



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

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU  
NEDENİYLE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB, BEVACİZUMAB,  
PEGAPTANİB VEYA BUNLARIN ARDIŞIK TEDAVİLERİ  
UYGULANAN HASTALARIN UZUN DÖNEM  
GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir KÜÇÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2014**



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

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU  
NEDENİYLE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB, BEVACİZUMAB,  
PEGAPTANİB VEYA BUNLARIN ARDIŞIK TEDAVİLERİ  
UYGULANAN HASTALARIN UZUN DÖNEM  
GÖRSEL VE ANATOMİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir KÜÇÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

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

**ANKARA, 2014**

## TEŞEKKÜRLER

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili aileme tüm kalbimle ve içtenlikle minnet ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bora Eldem ve Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar'a ve çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleştiren Sayın Dinçer Göksülük' e teşekkür ederim.

**Dr. Bekir KÜÇÜK**

## ÖZET

**Küçük B. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Nedeniyle İntravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib veya Bunların Ardışık Tedavileri Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Görsel ve Anatomik Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2014.** Bu çalışmada amaç yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib veya bunların ardışık tedavileri uygulanan ve bir yıldan uzun süredir takipte olan hastaların görsel ve anatomik sonuçları retrospektif olarak incelemek ve bu tedavilerin görme düzeyi ve maküler kalınlık üzerine etkilerini değerlendirmektir. Bu amaçla ranibizumab tedavisi alan 82 hasta (grup 1) ve ardışık tedavi (grup 2) gören 10 hasta olmak üzere toplam 92 hasta çalışmaya alındı. Ardışık tedavi uygulanan 7 hastaya bevacizumab ve ranibizumab, 3 hastaya ise pegaptanib ve ranibizumab uygulanmıştı. Tüm verilerine ulaşamadığı için sadece bevacizumab ve sadece pegaptanib tedavisi gören hastalar çalışmaya alınamamıştır. Hastaların görme keskinlikleri ve makula kalınlıkları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların ortalama yaşı  $72.3 \pm 6.6$  (57-85), ortalama takip süresi  $47.5 \pm 13.5$  (24-75) ay olup ortalama vizit sayısı ise  $25.4 \pm 10.1$  (8-49) idi. Takip süresinde ranibizumab tedavi grubuna ortalama  $7.7 \pm 4.4$  (2-21), ardışık tedavi grubuna ise ortalama  $9.1 \pm 3.9$  (2-15) enjeksiyon uygulanmıştı.

Ranibizumab tedavi grubunda başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)  $48,4 \pm 15$  (15-76) harf iken, 1. yıl  $51,2 \pm 20$  (1-80) harf, 2. yıl  $45,9 \pm 19$  (1-80) harf, 3. yıl  $43,7 \pm 21$  (3-80) harf, 4. yıl  $47,6 \pm 23$  (5-80) harf, 5. yıl ise  $48,7 \pm 19$  (7-75) harf olarak bulunmuştur.

Ardışık tedavi grubunda ise başlangıç EİDGK  $52,4 \pm 16$  (28-78) harf iken, 1. yıl  $48,2 \pm 15$  (31-73) harf, 2. yıl  $31,1 \pm 22$  (2-70) harf, 3. yıl  $38,6 \pm 2$  (5-70) harf, 4. yıl  $37,0 \pm 24$  (15-77) harf, 5. yıl ise  $42,5 \pm 18$  (30-55) harf olarak bulunmuştur. Her iki grupta da değişimin benzer bir patern izlediği

görülmüştür. Fakat başlangıçta 92 hasta değerlendirmeye alınırken bu sayı 3. yılda 66' ya 5. yılda ise 24' e düşmüştür. Hasta sayısı farkı nedeniyle görme keskinliği değişimini iki grup arasında karşılaştırmak için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Ranibizumab tedavi grubunda başlangıç makula kalınlığı ortalama  $300 \pm 76$  (178-552) mikron iken, 1. yıl  $273 \pm 82$  (166-647) mikron, 2. yıl  $277 \pm 90$  (131-666) mikron, 3. yıl  $275 \pm 106$  (142-734) mikron, 4. yıl  $262 \pm 81$  (160-587) mikron, 5. yıl ise  $245 \pm 49$  (138-359) mikron olarak bulunmuştur.

Ardışık tedavi grubunda ise başlangıç makula kalınlığı ortalama  $332 \pm 69$  (208-403) mikron, 1. yıl  $320 \pm 98$  (183-460) mikron, 2. yıl  $362 \pm 148$  (200-633) mikron, 3. yıl  $383 \pm 140$  (259-677) mikron, 4. yıl  $363 \pm 194$  (215-768) mikron, 5. yıl ise  $266 \pm 44$  (236-316) mikron olarak ölçülmüştür.

Takip süresi sonunda çalışmaya alınan 92 gözden 62' sinde skar, 7' inde ise atrofi gelişmiştir.

Sonuç olarak ranibizumab tedavisi veya ardışık tedavi ile yaklaşık 3 yıl boyunca görme keskinliği stabilizasyonu sağlanabilmekte hastaların çoğunda coğrafik atrofi ya da skar gelişmektedir.

**Anahtar kelimeler:** yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib

## ABSTRACT

**Kucuk B. Assessment of long term visual and anatomic outcomes retrospectively in patients who had undergone intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib monotherapies or consecutive therapies of these agents because of neovascular age related macular degeneration, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2014.** The purpose of this study is investigation of long term visual and anatomic outcomes retrospectively in patients who had undergone intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib monotherapies or consecutive therapies of these agents because of neovascular age related macular degeneration and followed for more than one year, and evaluation of effect these therapies on vision level and macular thickness. For this purpose, 82 patients who had undergone ranibizumab monotherapy (group 1) and 10 patients who had undergone consecutive therapies with more than 1 agent (group 2), a total of 92 patients were included in the study. Consecutive therapies were bevacizumab and ranibizumab in 7 patients, pegaptanib and ranibizumab in 3 patients. Patients receiving only bevacizumab and only pegaptanib therapy couldn't be included in the study as to all medical data of these patients were not available. Visual acuity and macular thickness of patients were analysed retrospectively.

Average age of the patients was  $72.3 \pm 6.6$  months (57-85), average follow-up period was  $47.5 \pm 13.5$  months (24-75) and average number of visits was  $25.4 \pm 10.1$  (8-49). In the follow-up period, for ranibizumab group average  $7.7 \pm 4.4$  (2-21) and for consecutive therapy group average  $9.1 \pm 3.9$  (2-15) injection was performed.

In ranibizumab group initial average best corrected visual acuity (BCVA) was  $48,4 \pm 15$  (15-76) letters, it was  $51,2 \pm 20$  (1-80) letters in first year,  $45,9 \pm 19$  (1-80) letters in second year,  $43,7 \pm 21$  (3-80) letters in third

year,  $47,6 \pm 23$  (5-80) letters in fourth year, and  $48,7 \pm 19$  (7-75) letters in fifth year.

In consecutive therapy group initial average BCVA was found as  $52,4 \pm 16$  (28-78) letters, it was  $48,2 \pm 15$  (31-73) letter in first year,  $31,1 \pm 22$  (2-70) letters in second year,  $38,6 \pm 2$  (5-70) letters in third year,  $37,0 \pm 24$  (15-77) letters in fourth year, and  $42,5 \pm 18$  (30-55) letters in fifth year. The change in the visual acuity showed similar pattern in both groups. But, while at the beginning of the study 92 patients were evaluated, that number decreased to 66 patients at the third year and to 24 patients at the fifth year. Because of the big difference in patient numbers, statistical analysis for comparing visual acuity change between two groups, could not be performed.

The initial average macular thickness was  $300 \pm 76$  (178-552) microns in ranibizumab therapy group, it was found as  $273 \pm 82$  (166-647) microns at first year,  $277 \pm 90$  (131-666) microns at second year,  $275 \pm 106$  (142-734) microns at third year,  $262 \pm 81$  (160-587) microns at fourth year, and  $245 \pm 49$  (138-359) microns at fifth year.

In consecutive therapy group, initial average macular thickness was measured as  $332 \pm 69$  (208-403) microns,  $320 \pm 98$  (183-460) microns at first year,  $362 \pm 148$  (200-633) microns at second year,  $383 \pm 140$  (259-677) microns at third year,  $363 \pm 194$  (215-768) microns at fourth year, and  $266 \pm 44$  (236-316) microns at fifth year.

At the end of the follow-up period, of 92 patients included in the study, in 62 patients macular scar, in 7 patients macular atrophy developed.

In conclusion, with ranibizumab monotherapy or consecutive therapies, visual acuity can be maintained about 3 years, but in most of the patients geographic atrophy or scar developed.

**Keywords:** Age related macular degeneration, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜRLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MAKÜLA ANATOMİSİ.....	4
2.2. RETİNA FİZYOLOJİSİ.....	5
2.3. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA FİZYOPATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.4.1 Demografik Risk Faktörleri:.....	7
2.4.2 Oküler Risk Faktörleri:.....	9
2.5. SEMPTOM VE BULGULAR.....	9
2.6 KURU TİP YBMD.....	10
2.6.1 Drusen.....	10
2.6.2 Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri.....	11
2.7. YAŞ TİP YBMD.....	12
2.8. YBMD AYIRICI TANI.....	16
2.9. YBMD GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	17
2.10. YBMD TEDAVİ.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43



## KISALTMALAR

<b>EİDGK</b>	:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
<b>YBMD</b>	:	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
<b>FDT</b>	:	Fotodinamik tedavi
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>VISION</b>	:	VEGF İnhibion Study in Ocular Neovascularisation
<b>ETDRS</b>	:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FDA</b>	:	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
<b>CATT</b>	:	Comparison of AMD treatments trial
<b>IVAN</b>	:	Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization
<b>RPE</b>	:	Retina pigment epiteli
<b>KNV</b>	:	Koroidal neovasküler membran
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
<b>PDGF</b>	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>PEDF</b>	:	Pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü
<b>FGF</b>	:	Fibroblast büyüme faktörü
<b>TGF</b>	:	Transforme edici büyüme faktörü
<b>FES</b>	:	Framingham Eye Study
<b>BDES</b>	:	Beaver Dam Eye Study
<b>RES</b>	:	Rotterdam Eye Study
<b>LALES</b>	:	Los Angeles Latino Eye Study
<b>AREDS</b>	:	Age-Related Eye Disease Study

<b>BMES</b>	:	Blue Mountains Eye Study
<b>FFA</b>	:	Fundus flöresein anjiografi
<b>FAZ</b>	:	Foveal avasküler zon
<b>PED</b>	:	Pigment epitel dekolmanı
<b>RAP</b>	:	Retinal anjiomatöz proliferasyon
<b>PKV</b>	:	Polipoidal koroidal vaskülopati
<b>SSR</b>	:	Santral seröz korioretinopati
<b>İSYA</b>	:	İndosiyanin yeşili anjiografisi
<b>OKT</b>	:	Optik koherens tomografi
<b>ANCHOR</b>	:	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
<b>MARINA</b>	:	Minimally Classic / Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
<b>PrONTO</b>	:	Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD treated with intra-Ocular Ranibizumab
<b>SUSTAIN</b>	:	The Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal CNV Secondary to AMD
<b>SAILOR</b>	:	The Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1</b> Kuru tip YBMD olgusunda makulada yumuşak drusen.....	11
<b>Şekil 2.2</b> Kuru tip YBMD olgusunda makulada fokal hiperpigmentasyon.....	11
<b>Şekil 2.3</b> Kuru tip YBMD olgusunda coğrafik atrofi .....	12
<b>Şekil 2.4.</b> Klasik KNV olgusunda makulada hemoraji ve kabarıklık (sol üst), bu olguya ait erken (sağ üst) ve geç faz (alt) fundus flöresein anjiografi görüntüleri.....	13
<b>Şekil 2.5.</b> Okült KNV olgusunda makulada drusen (sol üst), bu olguya ait erken (sağ üst) ve geç faz fundus flöresein anjiografi görüntüleri (alt).....	14
<b>Şekil 2.6.</b> Yaş tip YBMD olgusunda makulada diskiform skar .....	15
<b>Şekil 4.1.</b> Grup 1 ve grup 2' de toplam enjeksiyon sayılarının dağılımı .....	25
<b>Şekil 4.2.</b> Herbir göze yapılan enjeksiyon sayısı .....	26
<b>Şekil 4.3.</b> Grup 1 ve grup 2' de ortalama enjeksiyon sayılarının zamana göre değişimi	26
<b>Şekil 4.4.</b> Başlangıç lezyon türüne göre başlangıç lezyon boyutları dağılımı.....	28
<b>Şekil 4.5.</b> Grup 1 ve grup 2' deki hastaların ortalama görme keskinliklerinin zamanla değişimi .....	29
<b>Şekil 4.6.</b> Grup 1 ve grup 2' deki hastaların ortalama makula kalınlıklarının zamanla değişimi.....	31
<b>Şekil 4.7.</b> Grup 1 ve grup 2' deki hastaların görme keskinliği değişimi ile makula kalınlığı değişimi kolerasyonu .....	32
<b>Şekil 4.8</b> Her iki gruptaki hastalarda takip süresi sonunda skar gelişimi, atrofi gelişimi ve her ikisinin de gelişmemesi oranları .....	32

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
<b>Tablo 4.1.</b> Cinsiyet Dağılımı .....	23
<b>Tablo 4.2</b> Enjeksiyon Yönü .....	24
<b>Tablo 4.3</b> Yaş Ortalaması.....	24
<b>Tablo 4.4</b> Ortalama Takip Süresi ve Vizit Sayısı .....	24
<b>Tablo 4.5.</b> Yıllara Göre Enjeksiyon Sayısı .....	27
<b>Tablo 4.6</b> Başlangıç Lezyon Özellikleri .....	27
<b>Tablo 4.7.</b> Ranibizumab ve ardışık tedavi gruplarında lezyon türleri.....	28
<b>Tablo 4.8.</b> Görme Keskinliği Değişimi .....	29
<b>Tablo 4.9.</b> Görme Keskinliği $\geq 15$ harf artma, $\geq 15$ harf azalma ve $\geq 30$ harf azalma oranları.....	30
<b>Tablo 4.10.</b> Makula Kalınlığı Değişimi .....	31
<b>Tablo 4.11.</b> Başlangıç lezyon türü ile skar ve atrofi gelişim ilişkisi.....	33

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD) yaşlı popülasyonda körlüğün önemli bir sebebi olan kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar 40 yaş ve üzeri beyaz ırkta erken YBMD prevalansının yaklaşık olarak %6.8, geç YBMD prevalansının ise yaklaşık olarak %1.5 olduğunu göstermiştir (1). Asyalı popülasyonda da benzer prevalans değerleri bulunmuştur (2). YBMD noneksudatif (kuru) ve neovasküler (yaş) tip olarak sınıflandırılabilir. Kuru tip; makulada drusen olarak adlandırılan anormal depozitlerin birikmesi ve makulada fotoreseptör ve retina pigment epitel (RPE) hücrelerinin ilerleyici atrofisi ile karakterizedir. Yaş tip ise koroid neovaskülarizasyonu (KNV) olarak bilinen anormal kan damarlarının oluşumu ile karakterizedir. Eğer tedavisiz bırakılırsa yaş tip YBMD'de görsel prognoz zayıftır. Onbeş yıl içinde erken YBMD'lerin %15'i geç YBMD'ye ilerleyecektir (3). Yaş tip YBMD'de görme kaybı yaklaşık olarak 3 ayda 1 sıra, yılda 3 sıra ve 2 yılda 4 sıra olacak şekilde ilerleyicidir (4).

YBMD'nin sebep olduğu görme kayıplarının %90'ı neovaskülarizasyona atfolunabilir. 1990 – 2000'li yıllarda yaş tip YBMD tedavisi termal lazer fotokoagülasyon ve verteporfinle yapılan fotodinamik tedavi (FDT) ile kısıtlıydı (5). KNV patogenezinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) rolünün daha iyi anlaşılmasıyla intravitreal olarak anti-VEGF antikolar (ranibizumab, bevacizumab) ve pegaptanib bu lezyonların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bu yeni tedaviler etkinlik yönünden daha önceki tedavilere baskın gelmiş ve yaş tip YBMD'nin standart tedavileri olmuşlardır (6).

Faz 3, VEGF Inhibitor Study in Ocular Neovascularisation (VISION) çalışması 6 haftalık kullanımda selektif VEGF 165 inhibitörü olan pegaptanibin güvenlik ve etkinliğini göstermiştir. Bu randomize, sham kontrollü çalışmada %70 hastada 12 aylık süre sonunda stabil görme elde

edilmiş, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşelinde %6 hastada ise 15 harften fazla görme artışı saptanmıştır (7).

FDA 2004 yılında, Avrupa İlaç Ajansı 2006 yılında, pegaptanib kullanımını uygun bulmuştur. Akabinde yaş tip YBMD bu ajanla tedavi edilmeye başlanmıştır.

Bevacizumab ve ranibizumab oftalmolojide yaş tip YBMD, maküler ödem, proliferatif diabetik retinopati, gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan, geniş kullanım alanı olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleridir (8). Klinik çalışmalardaki sonuçlar nedeniyle kullanımları hızla dünya çapında yaygınlaşmıştır. Relatif olarak kısa bir aktivasyon süresi ve yarı ömrü olmasından dolayı hastalara tekrarlayan enjeksiyonlar yapılmaktadır. İki ajanın da anti-VEGF etkileri olmasına rağmen birbirlerinden önemli ölçüde farklıdır. Bevacizumab VEGF'e karşı tam uzunlukta monoklonal antikordan ibarettir (9). Ranibizumab ise sadece Fab parçasından oluşur. Sonuç olarak bevacizumab ranibizumabdan daha büyük bir moleküldür. Üretim ve preparatları da farklıdır. Bevacizumab kemoterapötik olarak intravenöz kullanım için hamster hücrelerinden elde edilmişken, ranibizumab ise rekombinan DNA teknoloji ile E.coli'den elde edilmiştir. Ranibizumab FDA tarafından 2006 yılında intravitreal kullanım için onaylanmışken, kolon kanseri için ruhsat almış olan bevacizumab off-label olarak kullanılmaya devam etmektedir. Yaş tip YBMD için (bugüne kadarki en yaygın anti-VEGF ajan kullanım endikasyonu) yapılan iki geniş kontrollü çalışma bevacizumab ve ranibizumabın benzer etkide olduğunu göstermiştir. The Comparison of AMD Treatments Trial (CATT) ve Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization (IVAN) çalışmaları 24 aylık takip sonuçlarını açıklamışlardır. CATT çalışmasında 1024 hastanın 109'unda (%10.6) birinci yıl sonunda, 187'sinde (%18.3) ikinci yıl sonunda coğrafik atrofi görülmüştür. 187 hastanın 155'inde (%83) coğrafik atrofi ektrafoveal, 32 hastada (%17) foveal olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada coğrafik atrofi gelişimi için risk faktörleri olarak; başlangıç görme keskinliğinin 20/200 veya daha kötü

olması, retinal anjiomatöz proliferasyon bulunması, diğer gözde coğrafik atrofi bulunması ve fovea merkezinde intraretinal sıvı bulunması olarak bulunmuştur.

Coğrafik atrofi oluşumunda ranibizumab tedavisi bevacizumab ile karşılaştırıldığında daha yüksek risk taşımaktadır. Her ay yapılan enjeksiyon da riski artırmaktadır. İki ajan arasındaki büyük maliyet farkı nedeniyle birçok merkez ranibizumabın ucuz alternatifi olarak bevacizumabı off-label olarak kullanmaktadır. İki ajan arasında kısa süreli sonuçlarda etkinlik açısından anlamlı fark olmamasına rağmen off-label bevacizumabın kullanımıyla ilgili güvenlik kaygıları bulunmaktadır. Bazı klinik çalışmalar ranibizumaba oranla bevacizumabın artmış oküler ve sistemik yan etki riskinin bulunduğunu göstermektedir.

ANCHOR, MARİNA, HORIZON çalışmalarına katılan 65 hastanın alındığı SEVEN-UP çalışmasında yaş tip YBMD hastalığı nedeniyle yoğun ranibizumab tedavisi uygulanan hastaların 7. yıl sonunda görme keskinliği ve hastalık durumunu değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu çalışmada en uzun ranibizumab tedavi süresi 4 yıl ve en uzun hasta takip süresi 7 yıldır.

Bu çalışmada amacımız Aralık 2006 - Mayıs 2014 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib veya bunların ardışık tedavileri uygulanan ve bir yıldan uzun süredir takipte olan hastaların görsel ve anatomik sonuçları retrospektif olarak incelemek ve bu tedavilerin görme düzeyine ve maküler kalınlık üzerine etkilerini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MAKÜLA ANATOMİSİ

*Maküla*; 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 koniler yer alır, ganglion hücresi içermez. Retinanın en ince kısmıdır.

*Umbo*; foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385 000 koni/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 FİZYOLOJİSİ

Retina pigment epiteli (RPE) kesit alanlarda hegzagonal, tek sıralı hücrelerden oluşmaktadır. RPE optik diskten ora serrataya kadar uzanıp silier cisim pigment epiteline dönüşerek sonlanır.

Hücre tabanı Bruch membranı ile temastadır ve hücrelerin apikal bölgelerinde bulunan çok sayıdaki villus şeklindeki çıkıntılar fotoreseptörlerin dış segmentlerinin etrafını çevreler. RPE hücreleri ve bu hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar koriokapillaristen subretinal boşluğa ekstraselüler sıvı sızıntısını engelleyen, elektrolitleri ve suyu subretinal boşluktan aktif olarak pompalayan dış kan retina bariyerini oluştururlar. Arka kutupta yer alan RPE hücreleri, daha uzun, ince ve düzgün şekilli olup perifere göre daha büyük ve fazla sayıda melanozom içerirler. Retina pigment epiteli ve sensoryal retina arasındaki ilişki, RPE ile Bruch membranı arasındakinden daha zayıftır. Sensoryal retina ile RPE arasındaki potansiyel aralık retina altı boşluk olarak adlandırılmaktadır.

Bruch membranı RPE'yi koriokapillaristen ayırmaktadır. Bruch membranı RPE bazal laminası, iç kollajenöz tabaka, kalın elastik lif bandı, dış kollajenöz tabaka, koriokapillaris iç tabakasının bazal laminasından oluşmaktadır. Bruch membranı RPE' nin metabolik artık ürünleri uzaklaştırması için bir yol oluşturur.

RPE tarafından çok sayıda büyüme faktörü üretilir. Bunların başlıcaları trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)'dür.

## 2.3. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA FİZYOPATOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

YBMD ilk defa bazı kaynaklara göre 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. (12,13).

Erken özellikler olarak bir başka hastalığa ikincil olduğuna dair bir kanıt olmayan drusen ve RPE değişikliklerini kapsar.

Oksidatif stres RPE hücrelerinin disfonksiyonuna sebep olur ve ekstraselüler debris birikimi drusen oluşumuna sebep olur. Bu da Bruch membranından besin geçişini etkiler. Sonraki aşamalarda RPE atrofisi ya da koroidal neovasküler membran (KNV) gelişir. YBMD patogenezinde inflamatuvar prosesin de rolü 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 vibronektin 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- $\alpha$ ) ekspresyonu ile yapmaktadır (14).

YBMD 65 yaş üstü yetişkinlerin %10 - %13'ünü etkileyen yasal körlüklerin önde gelen sebeplerinden biridir (15). Çalışmalar prevalansta etnik köken ve ırkın önemli olduğunu göstermektedir (16). Bir çalışmada 40 yaş üzerinde erken YBMD prevalansı %6.8, ileri YBMD prevalansı ise %1.5 olarak belirtilmiştir. Framingham Eye Study (FES)' de herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur (17). Beaver Dam Eye Study (BDES) beyaz ırkın çoğunlukta olduğu geniş popülasyonlu bir çalışmadır. Bu çalışmada 43-54 yaş arası erken YBMD prevalansı %8.4, 75 yaş üstü

bireylerde %29.7, aynı yaş grubunda ileri YBMD prevalansı sırasıyla %0.1 ve %5.6-%7.8 olarak bulunmuştur (18). Rotterdam Eye Study (RES)' de ise yaş tip YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş ve üzerinde %7.1 ve %7.4 tespit edilmiştir. Los Angeles Latino Eye Study (LALES) ise latin kökenli bireyleri incelemiştir. 40-49 yaş arasında ileri YBMD görülmezken, 80 yaş ve üzerinde prevalans %8.5 olarak bulunmuştur (19). Erken YBMD' nin 5 yıllık periyotta ileri YBMD' ye progresyon oranı %5 iken 15 yıllık periyotta bu oran %15'tir. Bir gözünde ileri YBMD olan hastaların ya da ileri olmayan YBMD' ye bağlı orta derecede görme kaybı olanların diğer gözünde 5 yıl içinde ileri YBMD gelişme riski %50'dir.

## 2.4. YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.4.1 Demografik Risk Faktörleri:

**Yaş:** YBMD'de en önemli risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır (20).

**Cinsiyet:** Bazı çalışmalarda cinsler arasında belirli bir fark olmadığı belirtilse de (FES, RES çalışmaları gibi), diğer birçok çalışmanın ortak noktası kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek oranda görüldüğüdür. BDES çalışmasında 75 yaş altı erkeklerde insidans ve prevalans daha düşük bulunurken 75 yaş üstünde kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. YBMD özellikle 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Bu durumda kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menopoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması etkili olabilir (21, 22).

**İrk-Etnik Faktörler:** YBMD siyahlarda daha yüksek insidansla görülürken, YBMD' nin yol açtığı körlük beyazlarda daha fazla görülmüştür (23).

**Sosyoekonomik Faktörler:** Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında yaş tip YBMD oranının daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde daha az sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir (24).

**Sigara:** Sigara kullanımı YBMD gelişimi ve progresyonu için modifiye edilebilir en önemli risk faktörüdür. BDES ve RES çalışmaları sigara kullanımı ile yaş tip YBMD insidansının arttığını belirtmiştir. AREDS çalışması da sigara kullanımı ile iler YBMD ilişkisini göstermiştir (25).

**Alkol Kullanımı:** Az miktarda alkol alımı kardiyovasküler hastalıktan koruduğu için YBMD için de koruyucu olabilir fakat alkol bağımlılığı artmış YBMD riski ile ilişkilidir. Bir çalışmaya göre 20 gram/gün' den fazla alkol alımı YBMD gelişimi ile ilişkiliyken 20 gram/gün' den az alımı ilişkili değildir (26).

**Güneş Işığı Maruziyeti:** Erken YBMD insidansının ve progresyonunun güneş ışığına maruziyet ile arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (27).

**Vücut-Kitle İndeksi:** Vücut-kitle indeksinin yüksek olması aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına sebep olarak YBMD riskini arttırabilir (28,29).

**Kardiyovasküler Faktörler:** Karotis arter bifurkasyon noktasında ve ortak karotis arterde aterom plağı varlığı ileri YBMD riskini artırır. Kardiyovasküler hastalık ve yüksek kan basıncı da YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Diabet ile YBMD progresyonu ilişkisi üzerine ise az sayıda çalışma mevcuttur (30).

**İlaçlar:** Antiasitler, NSAİD, hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta bloker, östrojen ve progesteronun uzun süreli kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (31).

**Genetik Faktörler:** YBMD'nin etiyolojisinde genetik ve ailesel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. YBMD riski aile öyküsü varlığında artmaktadır (32).

**Antioksidanlar:** Askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini) ve karotenoidler (alfa karoten, beta karoten, lutein, zeoksantin), çinko,

selenyum ve bakır antioksidan özellikleri nedeniyle YBMD' den korunmada önemlidir (33).

#### 2.4.2 Oküler Risk Faktörleri:

**Refraktif kusur:** Bazı çalışmalar hipermetropik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın drusen ve yaş tip YBMD olduğunu belirtse de refraktif kusurun erken YBMD ile ilişkili fakat ileri YBMD ile ilişkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır (34).

**İris rengi:** Blue Mountains Eye Study (BMES) ileri YBMD gelişimi açısından mavi iris rengi ile diğer tüm renkler arasında bir ilişki olduğunu belirtmektedir. Bazı çalışmalarda ise açık iris renginin bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşamamıştır (35).

**Katarakt:** BMES ve BDES çalışmalarında nükleer katarakt varlığının YBMD sıklığını azalttığı belirtilmiştir. Yine BDES ve BMES çalışmaları katarakt cerrahisi sonrası ileri YBMD insidansının arttığını belirtmektedir. Bazı çalışmalar ise katarakt cerrahisi sonrası YBMD progresyonu olmayacağını belirtmektedir (36).

### 2.5. SEMPTOM VE BULGULAR

Genellikle her iki göz de etkilenmiştir fakat sıklıkla asimetriktir. YBMD' de en sık semptomlar görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotomdur. Bulgular ise, renkli görmede azalma, ışık hassasiyeti ve azalmış kontrast duyarlılık hassasiyetidir.

Bazı hastalar bu bulguları geç dönemde fark edebilmektedirler, özellikle hastalık tek gözde başladığı durumlarda, hasta gözündeki sorunu ancak diğer göz etkilendiğinde fark edebilmektedir. KNV'nin YBMD'ye bağlı olduğunu söyleyebilmek için patolojik miyopi, oküler histoplazmozis gibi diğer

KNV nedenlerinin dışlanması gerekir. YBMD nonneovasküler (kuru veya atrofik), neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılır (37).

## 2.6 KURU TİP YBMD

Kuru tip YBMD' de ilk tespit edilen bulgu drusendir. İlerleyen aşamalarda RPE değişikliği, RPE'nin fokal hiperpigmentasyonu ve son aşamada coğrafik atrofi görülür. Kuru tip YBMD hastalarının %90' ını oluştururken YBMD' ye bağlı görme kaybının ise %10' undan sorumludur. Kuru tip YBMD'de görme azalması yıllar içinde yavaş yavaş gelişir, zamanla yaş tipe dönüşerek KNV oluşumuna sebep olabilir (38).

### 2.6.1 Drusen

RPE ve Bruch membranı arayüzünde yerleşim gösteren ekstraselüler depozitlerdir. İçeriğindeki materyaller oldukça geniş çeşitlilik göstermektedir ve RPE' deki immün aracılı ve metabolik işlemlerden köken aldığı düşünülmektedir. YBMD oluşumuna sebep olabileceği gibi normal yaşlanma bulgusu olarak da kalabilir.

Çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler.

Boyuta göre küçük, orta ve büyük drusen olarak sınıflandırılırlar. Küçük drusen 63 mikrondan küçüktür. Büyük drusen 124 mikrondan büyüktür. Bu ikisi arası büyüklükteki drusen ise orta büyüklükte dirler.

Klinik görünümüne göre ise sert, yumuşak ya da konfluen olabilirler. Sert drusen 63 mikrondan büyük ve sınırları belirginken, yumuşak drusen 63 mikrondan büyük ve sınırları belirsizdir (Şekil 2.1). Konfluen drusen ise birden çok yumuşak drusenin birleşmesiyle meydana gelir. Yumuşak ve

konfluen drusende atrofi ve KNV gelişme ihtimali sert drusene göre daha fazladır (39).



**Şekil 2.1** Kuru tip YBMD olgusunda makulada yumuşak drusen

### 2.6.2 Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri

RPE' nde fokal atrofi, fokal hiperpigmentasyon (Şekil 2.2), fokal hipopigmentasyon, coğrafik atrofi görülebilir. Coğrafik atrofi kuru tip YBMD' nin son evresidir (Şekil 2.3). Nadiren coğrafik atrofi alanlarından KNV gelişebilir.



**Şekil 2.2** Kuru tip YBMD olgusunda makulada fokal hiperpigmentasyon



**Şekil 2.3** Kuru tip YBMD olgusunda coğrafik atrofi

## 2.7. YAŞ TİP YBMD

Hastalar hızlı başlangıç gösteren ağrısız, santral görmede bulanıklık ve metamorfopsi ile başvururlar. Eğer kanama mevcutsa pozitif skotom tanımlanabilir. Kanama retinal ya da subretinal olabilir. Muayenede gri-yeşil KNV, subretinal sıvı, intraretinal ya da subretinal lipid birikimi tespit edilebilir. Yaş tip YBMD koriokapillaristen Bruch membranına kan damarları kompleksinin anormal büyümesinden oluşan KNV ile birliktelik gösterir. YBMD ile ilişkili görme kayıplarının %90' ından sorumludur. Muayenede KNV' den şüphelenilirse tanıyı kesinleştirmek için fundus flöresein anjiyografi (FFA) çekilmelidir. FFA paternine göre KNV; klasik ve okült olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Klasik KNV; Boya geçişinin erken dönemlerinde boyanın “dantel” şeklinde dolduğu iyi sınırlı bir membrandır. Bu tip KNV, foveol avasküler zon (FAZ) merkezine olan mesafesine göre 3'e ayrılır

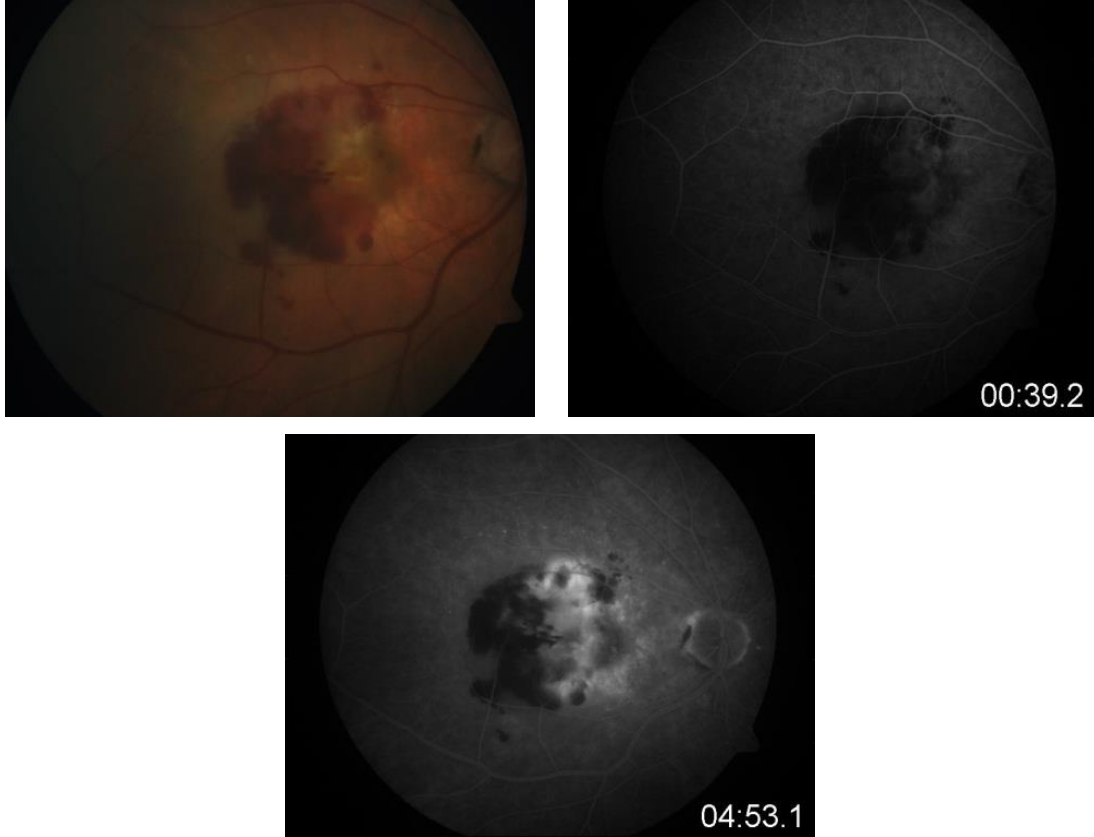
Subfoveal KNV: FAZ merkezinde olanlar

Jukstafoveal KNV: FAZ merkeziyle 1-200 mikron mesafede bulunanlar



Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezi 200-1500 mikron mesafede olanlar

Klasik KNV içerdği klasik komponentin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak tanımlanır (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** Klasik KNV olgusunda makülada hemoraji ve kabarıklık (sol üst), bu olguya ait erken (sağ üst) ve geç faz (alt) fundus flöresein anjiografi görüntüleri

Baskın Klasik KNV: Klasik KNV, tüm lezyon alanının  $\geq 50\%$ ' sini oluşturuyorsa bu şekilde adlandırılır.

Minimal Klasik KNV: Klasik KNV, tüm lezyon alanının  $< 50\%$ 'sini oluşturuyorsa bu şekilde adlandırılır.

Okült KNV; FFA' da sınırları tam belirlenemeyen, tipik olarak RPE ve Bruch membranı arasındaki KNV' leri tanımlamak için kullanılır. FFA' da 2 farklı gizli KNV floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler pigment

epitel dekolmanı (fibrovasküler PED) ve kaynağı belli olmayan geç sızıntıdır (Şekil 2.5)



**Şekil 2.5.** Okült KNV olgusunda makülada drusen (sol üst), bu olguya ait erken (sağ üst) ve geç faz fundus flöresein anjiografi görüntüleri (alt)

Fibrovasküler PED, genellikle FFA' nın ilk fazlarında gözlenen RPE' nin benekli, granüler, düzensiz flöresansı ile karakterizedir.

YBMD'deki PED; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre seröz PED, hemorajik PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde sınıflandırılır.

Seröz PED: FFA' nın erken fazlarında düzgün kenarlı, kubbe şeklindeki RPE elevasyon alanı hızla ve homojen şekilde hiperflöresans verir ve ilerleyen fazlarda sınırlarını ve parlaklığını korur.

Hemorajik PED; KNV'nin RPE veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanamasıyla gelişir. FFA' da zemin flöresansında maskelenme görülür.

Drusenoid PED; Yumuşak ve konfluen druzenden gelişir. FFA' da hafif hiperflöresan görülür.

Fibrovasküler PED; Okült KNV' nin bir formunu oluşturur. Noktalı hiperflöresans ve geç boyanma FFA görüntüsünü oluşturur.

Kaynağı belli olmayan geç sızıntı ise, RPE düzeyinde, en iyi FFA' nın geç fazlarında değerlendirilen, klasik KNV' ye veya FFA' nın erken ve orta safhalarındaki düzensiz RPE elevasyonuna karşılık gelmeyen lezyonlardır (40).

Yaş tip YBMD' nin en son evre bulgusu diskiform skardır (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** Yaş tip YBMD olgusunda makülada diskiform skar

## 2.8. YBMD AYIRICI TANI

**Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (RAP):** Yaş tip YBMD' nin bir başka tipidir. Genellikle bilateraldir ve tedaviye dirençli sızıntı nedeniyle prognozu kötüdür.

**İdiopatik Polipoidal Koroidal Vaskülopati (PKV):** YBMD' de gelişen KNV' nin bir alt grubu olarak düşünülmektedir. Genellikle tek taraflıdır ve prognozu daha iyidir. Hemorajik PED' e benzer şekilde çok sayıda, tekrarlayan kan ve seröz sıvı içeren RPE dekolmanları ile karakterizedir.

**Retinal Makroanevrizmalar:** Preretinal, intraretinal, subretinal kanama ile birlikte olabilir ve kanama makülayı içerdiği zaman ani görme kaybına sebep olduğu için KNV' ye sekonder kanamayı taklit edebilir.

**Erişkin Vitelliform Distrofisi:** PED veya konfluen druzene benzeyebilir. Vitelliform materyalin boyanması KNV' den sızıntıya benzeyebilir.

**Santral Seröz Korioretinopati (SSR):** SSR' deki subretinal sıvı KNV' deki subretinal sıvıyı taklit edebilir. SSR hastalarının genç olması, subretinal kanama görülmemesi, drusen bulunmaması, geçirilmiş SSR ataklarına bağlı gelişen benekli RPE atrofi alanlarının olması ayırıcı tanıyı kolaylaştırır.

**Enflamatuvar Durumlar:** Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozis, posterior sklerit ayırıcı tanıda yer alsa da tanıyı kolaylaştıran bir çok sistemik ve oküler bulgular mevcuttur.

**Koroidal Tümörler:** Küçük koroidal melanomlar ve hemanjiomlar KNV' ye sebep olarak ayırıcı tanıya girebilir. Ayırıcı tanıda ultrasonografi önemlidir.

## 2.9. YBMD GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

**Floresein Anjiografisi (FFA):** 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 flöresansa sebep olur. Vücuttan atılımı 24-36 saatte karaciğer ve böbrek yoluyla olur.

FFA, KNV şüphesi olan olgularda lezyonun sınırları ve boyutlarını belirlemek, sınıflamak ve tedavi planı, takibi için kullanılır. Asıl amaç tanıyı doğrulamaktır, lezyonun subfoveal, jukstafoveal ya da ekstrafoveal olması, KNV' nin okült ya da klasik olması artık daha az öneme sahiptir. Lezyona ait bu özellikler günümüzde nadiren kullanılan argon laser fotokoagülasyon ve FDT seçimi açısından önem arz etmekteydi.

Kuru tip YBMD' de sert drusen pencere defekti nedeniyle hiperflöresan olarak görülürken yumuşak drusen ise göllenmeye bağlı hiperflöresan görülür. Fokal hiperpigmentasyon olduğunda blokaja bağlı hipoflöresan görünüm elde edilir. Coğrafik atrofi varlığında ise arkaplan koroidal flöresansın daha belirgin izlenmesi sebebiyle hiperflöresans mevcuttur.

Yaş tip YBMD' de KNV varlığında sızıntı nedeniyle hiperflöresans, intraretinal ya da subretinal kanama varlığında blokaj nedeniyle hipoflöresans ya da skar varlığında boyanmaya bağlı hiperflöresans görülebilir.

**İndosiyanin Yeşili Anjiografisi (İSYA):** İndosiyanin yeşili 775 dalton molekül ağırlıklı suda çözünen bir trikarbosiyanin boyasıdır. Sistemik dolaşımında %98 oranında proteinlere bağlanır. Proteinlere yüksek oranda bağlandığı için koryokapillarisin fenestralarından difüzyonu sınırlıdır. Bu da İSYA' yı koroidal dolaşımı incelemek için ideal bir yöntem yapmaktadır. KNV tespitinde kanama, sıvı ya da pigment FFA' da yeterli görüntüyü engelliyorsa İSYA kullanılabilir. Ayrıca KNV' nin RAP, PKV ve SSR' den ayırımında yardımcı olur.

Anti-VEGF tedavilerin kullanıma girmesi ile birlikte okült KNV' nin sınırlarının belirlenmesi ve KNV alanlarını destekleyen besleyici damarların belirlenmesi eski önemini kaybetmiştir (41).

**Optik Koherens Tomografi (OKT):** 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, atrofi tanınabilir ve OKT intraretinal – subretinal sıvı takibinde kullanılabilir.

OKT, KNV tanısında sınırlı bir değere sahipken KNV tedavisinde kantitatif değerlendirme sağladığı için tedaviye yanıtın monitörizasyonunda büyük önem arz etmektedir.

## 2.10. YBMD TEDAVİ

YBMD' nin %90' ını kuru tip YBMD oluşturur. Kuru tip YBMD' de hastalığın son evresi coğrafik atrofi oluşumudur. Coğrafik atrofi fovea merkezini tuttuğunda santral skotom gelişir ve günümüzde etkin bir tedavisi yoktur.

Yaş tip YBMD ise hastaların %10' unu oluşturmaktadır. Geçmişte kullanılmış olan argon laser fotokoagülasyon günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Yine geçmişte kullanılmış olan FDT de daha etkili ajanların bulunması nedeniyle günümüzde nadiren kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Argon lazer fotokoagülasyon ve FDT görme keskinliği artışından çok stabilizasyonu sağlamak amacıyla kullanılmış, görme keskinliği artışı sağlayan yeni ajanların bulunmasıyla da günümüzde büyük oranda terkedilmişlerdir. Bunların yanında transpupiller termoterapi ve radyasyon tedavisi, maküla translokasyonu, submaküler cerrahi ve pnömotik

yer değiştirme gibi cerrahi tedaviler de tanımlanmış olsa da günümüzde anti-VEGF ajanlar tedavide altın standart olarak görülmektedir (42).

Günümüzde kullanılan 3 ajan ranibizumab, bevacizumab ve aflibercepttir.

Pegaptanib klinik kullanıma giren ilk anti-VEGF ajandır. FDA tarafından kullanımı 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 (43).

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. Düzenli aylık enjeksiyon, ilk 3 aylık enjeksiyonu takiben aylık değerlendirme ya da tedavi et ve uzat şeklindeki 3 ana tedavi stratejisinden biri tercih edilerek uygulanır. Mümkünse her hasta için kendine özgü aralık belirlenmelidir (44).

Bevacizumab VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan bir hümanize monoklonal antikrdur. Metastatik kolorektal kanseri için kullanımı 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ranibizumabdan farklı olarak bütün bir antikrdur ve ranibizumaba göre moleküler ağırlığı daha fazladır. Ayrıca daha ucuzdur, řu anda YBMD için kullanımı 'endikasyon dışı' dır. alışmalar yaş tip YBMD' de subretinal sıvıyı azalttığını ve görme keskinliğini artırdığını göstermiştir (45).

Aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2' nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1' in Fc parçasının füzyonuyla rekombinan olarak oluşturulmuş bir fyon proteindir. VEGF-A ve VEGF-B' ye yüksek afinite ile bağlanır. Yapılan alışmalar ranibizumab kadar etkili olduğunu göstermiştir (46). Ülkemizde kullanıma geçen yıl girmiştir.

Yaş tip YBMD'de intravitreal enjeksiyon tedavisinde kullanılan 3 protokol vardır; aylık tedavi protokolü, tedavi et ve uzat protokolü ve pro re nata protokolü.

Aylık tedavi protokolü: Hastalara düzenli olarak her ay enjeksiyon yapılır.

Tedavi et ve uzat protokolü: Tüm hastalara lezyon kuruyuncaya kadar aylık tedavi uygulanır, OKT rehberliğinde kontroller yapılır. Kontrolde aktivasyon yoksa tedavi yapıp ara 2 hafta uzatılır. Her vizitte lezyon kuru da olsa mutlaka tedavi yapılır ve ara en fazla 3 ay olacak şekilde uzatılır. Nüks varsa tedavi yapıp ara 2 hafta kısaltılır.

Pro re nata protokolü: Tedavi planlaması OKT rehberliğinde yapılmaktadır. 3 aylık injeksiyondan sonra OKT'de santral retinal kalınlıkta  $\geq 100$   $\mu\text{m}$  artış, OKT ile makülada sıvı bulgusu ile birlikte  $\geq 5$  harf kaybı, yeni maküler kanama, yeni klasik KNV alanı, önceki enjeksiyondan sonra OKT ile  $\geq 1$  ay süreyle kalıcı sıvı bulgusu görüldüğünde yeniden tedavi yapılır. Lezyon kuru ise düzenli aralıklarla takip önerilmektedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul izni GO 14/365 kayıt numaralı olarak Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.06.2014 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya Aralık 2006 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD nedeniyle intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib veya bunların ardışık tedavileri uygulanmış olan ve bir yıldan uzun süredir takipte olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya ranibizumab tedavisi almış olan 82 ve ardışık tedavi almış olan 10 hasta olmak üzere toplam 92 hasta alınmıştır. Tüm verilerine ulaşamadığı için sadece bevacizumab ve sadece pegaptanib tedavisi gören hastalar çalışmaya alınamamıştır. Yaş tip YBMD tanısı fundus muayene bulguları, OKT (Zeiss Stratus) ve FFA bulguları ile desteklenerek konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri yaş tip YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavi uygulanmış olması ve en az 1 yıl izlem süresinin olması, hemoraji, kabarıklık gibi yaş tip YBMD bulgularının olması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise daha önce başka merkezde intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib monoterapisi veya ardışık tedavi olması, daha önce intravitreal triamsinolon enjeksiyonu ya da FDT yapılmış olması, başlangıçta skar ya da atrofi bulunması idi.

Hastaların dosya kayıtlarından yaşı, cinsiyeti, vizit sayısı, enjeksiyon sayısı, komplikasyon gelişimi, fundus fotoğrafı ve FFA görüntülerinden KNV'nin tipi, yerleşimi, boyutu (Zeiss Visupac version 4.3 programının boyut ölçüm özelliği kullanılarak ölçüldü), fibrozis ve atrofi gelişimi, OKT kayıtlarından lezyonların OKT özellikleri ve maküla kalınlıkları değerlendirildi.

Hastalara pro re nata tedavi stratejisi uygulanarak aylık kontrollere çağırılmıştı ve EİDGK'nde  $\geq 5$  harf kayıp ve OKT'de rekürren ve persistan intraretinal ve subretinal sıvı varlığında enjeksiyon tekrarlanmıştı.

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler için; bağımsız grup (intravitreal ranibuzumab, bevacizumab, pegaptanib ve bu tedavilerin ardışık uygulanması) karşılaştırmalarında öncelikle Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım varsayımı kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda grup karşılaştırmaları için tek yönlü varyans analizi, normal dağılım varsayımının sağlanmaması durumunda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Ayrıca bağımlı grup karşılaştırmalarında, normal dağılım varsayımı sağlandığı takdirde 2 grup karşılaştırmalarında bağımlı gruplarda t-testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı takdirde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise ortanca ve çeyrekler arası dağılım aralığı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonun nedeniyle intravitreal ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib veya bunların ardışık tedavileri yapılan 82 hastanın 92 gözü alınmıştır. On hastanın her iki gözü çalışmaya alınmıştır. Hastaların 44' ü kadın (%53.7), 38' i erkek (%46.3)' ti.

Doksan iki gözün 82' sine (%89.1) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, 10' una (%10.9) ise ardışık intravitreal enjeksiyonlar yapılmıştır. Ranibizumab enjeksiyonu yapılan 74 hastadan 34' ü erkek, 40' ı kadındı. Ardışık tedavi yapılan 8 hastanın ise 4' ü erkek, 4' ü kadındı (Tablo 4.1). Ardışık tedavi yapılan 10 gözden 7' sine ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonu, 3 göze ise ranibizumab ve pegaptanib enjeksiyonu yapılmıştı.

**Tablo 4.1.** Cinsiyet Dağılımı

	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
Erkek	34	4	38
Kadın	40	4	44
Toplam	74	8	82

Enjeksiyon yapılan 92 gözden 49' u (%53.3) sağ göz, 43' ü (%46.7) sol gözdü. Ranibizumab grubunda enjeksiyon yapılan 82 gözden 45' i sağ, 37' si sol gözdü. Ardışık tedavi grubunda enjeksiyon yapılan 10 gözden 4' ü sağ, 6' sı ise sol gözdü (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Enjeksiyon Yönü

	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
Sağ	45	4	49
Sol	37	6	43
Toplam	82	10	92

Hastaların ortalama tanı yaşı 72.3, ortalama takip süresi 47.5 ay, ortalama ziyaret sayısı ise 25.5' ti (Tablo 4.3). Her iki grup ortalama tanı yaşı, takip süresi ve toplam ziyaret sayısı bakımından benzerdi (Tablo 4.4)

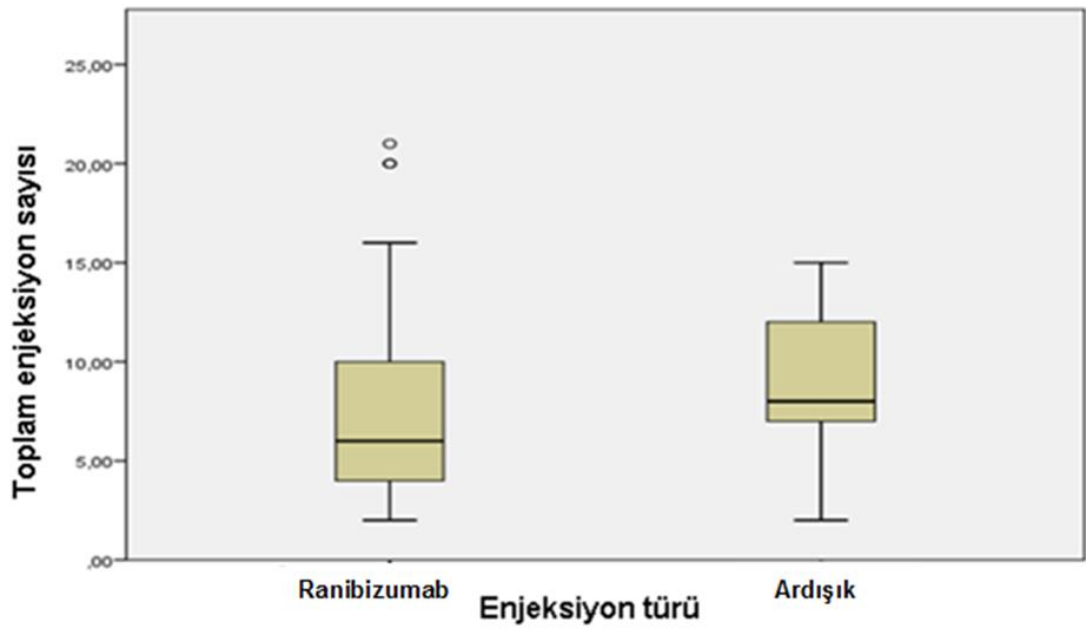
**Tablo 4.3** Yaş Ortalaması

	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
Erkek	71,7 ± 7 (57-85)	69 ± 6 (64-77)	71 ± 7 (85-57)
Kadın	72 ± 6 (62-83)	76 ± 9 (63-84)	73 ± 6 (84-61)
Toplam	72 ± 7 (57-85)	73 ± 8 (63-84)	72 ± 6 (85-57)

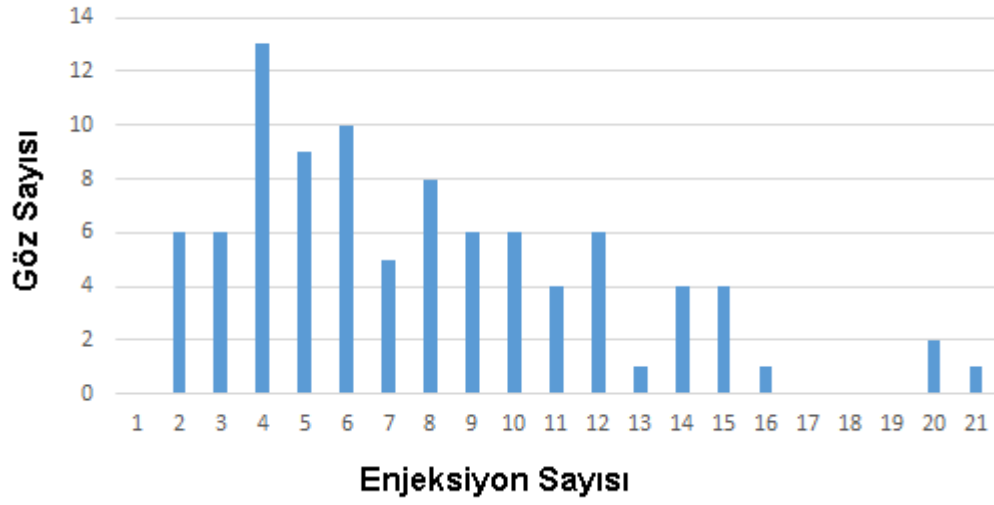
**Tablo 4.4** Ortalama Takip Süresi ve Ziyaret Sayısı

	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
Takip süresi (ay)	46,8 ± 13,0 (24-75)	53,1 ± 17,3 (24-72)	47,5 ± 13,5 (24-75)
Ziyaret sayısı	24,8 ± 9,8 (8-49)	30,1 ± 11,6 (8-48)	25,4 ± 10,0 (8-49)

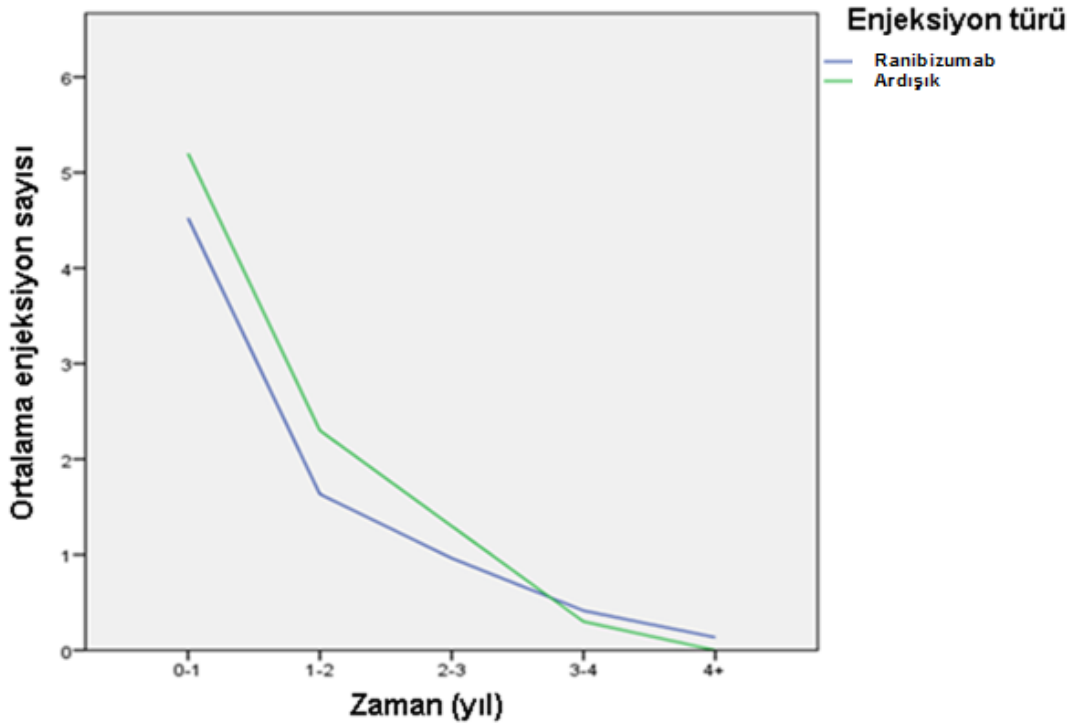
Ranibizumab grubunda 1. yıl ortalama 4.5, 2. yıl 1.6, 3. yıl 1, 4. yıl 0.4 ve sonraki yıllarda 0.1 enjeksiyon yapılmıştı. Ardışık tedavi yapılan grupta ise aynı yıllarda sırasıyla ortalama 5.2, 2.3, 1.3, 0.3 ve 0 enjeksiyon yapılmıştı (Tablo 4.5). Takip süresi içinde ranibizumab grubuna ortalama 7.7, ardışık enjeksiyon grubuna ise ortalama 9.1 enjeksiyon yapılmıştı (Şekil 4.1 - Şekil 4.2 – Şekil 4.3).



**Şekil 4.1.** Grup 1 ve grup 2' de toplam enjeksiyon sayılarının dağılımı



Şekil 4.2. Herbir göze yapılan enjeksiyon sayısı



Şekil 4.3. Grup 1 ve grup 2' de ortalama enjeksiyon sayılarının zamana göre değişimi

**Tablo 4.5.** Yıllara Göre Enjeksiyon Sayısı

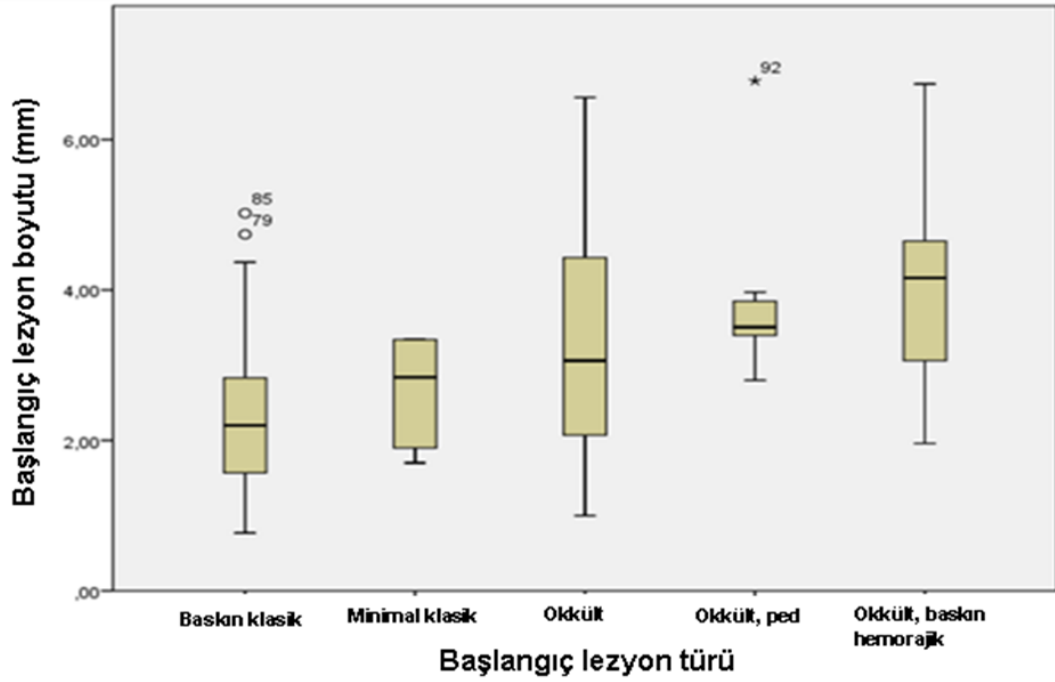
	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
1. Yıl (n:92)	4,5 ± 1,6 (1-9)	5,2 ± 2,5 (2-8)	4,5 ± 1,7 (1-9)
2. Yıl (n:59)	1,6 ± 1,8 (0-7)	2,3 ± 1,4 (0-4)	1,7 ± 1,7 (0-7)
3. Yıl (n:36)	0,9 ± 1,6 (0-6)	1,3 ± 1,4 (0-4)	1,0 ± 1,6 (0-6)
4. Yıl (n:17)	0,4 ± 1,0 (0-6)	0,3 ± 0,9 (0-3)	0,4 ± 1,0 (0-6)
> 4 yıl (n:9)	0,1 ± 0,4 (0-2)	0	0,1 ± 0,4 (0-2)
Toplam (n:92)	7,6 ± 4,4 (2-21)	9,1 ± 3,9 (2-15)	7,8 ± 4,3 (2-21)

n: o yıl enjeksiyon yapılan hasta sayısı

Çalışmaya alınan 92 göz başlangıç lezyon türüne göre baskın klasik, minimal klasik ve okült olmak üzere 3 grupta incelendi. Okült tip lezyonlar baskın hemorajik ve pigment epitel dekolmanı olarak alt gruplara ayrıldı. Çalışmaya alınan 92 gözün 21' inde baskın klasik, 5' inde minimal klasik, 66' sında ise okült tip KNV tespit edildi (Tablo 4.6). Okült tip lezyonların 8' i pigment epitel dekolmanı (PED) iken, 10' u ise baskın hemorajikti. Başlangıç lezyon boyutları baskın klasikte en küçük iken okült, baskın hemorajikte en büyüktü (Şekil 4.4). Ranibizumab grubunda lezyonların %52.4' ü okült iken bu oran ardışık tedavi grubunda %50 idi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.6** Başlangıç Lezyon Özellikleri

Lezyon türü	N	Lezyon boyutu (mm)
Baskın klasik	21	2,4 ± 1,2 (0,7-5,0)
Minimal klasik	5	2,6 ± 0,7 (1,7-3,3)
Okült	66	3,5 ± 1,2 (1,0-6,7)
Toplam	92	3,1 ± 1,3 (0,7-6,7)



**Şekil 4.4.** Başlangıç lezyon türüne göre başlangıç lezyon boyutları dağılımı

**Tablo 4.7.** Ranibizumab ve ardışık tedavi gruplarında lezyon türleri

	Ranibizumab	Ardışık	Toplam
Baskın klasik	18 (%22)	3 (%30)	21 (%22,8)
Minimal klasik	5 (%6,1)	0	5 (%5,4)
Okült	43 (52,4)	5 (%50)	48 (%52,2)
Okült, PED	6 (%7,3)	2 (%20)	8 (%8,7)
Okült, baskın hemorajik	10 (12,2)	0	10 (%10,9)

Çalışmaya alınan gözlerin başlangıç görme keskinlikleri ortalama 48.8 harf iken 1. yılda 50.8, 2. yılda 45.2 harf, 3. yılda 43.1 harf, 4. yılda 46.1 harf, 5. yılda ise 48.2 harf olarak değerlendirilmiştir.

Başlangıçta 92 göze ait veriler değerlendirmeye alınmışken daha sonraki yıllarda izlem süresi farklı olduğu için her yıl değerlendirilen göz



sayısı azalmıştır. 1. yıl 88, 2. yıl 84, 3. yıl 66, 4. yıl 42, 5. yıl 24 göz değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 4.8) (Şekil 4.5). (57. aydan sonra hasta sayısı çok azaldığı için 5. yıl verileri olarak 57. ay verileri alınmıştır).

**Tablo 4.8.** Görme Keskinliği Değişimi

	Ranibizumab (harf)	Ardışık (harf)	Toplam (harf)
Başlangıç	48,4 ± 15 (15-76) (n:82)	52,4 ± 16 (28-78) (n:10)	48,8 ± 15 (15-78) (n:92)
1. Yıl (12.ay)	51,2 ± 20 (1-80) (n:78)	48,2 ± 15 (31-73) (n:10)	50,8 ± 19 (1-80) (n:88)
2. Yıl (24.ay)	45,9 ± 19 (1-80) (n:75)	31,1 ± 22 (2-70) (n:9)	45,2 ± 19 (1-80) (n:84)
3. Yıl (36.ay)	43,7 ± 21 (3-80) (n:58)	38,6 ± 2 (5-70) (n:8)	43,1 ± 20 (3-80) (n:66)
4. Yıl (48.ay)	47,6 ± 23 (5-80) (n:36)	37,0 ± 24 (15-77) (n:6)	46,1 ± 23 (5-80) (n:42)
5. Yıl (57.ay)	48,7 ± 19 (7-75) (n:22)	42,5 ± 18 (30-55) (n:2)	48,2 ± 19 (7-75) (n:24)

n: o yıl görme keskinliği değerlerine ulaşılabilen hasta sayısı



**Şekil 4.5.** Grup 1 ve grup 2' deki hastaların ortalama görme keskinliklerinin zamanla değişimi

Hastaların her yıl sonunda görme keskinliğinde  $\geq 15$  harf artış,  $\geq 15$  harf azalma ve  $\geq 30$  harf azalma sayıları incelenmiştir. Hastalara ilk enjeksiyon yapıldıktan 1 yıl sonra 88 göz değerlendirildiğinde 14 gözde 15 harf ve daha üzerinde görme artışı gözlenirken, 13 gözde  $\geq 15$  harf azalma görülmüştür. Bir hastada ise  $\geq 30$  harf azalma gözlenmiştir. Değerlendirilmeye alınan göz sayısı 2. yıl 84, 3. yıl 66, 4. yıl 42, 5. yıl 11 olacak şekilde azalmıştır. 5 yılın sonunda değerlendirilen 11 gözün 3'ünde  $\geq 15$  harf artma, 2'inde  $\geq 15$  harf azalma, 1'inde ise  $\geq 30$  harf azalma tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Görme Keskinliği  $\geq 15$  harf artma,  $\geq 15$  harf azalma ve  $\geq 30$  harf azalma oranları

	$\geq 15$ harf artma	$\geq 15$ harf azalma	$\geq 30$ harf azalma
1. Yıl (12.ay)(n:88)	14 (%15.9)	13 (%14.7)	1 (%1.1)
2. Yıl (24.ay)(n:84)	13 (%15.4)	22 (%26.2)	6 (%7.1)
3. Yıl (36.ay)(n:66)	11 (%16.6)	24 (%36.3)	10 (%15.1)
4. Yıl (48.ay)(n:42)	8 (%19.0)	12 (%28.6)	8 (%19.0)
5. Yıl (60.ay)(n:11)	3 (27.3)	2 (%18.2)	1 (%9.1)

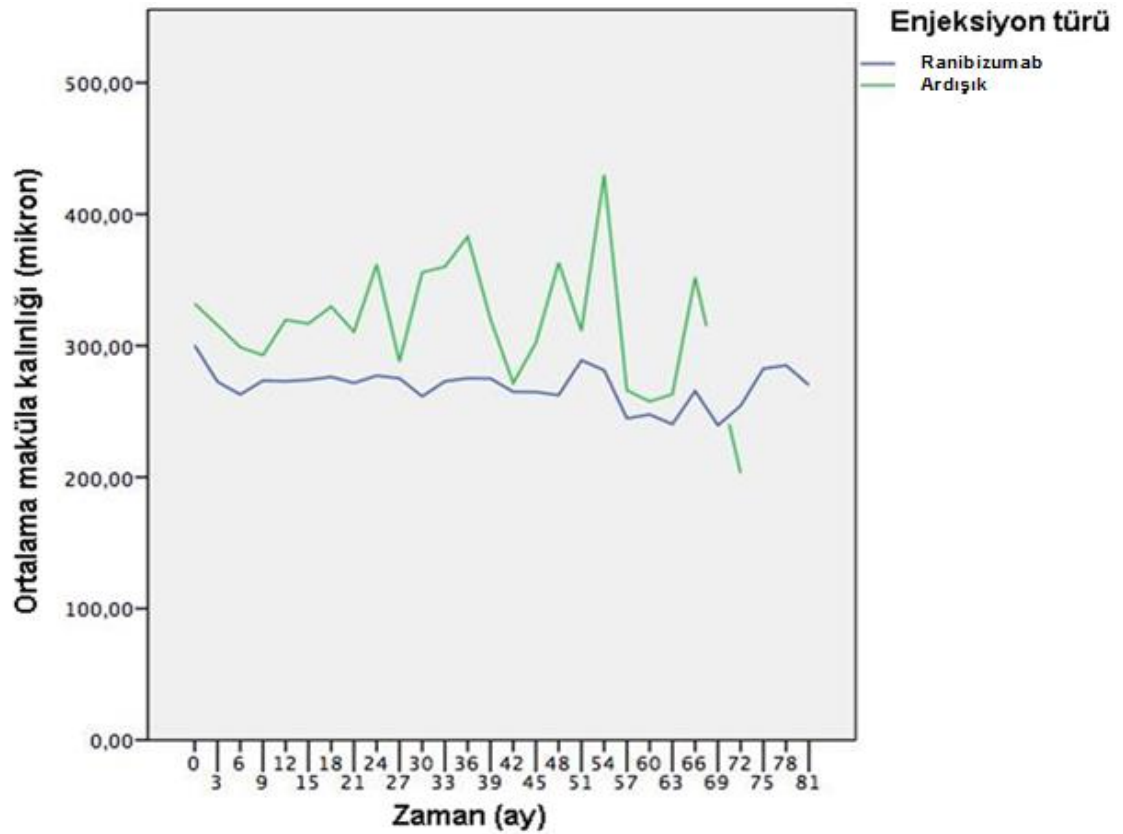
n: o yıl görme keskinliği değerlerine ulaşılabilen hasta sayısı

Hastaların makula kalınlığı değişimleri incelendiğinde başlangıç makula kalınlığının ortalama 303 mikron, 1. yıl 278 mikron, 2. yıl 286 mikron, 3. yıl 288 mikron, 4. yıl 279 mikron, 5. yıl 247 mikron olduğu görülmüştür. Başlangıçta 90 göz değerlendirilmiş (2 göze ait başlangıç maküler kalınlık verileri eksik olduğu için), 5. yıl sonunda bu sayı 25'e düşmüştür (Tablo 4.10) (Şekil 4.6). (57. aydan sonra hasta sayısı çok azaldığı için 5. yıl verileri olarak 57. ay verileri alınmıştır). Hastaların görme keskinliği değişimleri ve makula kalınlıkları değişimleri arasında tam bir kolerasyon görülmemiştir (Şekil 4.7).

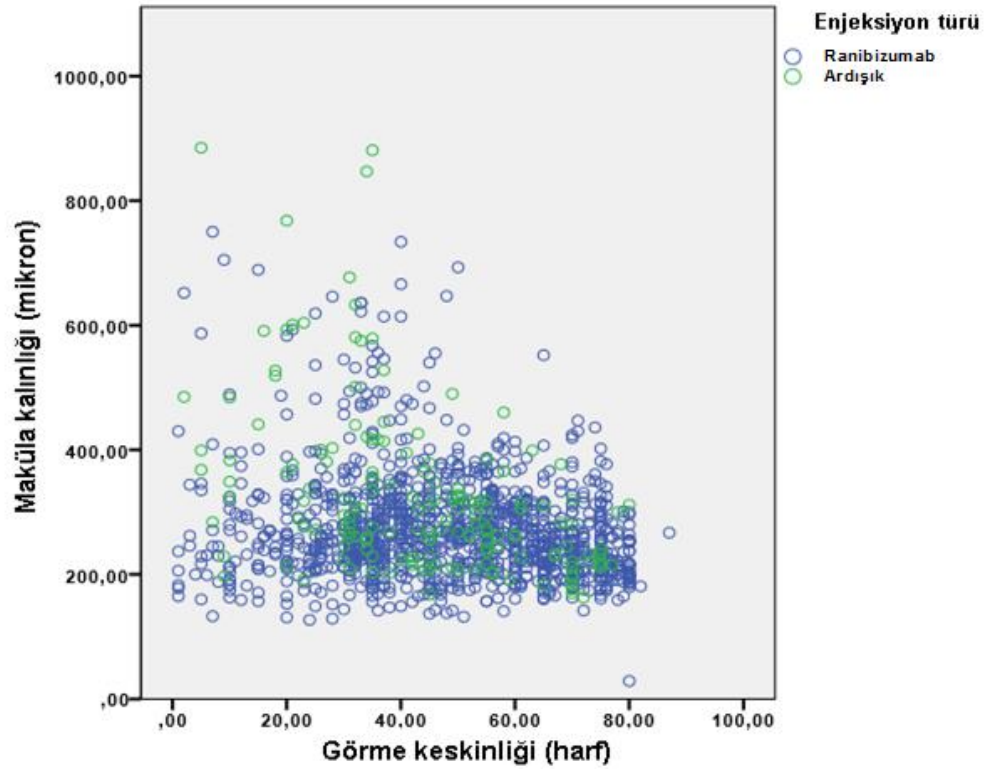
**Tablo 4.10.** Makula Kalınlığı Değişimi

	Ranibizumab ( $\mu\text{m}$ )	Ardışık ( $\mu\text{m}$ )	Toplam ( $\mu\text{m}$ )
Başlangıç	300 $\pm$ 76 (178-552) (n:81)	332 $\pm$ 69 (208-403) (n:9)	303 $\pm$ 76 (178-552) (n:90)
1. Yıl (12.ay)	273 $\pm$ 82 (166-647) (n:77)	320 $\pm$ 98 (183-460) (n:10)	278 $\pm$ 85 (166-647) (n:87)
2. Yıl (24.ay)	277 $\pm$ 90 (131-666) (n:74)	362 $\pm$ 148 (200-633) (n:9)	286 $\pm$ 101 (131-666) (n:83)
3. Yıl (36.ay)	275 $\pm$ 106 (142-734) (n:59)	383 $\pm$ 140 (259-677) (n:8)	288 $\pm$ 115 (142-734) (n:67)
4. Yıl (48.ay)	262 $\pm$ 81 (160-587) (n:36)	363 $\pm$ 194 (215-768) (n:7)	279 $\pm$ 111 (160-768) (n:43)
5. Yıl (57.ay)	245 $\pm$ 49 (138-359) (n:22)	266 $\pm$ 44 (236-316) (n:3)	247 $\pm$ 48 (138-359) (n:25)

n: o yıl maküla kalınlığı değerlerine ulaşılabilen hasta sayısı

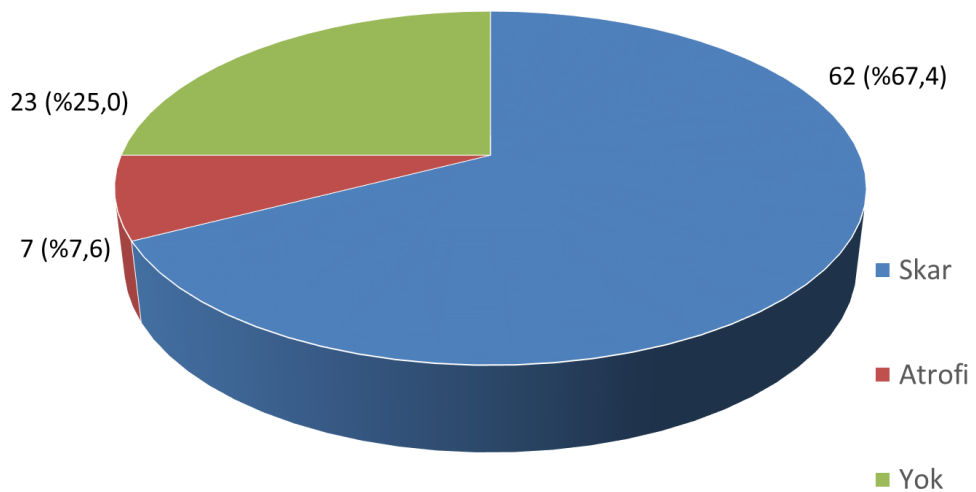


**Şekil 4.6.** Grup 1 ve grup 2' deki hastaların ortalama makula kalınlıklarının zamanla değişimi



**Şekil 4.7.** Grup 1 ve grup 2' deki hastaların görme keskinliği değişimi ile makula kalınlığı değişimi kolerasyonu

Takip süresi sonunda 92 gözün 62' sinde (%67.4) skar gelişirken 7 gözde (%7.6) atrofi saptanmıştır. 23 gözde ise (%25) skar ya da atrofi gelişmemiştir (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8** Her iki gruptaki hastalarda takip süresi sonunda skar gelişimi, atrofi gelişimi ve her ikisinin de gelişmemesi oranları

Ortalama skar gelişme süresi  $23,5 \pm 15,3$  (1-66) ay, ortalama atrofi gelişme süresi ise  $31,0 \pm 15,5$  (4-46) ay olarak bulunmuştur.

Skar gelişen hastaların diğer gözleri incelendiğinde 10 hastada diğer gözün başlangıçta skar olduğu, 1 hastada diğer gözde başlangıçta coğrafik atrofi mevcut olduğu görüldü. Skar gelişen hastaların 18' inde takip süresinde diğer gözde de yaş tip YBMD geliştiği görüldü. Yine bu hastaların 5' inde başlangıç lezyon bilateralidi.

Atrofi gelişen hastalar incelendiğinde 2 hastada başlangıçta diğer gözde coğrafik atrofi mevcuttu. Bu hastaların takibinde 2' sinde diğer gözde etkilenme görüldü.

Başlangıç lezyon türü ile skar ve atrofi gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde skar gelişen 62 gözden 15' inde başlangıç lezyonunun baskın klasik, 4' ünde minimal klasik, 31' inde okült, 4' ünde okült, pigment epitel dekolmanı, 8' inde ise okült, baskın hemorajik olduğu görülmüştür.

Atrofi gelişen 7 gözden 1' inin başlangıç lezyonu baskın klasik iken, 4' ü okült, 1' er tanesi ise okült, ped ve okült, baskın hemorajik idi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Başlangıç lezyon türü ile skar ve atrofi gelişim ilişkisi

	Skar	Atrofi	Yok
Baskın klasik	15 (%71,4)	1 (%4,8)	5 (%23,8)
Minimal klasik	4 (%80)	0	1 (%20)
Okült	31 (%64,6)	4 (%8,3)	13 (%27,1)
Okült, PED	4 (%50)	1 (%12,5)	3 (%37,5)
Okült, baskın hemorajik	8 (%80)	1 (%10)	1 (%10)

Başlangıç lezyonu baskın klasik olan gözlerin %76.2' sinde takiplerde skar ya da atrofi gelişmiştir. Minimal klasik olarak başlayan lezyonların ise %80' inde takiplerde skar ya da atrofi gelişti. Bu oran okült lezyonlar için %72.9, okült, pigment epitel dekolmanı olanlar için %62.5, okült, baskın hemorajik olanlar için ise %90 olarak bulunmuştur.

Takiplerde 20 hastada diğer gözde etkilenme meydana gelmiştir. Diğer gözleri de etkilenen bu hastalardan 6' sında takip edilen gözün başlangıç lezyonu baskın klasik, 1' inde minimal klasik, 11' inde okült, 1' inde okült, pigment epitel dekolmanı, 1' inde ise okült, baskın hemorajik idi.

Çalışmaya alınan hastaların 5' inde başlangıç lezyonu bilateraldi. Bu hastaların 3' ünde başlangıç lezyonu okült, 2' sinde ise okült, baskın hemorajikti.

Çalışmaya alınan hastaların diğer gözleri incelendiğinde 13 hastada başlangıçta skar, 4 hastada ise başlangıçta atrofi mevcuttu.

Çalışmaya alınan 82 hastadan 1'inde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası endoftalmi gelişmişti. Endoftalmi tedavi sonrası iyileşti. 1 hasta ise takip sırasında serebrovasküler olay nedeniyle ex olmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Yaş tip YBMD endüstrileşmiş ülkelerde 60 yaş ve üzeri popülasyon etkileyen en önemli görme kaybı sebeplerinden biridir (47).

Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD (ANCHOR) ve Minimally classic / occult trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD (MARINA) çalışmaları ranibizumabın güvenlik ve etkinliğini değerlendiren prospektif, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. ANCHOR çalışmasında yaş tip YBMD' ye sekonder predominant klasik KNV' si olan 423 hasta FDT ile 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab gruplarına randomize edilmiştir. İki yıl sonunda 0.3 mg ve 0.5 mg ranibizumab gruplarında 15 harften daha fazla kayıp görülmeleyen hastaların oranı %89.9 oranında, FDT grubunda ise %65.7 oranında görülmüştür. Ayrıca  $\geq 15$  harf kazancı 0.5 mg ranibizumab grubunda %41, 0.3 mg ranibizumab grubunda %34, FDT grubunda ise sadece %6.3 oranında görülmüştür. Tedavi sürecinde ortalama harf kazancı 0.5 mg ranibizumab grubunda 10.7, 0.3 mg ranibizumab tedavi grubunda 8.1 harf olarak bulunmuştur. FDT grubunda ise 9.8 harf kaybı görülmüştür (48).

ANCHOR çalışması predominant klasik KNV için değerlendirme yaparken MARINA çalışması minimal klasik ya da okült KNV' de ranibizumabın güvenlik ve etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmaya alınan 716 hasta plasebo, 0.5 mg ranibizumab ve 0.3 mg ranibizumab gruplarına randomize edilmiştir. Üç sıra ve daha fazla görme kaybı 0.5 mg ranibizumab grubunda %90 hastada görülmezken bu oran plasebo grubunda %62.2 olarak bulunmuştur. İki yıllık tedavi sonucunda 0.5 mg ranibizumab grubunda 6.6 harf kazancı olurken kontrol grubunda 14.9 harf kaybı görülmüştür (49).

Aylık ranibizumab enjeksiyonunun maliyetinin yüksek olacağı ve sık enjeksiyonların riskleri nedeniyle 3 ayda bir enjeksiyonun etkinliğini araştırmak için PIER çalışması yapılmıştır. PIER çalışmasına alınan 184

hasta plasebo, 0.5 mg ranibizumab, 0.3 mg ranibizumab aylık ve 3 ayda bir enjeksiyon gruplarına ayrılmıştır. Bir yılın sonunda uygun plasebo hastaları 3 ayda bir enjeksiyon grubuna, daha sonra da tüm uygun hastalar aylık enjeksiyon grubuna alınmıştır. İki yıllık takip sonucunda 0.5 mg ranibizumab grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı oranı %82 olarak bulunmuştur. Bu oran 0.3 mg ranibizumab grubunda %78.3, plasebo grubunda ise %41.3 idi. Bizim çalışmamızda 2. yılın sonunda 3 sıradan daha az görme kaybı oranı %73.9 idi. Takip sonucunda 0.5 mg ranibizumab grubunda 2.3 harf kaybı, 0.3 mg ranibizumab grubunda 2.2 harf kaybı, plasebo grubunda ise 21.8 harf kaybı görüldü. Üç ayda bir enjeksiyon yapılan grupta hafif bir görme kaybı artışı görülmüştür (50).

Üç ayda bir enjeksiyonun yaş tip YBMD tedavisinde yeterli olmadığı görülünce dozlama rejimini belirlemek için Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD treated with intra-Ocular Ranibizumab (PrONTO) çalışması yapıldı. PrONTO çalışmasına alınan 40 hastaya 3 aylık enjeksiyonun ardından 5 kriterden birinin varlığında tekrar tedavi verildi. Bu kriterler; OKT' de sıvı ile birlikte  $\geq 5$  harf kaybı, maküla kalınlığında  $\geq 100$  mikron artış, yeni maküler hemoraji, yeni klasik KNV alanı, önceki enjeksiyondan 1 ay sonra devam eden sıvı varlığı idi. Yirmi dört ay sonunda ortalama görme artışı 11.1 harf olur iken maküler kalınlık da ortalama 212 mikron azalmıştır. Çalışmamızda aynı kriterlerle tekrar tedavi uygulanan hastalarda 24 ay sonunda ortalama 3.6 harf kaybı görülürken maküler kalınlık da ortalama 17 mikron azalmıştı. ANCHOR ve MARINA çalışmalarında 24 ayda 24 enjeksiyon yapılırken bu çalışmada 1 yılda ortalama 5.6, 2 yılda ise ortalama 9.9 enjeksiyon yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 1. yıl ortalama 4.5, 2 yılda ise ortalama 6.2 enjeksiyon yapılmıştı. Bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve hastalara aylık enjeksiyon yapılırdı daha fazla görme artışı sağlanabilir miydi bilinmemektedir (51).

The Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal CNV Secondary to AMD (SUSTAIN) çalışması 0.3 mg ranibizumabın (daha sonra 0.5 mg' a



geçilmiştir) pro re nata rejimiyle uygulanmasının güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için dizayn edilmiştir.

SUSTAIN çalışmasında 513 hastaya 3 ay enjeksiyon yapıldıktan sonra son vizite göre 5 harf ya da daha fazla görme kaybı olduğunda ve 3 aylık takiplerde ölçülen en ince maküler kalınlıkta 100 mikron artış olduğunda tekrar tedavi yapılmıştır. On iki ay sonunda hastalara ortalama 5.3 enjeksiyon yapılmıştı. Hastalarda 3 ay sonunda 5.8 harf kazancı görülmüş, bu miktar pro re nata tedavi uygulanan 9 ay sonunda 3.6 harfe düşmüştür. On iki ay sonunda ortalama maküler kalınlık 91.5 mikron azalmıştır (52). Bizim çalışmamızda 3 ay sonunda ortalama 5.1 harf kazancı görülmüş, bu oran pro re nata tedavi uygulanan 9 ay sonunda 2.0 harfe düşmüştü. Ayrıca 12 ay sonunda ortalama maküler kalınlık 25.1 mikron azalmıştı.

The Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD (SAILOR) çalışması 0.5 mg ve 0.3 mg ranibizumabın güvenliğini değerlendirmek için yapılan 4000 hastanın alındığı bir çalışmadır. SAILOR çalışması sonunda ranibizumab güvenli bulunmuştur (53).

Bevacizumab daha ucuz olması nedeniyle yaş tip YBMD tedavisinde off-label olarak kullanılmaktadır. CATT çalışması ranibizumab ve bevacizumab tedavilerini kıyaslayan bir çalışmadır. Bu çalışmaya 1107 hasta alınmıştır. Hastaların 685' i (%61.9) kadın, 422' si (%38.1) ise erkekti. Bizim çalışmamızda hastaların 44' ü kadın (%53.7), 38' i erkek (%46.3)' ti. Hastaların ortalama yaşı farklı gruplarda 78.3 ile 80.4 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 72.6 idi. Yaş tip YBMD' ye sekonder aktif subfoveal KNV' si olan hastalar 0.5 mg aylık ranibizumab, 1.25 aylık bevacizumab, 0.5 mg pro re nata ranibizumab ve 1.25 mg pro re nata bevacizumab gruplarına eşit sayıda randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 1030 hastanın (%93) görme keskinlikleri değerlendirilmiştir. Bir yıl sonunda aylık ranibizumab ve bevacizumab gruplarında sırasıyla ortalama 8.5 ve 8.0 harf kazancı görülmüştür. Pro re nata ranibizumab ve bevacizumab gruplarında ise sırasıyla ortalama 6.8 ve 5.9 harf kazancı görülmüştür. Sonuç olarak 1 yıl sonunda bevacizumabın ranibizumabdan

daha az etkin olmadığı sonucuna varılmıştır. İkinci yılın başında aylık ranibizumab ve bevacizumab grubundaki hastalar tekrar aylık ranibizumab ve bevacizumab gruplarına randomize edilmiş ya da pro re nata ranibizumab ve bevacizumab grubuna alınmıştır. İkinci yıl sonunda aylık ranibizumab ve bevacizumab gruplarında sırasıyla ortalama 8.8 ve 7.8 harf kazancı görülmüştü.

Pro re nata ranibizumab ve bevacizumab gruplarında ise sırasıyla ortalama 6.7 ve 5.0 harf kazancı görülmüştür. Aylık dozlamadan pro re nata gruplarına alınan hastalarda ortalama 2.2 harf kaybı görüldü. Aylık ranibizumab tedavisi yapılan grupta 2 yıllık tedavi sonucunda  $\geq 15$  harf artışı hastaların %33'ünde görülmüştür. Aylık bevacizumab grubunda hastaların %32'inde, gerektiğinde ranibizumab tedavisi alan grupta ise hastaların %31'inde, gerektiğinde bevacizumab tedavisi yapılan grupta ise hastaların %28'inde görülmüştür. Bu 4 grupta 2 yıllık tedavi sonucunda  $\geq 15$  harf kaybı oranları ise sırasıyla %7, %8, %7, %12 oranlarında olmuştur. Bizim çalışmamızda 2 yıllık tedavi sonrası  $\geq 15$  harf kaybı oranı %26.1 idi. İhtiyaç duyduğunda tedavi et rejimi uygulanan hastalarda ortalama maküler kalınlık aylık enjeksiyon grubuna kıyasla 29 mikron daha iyi bulundu. Sonuç olarak ranibizumab ve bevacizumab grupları arasında anlamlı görme keskinliği farkı bulunmadı. Fakat aylık dozlamamanın pro re nata ile kıyaslandığında 2.4 harf daha fazla kazanç sağladığı tespit edildi (54).

Ranibizumab ile bevacizumabı kıyaslayan diğer bir çalışma ise IVAN çalışmasıdır. IVAN çalışması tedavi görmemiş yaş tip YBMD hastalarında aylık ya da ihtiyacı olduğunda tedavi rejimlerini ranibizumab ve bevacizumab için karşılaştırmış ve 1 yıllık sonuçlar açıklanmıştır. Çalışmaya 610 hasta alınmıştır. Bir yıl sonucunda görme keskinliği değişimi açısından ranibizumab ile bevacizumab arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca ihtiyacı olduğunda tedavi et rejimi de aylık enjeksiyonla benzer etkide bulunmuştur. Foveal kalınlık değişimi de iki ilaç için de benzerdi. Sonuç olarak 1 yıllık sonuçlar incelendiğinde tedavi rejimi ve kullanılan ilaç sonuçları değiştirmemiştir. Bu çalışmada da ranibizumab ile bevacizumab birbirine üstün bulunmamıştır (55).

Yaş tip YBMD nedeniyle ranibizumab tedavisi almış hastaların 7 yıllık sonuçlarının açıklandığı bir çalışmada (SEVEN-UP) hastalar ortalama 7.3 yıl (6.3-8.5 yıl) takip edilmiş. Bizim çalışmamızda ise ortalama takip süresi 3.9 yıl (2.0-6.2 yıl) idi. SEVEN-UP çalışmasında hastaların %18'ine 1-5 arasında enjeksiyon, %18'ine 6-10 arasında enjeksiyon ve %23'üne 11 veya daha fazla enjeksiyon yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %37'sine 1-5 arasında enjeksiyon, %38'ine 6-10 arasında enjeksiyon, %25'ine ise 11 veya daha fazla enjeksiyon yapılmıştır. SEVEN-UP çalışmasında 7 yıllık süre içerisinde hastalarda ortalama 8.6 harf kayıp görülmüştür.

Bizim çalışmamızda hastaların görme keskinliğinin 5 yıl boyunca stabil olduğu görülmüştür. SEVEN-UP çalışmasının daha uzun takip süresinin olması ve bizim çalışmamızda yıllar içinde takipteki hasta sayısının azalıyor olması bu farkı açıklamaktadır. SEVEN-UP çalışmasında 7 yıl sonunda hastaların %33.8' inde  $\geq 15$  harf kaybı görülmüştür. Hastaların %12.3' ünde ise  $\geq 15$  harf kazancı görülmüştür (56). Bizim çalışmamızda ise 4. yılda 42 hastanın verileri değerlendirildiğinde hastaların %28.6' sında  $\geq 15$  harf kaybı, %19' unda ise  $\geq 15$  harf kazancı görülmüştü.

Yaş tip YBMD nedeniyle en az 1 intravitreal anti-VEGF tedavisi almış ve bazal görme keskinliği ve en az 1 kontrol görme keskinliği verileri bulunan hastaların alındığı bir gerçek hayat çalışmasında hastaların 1 yıl sonundaki ortalama görme keskinliği değişiminin ortalama  $1.1 \pm 15.7$  harf kazancı, 2. yıl sonunda ise  $0.8 \pm 17.2$  harf kaybı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastalara 1. yıl ortalama  $4.3 \pm 1.9$ , 2. yıl ise  $1.3 \pm 2.2$  enjeksiyon yapılmıştır. İki ziyaret arasında geçen süre ise ortalama  $47.7 \pm 36.7$  gün olarak bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1. yıl sonunda ortalama 2.0 harf kazancı, 2. yıl sonunda ise 3.6 harf kaybı görülmüştü. Çalışmamızda hastalara 1. yıl ortalama  $4.5 \pm 1.7$ , 2. yıl ise  $1.7 \pm 1.7$  enjeksiyon yapılmıştı. İki ziyaret arasında geçen süre ise ortalama  $56 \pm 16$  gündü.

Ranibizumabın güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 1. yılda yapılan ortalama enjeksiyon sayısı 4.3 ile 5.5 enjeksiyon arasında değişmektedir (58).

Yaş tip YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavi alan hastaların incelendiği çok merkezli bir gerçek hayat çalışmasında 1. yıl sonunda hastalarda ortalama görme keskinliği değişimi 2.4 harf kazancı, 2. yıl sonunda ise 0.6 harf kazancıdır. Hastalara 1. yıl ortalama 5.0 enjeksiyon, 2. yıl ortalama 2.2 enjeksiyon yapılmıştı. Hastalar 1. yılda ortalama 8.6 vizite gelirken 2. yıl bu sayı 4.9' a düşmüştür (59).

Çalışmamızın tek merkezli olması, uzun bir takip süresi olmasına karşın 5. yılda takipli hasta sayısının çok azalması gibi kısıtlılıkları mevcuttu.

Sonuç olarak yaş tip YBMD' de ranibizumab tedavisi ve ardışık tedavi ortalama 5 yıl boyunca görme keskinliği stabilizasyonu sağlayabilmektedir. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha az enjeksiyon yapıldığı, buna karşın görme keskinliği artışı ve maküler kalınlıktaki azalmanın diğer çalışmalardan daha az olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 82 hastanın 92 gözü alındı. Her iki gözü çalışmaya alınan 10 hasta vardı.
2. Çalışmaya alınan 92 gözden 82'sine ranibizumab tedavisi, 10'una ise ardışık tedavi uygulanmıştı.
3. Çalışmaya alınan hastalarda yaş tip YBMD tanı yaşı ortalama  $72 \pm 6$  (57-85) olarak bulunmuştur.
4. Enjeksiyon yapılan 92 gözden 49'u (%53.3) sağ göz, 43' ü (%46.7) sol gözdü.
5. Çalışmaya alınan 82 hastadan 44' ü kadın (%53.7), 38' i erkek (%46.3)' ti.
6. Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi 47.5 ay, ortalama ziyaret sayısı ise 25.4 idi.
7. Ranibizumab ve ardışık tedavi gruplarında yapılan enjeksiyon sayısının yıllar içinde gittikçe azaldığı görüldü (1. yıl ortalama 4.5, 2. yıl 1.7, 3. yıl 1.0, 4. yıl 0.4 ve 4. yıl sonrasında 0.1 enjeksiyon).
8. Çalışmaya alınan 92 gözden 66' sında (%71.7) başlangıç lezyonu okült idi.
9. Başlangıç lezyon büyüklüğü baskın klasik lezyonlarda en küçük (ortalama 2.4 mm) iken okült, baskın hemorajik lezyonlarda en büyüktü (ortalama 3.9 mm).
10. Başlangıç lezyon türü olarak en fazla okült tip (66 göz) görülmekteydi. Baskın klasik lezyon 21 gözde, minimal klasik lezyon ise 5 gözde izlendi.

11. Hastaların görme keskinliği ve maküla kalınlığı değişimleri birbirleri ile tam bir kolerasyon göstermemekteydi.
12. Tedaviye rağmen takip sonucunda hastaların çoğunda skar ya da atrofi geliştiği görüldü. (92 gözün 69' unda skar ya da atrofi gelişti).
13. Ortalama skar gelişme süresi  $23,5 \pm 15,3$  (1-66) ay, ortalama atrofi gelişme süresi ise  $31,0 \pm 15,5$  (4-46) ay olarak bulunmuştur.
14. Ranibizumab tedavisi ya da ardışık tedavi ile yaklaşık 5 yıl boyunca görme keskinliği stabilizasyonu sağlanabildiği görüldü.
15. Çalışmaya alınan 82 hastadan 1'inde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası endoftalmi gelişmişti. Endoftalmi tedavi sonrası iyileşti. 1 hasta ise takip sırasında serebrovasküler olay nedeniyle ex olmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Smith W1, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):697-704.
2. Cheung CM, Tai ES, Kawasaki R, et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian cohort. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(4):480–486.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007; 114(2):253–262.
4. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1): 116–126.
5. Chan WM, Lai TY, Tano Y, Liu DT, Li KK, Lam DS. Photodynamic therapy in macular diseases of asian populations: when East meets West. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50(2):161–169.
6. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
7. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, Goldbaum M, Katz B, Guyer D. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008 Dec;92(12):1606-11.

8. 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.
9. Bartz-Schmidt KU1, Holz FG. Introduction to the topic: Off-label use of bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologe*. 2006 Jun;103(6):461-2.
10. Hogan MI; Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the human eye*. Philadelphia: WB Saunders; 1971: 491-8.
11. Krebs W; Krebs S. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat* 1989; 184: 225-36.
12. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmia* 1976;60: 324- 340.
13. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium, senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63: 617- 644.
14. Georges M. El-Mollayess, Baha' N. Nouredine, and Ziad F. Bashshur. Bevacizumab and Neovascular Age Related Macular Degeneration: Pathogenesis and Treatment. *Seminars in Ophthalmology* 26(3), 69-76. 2011.
15. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1144-67.



16. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16.
17. 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.
18. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-4338
19. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):308–316.
20. Seddon JM, Chen CA, Epidemiology of age-related macular degeneration. Ed. Ryan SJ, In *Retina*, 4thEd., Vol 2, Macular Disease, Philadelphia: Mosby Co, 2006: Sec 4, Ch 58: 1017- 1027.
21. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253–262.
22. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JR, et al. Macular degeneration and early menopause:a case study. *BMJ* 1995;310:1570-1.
23. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.

24. A case control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. risk factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2000; 107:2224-2232.
25. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arévalo JF, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol*. 2013;2013:895147.
26. Adams MK, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, Hopper J, Guymer RH, Baird PN, Robman LD, Simpson JA. 20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 15;176(4):289-98.
27. Cruickshanks.K Klein R.Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 514-518.
28. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced agerelated macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191–9.
29. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: Is there a link? *Am J Ophthalmol* 2004;137:750-2.
30. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 404-409.

31. Winson H, Scgwartz D, Bhatt H, et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 615-24.
32. J. Yates, A. Moore. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet*. 2000 February; 37(2): 83–87.
33. Suzen M. Moeller, Rick Voland, Lesley Tinker, Barbara A. Blodi, Michael L. Klein, Karen M. Gehrs, Elizabeth J. Johnson, D. Max Snodderly, Robert B. Wallace, Richard J. Chappell, Niyati Parekh, Cheryl Ritenbaugh, Julie A. Mares, the CAREDS Study Group. Associations between age-related nuclear cataract and lutein and zeaxanthin in the diet and serum in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS), an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol*. Author manuscript; available in PMC 2008 October 6. Published in final edited form as: *Arch Ophthalmol*. 2008 March; 126(3): 354–364.
34. Li Y, Wang J, Zhong X, Tian Z, Wu P, Zhao W, Jin C. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 6;9(3):e90897.
35. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, Bird AC, Yates JR; Genetic Factors in AMD Study. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan;90(1):29-32.
36. Dong LM, Stark WJ, Jefferys JL, Al-Hazzaa S, Bressler SB, Solomon SD, Bressler NM. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 2009 Nov;127(11):1412-9.

37. Hessellund A, Larsen DA, Bek T. The predictive value of subjective symptoms and clinical signs for the presence of treatment-requiring exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012 Aug;90(5):471-5.
38. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640–1642.
39. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: clinical findings, histopathology and imaging techniques. *Dev Ophthalmol.* 2014;53:1-32.
40. Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Apr;49(4):601-16.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;9:CD011230.
46. Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, Yoshikawa M, Takahashi A, Yoshimura N. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov 13.
47. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(14):1994–2009.
48. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57–65. e55.
49. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1419–1431.
50. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239–248.

51. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43–58.
52. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663–671.
53. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1731–1739.
54. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897–1908.
55. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1399–1411.
56. Rofagha S1, 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.
57. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG; AURA-Studiengruppe. [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: Treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany.]. *Ophthalmologie.* 2015 Feb 12.

58. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, Souied E, Figuera MS; LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol.* 2013 Sep;97(9):1161-7.
  
59. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015 Feb;99(2):220-6.