T.C.

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFLİBERCEPT ENJEKSİYONU SONRASI OKÜLER KAN AKIMLARININ RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UMUT ÖZEN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2017

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFLİBERCEPT ENJEKSİYONU SONRASI OKÜLER KAN AKIMLARININ RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UMUT ÖZEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YASİN TOKLU

ANKARA, 2017

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aflibercept Enjeksiyonu Sonrası Oküler Kan Akımlarının Renkli Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Umut ÖZEN

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi
23/11/2017

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yasin TOKLU

Jüri üyeleri
Doç. Dr. Nurullah ÇAĞIL Doç. Dr. Yasin TOKLU Doç. Dr. Özge İLHAN SARAÇ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Tarih (23 /11/ 2017)

İmza

Umut ÖZEN

TEŞEKKÜR

Büyük mutluluk duyarak ifa ettiğim hekimlik mesleğinde bir dönüm noktası olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin inceliklerini detaylı bir şekilde öğrenmenin ve etik kurallar çerçevesinde, en son bilimsel verilerin ve teknolojinin ışığında uygulayabilmenin, mesleğimi en etkin ve doğru şekilde kullanıp, hastalarıma maksimum seviyede faydalı bir sağlık hizmeti verebilmek için mutlak gerekli olduğunun farkındayım.

Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hasta-hekim ilişkisinde karşılıklı saygının ve güvenin önemini ve hastaya yaklaşımı bizlere öğreten değerli hocam, klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Nurullah Çağıl'a, uzmanlık eğitimimin belki de en önemli parçası olan cerrahinin ilk deneyiminde, ilk adımımda yanımda olan, cerrahi becerilerimin gelişmesine çok kıymetli katkıları olan, uzmanlık eğitimiyle ilgili olsun olmasın her türlü konuda her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen ve vitreoretinal cerrahi ve medikal retina tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yasin Toklu'ya, retina biriminde sıklıkla birlikte çalışma şansı yakaladığım ve tezimin her aşamasında bana olan desteğini ve katkılarını hiç esirgemeyen değerli uzmanım Sayın Op. Dr. Mücella Arıkan Yorgun'a, okuloplastik cerrahi tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Emine Akçay'a ve uzmanım Sayın Op. Dr. Nilay Yüksel'e, akademik çalışma ve etik konusunda bana önemli katkılarda bulunan, kornea ve refraktif cerrahideki tecrübelerinden faydalandığım ve eğitim sürem boyunca uzunca bir süre birlikte çalışma şansı yakaladığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Özge İlhan Saraç'a, katarakt ve glokom cerrahilerinde olduğu kadar, hasta-hekim ilişkisindeki tecrübeleri ve yaklaşımlarından da oldukça yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tamer Takmaz'a, akademik açıdan ve retina hastalarına yaklaşım açısından üzerimde emeği olan hocam Sayın Doç. Dr. Nagihan Uğurlu'ya, şaşılık hastalarına yaklaşım ve cerrahisi konusunda üzerimde emeği olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma Yülek' e ve Sayın Op. Dr. Nihal Onursever' e, beni her konuda destekleyen ve güler yüzünü eksik etmeyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Pınar Nalçacıoğlu'na, cerrahi ve akademik olarak üzerimde emeği olan diğer değerli hocalarıma ve uzmanlarımıza, tezimin verilerinin toplanmasında emeği yadsınamaz olan Radyoloji Kliniği öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. Ali İpek'e, beraber çalıştığım ve yıllar boyunca güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif duyduğum kliniğimiz hemşire ve personellerine,

Son olarak ve en önemlisi, her konuda benden desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan, her şeyin en iyisine ve en güzeline layık olan anneme, babama ve sabrı, anlayışı, sevgisi ve desteği sayesinde beni, hayattaki bütün zorlukları aşabileceğime inandıran, meslektaşım, canımdan çok sevdiğim eşime teşekkür ederim.

Dr.Umut ÖZEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİL DİZİNİ ..... **vi**
TABLO DİZİNİ ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Makula anatomisi 3
2.2 Yaşa bağlı makula dejeneresansı 3
2.2.1 Tanım 3
2.2.2 Epidemiyoloji - Prevalans 4
2.2.3 Risk Faktörleri 4
2.2.4 Patogenez 6
2.2.5. Non-neovasküler (kuru) tip YBMD 7
2.2.6 Neovasküler (Eksudatif) tip YBMD 10
2.2.7 Retina Pigment Epitel Dekolmanı 13
2.2.8. İskemi ve Anjiogenez 15
2.2.9 VEGF 16
2.3 Neovasküler (Yaş) tip YBMD'da Anti-VEGF Tedaviler 17
2.3.1 Pegaptanib sodyum 17
2.3.2 Bevacizumab 18
2.3.3 Ranibizumab 18
2.3.4 Aflibercept 19
2.4 Oküler Kan Akımının Renkli Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi 20
2.4.1 Oküler Vasküler Anatomi 20
2.4.2 Oküler kan akımı 23
2.4.3 Doppler Ultrasonografi 24
2.4.4 Renkli doppler ultrasonografi 25
2.4.5 Sonuçların analiz edilmesi 25
2.4.6 Ölçüm Tekniği ve Detayları 27
3. MATERYAL VE YÖNTEM **29**

3.1 İntravitreal aflibercept enjeksiyonu 29
3.2 Renkli doppler ultrasonografi incelemesi 30
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 41
6. KAYNAKLAR 50
7. ÖZGEÇMİŞ 64

ÖZET

AFLİBERCEPT ENJEKSİYONU SONRASI OKÜLER KAN AKIMLARININ RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İntravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası oküler kan akımındaki olası değişiklikleri renkli doppler ultrasonografi (RDU) ile değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Koroid neovasküler membran (KNVM) endikasyonuyla intravitreal aflibercept (2 mg/0.05 ml) enjeksiyonu yapılan 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalara, enjeksiyon öncesi, enjeksiyondan 1 gün, 1 hafta ve 1 ay sonra RDU ile oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), temporal posterior silier arter (TPSA) ve nazal posterior silier arter (NPSA) 'lerdeki maksimum sistolik hız (MSH), diastol sonu hız (DSH) , pulsativite indeksi (Pİ) ve rezistivite indeksi (Rİ) değerleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan 20 hastanın, enjeksiyon yapılan göz ile kontrol gözün 1.gün, 1.hafta ve 1.ay izlemlerindeki ortalama göz içi basıncı (GİB), ortalama OA MSH, ortalama OA DSH, ortalama OA Pİ, ortalama OA Rİ, ortalama SRA MSH, ortalama TPSA DSH, ortalama TPSA DSH, ortalama TPSA Pİ, ortalama TPSA Rİ, ortalama NPSA DSH ve ortalama NPSA Rİ değerleri hem kontrol gözde hem de enjeksiyon yapılan gözde izlem süresi boyunca anlamlı farklılık göstermedi. Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA DSH değeri enjeksiyon öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,025$). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama SRA DSH değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha yüksekti ($\Delta p=0,038$) Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA Pİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı ($p=0,030$). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama SRA Pİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($\Delta p=0,017$). Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA Rİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı ($p=0,043$). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama SRA Rİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($\Delta p=0,018$) Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama NPSA Pİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı ($p=0,003$). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama NPSA Pİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($\Delta p=0,047$)

Sonuç: İntravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası RDU ile değerlendirilen oküler kan akımlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür.

Anahtar kelimeler: İntravitreal aflibercept, oküler kan akımı, renkli doppler ultrasonografi, koroid neovasküler membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı

ABSTRACT

EVALUATION OF OCULAR BLOOD FLOW WITH COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AFTER INTRAVITREAL AFLIBERCEPT INJECTION

Purpose: To evaluate possible changes in ocular blood flow with color doppler ultrasonography (CDU) after intravitreal aflibercept injection.

Materials and Methods : Twenty patients whom underwent intravitreal aflibercept injection due to choroidal neovascular membrane (CNV) were included in our study. Peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), pulsativity index (PI) and resistivity index (RI) were measured from ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), temporal posterior ciliary artery (TPCA) and nasal posterior ciliary artery (NPCA) from all patients before, 1 day, 1 week and 1 month after aflibercept injection.

Results: There was no significant statistical difference of twenty patients whom included in our study in terms of intraocular pressure, mean OA PSV, OA EDV, OA PI, OA RI, CRA PSV, TPCA EDV, TPCA EDV, TPCA PI, TPSA RI, NPSA EDV and NPCA RI compared before injection, 1 day,1 week and 1 month after the injection. There was a significant increase between the values of mean CRA EDV before the injection and all measurements after injection (p=0,025). During the follow up time, there was a significant increase between the values of mean CRA EDV of injection eye compared with the control eye (Δp=0,038). There was a significant decrease between the values of mean CRA PI before the injection and all measurements after injection (p=0,030). During the follow up time, there was a significant decrease between the values of mean CRA PI of injection eye compared with the control eye (Δp=0,017). There was a significant decrease between the values of mean CRA RI before the injection and all measurements after injection (p=0,043). During the follow up time, there was a significant decrease between the values of mean CRA RI of injection eye compared with the control eye (Δp=0,018). There was a significant decrease between the values of mean NPCA PI before the injection and all measurements after injection (p=0,003). During the follow up time, there was a significant decrease between the values of mean NPCA PI of injection eye compared with the control eye (Δp=0,047).

Conclusion: We detected statistically significant changes in ocular blood flow with CDU after intravitreal aflibercept injection in patients with CNV.

Key Words: Intravitreal aflibercept, ocular blood flow, color doppler ultrasonography, choroidal neovascular membrane, age dependent macular degeneration

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BLD	: Bazal laminer depozit
BM	: Bazal membran
DSH	: Diastol sonu hız
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus florescein anjiografi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GİB	: Göz içi basıncı
IL-8	: İnterlökin -8
KNVM	: Koroidal neovasküler membran
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MSH	: Maksimum sistolik hız
NO	: Nitrik oksit
NPSA	: Nazal posterior silier arter
NSAID	: Non steroid anti inflamatuar ilaçlar
OA	: Oftalmik arter
OAB	: Oftalmik arter basıncı
OKA	: Oküler kan akımı
OKT	: Optik koherens tomografi
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PED	: Pigment epitel dekolmanı
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
Pİ	: Pulsativite indeksi
PSA	: Posterior silier arter
RDU	: Renkli doppler ultrasonografi
Rİ	: Rezistivite indeksi
RPE	: Retina pigment epiteli
SD-OCT	: Spektral domain optik koherens tomografi
SRA	: Santral retinal arter

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü α

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü β

TNF- α : Tümör nekroz faktörü α

TPSA : Temporal posterior silier arter

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ : Vücut kitle indeksi

YBMD : Yaşa bağlı makula dejeneresansı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Druzen histolojisi: RPE bazal laminası ile Bruch membranı arasında biriken homojen eozinofilik nodüler depozitler 7

Şekil 2. Druzen tipleri: (a) Sert druzen (b) Yumuşak druzen (c) Konfluent yumuşak druzen (d) Kalsifiye druzen (e) Retiküler druzen 9

Şekil 3. Coğrafik atrofi - Kuru tip YBMD: (a) Druzen ve coğrafik atrofi, koroidal vasküler yapılar ve sklera görülmekte (b) FFA'da erken dönemde hafif hiperfloresans (c) FFA'da geç dönemde pencere defektine bağlı yoğun hiperfloresans 10

Şekil 4. Klasik tip CNVM : (a) Hemen fovea nazalinde küçük kirli sarı renkte lezyon eleve görünümde (b) FFA erken dönemde hafif hiperfloresans (c) Arteriyel fazın sonuna doğru hiperfloresans artıyor (d) Geç dönemde kalıcı hiperfloresans görülmekte 12

Şekil 5. RPE dekolmanları: (a) Hemorajik PED (b) FFA'da hemoraji, hiperfloresansı maskeliyor (c) Seröz PED (d) FFA'da keskin sınırlı parlak hiperfloresans (e) Fibrovasküler PED (f) FFA'da lekeli ve düzensiz hiperfloresans 14

Şekil 6. Oküler arteryel dolaşım 22

Şekil 7. Hastaların ortalama tansiyon ve nabız değerleri 33

Şekil 8. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA DSH değerlerindeki değişim 35

Şekil 9. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA Pİ değerlerindeki değişim 36

Şekil 10. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA Rİ değerlerindeki değişim 37

Şekil 11. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama NPSA Pİ değerlerindeki değişim 38

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Anjiogenik ve Antianjiogenik Faktörler 15
Tablo 2. Sağlıklı bireylerdeki ortalama oküler kan akımı değerleri 26
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri 32
Tablo 4. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı ve nabız değerleri 33
Tablo 5. Enjeksiyon gözünün enjeksiyon öncesi değerlerinin ve kontrol gözün değerlerinin dağılımı 34
Tablo 6. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol göze ait değerlerin dağılımı 39

1. GİRİŞ

Tarihte intravitreal enjeksiyon uygulaması ilk kez 1911 yılında retina dekolmanı cerrahisinde hava tamponadı uygulaması şeklinde başlamıştır (1). 1940'ların başından itibaren, intravitreal enjeksiyonlar özellikle retina dekolmanı ve endoftalmilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır (2-4). ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanmak üzere ruhsat alan ilk molekül, fomivirsen sodyum (Vitravene^{TM}) oldu. Daha sonra, diyabetik retinopati, yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı ve retinal vasküler tıkanıklıklar gibi çeşitli patolojilerin tedavisinde, intravitreal uygulamaları başladı ve yaygınlaştı.

Gelişmiş ülkelerdeki ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte, yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), 65 yaş üzeri hastalardaki klinik anlamlı santral görme kaybının en önemli sebeplerinden biri haline gelmiştir (5-7). YBMD, nonneovasküler (kuru veya atrofik) ve neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Neovasküler form, olguların %10 kadarlık bir kısmını oluşturmasına rağmen, yasal körlüklerin %80'inden sorumludur (7,8). Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı olan hastaların çoğunun görme kaybı, gelişen koroidal neovaskülarizasyona sekonder olmaktadır (9).

Koroid dokusundan gelişen bu yeni damarlar, retinanın altına ya da retinanın içine doğru ilerlemektedir. Koroid neovasküler membranının (KNVM) yerleşim yeri, büyüklüğü ve fundus floresein anjiografideki görünümü ve karakteristikleri, hastalığın prognozu ve karar verilecek olan tedavi protokolü açısından oldukça önemlidir (10,11).

Hastalığın patogenezinde proanjiojenik ve antianjiojenik faktörler arasındaki dengenin bozulmasının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stres, hipoksi ve retina pigment epitelindeki (RPE) inflamatuar değişiklikler, RPE' den Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A' nın (VEGF-A) salınımına sebep olmakta ve bu molekül, endotel hücre proliferasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca hücreler arası sıkı bağlantılar da hasar görmekte ve buna sekonder vasküler permeabilite artışı ve sızıntı meydana gelmektedir (12).

Aflibercept (Eylea®), neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde 2012 yılında onay almış olan ve sıkça kullanılan bir füzyon protein molekülüdür. VEGF-1 ve VEGF-2 reseptörlerinin antijen bağlayan ekstrasellüler parçaları ile IgG'nin Fc parçasından oluşmaktadır. Dolayısıyla VEGF-A'nın tüm

izoformlarını, VEGF-B'yi ve aynı zamanda Plasental Growth Faktör'ü (PIGF) inhibe ederek, anjiogenez ve sızıntının engellenmesine yardımcı olmaktadır (13). Yapılan çalışmalar, aflibercept molekülünün VEGF affinitesinin diğer anti-VEGF moleküllerinden daha yüksek olduğunu ve retinanın daha derin katmanlarına penetre olabildiğini göstermiştir (14,15).

Aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalar, genellikle yaşlı hasta populasyonu olduğu için, bu populasyonda beklenen olası vasküler patoloji riski de yüksektir. Aflibercept molekülü, etkisini VEGF molekülü aracılığıyla damar endoteli üzerinde gösterdiği için, bu yaşlı populasyondaki olası vasküler yan etkiler önem teşkil etmektedir.

Biz de bu çalışmada, 2 mg/0.05 ml aflibercept enjeksiyonunun, oküler kan akımı üzerindeki olası etkilerini, renkli doppler ultrasonografi yardımıyla değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Makula anatomisi

Temporal damar yaylarıyla sınırlanan, foveayı çevreleyen ve horizontal çapı 5.5 mm olan santral retina alanı, makula olarak tanımlanmıştır (16).

Fovea: Makulanın merkezindeki fovea, globun optik ekseni üzerinde, optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda yer alan 1500 μm çapındaki bölgedir. Fovea kenarları, biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklindeki bir refle biçiminde gözlenir.

Foveola: 350 μm çapında ve 150 μm kalınlığında, yalnızca konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler fovea, kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar, iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 μm genişliğindeki foveal avasküler zonu oluşturur. Foveola merkezi, umbo olarak adlandırılmaktadır.

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 500 μm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer hücre tabakası, ganglion hücre tabakası ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea: Parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1500 μm genişliğindeki alandır.

2.2 Yaşa bağlı makula dejeneresansı

2.2.1 Tanım

Yaşa bağlı makula dejeneresansı ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzerindeki hastalarda, makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle seyreden ve merkezi görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (17).

Günümüzde yaşa bağlı makula dejeneresansı, maküler nörodejeneratif hastalık olarak tarif edilmektedir (18). Makulada fotoreseptör, RPE, Bruch membran ve koriokapillarisin etkilendiği komplike bir dejeneresans olarak ortaya çıkar (19,20).

2.2.2 Epidemiyoloji - Prevalans

Yaşa bağlı makula dejeneresansı; retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir.

Prevalans: Prevalansı yaşla birlikte artmakla beraber, 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur (19,20).

Bir gözde KNVM varlığında, diğer gözde 5 yıl içerisinde KNVM gelişme riski % 50-60 civarındadır (21).

2.2.3 Risk Faktörleri

1) Yaş: YBMD için kabul edilen en önemli risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Framingham Eye çalışmasında, herhangi bir evredeki YBMD prevalansı, 52-64 yaş arasında %2, 65-74 yaş arasında %11 iken, 75 yaş ve üzerinde %28 bulunmuştur (22). Büyük birer epidemiyolojik çalışma olan Beaver Dam Eye ve Rotterdam çalışmalarında, eksüdatif YBMD prevalansı sırasıyla 55-64 yaş arası %0.6 ve %0.1, 75 yaş üzerinde %7.1 ve %7.4 tespit edilmiştir (6,23).

2) Cinsiyet: Bazı çalışmalarda cinsler arasında belirgin bir fark olmadığı belirtilse de, diğer birçok çalışmanın ortak noktası kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksek oranda görüldüğüdür (22-24). Hastalığın özellikle 75 yaş üstü kadınlarda, erkeklere göre daha sık görülmesi, kadınların nispeten daha uzun yaşaması ve menopoz sonrası östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır (25-27).

3) Irk-Etnik Faktörler: YBMD'nin yol açtığı bilateral körlük insidansının beyaz ırkta, siyah ırka göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (28). Siyah ırkta YBMD bulguları, beyaz ırka göre çok daha düşük insidansta gözlenmektedir (29,30).

4) Sosyoekonomik faktörler: Hastalığın, daha yüksek eğitim düzeyine sahip olan kişilerde, daha az sıklıkla görüldüğü gösterilmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (31). Bazı çalışmalarda, eğitim düzeyi ile YBMD ilişkisinin ters orantılı olduğu belirtilirken (32), bazı çalışmalarda ise makulopati sıklığı ile eğitim düzeyi, maddi kazanç, iş durumu ve medeni hal arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (33,34).

5) Sigara: Sigara kullanımı, YBMD gelişme riskini arttıran, önlenebilen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içimine bağlı olarak, kandaki serum antioksidan seviyesi azalmakta, endotelyal hücre aktivasyonu ve lökosit adezyonu artmakta ve vazokonstürüksiyona bağlı olarak koroid kan akımında azalma meydana gelmektedir. Tüm bu faktörlere bağlı RPE hücre sayısında azalma ve RPE detoksifikasyon mekanizmasında bozulmaya sekonder YBMD riskinin arttığı düşünülmektedir (25,35,36).

6) Alkol kullanımı: Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunamazken (32), bazılarında ilişki bulunmuştur (37).

7) Güneş ışığı maruziyeti: İleri YBMD riskinin yaz aylarında açık havada kalma süresinin artması ile iki katına çıktığını (38), 5 ve 10 yıllık erken YBMD insidansının ve progresyonunun da güneş ışığına maruziyet ile artığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32,39).

8) Vücut-kitle indeksi: Vücut-kitle indeksinin (VKİ) normal oranların dışında olması ve fazla miktarda doymuş yağ asidi ve kolesterolün tüketilmesi, aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve Bruch membranının yapısının bozulmasına yol açarak YBMD riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (40,41).

9) Kardiovasküler Faktörler: Karotis arter bifurkasyosunda aterom plağı varlığının ileri YBMD riskini 4.5 kat; common karotis arterde aterom plağı varlığının ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir (42). Kardiovasküler hastalıklar, YBMD ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek kan basıncı ile YBMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği belirtilmiştir (43). Diyabet ve hiperglisemi ile YBMD ilişkisine dair ise çok az sayıda çalışma mevcuttur (44).

10) İlaçlar: Antiasitler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), hidroklorotiazid, tiroid hormonları, beta blokerler, östrojen ve progesteronun 5 yıldan uzun kullanımı risk faktörü olarak bulunurken, statin ve aspirin kullanımının YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (45).

11) Genetik faktörler: YBMD'nin etyolojik temelinde genetik ve ailesel faktörler rol oynamaktadır. Ancak hastalığın kalıtımı, genetik ve çevrenin göreceli etkisi kesin olarak bilinmemektedir. YBMD riski aile öyküsü varlığında 2.4 kat, özellikle yaş tip YBMD riski 3.1 kat artmaktadır (46).

12) Refraktif kusur: Hipermetropik refraktif kusuru olanlarda daha yaygın drusen ve neovasküler YBMD olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (32,38). Ancak bütün çalışmalar bunu desteklememektedir (39,47).

13) İris rengi: Gözde yüksek seviyelerde melanin bulunması, melaninin antioksidan ve belki de antianjiojenik etkilerinin olması nedeniyle; ışık nedeniyle oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu olabilir. İris renginin YBMD ile ilişkisine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur (48,49).

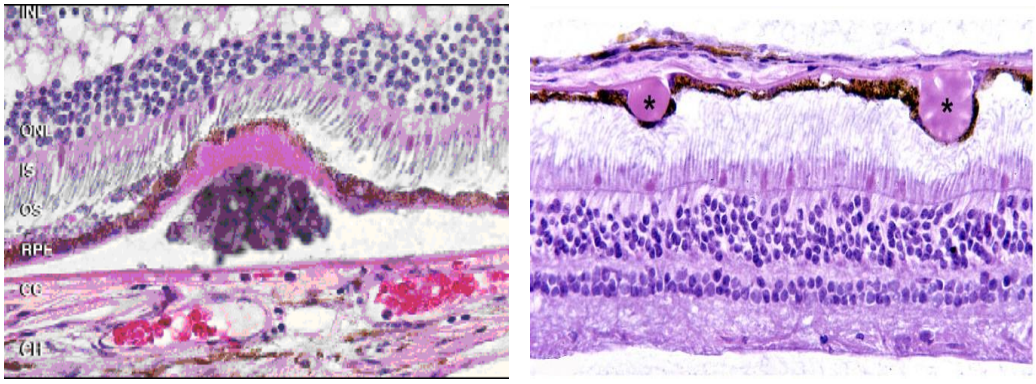
14) Katarakt: YBMD ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör de katarakttır. Kataraktın ışık hasarını önleyerek koruyucu olduğunu savunan çalışmaların yanı sıra (50), kataraktın YBMD için herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (51). Katarakt cerrahisi sonrası YBMD görülmesinin arttığı da bildirilmektedir (52).

2.2.4 Patogenez

Görülme sıklığına ve önemine rağmen YBMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır. Bruch membranındaki ilk dejenerasyon belirtileri, bazal laminer depozitlerin (BLD; granüler elektron yoğun materyaller, pıhtılaşmış membranlar ve fibröz kollajen), RPE'nin hücre plazma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmesidir.

Birçok araştırmacı bazal lineer depozitlerin, RPE kaynaklı olduğunu ve fotoreseptör hücrelerin dış segment materyallerinin RPE tarafından fagositozu ile oluştuğunu düşünmektedir (53). Sonuçta biriken bu depozitler ve oluşan anatomik ve fizyolojik değişiklikler ile RPE hücre ölümü meydana gelir. RPE hücreleri, fotoreseptör hücreleri ve koryokapillaris için esansiyel hücreler olduğundan, RPE hücre ölümünü fotoreseptör hücre kaybı ve koryokapillaris atrofisi izler (54). Bruch membranında meydana gelen bu yapısal değişiklikler ve RPE bazal laminası ile Bruch membranı arasında biriken depozitler sonucunda, makrofajların, kompleman ve immün sistemin eşlik ettiği kronik bir inflamasyon ortaya çıkar (Şekil-1). İnflamasyonun tetiklediği hipoksi ve iskemiye sekonder anjiogenezisi aktive ve inhibe eden faktörlerin arasındaki denge bozulur ve bu süreç KNVM ile sonuçlanır.

KNVM'de anjiogenezisi inhibe eden en önemli faktör pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) iken, anjiogenezisi başlatan en önemli faktör VEGF'dir (55,56).



Şekil 1. Druzen histolojisi: RPE bazal laminası ile Bruch membranı arasında biriken homojen eozinofilik nodüler depozitler

YBMD non-neovasküler (kuru veya atrofik), neovasküler form (yaş veya eksudatif) olmak üzere iki gruba ayrılır:

2.2.5. Non-neovasküler (kuru) tip YBMD

Non-neovasküler tip YBMD'de görülen başlıca lezyonlar; drusen, RPE değişikliği, RPE'nin coğrafik atrofisi ve fokal hiperpigmentasyonudur. Non-neovasküler tip, YBMD'nin yaklaşık %90'ından sorumlu iken hastaların yalnızca %10'unda aşikâr görme azalması meydana gelir. Non-neovasküler tip YBMD'de görme azalması yıllar içinde ve yavaş yavaş gelişmesine rağmen, non-neovasküler tip zamanla eksüdatif tipe dönüşebilir ve ani görme azalması ile presente olabilir (57).

Drusen, makula içinde RPE seviyesinde yer alan, sarı-beyaz, bulunduğu yüzeyden hafifçe kabarık birikintilerdir. Drusen, tipik olarak kollajen, RPE organelleri ve hücre uzantılarını kapsayan ekstrasellüler eozinofilik materyallerin fokal birikimidir ve RPE bazal membranı ile Bruch membranın kollajenaz katı arasında yer alır (58,59).

Drusen her zaman makula dejeneresansına ilerlemez. Yalnızca normal yaşlanma sürecinin bir bulgusu olarak kalabilir. İlerleyici formda ise aynı hastada

zaman içerisinde farklı drusen formları oluşabilir. Hastalığın prognozunda oynadıkları rol açısından sayı, şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılabilirler:

Boyutuna göre:

1- Küçük drusen: <63 mikron

2- Orta drusen: 63-124 mikron

3- Büyük drusen: >124 mikron

Klinik görünümüne göre: (Şekil-2)

Sert drusen: Bruch membranının iç yüzeyinde hyalin materyal birikimlerinden oluşur. Çapı 63 mikrondan küçük, sınırları belirgin ve sarı-gri renkte görülür.

Sert drusen kümeleri: Sert drusen birikimlerinin sıkı bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan ve yumuşak druseni andıran lezyonlardır.

Yumuşak drusen: Çapı 63 mikrondan büyük, sınırları belirsiz, silik ve farklı büyüklük ve şekildedirler. Genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedir. Yumuşak drusenin batı toplumlarında erişkinlerde görülme sıklığı % 13-20 arasında bildirilmektedir. Hem insidansı hem de prevalansı yaşla ilişkilidir ve KNVM gelişmesi açısından büyük risk taşırlar (28,60).

Retiküler drusen: Retiküler drusenler fundus florescein anjiografide (FFA) bulgu vermezler. KNVM oluşumu için yüksek risk teşkil ederler (61).

Gerileyen drusen: Drusenin gerilemesi ile ortaya çıkan keskin sınırlı, beyaz, kalsifiye, pigment birikimleri ile seyreden ve bunu zamanla RPE atrofisinin takip ettiği lezyonlardır.



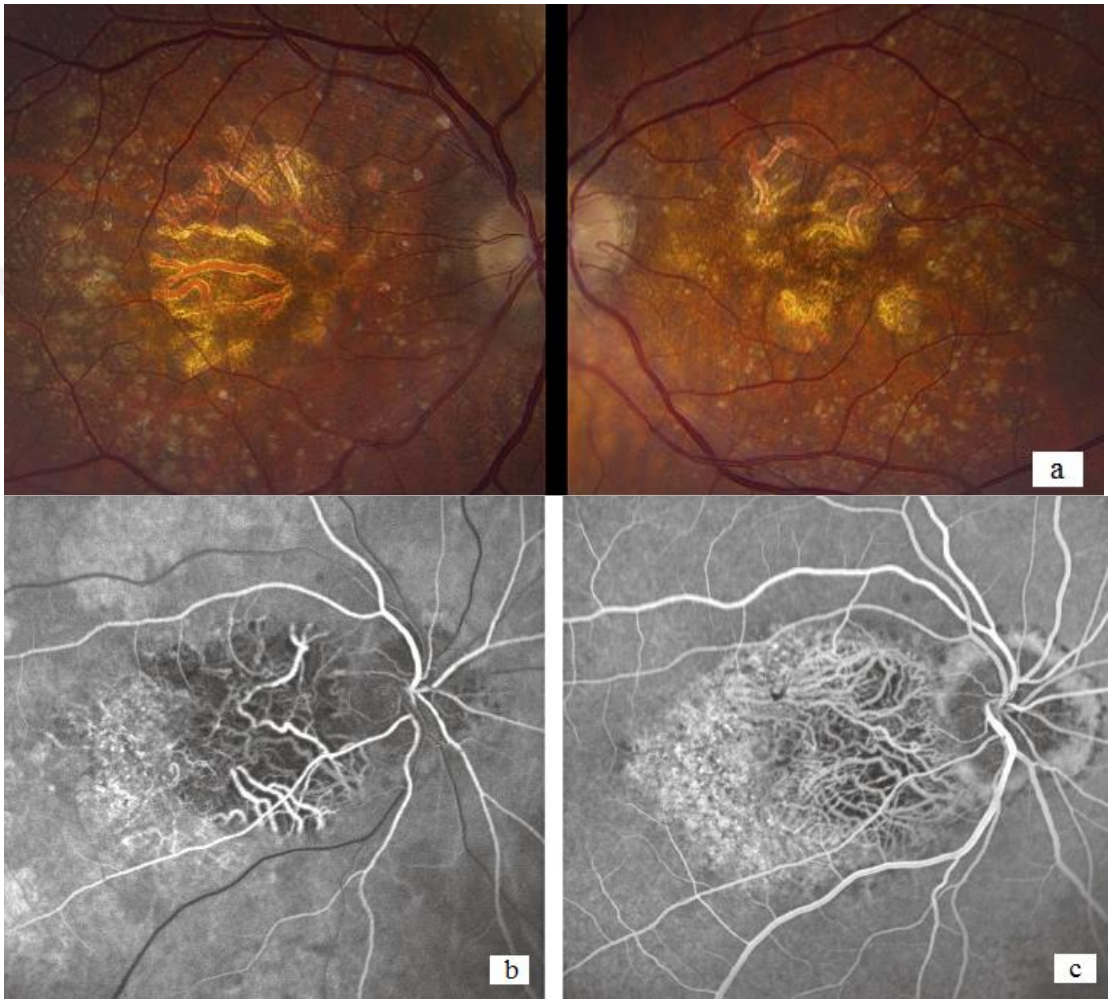
Şekil 2. Druzen tipleri: (a) Sert druzen (b) Yumuşak druzen (c) Konfluent yumuşak druzen (d) Kalsifiye druzen (e) Retiküler druzen

Retina Pigment Epiteli Değişiklikleri

Bruch membranı iç katının diffüz kalınlaşmasıyla birlikte klinik olarak tespit edilen yumuşak drusen, RPE değişiklikleriyle birlikte seyredebilir. Bu değişiklikler RPE'nin coğrafik atrofisi, RPE'nin noncoğrafik atrofisi, fokal hiperpigmentasyon ve Bruch membranının distrofik kalsifikasyonudur.

Noncoğrafik atrofi; başlangıçta fovea dışında beliren, zamanla foveayı da etkileyebilen keskin sınırlı ve alttaki koroidal damarların seçilebildiği RPE'nin fokal atrofisidir. RPE'de geniş atrofi alanları dışında sensörinöral retina ve koriokapillaris atrofisinin de tabloya eklendiği, büyük damar arkadlarını aşmayacak şekilde foveayı da içine alan atrofiler coğrafik atrofi olarak tanımlanır.

Noncoğrafik atrofi FFA'da erken dönemde pencere defektine uyacak şekilde hiperfloresans özellik gösterirken, geç dönemde hiperfloresans giderek azalır. Coğrafik atrofide ise FFA'da erken fazda koriokapillaris atrofisine bağlı hiperfloresans izlenmezken, geç dönemde koroid ve skleranın boyanması nedeniyle hiperfloresans izlenir (62) (Şekil-3).



Şekil 3. Coğrafik atrofi - Kuru tip YBMD : (a) Druzen ve coğrafik atrofi, koroidal vasküler yapılar ve sklera görülmekte (b) FFA'da erken dönemde hafif hiperfloresans (c) FFA'da geç dönemde pencere defektine bağlı yoğun hiperfloresans

2.2.6 Neovasküler (Eksudatif) tip YBMD

İnsan retinası, vücuttaki en yüksek oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteye sahip dokudur. Retina, dış pleksiform tabakaya kadar retinal damarlar tarafından beslenirken, daha derin tabakaların beslenmesi koroid damarlarından sağlanır.

Anjiogenetik ve anti- anjiogenetik faktörlerin arasındaki dengenin bozulması sonucu koroidal neovaskülarizasyon tetiklenir (21).

Neovasküler tip YBMD, anormal kan damarları, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, lipid sızıntıları ve diskiform skar oluşumu ile karakterizedir. Koroidal anormal vasküler yapıların, Bruch membranını geçerek sensörinöral retina altında ve içerisinde gelişmesi KNVM olarak tanımlanmakta ve YBMD ile ilişkili görme kayıplarının hemen hemen %90'ından sorumlu tutulmaktadır.

Pigment epitel dekolmanı, subretinal hemorajiler, RPE yırtıkları veya diskiform skar, KNVM' nin karakteristik lezyonlarıdır. Neovasküler tip YBMD, tüm YBMD'lerin %10'luk bölümünü oluşturmasına karşın geç YBMD'nin %60'ından sorumludur (63).

KNVM, FFA'daki görünüme göre, Macular Photocoagulation çalışma grubu (MPS) tarafından, klasik ve okkült (gizli) KNVM olmak üzere iki şekilde tanımlanmıştır (10) :

Klasik KNVM: Klasik tip KNVM, Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, FFA'nın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen, parlak hiperflöresans veren ve giderek floresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subretinal alanı sızıntı ile dolduran lezyon tipidir. (Şekil-4) Klasik KNVM, foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre üçe ayrılır:

Subfoveal KNVM: FAZ merkezinde olanlar
Jukstafoveal KNVM: FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede olanlar
Ekstrafoveal KNVM: FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar

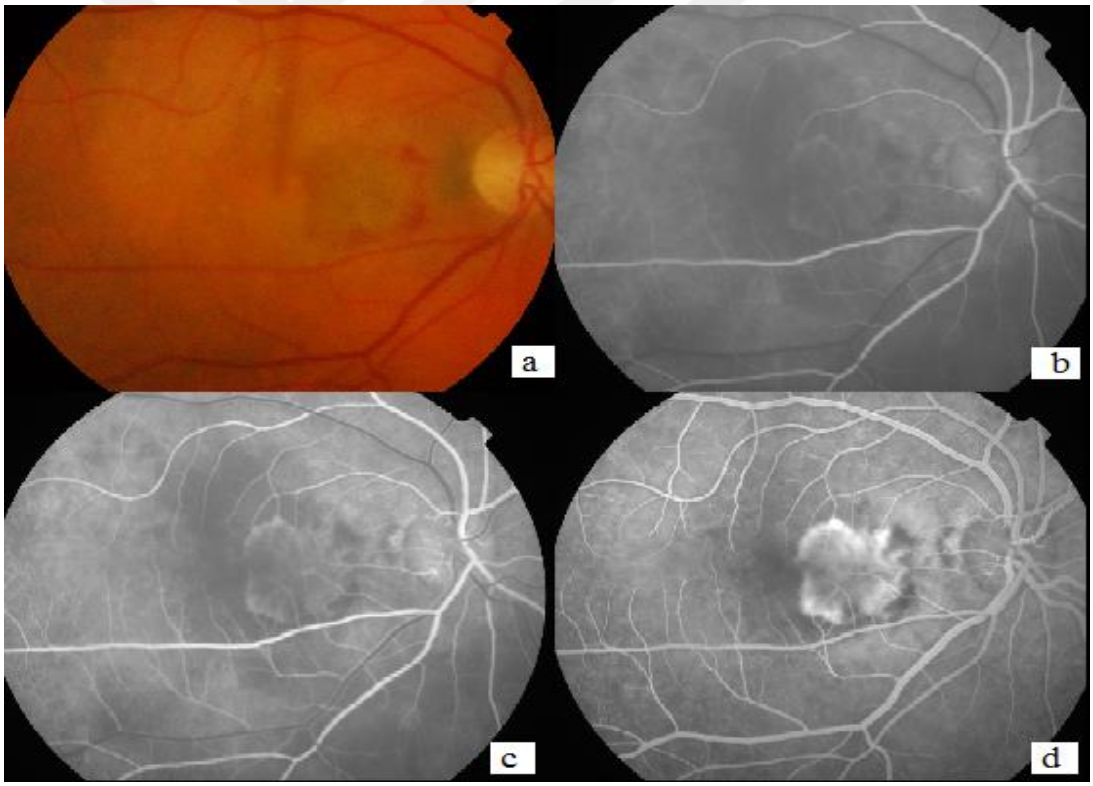
Klasik KNVM, ayrıca içerdiği klasik membranöz komponentin, tüm lezyona olan yüzdesine göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak sınıflandırılabilir:

Baskın Klasik KNVM: Klasik KNVM alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden fazla olduğu tip

Minimal Klasik KNVM: Klasik KNVM alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden az olduğu tip (64)

Okkült KNVM: Klasik dışı tüm görünümleri kapsayan ve lezyonun subretinal pigment epitel lezyonu olduğu tiptir. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya vasküler dokuların etkisiyle değişik görüntüler sergiler (65). FFA'da floresein sızıntısının ve göllenmesinin kesin odağı net olarak izlenemeyebilir. Koroidal floresansın görülmesini engellemeye yetecek kalınlıkta kanama olması, hiperplastik pigment, RPE'nin seröz dekolmanları, KNVM'nin yavaş kan akımı veya fibröz doku nedeniyle organize olmuş kabarık alanda floresansın blokajına bağlı olarak, KNVM sınırlarını maskeleyen özellikler ortaya çıkar (66,67).

Makuler Fotokoagulasyon Çalışma Grubu tarafından floresein anjiografide iki farklı gizli KNVM floresans paterni belirtilmiştir. Bu paternler fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED) ve kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresanstır.



Şekil 4. Klasik tip CNVM : (a) Hemen fovea nazalinde küçük kirli sarı renkte lezyon eleve görünümde (b) FFA erken dönemde hafif hiperfloresans (c) Arteriyel fazın sonuna doğru hiperfloresans artıyor (d) Geç dönemde kalıcı hiperfloresans görülmekte

2.2.7 Retina Pigment Epitel Dekolmanı

RPE ile Bruch membranı arasındaki yapışıklığın devamlılığını sağlayan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Normal şartlarda vitreustan koroide doğru bir sıvı akımı mevcuttur. Bu akım iki doku arasında oluşan hidrostatik ve osmotik kuvvetler ile ilişkilidir. RPE ve retina dokusu, sıvı akışına karşı dirençlidir. Ancak daha büyük sınırlı hidrolik iletkenlik, dirence karşı Bruch membranına doğru vektör kuvveti oluşturur (68). RPE'nin bazal membranı, Bruch membranına ince laminin iplikleri, proteoglikan, tip 4 ve 5 kollajen içeren hemidesmozomlar ile tutunmaktadır (69).

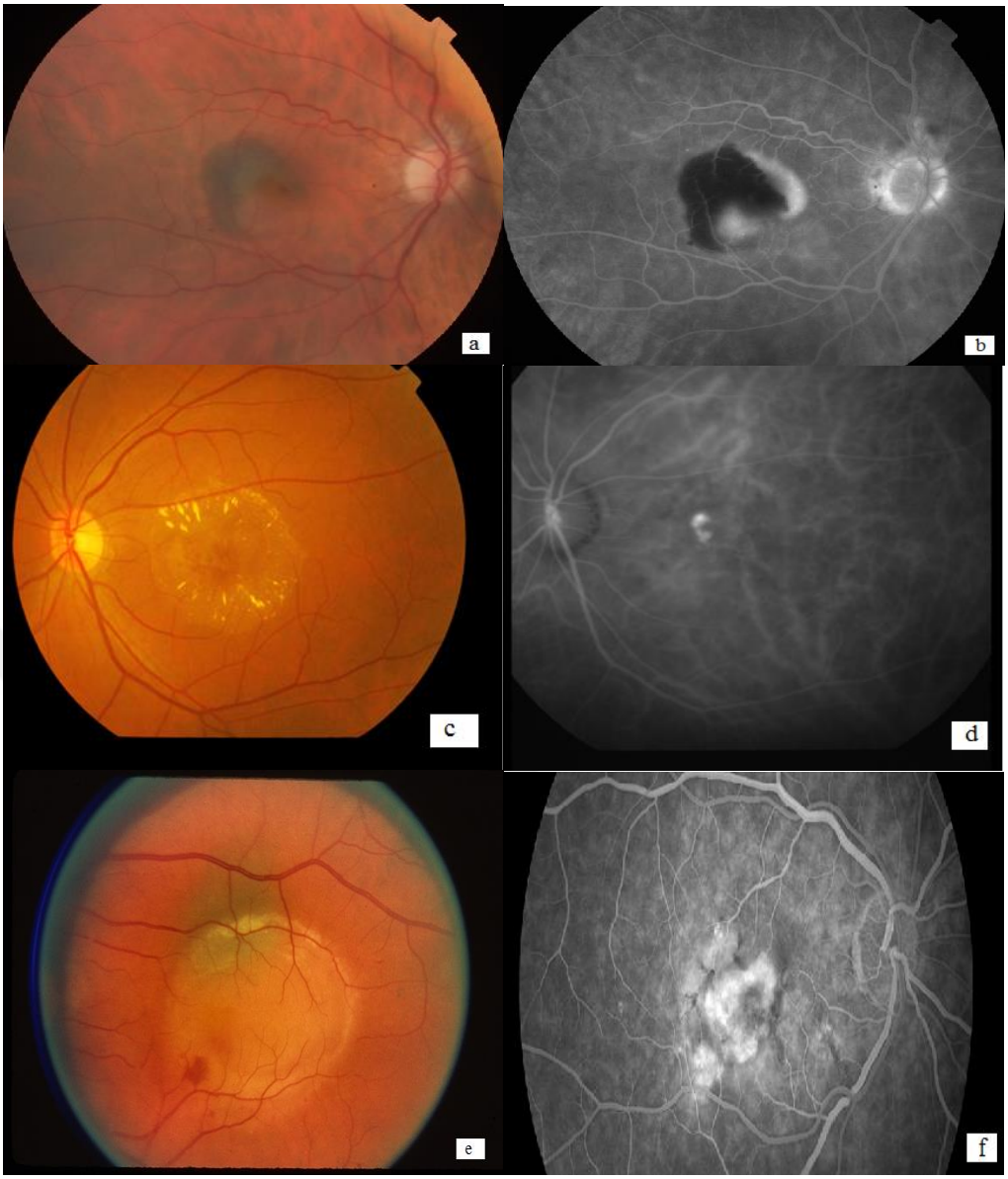
RPE dekolmanı, Bruch membranın iç kollajenöz tabakası ile RPE' nin bazal membranı arasında oluşur (70). YBMD'deki PED; RPE altındaki materyalin özelliklerine göre hemorajik PED, seröz PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde sınıflandırılır (7,10) (Şekil-5) :

Hemorajik PED: KNVM'nin, pigment epiteli veya sensörinöral 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 hale gelebilir ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.

Seröz PED: Erken fazdan itibaren giderek artan parlak, keskin sınırlı bir hiperfloresans şeklinde görülür. Geç dönemlerde sızıntı yoktur ya da azdır.

Drusenoid PED: FFA'da hafif bir floresans verir ve tüm anjiografi boyunca değişmeden kalır. Çok sayıda yumuşak drusenin birleşmesinden oluştuğu için girintili çıkıntılı düzensiz kenarlara sahiptir.

Fibrovasküler PED: KNVM'de FFA'daki floresans hafiftir ve dolması yavaş ve lekelidir. Tüm anjiografi boyunca hiperplastik pigment veya fibröz dokuya bağlı floresans blokajı mevcuttur ve anjiografi boyunca değişmez.



Şekil 5. RPE dekolmanları: (a) Hemorajik PED (b) FFA'da hemoraji, hiperfloresansı maskeliyor (c) Seröz PED (d) FFA'da keskin sınırlı parlak hiperfloresans (e) Fibrovasküler PED (f) FFA'da lekeli ve düzensiz hiperfloresans

Diskiform Skar: YBMD'nin doğal seyri diskiform skar ile sonlanır. Lezyondaki aktif koroid neovaskülarizasyonu komponenti veya eşlik eden pigment epitel atrofisine bağlı olarak klinik ve anjiografik görüntüler farklılık gösterir. Genellikle lezyonun ortasında skar, periferinde aktif koroid neovaskülarizasyonu gözlenir. FFA'da diskiform skarın fibrotik kısmı geç fazda boyanırken, aktif kısmı sızıntıya neden olur.

2.2.8. İskemi ve Anjiogenez

Makula bölgesindeki membran artıkları ve lipofuscin birikimi, makulanın beslenmesini engeller ve oksijenizasyonunu azaltır. Böylece gelişen hipoksiye bağlı anjiogenez indüklenir. Anjiogenik uyarıcı faktörlerin artışı ve anjiogenez inhibitörlerinin azalışı anjiogenezi tetiklemektedir.

Tablo 1. Anjiogenik ve Antianjiogenik Faktörler

Anjiogenik faktörler	Anti-anjiogenik faktörler
VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)	Trombospondin-1
PIGF (Plasental büyüme faktörü)	Anjiostatin
FGF (Fibroblast büyüme faktörü)	Endostatin
TGF- α (Transforme edici büyüme faktörü α)	Vazostatin
TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü β)	İnterferon α ve β
TNF- α (Tümör nekroz faktörü α)	VEGF inhibitörü
EGF (Epidermal büyüme faktörü)	Anjiopoetin-2
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü)	Antitrombin-3
G-CSF (Granülosit koloni uyarıcı faktör)	Prolaktin derivesi
IL-8 (İnterlökin -8)	İnterferon ile indüklenebilen protein 10

Anjiogenez, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi, endotel hücre migrasyonu ve kapiller tüp oluşumu ile meydana gelmektedir. Bu süreç, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks ve hücresel komponentlerin kompleks etkileşimleri ile kontrol edilmektedir ve net sonuç anjiogenik ve anjiostatik elemanlar arasındaki denge tarafından belirlenmektedir (71).

Endotel hücreleri göç etmek ve çoğalmak için uyarıldığında bazal membranda (BM) ve hücreler arasında bölünme gerçekleşir. Hasarlı dokulardan büyüme faktörleri salınır ve proteolitik enzimler devreye girer. BM ve ekstrasellüler matriks (ECM) yıkımı başlar. Plazmin, ECM yıkımını ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunu ve VEGF izoformlarının aktif form olan VEGF110'a dönüşümünü sağlar. ECM ve BM yıkımını endotel hücrelerinin farklılaşması, çoğalması ve göçü izler. Çoğalıp göç eden endotel hücreleri birbirlerine integrinler vasıtasıyla tutunurlar. Endotel hücrelerinin işlevi bitince ECM yıkımı inhibe olur. Yeni kapillerlerde, BM sentezi olur ve bunu takiben perisit ve düz kas hücreleri BM'ı sarar. Anjiogenez tamamlanınca aktivatörler azalır, inhibitörler artar. Kapiller ağ oluşumu tamamlanınca, kan dolaşımı başlar (72).

2.2.9 VEGF

VEGF, özellikle endotel hücreleri için spesifik etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonuna sebep olur. 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş, 8 ekzondan oluşan bir gen bölgesine sahiptir. Disülfid bağlarıyla birbirine bağlı dimerik bir glikoproteindir (73).

VEGF, hem embriyolojik hayatta, hem de erişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli bir role sahiptir ve esansiyeldir. Bu büyüme faktörü, özellikle vaskülogenezde kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin birçok fonksiyonunda da gereklidir.

VEGF, histaminin elli bin katı güce sahiptir. Bu sayede plazma proteinleri, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri ekstravaze olmakta, ekstrasellüler sıvı hacmi ve interstisyel basınç artmakta, normalde anti-anjiogenik olan stroma, proanjiojenik stromaya dönüşmektedir.

VEGF, endotelyal hücrelerde gen ekspresyonunu yeniden programlamakta, bu hücreleri apoptozise karşı koruyarak endotelyal hücre yaşlanmasını durdurmaktadır. IL-1β, TGF-α, TGF-β, TNF-α, bFGF ve VEGF ekspresyonunu arttırmaktadırlar (74,75). VEGF retinada ganglion hücreleri, müller hücreleri, retina pigment epitel hücreleri, perisitler ve glial hücrelerden sentezlenir. Koroidal damarların gelişimi için RPE'den üretilen VEGF gereklidir. Kuru tip YBMD'de lokalize RPE atrofilerine denk alanlarda koroidal damar atrofisi gözlenmektedir (74,76).

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşur. Anjiogenez için en önemli role sahip olan subtip VEGF-A'dır. VEGF-A dışında VEGF-B, anjiogenik olmayan tümör progresyonunda, VEGF-C ve VEGF-D kanserde anjiogenez ve lenfanjiogenezde rol almaktadır.

VEGF-A, 36-46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrüel siklusta, embriyogenezde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit

edilmiştir. Gözde ise primer olarak gangliyon hücreleri, Müller hücreleri ve retina pigment epitel hücrelerince üretilip salınır (77).

VEGF-A'nın aynı genden eksprese edilmiş çeşitli izoformları mevcut olup bunlardan en çok çalışılanları VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dır. Bu izoformlar, içerdikleri aminoasit sayısı ile ifade edilmektedir. İzoformların heparine olan afiniteleri farklılık göstermekte olup heparine olan artmış afinite hücre yüzeyi ve bazal membranlardaki heparan sülfatla etkileşme yeteneği anlamına gelir. VEGF121 heparin afinitesi en düşük olan dolayısıyla daha çok intrasellüler yerleşim gösteren ve salındığında uzak mesafelere yayılabilen formdur. VEGF 165 izoformunun da heparin afinitesi düşüktür ve anjiogenezin güçlü bir aktivatörüdür (78,79). VEGF'in, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır.

VEGF anjiogenezin pek çok basamağında rol almakta olup endotelyal hücrelerde proliferasyon ve migrasyona neden olmakta, bazal membran hasarı ve kan damarlarının çevre dokulara invazyonu için gerekli metalloproteinaz üretimini arttırmaktadır. Ayrıca patolojik anjiogenezde önemli rolü olduğu gösterilen monosit kemotaksisini arttırmaktadır (80). Tüm izoformlar içinde VEGF165' in en potent form olduğu gösterilmiştir. Patolojik neovaskülarizasyonda da tercihli olarak yer alan izoformdur.

2.3 Neovasküler (Yaş) tip YBMD'da Anti-VEGF Tedaviler

Günümüzde YBMD tedavisinde kullanılan üç Anti-VEGF ajan ranibizumab, bevacizumab ve afliberceptir.

2.3.1 Pegaptanib sodyum

Pegaptanib sodyum, klinik kullanıma giren ilk anti-VEGF ajandır. FDA tarafından 2004 yılında onaylanmıştır. Sadece VEGF 165'in heparin bağlayan bölgesine bağlanan bir aptamerdir. Dolayısıyla spesifik olarak VEGF-A165'i inhibe eden, diğer VEGF-A izoformlarına etkisi olmayan bir RNA aptameridir. Enjeksiyon

aralığı 6 haftadır. Çalışmalarda görme keskinliğinde artış sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde pek kullanılmamaktadır (81).

2.3.2 Bevacizumab

Bevacizumab, VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Bevacizumab, VEGF'in endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak, endotel hücre proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonunu ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla hücre içi aktivasyonunu engellemektedir. Molekül ağrılığı 148 kDa'dur. Bu büyüklükte bir molekülün retina katmanlarını nasıl geçeceği araştırmaların temel sorusu olmuştur. Yapılan bir çalışma, molekülün intravitreal enjeksiyon sonrası tavşan retinasında, retina katmanlarını geçtiğini göstermiştir (82).

İlk başlarda bevacizumab, yaşa bağlı makula dejeneresansında sistemik olarak 5 mg/kg dozda kullanılmış ve görme keskinliğini arttırdığı görülmüştür ancak sistemik verilen bu doz, intravitreal verilen dozdan yaklaşık 500 kat fazladır ve yan etki profili açısından oldukça riskli bulunmuştur (83-86). Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar, bevacizumabın yaşa bağlı makula dejeneresansında görme keskinliğini arttırdığı ve FFA'da sızıntıyı azalttığı gösterilmiştir (87,88). Şu anda YBMD için kullanımı endikasyon dışıdır.

2.3.3 Ranibizumab

Ranibizumab, tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak onları inhibe eden, rekombinant humanize edilmiş monoklonal antikor fragmanıdır. Ranibizumab, bir mürin anti VEGF-A monoklonal antikor prekürsöründen geliştirilmiştir. Vektör olarak E.Coli kullanılmaktadır. Böylece mürin antikorunun Fc parçası çıkarılmış olur ve molekülün insanlara karşı immünolojik potensi azalır (89). Ayrıca ajanın retinaya geçebilmesini kolaylaştırabilmek adına, molekülün boyutları da küçültülmüş olur (48 kD)(90). Ranibizumab, oküler-retinal kullanıma spesifik olarak geliştirilmiş bir moleküldür.

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarında ortak olan 'reseptör bağlanma bölgesine' bağlanır. Bu sayede, VEGF-A'nın VEGF reseptörlerine bağlanması engellenir ve anjiogenik kaskad inhibe edilerek, patolojik neovaskülarizasyon süreci baskılanır ve endotel hücre proliferasyonu engellenmiş olur (89).

2.3.4 Aflibercept

Aflibercept, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde 2012 yılında onay almış olan ve Türkiye'de kullanıma 2015 yılında giren bir füzyon protein molekülüdür. VEGF-1 ve VEGF-2 reseptörlerinin antijen bağlayan ekstrasellüler parçaları ile IgG'nin Fc parçasından oluşmaktadır. Dolayısıyla VEGF-A'nın tüm izoformlarını, VEGF-B'yi ve aynı zamanda, piyasada mevcut olan diğer anti-VEGF ajanların aksine, PIGF'yi inhibe ederek, anjiogenezis ve sızıntının engellenmesine yardımcı olmaktadır (13,91).

Yapılan çalışmalar, aflibercept molekülünün VEGF affinitesinin diğer anti-VEGF moleküllerinden daha yüksek olduğunu ve retinanın daha derin katmanlarına penetre olabildiğini göstermiştir (110 kD)(14,15,92). VEGF-A izoformlarına ve PIGF'ye bağlanma affinitesinin yüksekliği nedeniyle, düşük konsantrasyonlarda bile VEGF'in reseptörlerine bağlanmasını ve aktive olmasını engelleyebilmektedir (91,93). Aflibercept molekülü ayrıca, VEGF dimerleriyle stabil ve immun reaksiyon oluşturmayan 1'e 1 oranında bir bağlanma sağlamakta ve bu da etkisinin daha uzun sürmesine ve etkinin stabil kalmasına yardımcı olmaktadır (94).

Aflibercept, preklinik çalışmalarla da desteklenecek şekilde, yaş tip YBMD için terapötik etkisi olan, VEGF blokajı yapan, VEGF tarafından harap edilmiş olan kan-retina bariyer bütünlüğüne katkı sağlayan ve patolojik neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiş olan bir antianjiogenik ajandır (95). Yapılan son çalışmalar, neovasküler (yaş) tip YBMD'de, aflibercept molekülünün aylık intravitreal enjeksiyon uygulamasının ya da ilk 3 ay boyunca aylık intravitreal enjeksiyonunu takiben 2 ya da 3 ayda bir PRN uygulamasının, anatomik-fizyolojik oküler etkilerinin ve yan etki güvenilirlik profillerinin aylık ranibizumab enjeksiyonu ile benzer-noninferior olduğunu ortaya koymuştur (15).

2.4 Oküler Kan Akımının Renkli Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

2.4.1 Oküler Vasküler Anatomi

2.4.1.1 Oküler Arteriyel Dolaşım (Şekil-6)

2.4.1.1.1 Oftalmik arter

Gözün ve ekstraoküler orbital yapıların beslenmesinden oftalmik arter (OA) sorumludur. OA, internal karotid arterin intrakranial bölümünün ilk dalıdır. Optik kanalda ilerlerken, dura mater ve araknoid kılıf arasında yer alır. Daha sonra optik sinirin inferolateralinde seyreder. Optik kanaldan çıktıktan sonra ise meningeal kılıfı delerek optik sinirin superiorunda seyreder. OA, optik sinirin nazalinde terminal dallarına ayrılır. OA, %15 olguda optik sinirin altından geçebilir. %0.5 oranında internal karotid arter yerine medial meningeal arterden kaynaklanabilir (96,97).

2.4.1.1.2 Santral retinal arter

Santral retinal arter (SRA), OA'den ayrıldıktan sonra, optik sinirin inferolateralinde seyreder. Optik sinirin inferiorundan geçerek, globun yaklaşık 12 mm gerisinden yukarı doğru döner ve dura ve araknoidi delerek optik sinire girer. Subaraknoid aralığı geçer ve optik sinirin merkezinde veniyle birlikte paralel uzanır. Lamina kribrozayı delerek göz küresine girdikten sonra, superior ve inferior dallarına ayrılarak retinanın iç katlarına dağılır (97,98).

2.4.1.1.3 Uzun posterior silier arterler

Uzun posterior silier arterler (PSA), OA'in dalları olup, genellikle iki adettir. OA'in optik siniri çaprazladığı yerden ayrılırlar ve globa ulaşırlar. Kısa PSA'lerin dışından seyredip sklerayı delerek, sklera ve koroidin arasında geçip silier cisme kadar uzanırlar. İris kenarına ulaştıklarında superior ve inferior dallarına ayrılırlar ve iris çevreleyen, karşı tarafın dallarıyla anastomoz yaparak oluşturdukları irisin major arteriyel halkasını yaparlar. Uzun PSA, major arteriyel halkanın dalları ve anterior

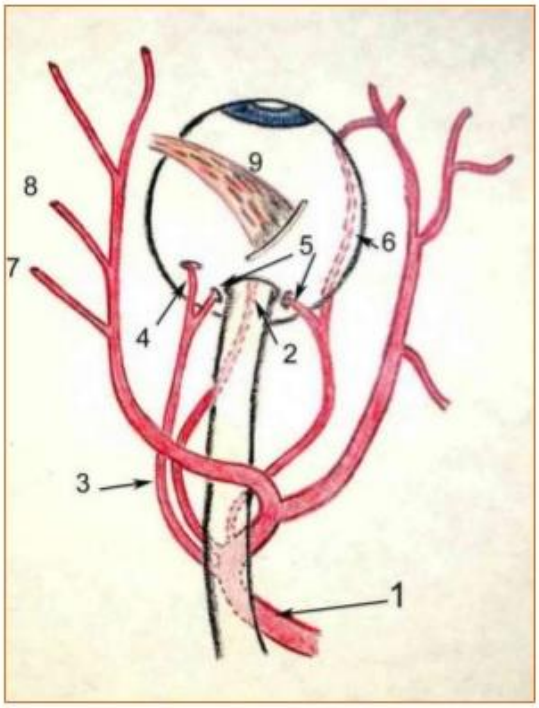
silier arterlerle beraber koroidin, glob ekvatoruna kadar olan kısmını besler ve burada kısa PSA ile anastomoz yapar (97,99).

2.4.1.1.4 Kısa posterior silier arterler

Kısa PSA, OA'in optik siniri çaprazladığı yerden ayrılırlar. Bu arterler başlangıçta 7 tanedir ancak sonra 15-20 dala ayrılırlar. Bu dallar, kısa silier sinirlerle yakın komşuluk içerisinde olup, optik sinirin etrafından sklerayı delerek koroidin ekvatora kadar olan kısmının beslenmesini sağlarlar. Burada kısa PSA, uzun PSA, irisin major arteryel halkasının dalları ve anterior silier arterlerin dalları ile anastomoz yapar. Yaklaşık %15-20 oranında silier sirkülasyondan ayrılan silioretinal arter, optik disk lateralinden retinaya girerek makulopapiller bölgeyi besler (97).

2.4.1.1.5 Anterior silier arterler

Anterior silier arterler, OA'in dört rektus kasına giden terminal dallarıdır. Her rektus kası üzerinde seyreden 2 adet anterior silier arter bulunurken, lateral rektus kasında tek anterior silier arter bulunur. Bu arterler, sklera ve konjonktivanın beslenmesini sağlarlar. Terminal dalları, uzun PSA'ler ile anastomoz yaparak irisin major arteryel halkasını oluştururlar (97).



1 - Oftalmik arter
2 - Santral retinal arter
3 - Silier arterler
4 - Uzun posterior silier arterler (2 adet)
5 - Kısa posterior silier arterler (Ort.20 adet)
6 - Anterior silier arterler
7 - Posterior etmoidal arterler
8 - Anterior etmoidal arterler
9 - Superior oblik kas

Şekil 6. Oküler arteryel dolaşım

2.4.1.2 Oküler Venöz Dolaşım

2.4.1.2.1 Superior oftalmik ven

Superior oftalmik ven, orbitanın venöz dolaşımının büyük bir kısmından sorumludur. Üst göz kapağının orta bölümünden fasiyal ven ve supraorbital venin birleşmesi ile oluşur ve başlar. Orbital yağ dokusunu penetre ederek posteriora doğru devam eder. Santral retinal ven ve iki adet vertiköz ven (globun superolateral venöz drenajı) ile birleşir. Ve nihayet superior orbital fissurden geçerek kavernöz sinüse drene olur (97).

2.4.1.2.2 İnferior oftalmik ven

İnferior oftalmik ven, orbita tabanının ön kısmındaki venöz pleksustan başlar. İnferior rektus kasının üzerinden seyredip, orbital yağ dokusu içerisinden posteriora doğru hareket eder. Musküler dallar ve globun alt yarısındaki inferior vertiköz venleri de toplayarak, superior orbital fissürün inferior bölümünde ilerleyip, kavernöz sinuse drene olur. Doğrudan drene olabileceği gibi, bazen superior oftalmik venle birleşerek de açılabilir.

2.4.1.2.3 Santral retinal ven

Santral retinal ven, santral retinal arter ile birlikte seyreder. Lamina kribrozayı delerek globtan ayrılır. Optik sinir içerisinde 10 mm kadar ilerledikten sonra, arterin arkasından dura ve araknoidi delerek çıkar. Doğrudan kavernöz sinüse veya superior oftalmik vene drene olur (97,98).

2.4.2 Oküler kan akımı

Oküler kan akımı, toplam ortalama 1 ml/dk'dır. Bu bölgeye gelen kan akımının büyük bir kısmı koroidal doku başta olmak üzere üveal yapıları besler. Bu kan akımının %3-5 gibi küçük bir kısmı retinaya ulaşır. Oftalmik arterin kan basıncının, brakial arter kan basıncının %66'sı olduğu kabul edilmektedir (100).

Oküler kan akımı (OKA) şu şekilde hesaplanabilir;
OKA = OPB x (OAB-GİB) / R

OPB: Oküler perfüzyon basıncı
OAB: Oftalmik arter basıncı
GİB: Göz içi basıncı
R: Vasküler rezistans

Retinal kan akımı ortalama 0.033 ml/dk'dır. Retinal kan akımları hem SRA'de hem de santral retinal vende pulsatildir (100,101). Temporal retinanın yüzey alanı daha geniş ve makulanın metabolik aktivitesi, perifer retinaya göre daha yüksek olduğundan, retinanın temporal kısmındaki kan akımı nazalden daha fazladır (101,102).

Retinanın, değişken metabolik koşullara rağmen, kendisine gelen kan akımını sabit tutan bir otoregülasyon mekanizması vardır ve retina ve optik sinir başındaki kan akımını sabit tutmaya çalışan bu mekanizmanın varlığı yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiştir (100,102-110). Bu otoregülasyonda, miyojenik faktörlerin, oksijen ve karbondioksitin, pH ve metabolitlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (100-104).

Oküler kan akımının %85 kadarını koroidal dolaşım oluşturmaktadır. Koroiddeki arter ve arterioller, koryokapillaris ile retinadan ayrılır. Koroidal

dolaşımın otoregülasyon mekanizması yoktur. Dolayısıyla koroidal kan akımı, retinal dolaşımdan farklı olarak göz içi basıncındaki değişimlere ve değişken metabolik durumlara karşı duyarlıdır. Örneğin göz içi basıncı 30 mmHg olduğunda retinal kan akımı ve optik sinir başındaki kan akımında değişikli olmazken, koroidal kan akımı azalır (111). Göz içi basıncı 32-34 mmHg olana kadar retinal kan akımı, otoregülasyon mekanizması ile korunabilirken, basıncın daha da yükselmesi durumunda retinal kan akımı azalmaya başlar (100,104,112).

Oküler kan akımı, postür değişikliklerinden de etkilenir. Ayakta yapılan ölçümlerde, oftalmik arterdeki perfüzyon basıncı, supin pozisyondakine göre 10 mmHg daha düşüktür. Postural olarak pulsatil kan akımında %28'e varan değişiklikler gözlenebilir (100,101,103).

2.4.3 Doppler Ultrasonografi

Avustralyalı fizikçi Christian Johann Doppler tarafından, ilk defa 1842 yılında tanımlanmıştır. Sabit frekanslı bir ses kaynağı, yaklaştıkça daha tiz (yüksek frekanslı), uzaklaştıkça daha pes (düşük frekanslı) olarak işitilmektedir. Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime doppler kayması (şifti) adı verilmektedir. Bu temele dayanarak, damarlarda akan kanın içindeki şekilli elemanlardan yansıyan frekans değişiklikleri saptanarak, yönü ve hızı gibi özellikleri incelenebilmektedir.

Kanda ultrasonun saçılmasının önemli bölümünden eritrositler sorumlu tutulmaktadır. Normal eritrositlerin ortalama çapı (7μm) doppler kan akım ölçümlerinde kullanılan ultrason dalga boyundan (300 nm, 5MHz frekansta) oldukça küçüktür. Böylece bir tek ultrason dalga boyu aynı anda 100.000 eritrositi kapsayacaktır. Sonuçta alıcıda, toplam sinyali vermek icin bir dizi zayıf saçılmış dalga bir araya gelecektir. İşte bu fizik kuralları, teknolojinin de gelişmesiyle birlikte günlük pratiğe entegre edilerek, kan akımlarının ölçülmesinde günümüzde temel yöntem olan doppler ultrasonografinin gelişimine katkı sağlamıştır (113-114).

Doppler ultrasonografide, gönderilen ultrases dalgaları, vasküler yapılar içerisindeki eritrositlerin yüzeyinden "Rayleigh-Tyndall saçılması" adı verilen bu tür bir saçılma gösterir. Bu saçılmanın miktarı, sesin frekansının 4. kuvveti ile doğru

orantılıdır. Akan eritrosit yüzeyindeki saçılmalar üst üste binerek alıcıya ulaşır. Proba yaklaşan ve probtan uzaklaşan kan akımının hızı ne kadar yüksek olursa, gönderilen ve geri yansıyan dalgaların frekansları arasındaki fark da o kadar yüksek olacaktır. İşte bu gönderilen ve geri yansıyan frekanslar arasındaki farka "doppler şifti" denir. Doppler Ultrasonografi (USG) ile amaçlanan, damara belirli bir açı ile gönderilen ultrason demetindeki bu doppler şiftini saptamaktır (114).

Doppler eşitliğinde, geliş (insonasyon) açısı, doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak belirtilmiştir. Ultrasonografik dalga, incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° nin cosinüsu 0 olacağından teorik olarak doppler şifti frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri 30°-60°ler arasında değişmektedir (99,113,114).

2.4.4 Renkli doppler ultrasonografi

Doppler USG'de çeşitli gösterim yöntemleri mevcuttu. Bunlar, sürekli dalga doppler (continious wave), spectral doppler (pulsed wave), renkli doppler ultrasonografi (RDU) ve power dopplerdir.

Renkli doppler incelemede akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen puls çizgisi boyunca birçok range-gate alınarak gerçekleştirilmektedir. Böylece damarlar akım yönleri ve hızları ile uyumlu olarak renklendirilebilmektedir. Transdüsere doğru gelen akımlar kırmızı, transdüserden uzaklaşan akımlar mavi renkte, hızlı akımlar açık, yavaş akımlar ise koyu tonlarda kodlanmaktadır. Damar içinde görülen renkler faz şiftinin, renklerin tonu ise frekans şiftinin bir sonucudur. B-mode görüntüden farklı olarak uygulamada uzun pulslar kullanılmaktadır. Akım hakkındaki bilgiler kalitatiftir. Akım yönünün keyfiyeti nedeniyle renk kodlamasının yanlış olmaması için normal akım yönünün iyi bilinmesi gereklidir (114).

2.4.5 Sonuçların analiz edilmesi

Günlük pratikte doppler görüntüleme ile ölçülen kan akımı hızlarının değerlendirmesinde bazı parametre ve indeksler kullanılmaktadır. İndekslerin

avantajı, damar boyutlarının bilinmesi ve açı düzeltmesine ihtiyaç göstermemesidir. Bu indeksler, özellikle küçük ve serbest hareket edebilen vasküler yapıların değerlendirilmesinde oldukça değerlidir. Bu parametre ve indeksler şunlardır;

1- Maksimum sistolik hız (MSH) (Peak systolic velocity)
2- Diastol sonu hız (DSH) (End diastolic velocity)
3- Ortalama hız (Ort.H)
4- Rezistivite indeksi (Rİ) = (MSH-DSH)/MSH
5- Pulsatilite indeksi (Pİ) = (MSH-DSH)/Ort.H

Rİ ve Pİ, akıma karşı olan periferik direnci gösterir. Rİ, %0-100 arasında değerler alabilir. %100 yüksek direnci, %0 ise direnç olmadığını gösterir. Rİ, retrobulber alandaki düşük dirençli damarların oluşturduğu akımların, Pİ ise daha yüksek dirence sahip olan damarların oluşturduğu akımların incelenmesinde uygundur. Yapılan çalışmalarda, oküler kan akımı ölçümlerinde, Rİ'nin patolojik akımları saptamada ve kan akımını değerlendirmede daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (99,115).

Normal arteriyel akımda, renkli doppler görüntülemede anterograd akım, kardiyak siklusla uyumlu olacak şekilde gözlenmektedir. Periferik arterlerde ise bu anterograd akım 3 fazlıdır ve sistol sırasında güçlü bir anterograd akım gözlenir. Sistol sonunda kısa bir süre için ters akım oluşur ve geç diastolde tekrar anterograd akım halini alır.

Tablo 2' de sağlıklı bireylerdeki ortalama oküler kan akım değerleri gösterilmiştir (116,117).

Tablo 2. Sağlıklı bireylerdeki ortalama oküler kan akımı değerleri

	Oftalmik arter	**Santral retinal arter**	**Temporal posterior silier arter**	**Nazal posterior silier arter**
MSH (cm/sn)	45.3 ± 10.5	17.3 ± 2.6	13.3 ± 3.5	12.4 ± 3.4
DSH (cm/sn)	11.8 ± 4.3	6.2 ± 2.7	6.4 ± 1.5	5.8 ± 2.5
Rİ	0.74 ± 0.07	0.63 ± 0.09	0.52 ± 0.1	0.53 ± 0.08

MSH: Maksimum sistolik hız, DSH: Diyastol sonu hız Rİ: Rezistivite indeksi

2.4.6 Ölçüm Tekniği ve Detayları

Renkli doppler ultrasonografi ile oküler kan akımlarının incelenmesi, çoğunlukla paraoküler teknik ile (göz kapakları kapalı iken) yapılmaktadır. Ölçümlerde 7.5 ya da 10 mHz'lik lineer transdüserler kullanılmaktadır. Günlük radyoloji klinik pratiğinde, hasta supin pozisyonda yatarken ve göz kapakları kapalıyken inceleme yapılmaktadır. Artefakt oluşumunu engellemek için göz fazla bası yapılmamalıdır. Globun tamamı, sagittal ve oblik kesitler alınarak incelenmelidir. Aksiyel kesitler, tüm orbital vasküler yapıların görüntülenmesinde, sagittal kesitler ise özellikle oftalmik arterin görüntülenmesinde, oblik kesitler ise her vasküler yapının uzun eksenine paralel olacak şekilde, akımın doğru olarak ölçülmesi amacıyla uygulanmalıdır (118). RDU ile volüm hesabı yapılamaz çünkü incelenen damarlar çok küçük olduğu için çapları tam olarak ölçülemez (114).

Oftalmik arter, seyri esnasında başlangıçta optik sinirin posterotemporalinde seyreder ve daha sonra onu çaprazlayarak anteronazaline geçer. Dolayısıyla, hastanın sağ OA incelemesi için sola, sol OA incelemesi için sağa bakması daha iyi bir görüntülemeye olanak sağlayabilecektir. Kan akım hızı, kardiyovasküler patolojiler, hipertansiyon vb. gibi pek çok vasküler patolojiden etkilenebilir. OA, olguların %95' inde RDU ile saptanabilir (114,118)

SRA ve PSA incelenirken, doppler ayarları minimum dalgaları bile saptayabilecek şekilde ayarlanmalıdır. Bu damarlardan doppler spektrumunu elde edebilmek için 0.2 x 0.2 mm'lik örnekleme kesit aralığı kullanılmalıdır.

SRA, optik diskin 10 mm posterioruna kadar görüntülenebilmektedir. OA'deki gibi pulsatil bir akım ile karakterizedir. Spektral analizde santral retinal ven ile birlikte kaydedilir.

Optik sinirin her iki tarafında, optik sinir başından 0.3 mm posteriorda PSA görüntülenebilmektedir. Bu damarların çapları küçüktür ve kıvrımlı bir seyir izlerler. SRA ile kıyaslandıklarında, kısa PSA akım hızları daha yüksek MSH ve DSH'a sahiptirler (96,98,99,114).

RDU, non-invaziv bir görüntüleme ve inceleme yöntemi olup, oküler ve orbital kan akımları ve patolojileri hakkında önemli bilgiler verir. Ayrıca orbital vasküler yapıların sagittal plandaki yerleşimleri, doğru hız değerlerinin hesaplanması için gerekli olan uygun doppler açısının sağlanmasını kolaylaştırır. Ancak orbital kemik yapısı ve göz hareketlerine bağlı artefaktlar, yöntemin başarısını kısıtlamaktadır (118).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız, T.C Sağlık Bakanlığı Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışma için Helsinki bildirgesine uygun hareket edilmiştir. Çalışmanın etik kurulu, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 21.12.2016 tarihinde 217 sayılı kurul kararı ile alınmıştır.

Çalışma grubundaki hastalar, göz kliniği retina birimimizde takip edilen ve yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı- koroidal neovasküler membran tanısı alan ve tedavi amacıyla intravitreal aflibercept enjeksiyonu planlanan hastalar arasından seçilmiştir. Koroidal neovasküler membran nedeniyle, ilk kez intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılacak olan 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların intavitreal enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra, sistemik arteriyel kan basınçları ve nabızları ölçüldü. Daha sonra oftalmolojik muayeneye geçildi. Hastaların Snellen eşeliyle en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK) ölçüldü. Biyomikroskopik ön segment muayenesinin ardından Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Sonra Sikloplejin %1 damla ile pupiller dilatasyon sağlandıktan sonra +90D fundus lensi ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Hastaların tanıları klinik muayene sonrası, optik koherens tomografi (OKT) ve FFA ile de desteklenerek kondu.

3.1 İntravitreal aflibercept enjeksiyonu

Bütün hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilip, hepsine intravitreal enjeksiyon için aydınlatılmış onam formu okutturulup imzalatıldıktan sonra, intravitreal aflibercept enjeksiyonları ameliyathanede ve steril koşullarda yapıldı. Enjeksiyon öncesi topikal anestezi için hastaların gözlerine proparakain hidroklorid damlatıldıktan sonra, %10 povidon iodine ile saha temizliği yapıldı. Sonra hastaların gözlerine blefarosta takıldı ve %5'lik povidon iodine ile kornea yüzeyi, konjonktiva ve özellikle alt ve üst forniksler yıkandı. Dezenfeksiyon için 3 dk beklendikten sonra, povidon iodine yıkanarak sahadan uzaklaştırıldı. Hastaya 26 gauge insülin enjektörü yardımıyla, superotemporal kadrandan, psödofakik hastalarda limbusun 3.5 mm

gerisinden, fakik hastalarda limbusun 4 mm gerisinden olacak şekilde vitreus boşluğuna doğru aflibercept enjeksiyonu (2 mg/0.05 ml) yapıldı. Enjeksiyon sonrası dönemde, enjeksiyona sekonder herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Parasentez gerektirecek kadar GİB yüksekliği hiçbir hastada görülmedi. Enjeksiyon sonrası, hastalara bir hafta süresince kullanmaları için ofloksasin içeren topikal damla reçete edildi. Hastaların, enjeksiyondan bir gün, bir hafta ve bir ay sonra kontrolleri yapıldı.

3.2 Renkli doppler ultrasonografi incelemesi

İntravitreal aflibercept enjeksiyonu planlanan hastaların, oküler kan akımı ölçümleri, hastanemiz Radyoloji departmanında bulunan RDU ile yapıldı. Ölçümlerin hepsi, aynı radyoloji uzmanı tarafından ve aynı cihaz (Logic E9; Milwaukee, USA) ile 6-15 mHz'lik lineer prob kullanılarak tamamlandı. Çalışma grubundaki hastaların, her iki gözüne de enjeksiyon öncesi, enjeksiyondan sonraki birinci gün, birinci hafta ve birinci ay olmak üzere ölçümleri yapıldı. Ölçümlerden önce her hastanın sistemik kan basıncı, nabızları ve göz içi basınçları ölçüldü. Ölçümlerden önce, hastaların sırtüstü yatırılarak beş dakika istirahat etmeleri sağlandı. Hastaların gözleri kapalıyken, kapakların üzerine ultrason dalgalarının geçişini kolaylaştıran ve artefakt oluşumunu azaltan ultrason transmisyon jeli sürülerek, globa bası uygulamadan dikkatli bir şekilde ölçümler yapıldı. Ölçüm esnasında hastanın hareket etmemesi ve gözünü hareket ettirmemesi söylendi.

Oküler kan akımı değerlendirmesine önce B-Scan mod USG ile başlandı. Globda veya retrobulber alanda herhangi bir patolojik akım olmadığı görüldükten sonra, 0.2 x 0.2 mm kesit aralıkları kullanılarak; sırasıyla glob arkasından yaklaşık 18 mm mesafeden, optik siniri çaprazladığı bölgeden OA, optik sinir yüzeyinden SRA ve optik sinir başı çevresinden 0.3 mm geride PSA'lerin temporal ve nazal dalları tespit edildi ve doppler spektral akımları elde edildi.

Tespit edilen vasküler yapıların oküler kan akımı değerleri; maksimum sistolik hız (MSH, Peak systolic velocity), diyastol sonu hız (DSH, End diastolic velocity), pulsativite indeksi (Pİ) ve rezistivite indeksi (Rİ) olmak üzere kaydedildi. Hastaların enjeksiyon öncesi oküler kan akımı değerleri, enjeksiyon sonrası birinci gün, birinci hafta ve birinci aydaki oküler kan akımı değerleriyle karşılaştırıldı.

Oküler kan akımı değerleri arasındaki değişim, ölçümler arası değerler birbirinden çıkarılarak hesaplandı.

Örnek olarak:
1. hafta SRA MSH değişimi = Enjeksiyon öncesi SRA MSH - Enjeksiyon sonrası 1. hafta SRA MSH

Çalışma grubundaki hastalar, enjeksiyondan 1 gün sonra, 1 hafta sonra ve 1 ay sonra kontrole çağrıldı. Kontrollerinde hastalara EDGK, biyomikroskopik ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri ve detaylı fundus muayenesi rutin olarak yapıldı. Enjeksiyon yapılan gözlerdeki EDGK ve GİB'in 1. hafta ve 1. aydaki değerleri, enjeksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldı.

Kan şekeri regülasyonu bozuk olan ve sistemik kan basıncı regüle olmayan (140/90 mmHg ve üzeri) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Vasküler tonusu etkileyebilecek sistemik ilaç kullanan, daha önce oküler cerrahi geçirmiş olan ve vasküliti olan hastalar da aynı şekilde çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma (en düşük değer- en yüksek değer) olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler en düşük değer- en yüksek değer olarak gösterildi. Kontrol göz ve enjeksiyon yapılan göze ait bazal değerlerin kıyaslanmasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerde Mann Whitney U testi ile değerlendirme yapıldı. Kontrol göze ve enjeksiyon yapılan göze ait değerlerin izlem süresince değişimi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde tekrarlayan örneklemlerde ANOVA testi (post hoc: Bonferroni test) ve normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Friedman testi (post hoc:Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi) ile değerlendirildi. İzlem sürelerine ait değişimlerin gruplar arası farklılıkları (kontrol göze karşı enjeksiyon yapılan göz) kıyaslanmasında mixed model analizi uygulandı.

İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

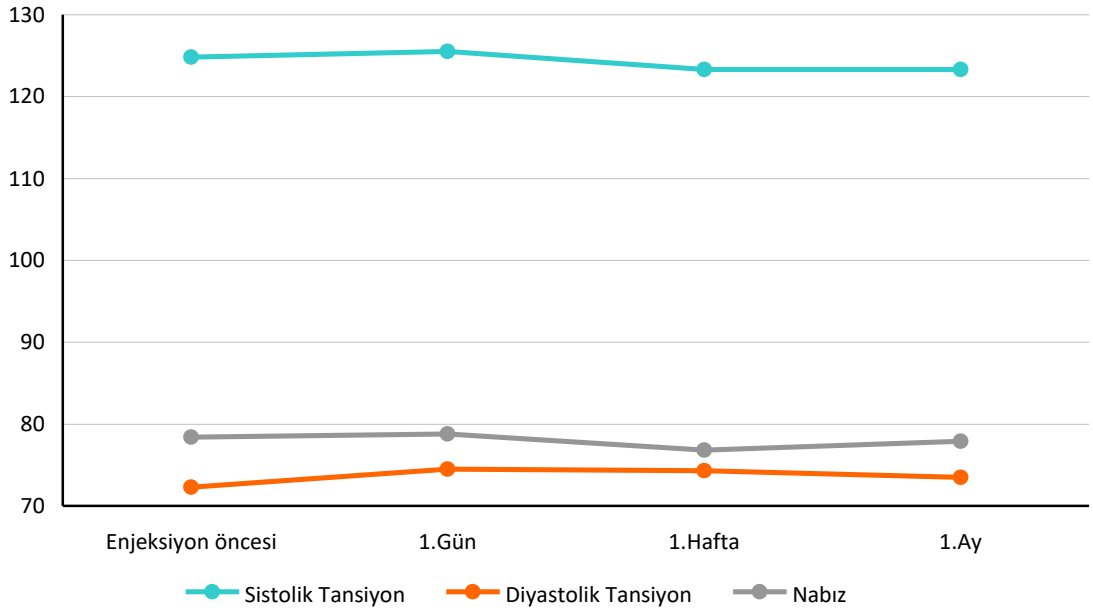
Araştırma popülasyonu 11 erkek (%55) ve 9 kadın (%45) olmak üzere 20 hastadan oluştu. Hastaların yaş aralığı 55-91 olup ortalaması 71,2 ± 9,4 yıl idi. Hastaların 13'ünün (%65) sağ gözüne enjeksiyon, 7'sinin ise (%35) sol gözüne enjeksiyon yapıldı. (Tablo 3)

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Enjeksiyon Yapılan	Bulgular n=20
Cinsiyet	
Kadın	9 (%45,0)
Erkek	11 (%55,0)
Yaş	71,2±9,4 (55-91)
Enjeksiyon yapılan göz	
Sol	7 (%35,0)
Sağ	13 (%65,0)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Enjeksiyon öncesi hastaların ortalama sistolik kan basıncı 124,75 ± 8,96 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 72,25 ± 7,86 mmHg ve ortalama nabzı 78,4 ± 9,1 atım/dk idi (Tablo 3). Hastaların enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1.ay ortalama tansiyon ve ortalama nabız değerleri enjeksiyon öncesi değerlere kıyasla anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Şekil 7) (Tablo 4).



Şekil 7. Hastaların ortalama tansiyon ve nabız değerleri

Tablo 4. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı ve nabız değerleri

	Enjeksiyon öncesi	1.Gün	1.Hafta	1.Ay	p değeri
Sistolik Basınç	124,75±8,96 (105-140)	125,5±7,05 (110-135)	123,25±8,16 (110-140)	123,25±7,99 (110-140)	0,355
Diyastolik Basınç	72,25±7,86 (60-85)	74,5±8,09 (60-90)	74,25±7,66 (60-90)	73,5±7,8 (60-85)	0,454
Nabız	78,4±9,1 (62-92)	78,75±6,56 (68-88)	76,8±7,3 (64-88)	77,95±5,36 (70-88)	0,524

Enjeksiyon yapılan gözün enjeksiyon öncesi ölçüm değerleri ve kontrol gözün ölçüm değerleri Tablo 5'te gösterildi.

Buna göre enjeksiyon yapılan göze ait enjeksiyon öncesi değerler ile kontrol göz değerleri arasında anlamlı farklılık gösteren değişken saptanmadı. (p>0,05)

Tablo 5. Enjeksiyon gözünün enjeksiyon öncesi değerlerinin ve kontrol gözün değerlerinin dağılımı

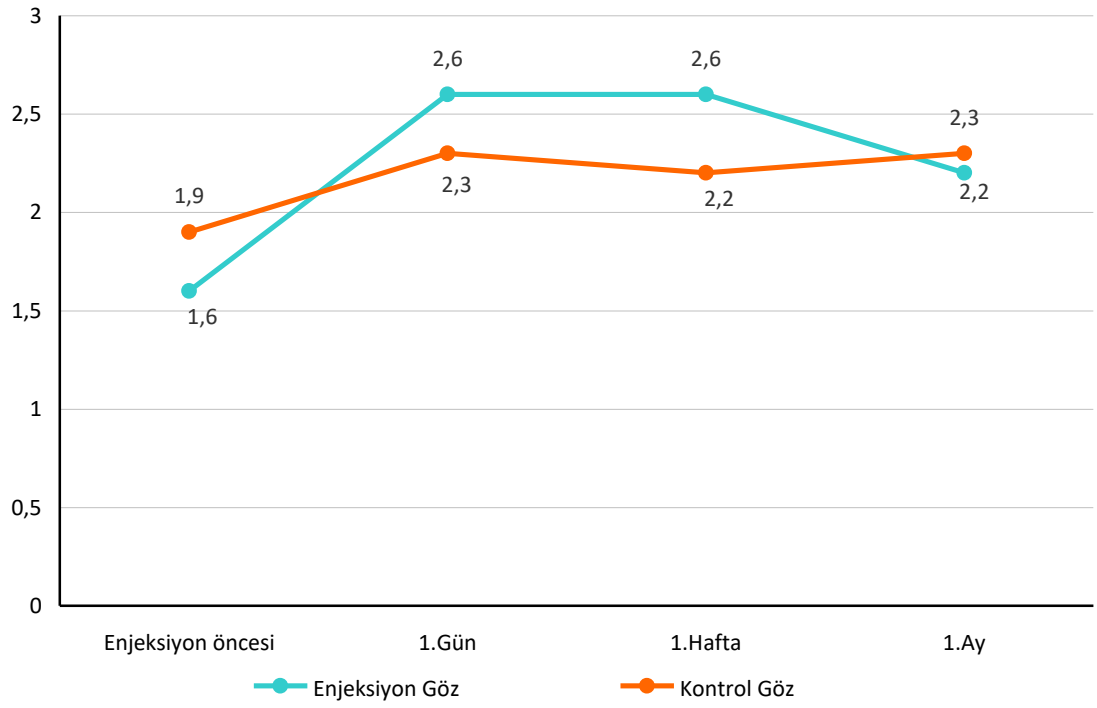
	Enjeksiyon Öncesi n=20	Kontrol Göz n=20	p değeri
OA MSH	27,1 (11,9-54,5)	34,55 (9,6-85,4)	0,183
OA DSH	6,2 (2,2-18,4)	10,2 (1,7-22,4)	0,221
OA Pİ	1,59±0,44 (0,92-2,55)	1,56±0,48 (0,85-2,82)	0,839
OA Rİ	0,75±0,08 (0,59-0,91)	0,75±0,08 (0,56-0,87)	0,985
SRA MSH	10,3 (3,1-17,9)	8,65 (4,4-15,8)	0,529
SRA DSH	1,6 (0,1-4,8)	1,9 (0,1-4,7)	0,242
SRA Pİ	1,51 (1,04-3,59)	1,38 (1,04-1,87)	0,231
SRA Rİ	0,81±0,13 (0,65-1,02)	0,74±0,09 (0,63-1,00)	0,074
TPSA MSH	8,95 (5-52,6)	8,5 (4,5-34,1)	0,678
TPSA DSH	2,55 (0,1-14,4)	1,9 (1,2-14,2)	0,512
TPSA Pİ	1,36±0,34 (0,8-2,11)	1,39±0,32 (0,7-2,17)	0,801
TPSA Rİ	0,72±0,09 (0,54-1,01)	0,70±0,09 (0,53-0,85)	0,483
NPSA MSH	11,25 (5,1-29,9)	9,45 (4-21,9)	0,383
NPSA DSH	2,4 (1,1-7,8)	2,25 (0,3-6,4)	0,640
NPSA Pİ	1,49±0,37 (0,77-2,22)	1,37±0,26 (0,9-1,77)	0,226
NPSA Rİ	0,73±0,08 (0,55-0,86)	0,74±0,08 (0,55-0,94)	0,847

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve (min-max) olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler median ve (min-max) olarak gösterildi.

Enjeksiyon yapılan göz ile kontrol gözün 1.gün, 1.hafta ve 1.ay izlemlerindeki ölçüm değerlerinin dağılımı Tablo 6'da gösterildi. Buna göre; ortalama GİB, ortalama OA MSH, ortalama OA DSH, ortalama OA Pİ, ortalama OA Rİ, ortalama SRA MSH, ortalama TPSA DSH, ortalama TPSA DSH, ortalama TPSA Pİ, ortalama TPSA Rİ, ortalama NPSA DSH ve ortalama NPSA Rİ değerleri hem

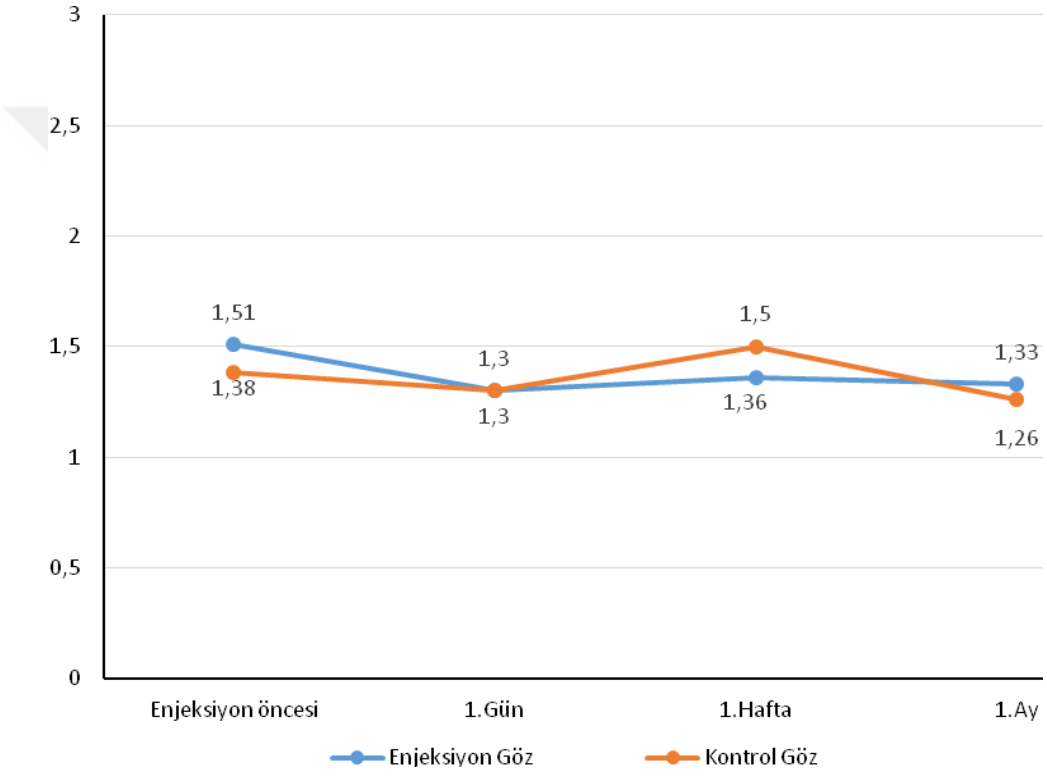
kontrol gözde hem de enjeksiyon yapılan gözde izlem süresi boyunca anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 6).

Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA DSH değeri enjeksiyon öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,025). Ayrıca enjeksiyon sonrası 1.gün ve 1.haftada ortalama SRA DSH değerleri benzer iken 1.ayda ortalama SRA DSH değeri 1.gün ve 1.haftaya kıyasla düşük saptandı. Kontrol gözde ise tüm izlemlerde ortalama SRA DSH değeri bazal değerlere kıyasla yüksek saptanmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,401). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama SRA DSH değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha yüksekti (Δp=0,038) (Şekil 8).



Şekil 8. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA DSH değerlerindeki değişim

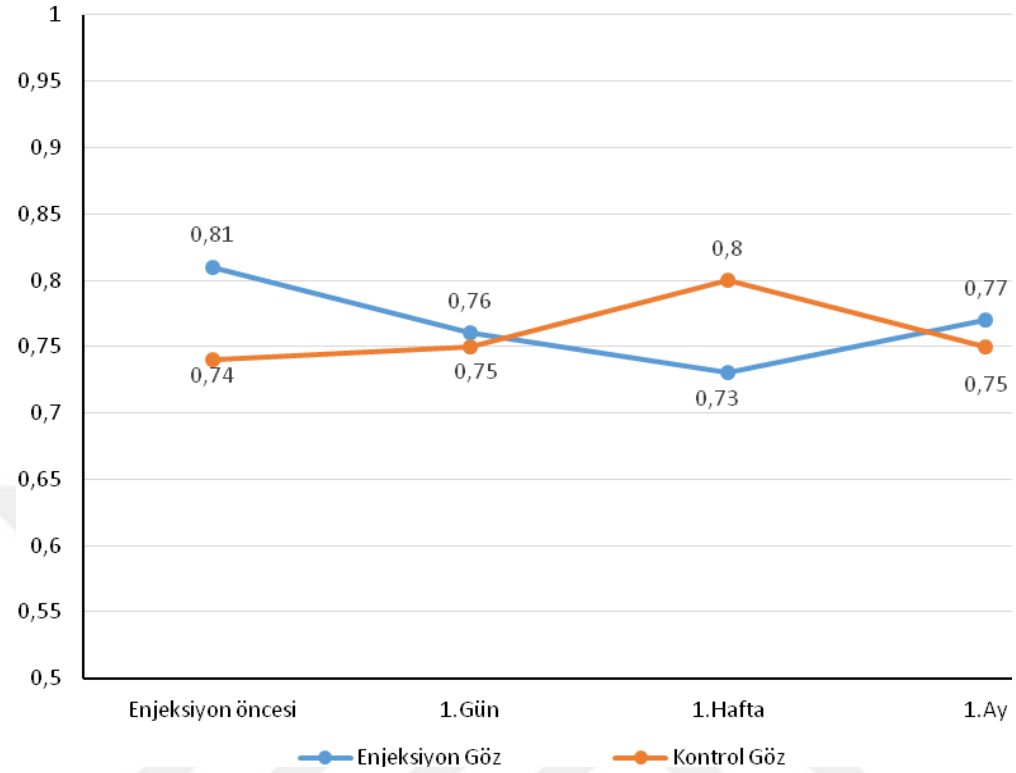
Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA Pİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı (p=0,030). Ancak enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1.ayda ortalama SRA Pİ değerleri farklılık göstermedi. Kontrol gözde ise 1.haftada artış gösteren ortalama SRA Pİ değeri istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Kontrol gözde tüm izlemlerde ortalama SRA Pİ değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,146). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama SRA Pİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (Δp=0,017) (Şekil 9).



Şekil 9. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA Pİ değerlerindeki değişim

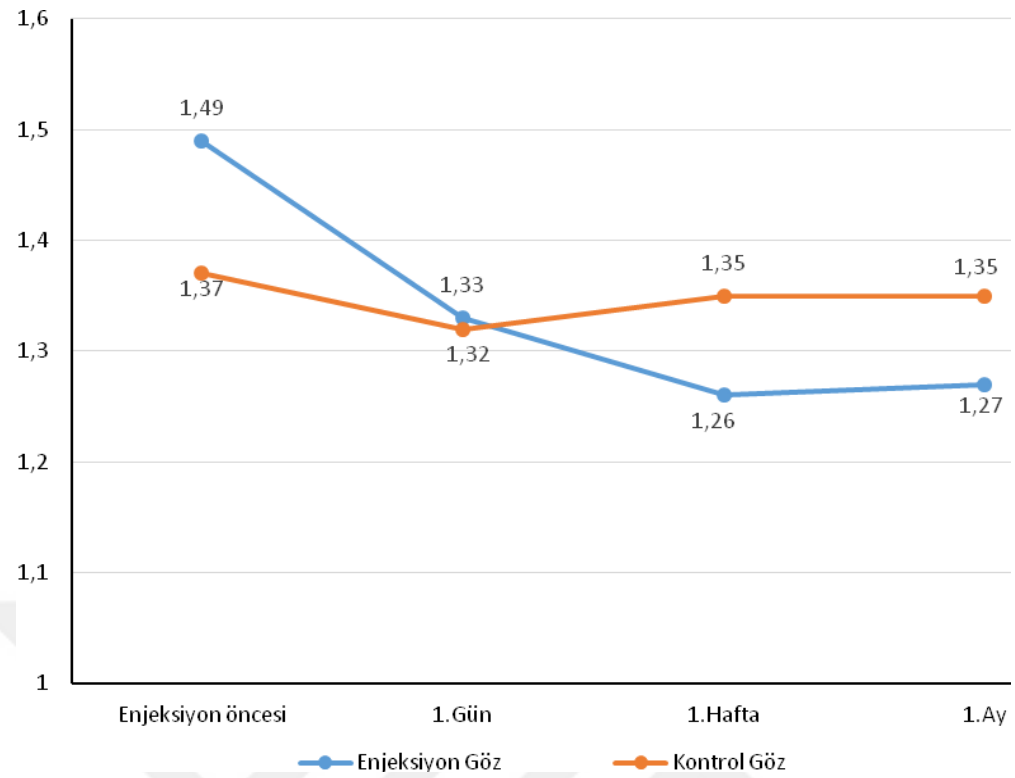
Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama SRA Rİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı (p=0,043). Ancak enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1.ayda ortalama SRA Rİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol gözde ise tüm izlemlerde ortalama SRA Rİ değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,236). Ancak izlem süresi boyunca enjeksiyon

yapılan gözde ortalama SRA Rİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (Δp=0,018) (Şekil 10).



Şekil 10. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama SRA Rİ değerlerindeki değişim

Enjeksiyon sonrası tüm izlemlerde ortalama NPSA Pİ değeri enjeksiyon öncesine kıyasla düşük saptandı (p=0,003). Ayrıca enjeksiyon sonrası 1.hafta ve 1.ayda ortalama NPSA Pİ değeri enjeksiyon sonrası 1.güne kıyasla düşük olmasına karşın istatistiksel farklılık göstermedi. Kontrol gözde ise tüm izlemlerde ortalama NPSA Pİ değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,864). İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan gözde ortalama NPSA Pİ değerlerindeki değişim kontrol göze kıyasla daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (Δp=0,047) (Şekil 11).



Şekil 11. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol gözdeki ortalama NPSA Pİ değerlerindeki değişim

Tablo 6. İzlem süresi boyunca enjeksiyon yapılan göz ve kontrol göze ait değerlerin dağılımı

	Grup	Enjeksiyon öncesi	1.Gün	1.Hafta	1.Ay	p değeri	Δp
GİB	Enjeksiyon Yapılan Göz	15,1±2,53 (10-19)	15,8±1,99 (12-19)	15,5±2,35 (11-19)	15,2±2,21 (10-19)	0,253	0,287
	Kontrol Göz	15,05±2,28 (11-19)	15,45±2,26 (11-19)	15±2,53 (10-19)	15,75±2,29 (11-19)	0,289	
OA MSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	27,1 (11,9-54,5)	29,75 (16,7-74,6)	25,4 (8,6-72,3)	28,5 (11-74,2)	0,845	0,194
	Kontrol Göz	34,55 (9,6-85,4)	34,55 (9,7-126,5)	27,75 (8-57,3)	31,35 (11,4-185,5)	0,451	
OA DSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	6,2 (2,2-18,4)	7,4 (2,1-35)	6,15 (1,4-20,4)	6,75 (2,2-17,3)	0,691	0,354
	Kontrol Göz	10,2 (1,7-22,4)	6,85 (1,5-35,1)	5,85 (1,3-19,7)	7,75 (1,8-43,7)	0,530	
OA Pİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	1,59±0,44 (0,92-2,55)	1,55±0,51 (0,77-2,66)	1,57±0,47 (0,87-2,62)	1,61±0,48 (0,74-2,61)	0,822	0,830
	Kontrol Göz	1,56±0,48 (0,85-2,82)	1,53±0,41 (0,9-2,26)	1,63±0,41 (0,91-2,26)	1,59±0,37 (1-2,21)	0,652	
OA Rİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	0,75±0,08 (0,59-0,91)	0,74±0,1 (0,53-0,89)	0,75±0,08 (0,59-0,89)	0,75±0,09 (0,52-0,88)	0,835	0,958
	Kontrol Göz	0,75±0,08 (0,56-0,87)	0,74±0,09 (0,58-0,87)	0,76±0,08 (0,57-0,91)	0,76±0,08 (0,61-0,89)	0,526	
SRA MSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	10,3 (3,1-17,9)	10,2 (3,2-25,2)	10,35 (5-21,1)	9,75 (5,6-19,6)	0,930	0,902
	Kontrol Göz	8,65 (4,4-15,8)	10,65 (3-26,4)	8,95 (3,6-21)	10,75 (5,8-16,7)	0,352	
SRA DSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	1,6 (0,1-4,8)	2,6 (0,1-9,2)	2,6 (0,1-7,2)	2,2 (0,1-5,5)	0,025*	0,038*
	Kontrol Göz	1,9 (0,1-4,7)	2,3 (0,7-7,2)	2,2 (0,2-5,1)	2,3 (0,1-5,5)	0,401	
SRA Pİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	1,51 (1,04-3,59)	1,30 (0,88-2,12)	1,36 (0,66-1,93)	1,33 (1-2,17)	0,030*	0,017*
	Kontrol Göz	1,38 (1,04-1,87)	1,30 (0,97-2,17)	1,50 (1,08-2,36)	1,26 (0,92-2,26)	0,146	
SRA Rİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	0,81±0,13	0,76±0,11	0,73±0,14	0,77±0,13	0,043*	0,018*

	Kontrol Göz	(0,65-1,02) 0,74±0,09 (0,63-1,00)	(0,57-1,01) 0,75±0,09 (0,60-1,01)	(0,51-1,02) 0,80±0,14 (0,59-1,20)	(0,55-1,05) 0,75±0,10 (0,60-1,01)	0,236	
TPSA MSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	8,95 (5-52,6)	8,75 (4,5-52,9)	7,3 (0-18,3)	7,45 (4,1-18,8)	0,292	0,227
	Kontrol Göz	8,5 (4,5-34,1)	8,15 (4,4-23,6)	8,7 (4,4-14,1)	9,5 (5,9-25,8)	0,636	
TPSA DSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	2,55 (0,1-14,4)	2,35 (1,5-14,6)	2,1 (0,8-6,1)	1,95 (0,8-7,2)	0,134	0,555
	Kontrol Göz	1,9 (1,2-14,2)	2,4 (1,1-9,2)	2,5 (1,4-5,5)	2,35 (1,4-6,6)	0,571	
TPSA Pİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	1,36±0,34 (0,8-2,11)	1,31±0,33 (0,68-1,82)	1,28±0,20 (0,85-1,64)	1,37±0,31 (0,88-1,99)	0,642	0,961
	Kontrol Göz	1,39±0,32 (0,7-2,17)	1,37±0,30 (0,7-2,07)	1,37±0,28 (0,93-2,02)	1,44±0,33 (1-2,32)	0,797	
TPSA Rİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	0,72±0,09 (0,54-1,01)	0,71±0,09 (0,51-0,81)	0,70±0,06 (0,54-0,81)	0,73±0,08 (0,55-0,87)	0,540	0,587
	Kontrol Göz	0,70±0,09 (0,53-0,85)	0,73±0,10 (0,49-0,85)	0,72±0,07 (0,59-0,83)	0,73±0,08 (0,55-0,86)	0,647	
NPSA MSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	11,25 (5,1-29,9)	8,95 (4,7-31,2)	6,75 (3,9-15,9)	8,65 (5,4-16,2)	0,067	0,241
	Kontrol Göz	9,45 (4-21,9)	8,6 (4,2-26,5)	9,9 (3,4-20,8)	10,05 (4,1-18,6)	0,524	
NPSA DSH	Enjeksiyon Yapılan Göz	2,4 (1,1-7,8)	2,2 (1,3-8,3)	2,05 (1,1-6,1)	2,55 (1,6-5,5)	0,079	0,791
	Kontrol Göz	2,25 (0,3-6,4)	2,65 (1,4-6,9)	2,4 (1,4-5,3)	2,75 (1,5-7,2)	0,869	
NPSA Pİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	1,49±0,37 (0,77-2,22)	1,33±0,3 (0,78-1,84)	1,26±0,22 (0,92-1,85)	1,27±0,2 (0,95-1,65)	0,003*	0,047*
	Kontrol Göz	1,37±0,26 (0,9-1,77)	1,32±0,24 (0,81-1,72)	1,35±0,3 (0,66-2)	1,35±0,24 (0,96-1,77)	0,864	
NPSA Rİ	Enjeksiyon Yapılan Göz	0,73±0,08 (0,55-0,86)	0,71±0,07 (0,56-0,82)	0,7±0,07 (0,57-0,8)	0,71±0,06 (0,59-0,83)	0,304	0,961
	Kontrol Göz	0,74±0,08 (0,55-0,94)	0,7±0,07 (0,56-0,8)	0,7±0,08 (0,44-0,82)	0,71±0,08 (0,53-0,84)	0,190	

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve (min-max) olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler median ve (min-max) olarak gösterildi.
Δp= Enjeksiyon yapılan göz ile kontrol göze ait izlemlerdeki değerlerin gruplar arasındaki istatistiksel farklılığını göstermektedir. .

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerdeki ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı, klinik olarak anlamlı görme kaybına yol açan en önemli sebeplerden biridir (7,9). Patogenezde proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin bozulmasına sekonder RPE'den salınan VEGF, hücreler arası sıkı bağlantılarda değişikliklere sebep olmaktadır (12). Bu süreç, vasküler sızıntı ile sonuçlanmaktadır.

Aflibercept molekülü, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansının tedavisinde 2012 yılında onay almış olan ve Türkiye'de kullanıma 2015 yılında girmiş olan bir füzyon protein molekülüdür. VEGF-A'nın tüm izoformlarını, VEGF-B'yi ve aynı zamanda, piyasada mevcut olan diğer anti-VEGF ajanların aksine, PIGF'yi inhibe ederek, anjiogenez ve sızıntının engellenmesine yardımcı olmaktadır (13,92).

Yapılan çalışmalar, aflibercept molekülünün VEGF affinitesinin diğer anti-VEGF moleküllerinden daha yüksek olduğunu ve retinanın daha derin katmanlarına penetre olabildiğini göstermiştir (14,15,92). VEGF-A izoformlarına ve PIGF'ye bağlanma affinitesinin yüksekliği nedeniyle, düşük konsantrasyonlarda bile VEGF'in reseptörlerine bağlanmasını ve aktive olmasını engelleyebilmektedir (91,93).

Aflibercept, yapılan preklinik çalışmalarla da desteklenecek şekilde, yaş tip YBMD için terapötik etkisi olan, VEGF blokajı yapan, VEGF tarafından harap edilmiş olan kan-retina bariyer bütünlüğüne katkı sağlayan ve patolojik neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiş olan bir antianjiogenik bir ajandır (95).

Neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı, intravitreal aflibercept enjeksiyonunu, çoğu hastada birden fazla sayıda uygulamasını gerektiren bir oküler patolojidir. Dolayısıyla bu intravitreal enjeksiyon uygulamalarının olası oküler yan etkilerinin doğru ve detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada biz, intravitreal aflibercept enjeksiyonunun retrobulber kan akımları üzerindeki olası etkilerini araştırdık.

Biz çalışmamızda, intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalarda enjeksiyon sonrası ortalama SRA DSH değerleri, ortalama SRA Pİ değerleri, SRA Rİ

değerleri ve ortalama NPSA Pİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptadık.

Literatürde, geçmişten günümüze kadar kullanılmış olan bir çok farklı intravitreal ajanla ve bir çok farklı endikasyonla yapılan intravitreal enjeksiyon sonrası oküler hemodinamikleri değerlendiren çalışma bulunmaktadır. Bu ajanlardan geçmişte sıkça kullanılmış olan ve halihazırda günümüzde kullanılmakta olanların retrobulber dinamikler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaları sırasıyla gözden geçirelim.

Triamsinolon asetat, günümüzde artık çok sık tercih edilmeyen ancak geçtiğimiz dekadda YBMD'nin yanı sıra, diabetik maküler ödem ve ven tıkanıklıklarında da sıkça tercih edilmiş olan bir intravitreal ajandır.

Anayol ve ark., neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansının yanı sıra diyabetik maküler ödem ve retinal ven tıkanıklığı endikasyonlarını da dahil ederek, intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yaptıkları 17 hastada, enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. hafta ve 1. ayda OA, SRA ve PSA kan akımlarını incelemişler ve sadece enjeksiyon öncesi ve 1.hafta arası OA Rİ değerinde anlamlı değişiklik tespit etmişler. Sonuç olarak bu çalışmada da intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası oküler kan akımında özellikle erken dönemde değişiklik olabileceği ancak 1. ayda bu değişikliklerin normale döndüğü sonucuna varmışlar. Biz OA ile ilgili herhangi bir değişkende anlamlı fark tespit etmedik. Bizim çalışmamızda anlamlı bulduğumuz SRA ve NPSA değerlerindeki değişikliklerin, bu çalışmada ortaya çıkmamasının belki de en göze çarpan sebebi, her ne kadar enjeksiyon sonrası takip süreleri yeterli gözükse de, bu çalışmanın endikasyon grubunun homojen olmaması ve retrobulber hemodinamik heterojenitesinin sebep olduğu sonuç farklılıkları ve sapmaları olabilir (119).

Ranibizumab ve aflibercept molekülüne nazaran daha uzun süredir piyasada olan ve çeşitli oküler endikasyonlarla intravitreal ajan olarak kullanılan bevacizumab molekülü ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı, beklendiği üzere diğer iki moleküle göre daha fazladır.

Toklu ve ark., neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla 14 hastalık çalışma grubunda uyguladıkları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyondan sonraki 1. hafta ve 1. ayda OA, SRA ve PSA kan akımlarını incelemişler ve SRA DSH ve Rİ değerlerinde tüm izlemlerde anlamlı değişiklikler saptamışlardır. Yazarlar, SRA ve PSA DSH değerlerinde enjeksiyondan bir hafta sonra bir düşüş olduğunu ancak 1. ay ölçümlerinde, bu değerlerin enjeksiyon öncesi değerlere döndüğünü tespit etmişler. Yine SRA ve PSA Rİ değerlerinde ise enjeksiyondan 1 hafta sonrasındaki ölçümlere göre artış saptamakla birlikte, yine bu değerlerin de enjeksiyon sonrası 1. ay ölçümlerinde, enjeksiyon öncesi değerlere döndüğünü saptamışlar. Bizim de çalışmamızda SRA DSH, SRA Pİ ve SRA Rİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptamış olmamız bu çalışmayla uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur (120).

Mete ve ark., neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla 30 hastalık çalışma grubunda yaptıkları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. günde OA, SRA, TPSA ve MPSA kan akımlarını değerlendirmişler. Sonuç olarak bütün bu vasküler yapılardaki DSH ve MSH değerlerinde düşüş olduğunu saptanmışlar. Biz de çalışmamızda, bu çalışmayla uyumlu şekilde, SRA DSH ve Pİ değerlerinde ve NPSA Pİ değerlerinde anlamlı değişiklikler saptadık. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı istatistiksel olarak yeterli gözükse de enjeksiyon sonrası takibin tek ölçümden ibaret olması ve bir takip sürecini içermemesi bu çalışmanın zayıf, bizim çalışmamızın ise güçlü olduğu yanlarıdır (121).

Bir başka çalışmada Hosseini ve ark., neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı olan 43 hastada yaptıkları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve 1 hafta sonrasında yaptıkları ölçümlerle, SRA ve kısa posterior silier arterde MSH, DSH ve Rİ değerlerini incelemişler. Sonuç olarak, yazarlar bu çalışmada SRA ve kısa posterior silier arterde, enjeksiyon sonrası MSH ve DSH değerlerinde düşüş, Rİ değeri anlamlı olarak artış saptamışlar. Yine bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışma sonuçlarımızla örtüşse de, enjeksiyon sonrası tek ölçüm, objektif bir sonuç değerlendirmesi için yetersiz kalmaktadır. Anlamlı karşılaştırmalar yapabilmek için tekrarlayan ölçümler ile değerlendirme yapılması çalışmaları daha da kuvvetlendirmektedir (122).

Bonnin ve ark., neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla 15 hastalık çalışma grubunda yaptıkları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası 1 ayda OA, PSA ve TPSA kan akımlarını değerlendirmişler. Sonuç olarak OA,PSA ve TPSA ortalama kan akımı değerlerinde anlamlı düşüş saptamışlar. Biz çalışmamızda OA değerleri ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık. Ancak bu çalışmadaki gibi PSA ve TPSA değerlerinde değil NPSA Pİ değerinde anlamlı değişiklik saptadık. Eğer bu çalışmada NPSA değerlendirilmiş olsaydı, diğer iki vasküler yapı gibi NPSA değerlerinde de anlamlı değişiklikler saptanma ihtimali oldukça yüksek görünmektedir (123).

Ranibizumab molekülü, intravitreal kullanıma spesifik üretildiği için sistemik yan etki profili oldukça düşük olduğu savunulan ve bu konuda üzerine bir çok çalışma yapılmış olan bir intravitreal ajandır.

Mete ve ark., 30 hastalık çalışma grubunda, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla yapmış oldukları intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrasında OA, SRA, TPSA ve NPSA kan akımlarını renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirmişler. Sonuç olarak TPSA ve NPSA DSH değerlerinde ve TPSA Rİ değerinde, enjeksiyon öncesi değerlere göre anlamlı değişiklikler tespit etmişler. Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla örtüşmemektedir. Her ne kadar 30 hastalık bir çalışma grubu sayı olarak bizim çalışma grubumuzdan üstün gözükse de, daha önce de bahsedildiği üzere bu çalışmanın zayıf yönü, belirli bir takip sürecini kapsamamasıdır. Yapılan tek bir ölçümle sonuca varmak, tekrarlayan ölçümler ile analiz yapıp öyle sonuca varmak ile kıyaslandığında istatistiksel olarak zayıf kalmaktadır (124).

Yüksel ve ark., neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla intravitreal ranibizumab yaptıkları 32 hastada, enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. hafta ve 1. ayda, common karotid arter, OA, SRA, TPSA ve NPSA kan akımlarını değerlendirmişler. Sonuç olarak, herhangi bir vasküler yapının doppler ultrasonografik değerinde enjeksiyon öncesi ve sonrası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamamışlar ve yapılan tek bir doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun, retrobulber hemodinamikler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını savunmuşlar. Bu çalışmadaki hasta sayısı ve takip süreleri yeterli gözükmektedir ancak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu çalışmanın çalışma grubundaki

enjeksiyon endikasyonu ile bizim çalışma grubumuzdaki enjeksiyon endikasyonu aynı ve homojendir. Hasta sayıları ise hem bu çalışmada hem bizim çalışmamızda istatistiksel olarak yeterli gözükmektedir. Ancak buradaki en önemli fark, uygulanan intravitreal moleküllerin farklı olmasıdır. Biz çalışmamızda SRA ve NPSA değerlerinde anlamlı değişiklikler saptadık. İleride daha detaylı tartışılacağı üzere sistemik yan etki profili olarak aflibercept ile ranibizumab molekülü gerçekten de anlamlı farklılık gösteriyor olabilir (125).

Aflibercept, YBMD endikasyonuyla uygulanan diğer ajanlara göre daha yeni bir intravitreal moleküldür. Doğal olarak bu molekülle ilgili oküler hemodinamikler bağlamında literatürde daha az çalışmayla karşılaşsak da, hem molekül hem çalışma grubu endikasyonu açısından en değerli tartışma verileri burada karşımıza çıkmaktadır.

Gök ve ark., neovasküler tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla 20 hastalık çalışma grubunda yaptıkları intravitreal aflibercept enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında 1. haftada OA, SRA ve PSA kan akımlarını incelemişler ve OA, SRA ve PSA'de MSH ve DSH değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmış. Ayrıca yine 3 vasküler yapının da enjeksiyon sonrası Rİ değerlerinde anlamlı değişiklikler görülmüş. Biz çalışmamızda, OA değerleri ile ilgili herhangi bir anlamlı fark saptamadık. Ancak biz SRA DSH, SRA Pİ ve SRA Rİ değerlerinde anlamlı değişiklikler saptadık. Hasta sayıları ve çalışma grubu enjeksiyon endikasyonları açısından bu çalışma ile bizim çalışmamız benzer gözükmektedir. Ancak yine de bazı vasküler değerlerin değişiklikleri açısından bu iki çalışma arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu da bizim tekrarlayan ölçüm sayılarımızın daha fazla ve takip süremizin daha uzun olmasına sekonder, izlemler esnasında değişen birçok parametre olmasına karşın, takip sürelerinin sonunda bu değerlerin, istatistiksel olarak anlamlandıramayacağımız ölçüde enjeksiyon öncesi değerlere dönmesinden kaynaklanıyor olabilir (126).

Bizim çalışmamızda kullanılan ajan olan aflibercept molekülü, ranibizumab ve bevacizumabın antikor bazlı VEGF inhibe etme mekanizmasının aksine VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin antijen bağlayan parçalarını içermekte ve VEGF'i reseptörlerine bağlanmadan tuzaklamaktadır. Dolayısıyla VEGF-A'nın tüm izoformlarını, VEGF-B'yi ve aynı zamanda, piyasada mevcut olan diğer anti-VEGF

ajanların aksine, PIGF'yi inhibe ederek, anjiogenezis ve sızıntının engellenmesine yardımcı olmaktadır (13,92). Yapısında barındırdığı reseptör fragmanları sayesinde daha güçlü VEGF affinitesine sahip olan aflibercept molekülü (ranibizumabtan 140 kat daha güçlü), ortalama bir molekül büyüklüğüne sahiptir (110 kD) (127).

Yukarıda belirtilen özellikleri nedeniyle beklendiği üzere, yapılan çalışmalarla da desteklenecek şekilde, aflibercept molekülünün VEGF affinitesinin diğer anti-VEGF moleküllerinden daha yüksek olduğu ve retinanın daha derin katmanlarına penetre olabildiği gösterilmiştir (14,15,92). VEGF-A izoformlarına ve PIGF'ye bağlanma affinitesinin yüksekliği nedeniyle, düşük konsantrasyonlarda bile VEGF'in reseptörlerine bağlanmasını ve aktive olmasını engelleyebilmektedir (91,93).

Her ne kadar tekrarlayan enjeksiyonlarda ve vasküler patoloji yatkınlığı daha fazla olan yaşlı populasyonda, yapılan intravitreal enjeksiyonların retrobulber hemodinamikler üzerine olası yan etkilerinin teorikte daha yüksek olasılıkla vuku bulacağı savunulsa da, VEGF affinitesi diğer moleküllere göre daha yüksek olan ve retinanın daha derin katmanlarına penetre olan aflibercept molekülü, koriokapillaristen ne kadar sistemik dolaşıma geçmekte ve sistemik/oküler hemodinamikler üzerinde ne kadar yan etki oluşturmakta ?

Özellikle bevacizumab molekülüyle yapılan çalışmalarda oküler kan akımlarının etkilendiği ve bu etkinin özellikle yaşlı hastalarda ve tekrarlayan enjeksiyonlarda ortaya çıktığı ve daha fazla önem arz ettiği belirtilmiştir. Bevacizumab molekülünün, koriokapillaris fenestrasyonunda azalma yaptığı bilinmektedir (128). Bu fenestrasyonel azalma ve vasküler permeabilite artışı, kan akımına karşı rezistans oluşturmaktadır. Ayrıca nitrik oksit (NO) ve prostasiklinlerin yapımını azaltarak, tromboembolik olaylara zemin hazırlayabilmektedir (129).

Ranibizumab molekülü ise sistemik dolaşıma çok az geçmekte ya da hiç geçmemektedir. Dolayısıyla yapılan bir çalışmada, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 2. ayda serumdaki ranibizumab değerlerinin, vitreustaki ranibizumab değerlerinden 10 bin kat daha düşük olduğu gösterilmiştir (130). Yapılan başka bir çalışma ise, ranibizumabın koryokapillaris üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını ancak tüm retina katmanlarını geçebildiğini göstermektedir (131).

Yarılanma ömrü 20 gün olan ve sistemik dolaşıma geçişi ve koriokapillarisi fenestrasyonunu bozduğu gösterilmiş bevacizumab molekülünün aksine, yarılanma ömrü 6 saat olan ve sistemik dolaşıma geçişi hiç yok ya da çok az kabul edilen ranibizumab molekülünün sistemik yan etkileri de aynı ölçüde düşük kabul edilmektedir.

Aflibercept molekülünün ise yarılanma ömrü 1,5 gündür. VIEW çalışması yan etki sonuçlarına göre, aflibercept molekülünün inme ya da myokard enfarktüsü gibi ciddi sistemik yan etki yüzdeleri ranibizumab molekülü ile benzer raporlanmıştır. Bu oranlar aflibercept molekülü için %0.7-2.6 arasında iken ranibizumab için %1.6-1.7'dir. Ancak literürde aksini ifade eden, yani aflibercept molekülünün sistemik dolaşıma geçtiğini, serum ve plasmadaki VEGF düzeylerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Zehetner ve ark. , 38 hastalık çalışma grubunda, yaş tip yaş bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla, hastaların yarısına intravitreal aflibercept, diğer yarısına intravitreal ranibizumab yapmışlar ve enjeksiyondan 1 gün önce, 7 gün sonra ve 1 ay sonra plasma ve serumda VEGF düzeylerine bakmışlar. Sonuç olarak intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası sistemik dolaşımdaki VEGF düzeyleri anlamlı bir şekilde azalırken, ranibizumab enjeksiyonu sonrası böyle bir etki görülmediğini raporlamışlar (132).

Wang ve ark. , yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla 17 hastaya intravitreal aflibercept enjeksiyonu, 15 hastaya intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapmışlar ve 12 hastalık da kontrol grubu almışlar. Bu hastalara enjeksiyondan 1 gün önce, 1 hafta ve 1 ay sonra serum ve plasmada VEGF düzeyi bakmışlar. Zehetner ve arkadaşlarına benzer şekilde aflibercept enjeksiyonu sonrası serum ve plasmadaki VEGF konsantrasyonları 1. ayda anlamlı şekilde azalırken, ranibizumabın böyle bir etkisi olmadığını gözlemlemişler (133).

Yoshida ve ark., yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı, polipoidal koroidal vaskülopati ve retinal anjiomatöz proliferasyon endikasyonlarıyla 14 hastaya intravitreal aflibercept ve 10 hastaya intravitreal ranibizumab yapmışlar. Bu hastalara enjeksiyondan 1 gün önce, 1 gün, 1 hafta ve 1 ay sonra plasma VEGF düzeyi bakmışlar. Yine diğer çalışmalarla benzer şekilde, aflibercept enjeksiyonu yapılan

hastaların 1. ayda plasma VEGF konsantrasyonlarının düştüğü, ranibizumab yapılan grupta böyle bir etki olmadığını tespit etmişler (134).

Avery ve ark., yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı endikasyonuyla yapılan intravitreal bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept moleküllerinin sistemik farmakokinetiklerini inceledikleri çalışmalarında; tüm intravitreal enjeksiyonların gözle görülür bir sistemik farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri olduğunu, tüm ajanların hızlıca sistemik dolaşıma geçtiğinin ancak ranibizumabın çok hızlı elimine olurken, bevacizumab ve aflibercept moleküllerinin sistemik dolaşımda daha uzun süre kaldığını ve dolayısıyla sistemik VEGF düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğünü tespit etmiştir (135).

Julien ve ark. , 10 cynomolgus maymunu üzerinde yaptıkları çalışmada, 4 maymuna intravitreal aflibercept, 4 maymuna intravitreal ranibizumab yapmışlar ve 2 maymunu da kontrol grubu olarak almışlar. Tüm maymunlara FFA, Spectral Domain Optik Koherenes Tomografi (SD-OCT) ve GİB ölçümleri yapılmış. Koroid dokusu ise koriokapillaris çapı, koriokapillaris fenestrasyonu ve endotel kalınlığı ile değerlendirilmiş. Sonuç olarak ranibizumabın intrasellüler boşluklar vasıtasıyla retina katmanlarına penetre olduğunu, ancak afliberceptin ganglion ve retina pigment epitel hücreleri tarafından alındığı gösterilmiş. Koriokapillaris endotel kalınlığı her iki enjeksiyon grubunda da azalmaktayken bu azalma aflibercept molekülünde daha yüksek oranda saptanmış. Aflibercept molekülünün protein kompleks oluşumunu indüklemesi nedeniyle koriokapillariste daha fazla hemolize yol açtığı ve koriokapillaris endoteline ve fenestrasyonuna daha fazla zarar verdiğini savunmuşlar (136).

Yaşa bağlı makula dejeneresansı, ileri yaşlarda görüldüğü için doğal olarak intravitreal enjeksiyon yapılan hasta populasyonu genellikle 65 yaş üzerini kapsamaktadır. Bu yaş grubunda, sistemik ve vasküler hastalıklar sıklıkla görülmektedir. Dolayısıyla hangi anti-VEGF ajan olursa olsun, bu tedavileri uygulamadan önce hastaların sistemik ve vasküler olası patolojilerini de sorgulamak ve gerekirse araştırmak gereklidir. Bu grup hastalarda zaten yaşa bağlı olarak oküler kan akımlarında bir azalma görülmektedir.

Ancak biz çalışmamızda, oküler hemodinamiklerde, retrobulber arteriyel kan akımı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptadık. İntravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası aflibercept molekülünün, sistemik dolaşıma geçerek serum/plasma VEGF düzeylerini düşürdüğü ve koriokapillaris üzerinde hasar oluşturduğu yukarıda da bahsedilen çalışmalarla desteklenir şekilde kabul görmektedir. Kısaca, hem ranibizumab hem aflibercept molekülü literatürle desteklenerek incelendiğinde, afliberceptin sistemik yan etkileri ranibizumaba göre daha yüksek oranda gözlemlenmektedir. Dolayısıyla biz, retrobulber kan akımlarındaki saptadığımız değişikliklerin, aflibercept molekülünün sistemik dolaşıma geçerek oküler hemodinamikler üzerinde etkisini göstermiş olabileceği yönünde bir sonuca vardık.

Çalışmamızı kısıtlayan bazı faktörler, hasta sayısının az olması, kısa takip süreleri, tekrarlayan enjeksiyonların olası kümülatif etkilerini değil, tek enjeksiyonun etkilerinin değerlendirilmesi ve tek merkezli bir çalışma olması şeklinde sıralanabilir. Ancak çalışmamızı güçlü kılan da bazı özellikler vardır. Birincisi, hastaların daha önce hiç intravitreal enjeksiyon öyküsü olmaması yani ilk enjeksiyonları olması ki bu başka enjeksiyonların olası sistemik etkilerini ortadan kaldırmaktadır. İkincisi ise hastaların tek bir ölçüm ile değil tekrarlayan ölçümlerle değerlendirilmiş olmasıdır. Hastaların, renkli doppler ultrasonografi ile enjeksiyondan önce, bir gün, bir hafta ve bir ay sonra yapılan değerlendirmeleri ile intravitreal afliberceptin olası oküler kan akımı üzerindeki etkileri daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilmiştir.

Sonuç olarak, yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansı olan hastalarda, intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası oküler kan akımı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Son yıllarda, yaşa bağlı makula dejeneresansında, diabetik maküler ödemde, ven dal ve kök tıkanıklığı gibi endikasyonlarla kullanılan bu ajanın, olası sistemik yan etki profilinin daha iyi ve aydınlatıcı bir şekilde çizilebilmesi için, çok merkezli, daha uzun takip süreleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzen vom Luft in den Glaskörper. Graefe Arch Klin Ophthalmol. 1911;79:442–450

2. Igersheimer J. Intraocular injection of sulfanilamide in a case of purulent iridocyclitis. Am J Ophthalmol. 1943;26:1045-1047

3. Von Sallman L, Meyer K, DiGrandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreus. Arch Ophthalmol. 1944;32:179-189

4. Rycroft BW. Penicillin and the control of deep intraocular infection. Br J Ophthalmol. 1945;29:57-62

5. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age–related macular degeneration: results of a single treatment in a phase I and II study. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1177-87

6. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99: 933-43

7. Bird AC, Bressler NM, Bressler SD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol 1995;39(5):367-74

8. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 102:1640-1642,1984

9. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. Ophthalmology. 2007 Jun;114(6):1157-63

10. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 109:1242-1257

11. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. Arch Ophthalmol. 121:1253- 1268,2003

12. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration Mol Vis. 1999 Nov 3;5:34

13. Saito M, Kano M, Itagaki K, Sekiryu T . Efficacy of intravitreal aflibercept in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2017 Jan;61(1):74-83

14. Yanagi Y, Fukuda A, Barzey V, Adachi K. Cost-effectiveness of intravitreal aflibercept versus other treatments for wet age-related macular degeneration in Japan .J Med Econ. 2017 Feb;20(2):204-212

15. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48

16. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: The influence of initial lesion size and visual acuity. Arch Ophthalmol 112:480-488,1994

17. Haab, O. Erkrankungen der Macula Lutea. Centralblatt Augenheilkd. 1985;9:384-91

18. Klein R. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM eds: Macular Degeneration. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005;5:79-101

19. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. Br J Ophthalmol. 2007;91:1303-7.

20. Liu TY, Shah AR, Del Priore LV. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration a meta-analysis using Lineweaver–Burk plots. JAMA Ophthalmol. 2013;131:335-40

21. Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, et al. Relationship of drusen ana abnormalities of he retinal pigment epithelium to the prognosis of nevascular macular degeneration: the Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1190;108:442-7

22. 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

23. Vingerling JR, Dielemans I, Hofmann A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam Eye Study. Ophthalmology 1995;102:205-10

24. Vinding T. University Eye Clinic and Copenhagen City Heart Study. Age-related macular degeneration. Macular change, prevalence and sex ratio. Anepidemiological study of 1000 aged individuals. Acta Opthalmol 1989;76:609-16

25. Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al. The five-year incidence and progression ofage-releated maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1997;104:7-21.

26. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. Aust NZ J Ophthalmol. 1997 ;25:13-5.

27. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JR, et al. Macular degeneration and early menopause:a case study. BMJ 1995:310:1570-1.

28. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S., ve ark. Five-year incidence of age related maculopathy: The Visual Impairment Project. Ophthalmology 2004;111: 1176-1182

29. Sommer A, Tielsch JM, Katz J., ve ark. Racial differences in the causespecific prevalence of blindness in East Baltimore. N Eng J Med 1991; 325:1412-1417.

30. Schachat AP, Hyman L, Leske C., ve ark. Features of age-related macular degeneration in a black population. Arch Ophthalmol 1995; 113: 728-735

31. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S., ve ark. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos. Ophthalmology 2004; 111: 1288-1297

32. Eye Disease Case-Control Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1701-1708

33. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no.3. Ophthalmology 2000; 107: 2224-2232.

34. Klein R, Klein B, Jensen Sc., ve ark. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy and impaired vision. Ophthalmology 1994; 101: 1969-1979

35. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, et al. Senile macular degeneration: a case control study. Am J Epidemiol. 1983;118:213-27.

36. Klein R, Klein BE, Linton KL, et al. The relation of age-related maculopaty to smoking. The Beaver Dam Eye Study. Am J Epidemiol 1993;137:190-200

37. Bell S.Klein R. Azen A. et al. Smoking,alcohol intake,estrojen use,and Age-related macular degenereation in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol 2006;141:79-87

38. 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

39. Cruickshanks.K Klein R.Klein B. The Beaver Dam Eye Study. Sunlight and age related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1993; 11: 514-518

40. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced agerelated macular degeneration. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1191–9.

41. 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

42. Klein R, Klein BEK, Jensen SC., ve ark. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1354-1359

43. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML., ve ark. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis:the Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1995; 142: 404-409

44. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration ana cardiovascular disease share common antecedents? Opthalmol Epidemiol 1999; 6: 125-143

45. 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

46. Seddon JM, Gensler G, Milton RC., ve ark. Association between C-reactive protein and age related macular degeneration. JAMA 2004; 291: 704-710

47. Ulvik O.S, Seland J, Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age related maculopathy. Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 419-423

48. Ikram MK, van Leeuwen R, Vigerling JR., ve ark. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3778-3782

49. Frank RN, Puklin JE, Stock C., ve ark. Race, iris color, and age-relate macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc 2000; 98: 109-115.

50. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. Epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004; 137:486-95

51. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research 2001; 20(2):227-253

52. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. European journal of epidemiology 2003; 18:845-54

53. Guymer R, Bird A. Age changens in Bruch' s membrane and related structure. Retina Volume 2. Ryan SJ Los Angeles.Mosby. 2001;1051-63

54. Cour M, Kiilgaard J, Nissen M. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. Drugs aging 2002; 19(2):101-133

55. Kulkarni AD, Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. Adv Drug Deliv Rev. 2005;13:57(14)

56. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 32:375-413,1988

57. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, et al. Age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 1990;1:247-57

58. Sarks JS, Sarks SH, Killingworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye 1988;2:552-77.

59. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. Am J Ophtalmol 1990;109:265-78.

60. Arnold JJ, Quaranta M. Indocyanine gren angiography of drusen. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:344-356

61. Sarks S, Sarks J. Age-Related Maculopathy: Nonneovascular Age Related Macular Degeneration and the Evolution of Geographic Atrophy. Retina Volume 2. Ryan S.J. Los Angeles. Mosby. 2001:1064- 1099

62. Sunnes JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in geographic atrrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 1997;106:1768-79

63. El-Amir AN, Sagoo MS, da Cruz L. Age-related macular degeneration. Br JHosp Med 2005;66:677-81

64. Karaçorlu S, Karaçorlu M. Makula Hastalıkları. In: Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 310-36

65. Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA: Digital indocyanin greenvideoangiography and choroidal neovascularisation. Retina 1992; 12:191

66. Akbatur HH: Subretinal neovasküler membranlar. Ret-Vit 1998; 6:74-9.

67. Gass JDM: Serous retinal pigment epithelial detachment with notch.: a sign of occult choroidal neovascularization. Retina 1984; 4:205-220

68. Kirchhof B, Ryan SJ: Differential permeance of retina and retinal pigment epithelium to water: implications for retinal adhesion. Int Ophthalmol 17:19--22, 1993

69. Marshall GE, Konstas AG, Reid GG, et al: Collagens in the aged human macula. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232:133-40, 1994

70. Murphy RP, Yeo JH, Green WR, et al: Dehiscences of the pigment epithelium. Trans Am Ophthalmol Soc 83:63--81,1985

71. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. Int Rev Immunol 21:33-49,2002

72. Stepanova VV, Tkachuk VA. Urokinase as a multidomain protein ana polyfunctional cell regulator. Biochemistry (Mosc). 2002;67:109-118

73. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. Biochemical Pharmacology 2004; 68:1017-1021

74. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9:669-676

75. Adamıs AP, Shıma DT, The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease Retina 2005;25:111–118

76. Witmera A.N, Vrensenb GFJM, Van Noordenc CJF., Schlingemanna RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Progr Retin Eye Res. 2003;22:1–29

77. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. Curr Top Microbiol Immunol. 237:1-30,1999

78. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, Boocock CA, Smith SK. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. Biol Reprod. 48:1120-1128,1993

79. Plate KH, Warnke PC. Vascular endothelial growth factor. J Neurooncol.35:365-372,1997

80. Klagsbrun M, D'Amore PA.Vascular endothelial growth factor and its receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 7:259-270,1996

81. 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

82. Han DP. Intravitreal human immune globulin in a rabbit model of Staphylococcus aureus toxin-mediated endophthalmitis: a potential adjunct in the treatment of endophthalmitis. Trans Am Ophthalmol Soc. 2004;102:305-20

83. Geitzenauer W, Michels S, Prager F et al. Early effects of systemic and intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Klin Monbl Augenheilkd. 2006 Oct;223(10):822-7

84. Geitzenauer W, Michels S, Prager F et al. Comparison of 2.5 mg/kg and 5 mg/kg systemic bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration: twenty-four week results of an uncontrolled, prospective cohort study. Retina. 2008 Nov-Dec;28(10):1375-86

85. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005 Jun;112(6):1035-47

86. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2006 Nov;113(11):2002

87. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Feb;245(2):215-20

88. Weigert G, Michels S, Sacu S et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. Br J Ophthalmol. 2008 Mar;92(3):356-60

89. Ferrara N, Damico L, Shams N et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2006 Oct;26(8):859-70

90. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. Toxicol Pathol. 1999 Sep-Oct;27(5):536-44

91. Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant decoy receptor vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity. Clin Colorectal Cancer 2004;4(suppl):S81–5

92. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:11393– 8

93. 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;18:1573– 80

94. Rudge JS, Holash J, Hylton D, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:18363–70

95. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, et al. VEGF-TRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. J Cell Physiol 2003; 195:241– 8

96. Osborn AG. Diagnostic Neuroradiology, Second edition. St. Louis: Mosby, 1994: 117-151

97. Snell RS, Lemp MA: Clinical anatomy of the eye. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1989; 251-261

98. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. Radiology. 1989 Nov;173(2):511-6

99. Aburn NS, Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging. Eye (Lond). 1993;7 (Pt 5):639-47

100. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. Br J Ophthalmol. 1994 Dec;78(12):939-45

101. Turaçlı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli doppler görüntüleme. T Klin Oftalmoloji 1995;4(2) : 167-175

102. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985 Aug;26(8):1124-32

103. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. Eye (Lond). 1990;4 (Pt 2):319-25

104. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986 Dec;27(12):1706-12

105. Kiel JW, Shepherd AP. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 Jul;33(8):2399-410

106. Gasser P. Ocular vasospasm: a risk factor in the pathogenesis of low-tension glaucoma. Int Ophthalmol. 1989 Jul;13(4):281-90

107. Alm A. The effect of sympathetic stimulation on blood flow through the uvea, retina and optic nerve in monkeys (Macacca irus). Exp Eye Res. 1977 Jul;25(1):19-24

108. Bili A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow : Eye 1990 ;4:319-25

109. Kiel JW. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. Exp Eye Res. 1994 May;58(5):529-43

110. Kiel JW, van Heuven WA. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Mar;36(3):579-85

111. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Reactivity of the human retinal circulation to darkness: a laser Doppler velocimetry study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 Jun;24(6):737-40

112. Alm A. Ocular circulation. In : Hart WM, ed. Adler's Physiology of the eye. 9th ed. St. Louis : Mosby Year Book . 1992;198-271

113. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Bursa ,Güneş-Nobel 1994; 72-87

114. Özdemir H. 5. Ulusal ultrasonografi kongresi, Doppler ultrasonografi kurs özet kitabı. Tıbbi Ultrasonografi Derneği. 1995;56-69

115. Zagzebski JA. Physics and instrumentation in doppler and B mode ultrasonography.In : Zwiebel WJ, ed. Introduction to vascular ultrasonography. 3rd ed. Philadelphia : W.B Saunders Company . 1992 ;19-43

116. Tranquart F, Bergès O, Koskas P. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. J Clin Ultrasound. 2003 Jun;31(5):258-73

117. Antonio Mendivil, Victoria Cuartero, Maria Paz Mendivil. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. British Journal of Ophthalmology 1995; 79: 413-416

118. Giovagnorio F, Quaranta L, Bucci MG. Color Doppler assessment of normal ocular blood flow. J Ultrasound Med. 1993 Aug;12(8):473-7

119. Anayol MA, Toklu Y, Aşık E et al. İntravitreal Triamsinolon Asetonid Enjeksiyonu Sonrası Oküler Kan Akımının Renkli Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi. T. Oft. Gaz. 38, 336-341, 2008

120. Toklu Y, Cakmak HB, Raza S. Short-term effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2011: 89: e41–e45

121. Mete A, Saygili O, Mete A et al. Effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy on retrobulbar blood flow parameters in patients with neovascular age-related macular degeneration. J Clin Ultrasound. 2010 Feb;38(2):66-70

122. Hosseini H, Lotfi M, Esfahani MH. Effect of intravitreal bevacizumab on retrobulbar blood flow in injected and uninjected fellow eyes of patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2012 May;32(5):967-71

123. Bonnin P, Pournaras JA, Lazrak Z et al. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2010 Sep;88(6):641-5

124. Mete A, Saygili O, Mete A et al. Does ranibizumab (Lucentis) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? Ophthalmic Res. 2012;47(3):141-5

125. Yuksel K, Altinkaynak H, Kina A et al. Can intravitreal ranibizumab alter retrobulbar circulation in eyes with age-related macular degeneration? J Ocul Pharmacol Ther. 2013 Oct;29(8):723-7

126. Gok M, Kapti HB. Effect of intravitreal aflibercept (Eylea) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. Int Ophthalmol. 2017 Apr 18

127. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. Br J Ophthalmol 2008;92:667e8

128. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3542

129. Polska E, Kircher K, Ehrlich P et al. RI in central retinal artery as assessed by CDI does not correspond to retinal vascular resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Apr;280(4):H1442-7

130. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. Retina. 2007 Nov-Dec;27(9):1260-6

131. Sacu S, Pemp B, Weigert G et al. Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 May 9;52(6):3046-50

132. Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. Acta Ophthalmol 93(2):e154–e159

133. Wang X, Sawada T, Sawada O et al. Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 158(4):738–744

134. Yoshida I, Shiba T, Taniguchi H et al. Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 252(9):1483–1489

135. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. Br J Ophthalmol 98(12):1636–1641

136. Julien S, Biesemeier A, Taubitz T, Schraermeyer U. Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes. Br J Ophthalmol 98(6):813–825