf kazanç sağlanmıştır. SFK 'da azalma izlenmiştir. 0.5 mg aylık ranibizumab uygulanan PED'lerin %56'sında, 0.5 mg PRN'nin %44'ünde, 2.0 mg aylık dozun %20'inde, 2.0 mg PRN'de ise %54'ünde tam düzelme görülmüştür. Yirmi dört aylık takipte 0.5 mg ranibizumab ile tedavi edilen hastalar ortalama 14 enjeksiyon sonrasında PED'de tam düzelme görülmüştür. 2.0 mg ranibizumab tedavisi alan hastalarda ise PED ortalama 11 enjeksiyon sonrası tamamen kaybolmuştur. 28 (%4.7) gözde RPE rüptürü gelişmiştir. Bu çalışmada 2.0 mg ranibizumabın PED tedavisinde daha etkin olduğu saptanmıştır ancak diğer tedavi dozlarının da hem görme keskinliğinde artışa hemde anatomik düzelmeye etki ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda YBMD ile ilişkili PED'i olan 111 hastadan 62'sine (%55.8) 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Üç aylık yükleme dozundan sonra hastalar aylık takip edilmiş, gerektiğinde tekrar tedavi edilmiştir. EİDGK'yi, PED yüksekliği ve genişliği, PED rezolüsyon zamanı, enjeksiyon sayıları değerlendirilmiştir. Ranibizumab uygulanan hastaların başlangıç görme keskinliği ortalaması 48.4±15 (15-76), izlem süresinin sonundaki görme keskinliği ortalaması 48.4±19 (7-75) olarak bulundu. Beş yıllık izlem süresinde görme keskinliği stabil izlendi. Ancak izlem süresi boyunca görme keskinliğinde artış olmadı.

İzlem süresi boyunca PED yükseklik ve genişliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. 111 gözün 92'sinde (%82.8) PED'de tamamen düzelme görüldü. Birinci senede ortalama 4.5 enjeksiyon yapılmıştı. PED ortalama 8.71±8.4 (2-46) aya tamamen düzelme gösterdi. Sonra tekrarlayan PED'lerin 47'inde (%42.5) skar gelişirken, 39 (%35) gözde atrofi saptanmıştır. Altı gözde (%5.4) morfolojik açıdan

tamamen iyileşme oldu.19’unda (%17.2) izlem süresinin sonunda hala PED devam ediyordu. Ranibizumab yapılmış 8 (%12.9) hastada RPE rüptürü gelişmişti. HARBOR çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda görme keskinliği stabil izlense de artış saptanmadı. Bunun nedeni çalışmada uzun dönemde atrofi ve fibrozisin daha fazla görülmesi, ranibizumabın PRN rejimi ile uygulanması ve çalışmaya alınan PED’lerin çoğunlukla lezyonun %50’den fazlasını oluşturması ile açıklanabilir.

HARBOR çalışmasına benzer olarak Chan ve arkadaşları 2.0 mg yüksek doz ranibizumab tedavisinin YBMD ile ilişkili PED üzerinde daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Yüksek dozun daha etkin olmasının yanı sıra komplikasyon oranında yüksek olarak saptanmıştır.

Başka bir çalışmada vasküler PED’de aylık ranibizumab tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Toplamda 40 hastaya ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmıştır. Hastaların 29’u seröz vasküler PED ve 11’i fibrovasküler PED olmakla iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen PED’lerin yüksekliği $200 \mu \leq$ idi. On iki ay boyunca her ay EİDGK, PED yüksekliği, PED GLD’si kaydedilmiştir. Subretinal sıvı varlığı, RPE rüptürü prognozu etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir. Aylık tedavi ile svPED grubunda görme keskinliği ortalama 55 harften 53 harfe, vPED grubundan ise 59 harften 58 harfe geriledi. SPED yüksekliği ortalama 400 mikron, vPEDise 57 mikron küçüldü. Seröz PED olan 10 hastada RPE rüptürü gelişti. Vasküler PED’lerde gelişmedi. Sonuç olarak aylık ranibizumab vasküler PED’lerde görme stabilizasyonu sağlamıştır. Seröz olgularda makula morfolojisinin düzelmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur. Fibrovasküler PED’ler daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da seröz PED’ler tedaviye daha erken yanıt vermektedir. Görme keskinliği seröz PED’lerde daha stabil izlenmektedir. Fibrovasküler PED’ler daha geç resolusyon göstermekte olup, görme keskinliği izlem süresi boyunca azalma göstermiştir.⁷⁴

VIEW (vegf trap eye: investigation of efficacy and safety in wet amd) programı çok merkezli randomize prospektif, faz III çalışmasıdır.⁷³

VIEW1 ve VIEW⁷⁶, prospektif, randomize, çift kör, farklı milletlerde yapılmış benzer desenli çalışmalardır. Çalışmalara alınan hastalar (view 1 için 1217 view 2 için

1240) eşit oranda (4'e bölünerek) ayda bir 2mg aflibercept ayda bir 0.5 aflibercept 2 ayda bir 2mg aflibercept, aylık ranibizumab 0.5 mg şeklinde uygulanmıştır. Hastaların 12.hafta ve 52. haftadaki sonuçları değerlendirilmiştir. 12. Haftada dört tedavi grubunun her birinin intraretinal kist (İRK), subretinal sıvı (SRS) ve PED üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 12. Haftada her iki ajanın PED üzerinde etkinliğinin az olduğu görülmüştür. Aflibercept ile %29 oranında, ranibizumab ile %24 PED resolusyon sağlanmıştır. 52. hafta sonuçlarında aflibercept 2 mg 4 haftalık dozlar ile %40, 2 mg 8 haftalık doz ile %38,0.5 mg ranibizumab ile %29 PED resolusyon görülmüştür. Sonuç olarak üç ay üst üste 2 mg doz yaptıktan sonra uygulanan 2 ayda bir aflibercept enjeksiyonu, aylık ranibizumab kadar etkilidir. Bizim çalışmamızda aflibercept monoterapi alan 15 gözün 1 senelik takip sonuçları değerlendirildiğinde, bizim hastalarımız 3 aylık yükleme dozundan sonra aylık takip edilmiş ve gerektiğinde tekrar enjeksiyon uygulanmıştır. Bir senelik ortalama enjeksiyon sayısı 5.4'tü. Anatomik ve görsel sonuçlar açısından ranibizumabla aralarında anlamlı fark yoktu. Aflibercept tedavisi alan hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması nedeniyle detaylı analiz yapılamadı.

Afliberceptin etkinliğini araştıran diğer bir prospektif, randomize olmayan, çokmerkezli çalışmada YBMD ile ilişkili vasküler PED'i olan 32 hasta değerlendirilmiş. Otuz iki hastaya 3ay 2 mg/ 0.05 ml aflibercept yaptıktan sonra PRN rejimi ile takip etmiştir. Her ay EİDGK'yi, SRK, PED yüksekliği ve boyutu, KNV boyutu kaydedilmiştir. On iki ay takip sonucunda görme keskinliğinde artma, PED yüksekliğinde azalma, subretinal ve/veya intraretinal sıvıda tamamen kaybolma izlenmiştir. Afliberceptin PED olgularında etkin olduğunu göstermektedir.⁸⁰

YBMD ile ilişkili seröz PED'lerde farklı tedavilerin etkinliğini araştıran başka bir çalışmada ranibizumab ve bevacizumabın pegaptanib ve/veya PDT ile kombine intravitreal tremsinolon tedavisinden daha etkin olduğu gösterilmiştir. 328 seröz PED hastası değerlendirilmiştir. 42 haftalık takipte tüm tedavi seçeneklerinde PED yüksekliğinde azalma ve görme keskinliğinde artış saptanmış ancak ranibizumab ve bevacizumab uygulanan hastalarda daha çok görme artışı saptanmıştır.⁷⁸ Çalışmamızda hem ranibizumab hemde bevacizumab uygulanan hastalarda benzer şekilde PED yüksekliği ve genişliğinde azalma görülmüştür. Ancak ranibizumab ile

görme keskinliği stabil kalmasına rağmen, bevacizumab ile azalmıştır. Sonuç olarak PED üzerinde tedavilerin etkinliği kısıtlıdır.⁷⁸

Anti-VEGF ajanların PED üzerinde etkilerini araştıran başka bir çalışmada ranibizumab ve afliberceptin etkinliği karşılaştırılmıştır.⁷⁹ Çalışmaya 181 hastanın 202 gözü alınmıştır. Neovasküler YBMD, tipik neovasküler YBMD, PKV ve RAP olarak 3 grupta incelenmiştir. PED, seröz ve fibrovasküler olarak kategorize edilmiştir. EİDGK, PED yüksekliği, PED'in kaybolma zamanı ve anti-VEGF'lerin etkinliği araştırılmıştır. Üç aylık anti-VEGF (ranibizumab 0.5 mg/0.05 ml veya aflibercept 2.0 mg/0.05 ml) dozundan sonra hastalar aylık takip edilmiş, gerektiğinde tedavi edilmiştir. Hastalar 1 yıl takip edilmiş, 3. Ay, 6.ay, 9.ay ve 12 ay verileri analiz edilmiştir. Bir yıllık takibin sonuçlarında 3.aydan başlayarak PED yüksekliğinde gerileme görülmüş ve 12.aya kadar devam etmiştir. En çok gerileme ilk 3 ayda olmuştur. Seröz PED'ler fibrovasküler PED'lerden daha fazla gerileme göstermiştir. Görme prognozu her iki grupta eşit olarak stabil izlenmiştir. Tedavide afliberceptin ranibizumabdan daha etkin olduğu bulunmuştur. On iki ayın sonunda PED'lerin %51.2'sinde resolusyon görülmüştü. Sonuç olarak tedavinin etkinliğinde YBMD'nin subtipinin, PED'in türünün, PED yüksekliğinin ve anti-VEGF ajanının türünün PED resolusyonunda önemli etken olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda PED'ler ortalama sekiz ayda gerileme gösterdi. Görme keskinliği ranibizumab grubunda stabil seyretti, aflibercept, bevacizumab grubunda görme keskinliğinde azalma izlendi. Bu sonuç hasta sayınının az olması ve izlem süresinin kısa olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda dirençli olan 28 olgudan 20'sine (%18.1) ardışık olarak önce ranibizumab sonra aflibercept, 8'ine (%7.2) önce bevacizumab sonra ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Ardışık tedavi uygulanan hastalarda görme keskinliği beş yıllık takipte stabil kalmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı 6.7 ± 3.2 (3-36) diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Literatürde olan çalışmalarda dirençli YBMD ile ilişkili seröz PED olan 133 hastanın ardışık tedavi etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 133 hastanın 133 gözü değerlendirilmiştir. 62 hasta daha önce tedavi almamış olup, sadece intravitreal aflibercept uygulanmıştır. Diğer 71 hastanın daha önceden 48'ine sadece ranibizumab, 4'üne pegaptanib, 1'ine bevacizumab, 2'sine ise PDT ile tedavi yapılmıştır. 16 göz ise anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab,

bevacizumab) ajanlarla kombine tedavi almıştır. Başlangıçta aflibercept tedavisinden önce (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab) ortalama 9.5 enjeksiyon uygulanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, SRK açısından fark yoktu. Tedavi değişen grupta Tip 1 KNV ve fibrovasküler PED oranı tek tedavi alan gruba göre daha yüksekti. Sadece aflibercept yapılan grupta görme keskinliğinde artma ve SRK anlamlı olarak azalma görüldü. Ardışık tedavi grubunda herhangi bir değişiklik olmadı. Enjeksiyon sayısı 12 aylık izlem süresinde monoterapi grubunda 5.1 ± 2.0 , swich grubunda 5.8 ± 1.8 olarak daha yüksek bulunmuştur. Sadece aflibercept uygulanan grupta tedaviye dirençli 14 kişide görmede azalma, intraretinal sıvı, SRK artma görülmüştür. Benzer durum tedavi değişikliği yapılmış diğer grupta 17 gözde görülmüştür. Tedaviye yanıt vermeyen hastalar arasında demografik özellikler açısından fark saptanmamıştır. Tedaviye yanıt veren grupla vermeyen grubun temel göz bulguları karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda başlangıçta subretinal sıvı (SRS) ile beraberlik gösteren seröz PED varlığının tedaviye daha dirençli olduğu bulunmuştur. Başlangıçta seröz PED ile birlikte SRS olan gözlerde PED yüksekliği ve subretinal sıvıda minimal gerileme görülmüştür. SRS olmayan seröz PED'lerde intraretinal sıvıda tamamen gerileme, SRK azalma izlenmiştir. SRS olan seröz PED'lerde ortalama 6.2 ± 1.8 enjeksiyon, SRS'nin olmadığı seröz PED'lerde 5.7 ± 1.4 enjeksiyon uygulanmıştır. Dirençli olgularda SRS varlığı ile beraber koroidal kalınlık artmıştır. Sonuç olarak aflibercept monoterapi olarak YBMD ile ilişkili seröz PED'lerde ardışık tedaviyle kıyaslandığında daha etkin olarak bulunmuş ancak dirençli olgularda etkinliği ardışık tedaviye benzerdir. Çalışmada PED ile beraber subretinal sıvı varlığının tedaviye yanıtı kötüleştirdiği gösterilmiştir.⁸¹ Çalışmamızda da yukarıda belirtildiği gibi ardışık tedavi ile görme stabilizasyonu sağlanmış ancak daha çok enjeksiyon yapılmıştır. Buda ardışık tedavi yapılan grubun daha dirençli olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak PED'ler varlığı YBMD'de görsel prognozu kötü etkileyen faktörlerdendir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların büyük çoğunlukla lezyonun %50'den büyük olan olgular oluşturuyordu. Hastalar uzun dönem takip edildiğinden skar ve fibrozis oluşumu daha sık görüldü. Bu kötü prognostik faktörlerin olmasına rağmen PED'lerin yükseklik ve genişliklerinde anlamlı azalma izlendi. Görme keskinliği ranibizumab ve ardışık tedavi grubundan stabil seyretti. Ancak diğer aflibercept ve bevacizumab uygulananlarda azalma gösterdi. Seröz PED olan olguların

tedaviye daha yatkın ve görsel sonuçlarının daha stabil olduğu gösterildi. Fibrovasküler PED'ler daha dirençli olsa da tedaviye yanıt gösterdiği bulundu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif desende olması, hasta sayısının az olması, değerlendirilen anti-VEGF ajanların eşit sayıda olmaması, hastaların tedavi gruplarına yaş, cins, gibi faktörler açısından gruplara eşit dağıtılarak yapılamaması ve tedavinin PRN rejimi ile yapılması olarak gösterilebilir. Çalışmalarda PED tedavisinde Anti-VEGF ajanların aylık dozlarının daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmada pro re nata uygulandı. Çalışmamızda görme prognozunda ve retina morfolojisinde beklenen düzelmenin olmaması bununla açıklanabilir. Gelecekte daha çok hasta sayısı ile aylık tedavi dozlarının PED tedavisinde daha etkin olduğu gösterilebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya YBMD ile ilişkili PED'i olan 106 hastanın 111 gözü alındı.

Üç hastada başlangıçta bilateral tutulum mevcut olup diğer 2 hastada izlem sırasında PED gelişmiş ve bu gözlere de tedavi uygulanmıştır.

Tüm PED'lerin 48'si (%43) fibrovasküler, 36'sı (%32,5) seröz, 16'sı (%14) hemorajik 11'i (%10) drusenoid PED idi

Yüz on bir gözün 62'sine (%55.8) ranibizumab, 15'ine (%13.5) aflibercept, 6'sına (%5.4) bevacizumab monoterapisi uygulanmıştı.

28'sine (%25.3) ise ardışık intravitreal enjeksiyonlar yapılmıştı.

Ardışık tedavi uygulanan 28 gözün 20'sine (%18.01) önce ranibizumab, sonra aflibercept, 8'ine (%7.2) önce bevacizumab, sonra ranibizumab uygulanmıştı.

Hastaların ortalama takip süresi 43.3 ± 21.18 (12-84) ay, ortalama vizit sayısı ise 26.9 ± 17.7 (4-101) idi.

Ranibizumab yapılan hastalar ortalama 44.8 ± 20 (24-96) ay, aflibercept uygulananlar 25.8 ± 8.5 (12-36), bevacizumab uygulananlar ise 40 ± 16 (24-60) ay takip edildi.

Çalışmaya alınan gözlerin başlangıç görme keskinlikleri ortalama 53.26 ± 16.8 (12-88) harf iken 1. yılda 50.8 ± 17.2 (13-85), 2. yılda 48.2 ± 19.2 (3-85) harf, 3. yılda 47.1 ± 19.4 (3-80) harf, 4. yılda 45.1 ± 19.5 (0-80) harf, 5. yılda ise 35.2 ± 21.3 (0-80) harf olarak değerlendirildi.

Takip süresi boyunca görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (P=0.045).

5 yıllık takiplerde ranibizumab uygulanan hastalarda görme keskinliği stabil izlendi. Beş yıllık sonuçlara bakıldığında bevacizumab, aflibercept ve ardışık tedavi gruplarında görme keskinliğinde azalma görüldü.

Yıllar içinde takibe gelen hasta sayısı azalma gösterdi. 1. yıl 111, 2. yıl 84, 3. yıl 72, 4. yıl 52, 5. Yıl 33 göz değerlendirmeye alınmıştır.

Hastalara ilk enjeksiyon yapıldıktan 1 yıl sonra 111 göz değerlendirildiğinde 21 gözde 15 harf ve daha üzerinde görme artışı gözlenirken, 13 gözde ≥ 15 harf azalma görüldü. İki hastada ise ≥ 30 harf azalma gözlenmiştir.

5 yılın sonunda değerlendirilen 33 gözün 2'sinde ≥ 15 harf artma, 2' sinde ≥ 15 harf azalma, 2'sinde ise ≥ 30 harf azalma tespit edildi.

Hastaların makula kalınlığı değişimleri incelendiğinde başlangıç SRK ortalama 269 ± 93.2 (116-595) mikron, izlem sonunda ortalama 245 ± 49 (138-359) mikrondu. SRK'da izlem süresi boyunca istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi.

Başlangıç PED yüksekliği ortalama değeri 440.24 ± 178.56 (134-1021), PED genişliği ortalama 2161 ± 864.103 (1010- 4612) olarak bulundu.

PED taban genişliği ve yüksekliğinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla $p= 0.017$ ve $p= 0.001$)

PED'in tipine göre yapılan analizlerde seröz PED'lerin istatistiksel anlamlı olarak daha hızlı küçülme gösterdiği görüldü (p büyük 0.018) drusenoid, hemorajik ve fibrovasküler gruplarda da istatistiksel anlamlı olmasa da gerileme izlendi ($p=0.06$).

PED tipine göre görme keskinliğinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu. Her grupta görme düzeyinde benzer şekilde azalma mevcuttu.

Takip süresi boyunca uygulanan anti-VEGF tedavi sıklığı zaman geçtikçe azaldığı görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.028$) 1. yıl ortalama 4.5, 2. yıl 1.7, 3. yıl 1, 4. yıl 0.4 ve sonraki yıllarda 0.1 enjeksiyon yapılmıştı.

Ardışık grupta enjeksiyon sayısı ranibizumabla kıyaslandığında ilk 3 yılda daha yüksek olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($P=0.032$). Son 2 yılda ise benzer şekilde azalma gösterdi.

Görme keskinliği lezyonun %50'sinden büyük ve küçük olan PED'ler arasında benzer şekilde azalma gösterdi. İstatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($P= 0.132$).

Enjeksiyon sayıları lezyonun %50'inden büyük olan PED'lerde daha yüksek bulundu. ($P=0.042$). PED resolusyon zamanı da %50'den küçük lezyonlarda daha erken olduğu izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($P= 0.064$) (anlamlı değilse daha erken diyemezsin).

- Lezyonun %50'den büyük PED'lerde komplikasyon oranı daha yüksek bulundu.
- Lezyonun %50'den büyük PED olan 70 gözün 8'inde (%11.4) RPE rüptürü gelişti.
- Takip süresi sonunda 111 gözün 47'sinde (%42.5) skar 39 (%35) gözde atrofi saptanmıştır.
- Altı gözde (%5.4) PED tamamen kaybolmuş olup, fibrozis ve atrofi yoktu.
- On dokuz gözde ise (%17.1) PED devam ediyordu.
- PED'in ilk resolusyon zamanı ortalama 8.71 ± 8.4 (2-46) ay olarak bulundu.
- Ortalama skar gelişme süresi 23.5 ± 15.3 (1-66) ay, ortalama atrofi gelişme süresi ise 31.0 ± 15.5 (4-46) ay olarak saptandı.
- Başlangıç özelliklerine göre bakıldığında seröz PED'lerde %21.4 skar, %41.3 atrofi; fibrovasküler PED'lerde %53.1 skar, %28.2 atrofi, hemorajik PED'lerde %25.5 skar, %10.2 atrofi; drusenoid PED'lerde %20.5 atrofi gelişmişti.
- Takip süresi boyunca 9 hastanın diğer gözünde PED gelişmiştir. Bunlardan 2'si çalışma kriterlerini karşıladığından çalışmaya dahil edildi. Diğer gözler tedavi gerektirmediği için çalışmaya alınmadı.

- Çalışmaya alınan 111 gözün 8'inde (%7.2) retina pigment epitel rüptürü oluştu.
- Bir hastada yırtıklı retina dekolmanı gelişti. Pars Plana Vitrektomi ve silikon yağ tamponadı yapılarak retina yatıştırıldı.
- Takip süresi boyunca hastalarda sistemik yan etkiler görülmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Gass JD. Stereoscopic Atlas of Macular Disease: Diagnosis and Treatment, 4th Ed. St Louis: Mosby; 1997: 70-72.
2. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol. 2003;121 (11):1621-4
3. Cruischshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age related maculopathy by geographic region and ethnicity: The Colorado-Wisconsin study of age related maculopathy. Arch Ophtalmol 1997;115:242-50
4. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;99:993-943
5. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004; 137: 486-95.
6. Jennifer I. Lim. Age-related macular degeneration 2nd edition, p 47-87, p 97-107
7. Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. In: Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 310-36.
8. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1986; 93:224–30.
9. Poliner LA, Olk RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age related macular degeneration. Ophthalmology 1986; 93:543–51.

10. AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105:674–82.
11. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging*. 2013;8:467-83.
12. Sivaprasad S, Hykin P, Saeed A, Beatty S, Grisanti S, Staurengi G, Olea JL, Campos A, Barbosa A, Rito L, Silva R, Faria R, Eldem B, Kadayifçilar S, Kolar P, Feucht N, Maestroni L. Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Pan-European experience. *Eye* 2010;24 (5):793-8.
13. Johnson D, Sharma S. Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24 (3):205-12.
14. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013 Nov;120 (11):2292-9.
15. Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24 (3):190-6.
16. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113 (6):992-1001.
17. Ahmadieh H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. *Retina*. 2011 Oct;31 (9):1819-26.

18. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120 (11):2300-9.
19. Thumann G, Hoffman S, Hinton DR.: Cell Biology of the Retinal Pigment Epithelium. In: Ryan SJ. *Retina*. Volume 1. Basic Science and Inherited Retinal Diseases. Fourth edition. Elsevier&Mosby. 2006:137-152.
20. Bron AJ, Tripathi R, Tripathi B.: Wilff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th ed. London: Chapman and Hall. The Retina. In Bron. 1997:460-465.
21. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M.: Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1996;12:181-189.
22. Schmidt SY, Peisch RD.: Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27:1063-1067.
23. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al.: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27:145-152.
24. Young RW.: The renewal of rod and cone outer segments in the rhesus monkey. *J Cell Biol*. 1971;49:303-318.
25. Marshall J.: The ageing retina: physiology or pathology. *Eye* 1987; 1:282-295.
26. Finnemann SC, Bonilha VL, Marmorstein AD, et al.: Phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelial cells requires alpha (v)beta5 integrin for binding but not for internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94:12932-12937.

27. Tarnowski BI, Shepherd VL, McLaughlin BJ.: Expression of mannose receptors for pinocytosis and phagocytosis on rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29:742-748.
28. Gundersen D, Orłowski J, Rodriguez-Boulan E.: Apical polarity of Na,K-ATPase in retinal pigment epithelium is linked to a reversal of the ankyrin-fodrin submembrane cytoskeleton. *J Cell Biol.* 1991;112:863-872.
29. Fine BS.: Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol.* 1961; 66:847-860.
30. Hudspeth AJ, Yee AG.: The intercellular junctional complexes of retinal pigment epithelia. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:354-65.
31. Cohen AI.: The Retina. In Hart WM: *Adler's Physiology of the Eye.* Ninth ed. Mosby Year Book, Missouri 1992;581-592.
32. Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, et al.: Clinical application of rapid serial fourier-domain optical coherence tomography for macular imaging. *Ophthalmology.* 2006;113:1425-1431.
33. Hollenberg MJ, Spira AW.: Human retinal development: ultrastructure of the outer retina. *Am J Anat.* 1973;137:357-385.
34. Fatt I, Shantinath K.: Flow conductivity of retina and its role in retinal adhesion. *Exp Eye Res.* 1971;12:218-226.
35. Marmor MF.: Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye* 1990;4:340-344.
36. Forrester J, Dick A, McMenemy P, et al.: *The Eye. Basic Sciences in Practice.* WB Saunders, London. 1996;186-193.
37. Retinal Pigment Epithelium. *Fundamental and Principles of Ophthalmology.* AAO Basic and Clinical Science Course. The Foundation of American Academy of Ophthalmology. San Francisco. 2000-2001;366-371

38. Wenkel H, Streilein JW.: Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3467-3473.
39. Streilein JW, Ma N, Wenkel H, et al.: Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* 2002;42:487-495.
40. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ.: Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye.* 1995;9:763-771.
41. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119 (12):2537-48
42. El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L. Age-related macular degeneration. *Br JHosp Med* 2005;66:677-81
43. Vingerling J, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmol* 1995; 102:205-210
44. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1242
45. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C: Perifoveal laser treatment fob subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. *Arch Ophtalmol* 1991;109:1258-65.
46. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanin greenvideoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 1992; 12:191
47. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. *Ret-Vit* 1998; 6:74-9.
48. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch.: a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984; 4:205-220.

49. Kirchhof B, Ryan SJ: Differential permeance of retina and retinal pigment epithelium to water: implications for retinal adhesion. *Int Ophthalmol* 17:19--22, 1993
50. Marshall GE, Konstas AG, Reid GG, et al: Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232:133--40, 1994
51. Murphy RP, Yeo JH, Green WR, et al: Dehiscences of the pigment epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc* 83:63--81, 1985
52. Green K, Paterson CA, Cheeks L, et al: Ocular blood flow and vascular permeability in endotoxin-induced inflammation. *Ophthalmic Res* 22:287--94, 1990
53. Starita C, Hussain AA, Patmore A, et al: Localization of the site of major resistance to fluid transport in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:762--7, 1997
54. Eagle RC: Mechanisms of maculopathy. *Ophthalmology* 91:613--25, 1984
55. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH: Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 92:615--27, 1985
56. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, et al: Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 97:171--8, 1990
57. Green WR, Enger C: Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 100:1519--35, 1993
58. Sheridah G, Steinmetz R, Maguire J, et al: Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 100:47--51, 1993
59. Oh H, Takagi H, Takagi C, et al: The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1891--8, 1999

60. Bird AC, Marshall J: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105:674-82, 1986
61. Spaide RF: Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 110:392--9, 2003
62. Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases. *Klin Oczna*. 2010;112 (4-6):138-46. Review.
63. Nakajima M, Shimada H, Sato M, Asayama N, Yuzawa M. Indocyanine green angiography and histopathology of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2000 Jul-Aug;44 (4):360-7
64. Gass JDM. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:514-519
65. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117 (10):1329-45.
66. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B; MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118 (3):523-30.
67. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18 (10):1573-80
68. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57 (14):1994–2009
69. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24, 335-610.

70. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wong JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102:1450-60.
71. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jun;166:112
72. Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, Radermacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Bird AC. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Jul;240 (7):533-8.
73. Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, Lu C, Katz TA, Schmidt-Erfurth U. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123 (7):1521-9
74. Clemens CR, Wolf A, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with ranibizumab: the respective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol*. 2017 Jan 13.
75. Sarraf D, London NJ, Khurana RN, Dugel PU, Gune S, Hill L, Tuomi L. Ranibizumab Treatment for Pigment Epithelial Detachment Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Post Hoc Analysis of the HARBOR Study. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123 (10):2213-24.
76. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups.. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119 (12):2537-48

77. Zhao C, Zhang Z, Chen L, Wang F, Xu D. Effectiveness of Intravitreal Injection of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Serous Pigment Epithelial Detachment. *Med Sci Monit.* 2016 Mar 14;22:833-9.
78. Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye (Lond).* 2009 Dec;23 (12):2163-8.
79. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2016 Jun;166:112-9.
80. Veritti D, Sarao V, Parravano M, Arias L, Varano M, Lanzetta P. One-year results of aflibercept in vascularized pigment epithelium detachment due to neovascular AMD: a prospective study. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Jan 19;27 (1):74-79.
81. Panos GD, Gatziofias Z, Petropoulos IK, Dardabounis D, Thumann G, Hafezi F. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exudative age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Jul 10;7:565-9