



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
İKİNCİ GÖZ TUTULUMUNDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Merve ŞAHİN UYANIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK**

**KONYA - 2022**



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
İKİNCİ GÖZ TUTULUMUNDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Merve ŞAHİN UYANIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK**

**KONYA - 2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerini bize aktaran anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Süleyman OKUDAN başta olmak üzere, Prof. Dr. Şansal GEDİK'e, Prof. Dr. Banu BOZKURT'a, Prof. Dr. Bengü EKİNCİ KÖKTEKİR'e, Prof. Dr. Şaban GÖNÜL'e, Prof. Dr. Uğur ACAR'a ve Dr. Öğretim Üyesi Ayşe BOZKURT OFLAZ'a, asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca beraber uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin konu seçiminde ve diğer aşamalarında yardım eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman arkamda duran ve benim bugünlere gelmemi sağlayan değerli annem, babam ve kardeşlerime, desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve oğlum Ali Kerem UYANIK'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ŞAHİN UYANIK

Konya – Mayıs 2022

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TABLolar LİSTESİ .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu .....	4
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji .....	4
2.1.2 Risk Faktörleri .....	4
2.1.2.1 Sabit Risk Faktörleri .....	4
2.1.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri .....	7
2.1.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez .....	8
2.1.3.1 İnflamasyon .....	9
2.1.3.2 Oksidatif Stres .....	9
2.1.3.3 Yaşlanma .....	10
2.1.3.4 Anjiogenez .....	11
2.1.4 YBMD Sınıflandırma .....	12
2.1.4.1 Kuru Tip YBMD .....	13
2.1.4.2 Yaş Tip YBMD .....	15
2.1.5 YBMD Tanı ve Takipte Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri .....	17
2.1.5.1 Optik Koherans Tomografi (OKT) .....	17
2.1.5.2 Fundus Floresein Anjiografi (FFA) .....	17
2.1.5.3 İndosiyanın Yeşil Anjiografi (İSYA) .....	18
2.1.5.4 Fundus Otofloresansı (FOF) .....	19
2.1.6 Yaş Tip YBMD'de Tedavi .....	19
2.1.6.1 Anti-VEGF Tedavisi .....	19
2.1.6.2 Tedavi Rejimleri .....	24
2.1.6.3 Tedavi Sonucunu Etkileyen Prognostik Faktörler .....	25
2.1.7 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Diğer Gözde Koroidal Neovasküler Membrana Dönüşüm .....	27
2.1.7.1 İkinci Gözde KNV Gelişiminde Risk Faktörleri .....	28
2.1.7.2 İkinci Gözde Prognoz .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31

3.1 İstatiksel Analiz .....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA .....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR .....	70
8. ÖZET 83	
9. SUMMARY .....	84
10. EKLER 85	
11. ÖZGEÇMİŞ .....	86



## **SİMGE VE KISALTMALAR**

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

**AREDS:** Age-Related Eye Disease Study

**ARMS:** Age-Related Maculopathy Susceptibility

**BDES:** Beaver Dam Eye Study

**BMES:** Blue Mountain Eye Study

**BMI:** Body Mass Index

**CAM:** Classification of Atrophy Meetings

**CAPT:** Complications of Age Related Macular Degeneration Prevention Trial

**CATT:** Comparison of Age-Related Macula Degeneration Treatment Trials

**CFH:** Kompleman Faktör H

**cORA:** Complete Outer Retinal Atrophy

**cRORA:** Complete RPE and Outer Retinal Atrophy

**EDI:** Enhanced Depth İmaging

**EİDGK:** En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

**ELM:** Eksternal Limitan Membran

**ETDRS:** Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

**EXCİTE:** Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration

**EZ:** Elipsoid Zone

**FAZ:** Foveal Avasküler Zon

**FDA:** Food and Drug Administration

**FDT:** Fotodinamik tedavi

**FFA:** Fundus Floresein Anjiografi

**FGF:** Fibroblast Growth Factor

**FLUID:** Comparison of treatment regimens using ranibizumab: Intensive [resolution of intra- and subretinal fluid] vs relaxed [resolution of primarily intraretinal fluid] treatment

**FOF:** Fundus Otofloresansı

**GA:** Geografik Atrofi

**GK:** Görme Keskinliği

**HARBOR:** A Study of Ranibizumab Administered Monthly or on an Asneeded Basis in Patients With Subfoveal Neovascular Age-related Macular

**HTRA:** High-Temperature Requirement serine peptidase

**ILM:** İnternal Limiting Membrane

**INL:** İnter Nuclear Layer

**IRF:** İnterretinal Fluid

**IS/OS:** Inner Segment / Outer Segment

**IVAN:** Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation

**IZ:** İnterdigitation Zone

**iORA:** İncomplete Outer Retinal Atrophy

**iRORA:** İncomplete RPE and Outer Retinal Atrophy

**İSYA:** İndosiyenin Yeşil Anjiografi

**İSY:** İndosiyenin Yeşili

**KNV:** Koroid Neovaskularizasyonu

**KNVM:** Koroid Neovasküler Membran

**LALES:** The Los Angeles Latino Eye Study

**LogMAR:** Logaritmik Minimum Angle Of Resolution

**MA:** Makular Atrofi

**MARINA:** Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

**OKT:** Optik Koherans Tomografi

**OKT-A:** Optik Koherans Tomografi Anjiografi

**OPL:** Outer Plexiform Layer

**PCV:** Polipoidal Koroidal Vaskülopati

**PDGF:** Platelet Derive Growth Factor

**PED:** Pigment Epitel Dekolmanı

**PEDGF:** Pigment Epitel Derive Growth Factor

**PIGF:** Plasental Büyüme Faktörü

**PRN:** Pro re nata

**PRONTO:** Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with intraOcular Ranibizumab

**RAP:** Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

**RPE:** Retina Pigment Epiteli

**RS:** Rotterdam Study

**SUT:** Sağlık Uygulama Tebliğ

**SEVEN-UP:** The Seven-Year Observational Update of Macular Degeneration Patients Post-MARINA/ANCHOR and HORIZON Trials

**SMK:** Santral Maküla Kalınlığı

**SPSS:** The Statistical Package for Social Sciences

**SRF:** Subretinal Fluid

**TGF:** Transforming Growth Factor

**TLR:** Toll Like Reseptör

**TREX:** Treat and Extend

**TREX-AMD:** Prospective Trisl of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

**TSP:** Trombospondin

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VIEW:** VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

**VISION:** VEGF İnhibiton Study İn Oculer Neovascularization

**YBMD:** Yaşu Bağlı Maküla Dejenarasyonu



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Epidemiyolojik sınıflandırma (Wisconsin Sınıflandırma).....	12
Tablo 2.2. Basit klinik sınıflandırma. ....	13
Tablo 2.3. AREDS basitleştirilmiş şiddet skalası. ....	13
Tablo 4.1. İlk göz Anti-VEGF sayı tablosu. ....	36
Tablo 4.2. İkinci göz Anti-VEGF sayı tablosu ....	36
Tablo 4.3. EİDGK İlk göz ve ikinci göz karşılaştırma tablosu.....	41
Tablo 4.4. SMK ilk göz ve ikinci göz karşılaştırma tablosu.....	41
Tablo 4.5. PED değişimi. ....	43
Tablo 4.6. SRF ve IRF değişimi.....	44
Tablo 4.7. Hiperreflektif noktacık sayısı değişimi.....	45
Tablo 4.8. Hiperreflektif noktacık lokalizasyon değişimi.....	45
Tablo 4.9. Elipsoid zon bütünlüğü değişimi. ....	46
Tablo 4.10. Atrofi değişimi.....	48
Tablo 4.11. Fibrozis değişimi.....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. İkinci gözde KNV dönüşüm süresinin dağılımı.....	35
Şekil 4.2. İlk göz anti-VEGF tipi dağılımı.....	37
Şekil 4.3. İkinci göz anti-VEGF tipi dağılımı.....	37
Şekil 4.4. EİDGK'nin iki göz arasındaki değişimi. ....	40
Şekil 4.5. SMK'nın iki göz arasındaki değişimi. ....	40
Şekil 4.6. İlk göz atrofi dağılımı. ....	47
Şekil 4.7. İkinci göz atrofi dağılımı. ....	47



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) makulada histopatolojik değişikliklere yol açan, kronik, dejeneratif, merkezi görme kaybıyla giden bir hastalıktır (1). Gelişmiş ülkelerde 65 yaşından büyüklerin %10'u, 75 yaşından büyüklerin %25'i ve daha fazlasını etkileyen merkezi görme kaybının en önemli nedenidir (2). YBMD ile en güçlü ilişki kurulan risk faktörleri ileri yaş ve sigaradır. Diğerleri aile hikayesi, ırk, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, diabet, obezite, katarakt cerrahi öyküsü olarak sıralanabilir. YBMD gelişimi metabolik, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimiyle olmakta olup multifaktöriyel olarak tanımlanır (3).

YBMD, noneksudatif olarak adlandırılan kuru ve eksudatif olarak adlandırılan yaş olmak üzere 2 ana tipi vardır (4). Kuru tip YBMD tüm vakaların %85'ini oluşturur. Kuru tip YBMD, retina pigment epiteli (RPE) altında drusen adı verilen lipid ve protein birikintilerinin yanı sıra RPE'de görülen hipo ve hiperpigmentasyon değişiklikleriyle karakterizedir. Kuru tipin ilerleyen formlarında coğrafik atrofi gelişir (5). Yaş tip YBMD tüm vakaların %10 ile %15'ini oluşturmasına rağmen hastalıkla ilişkili görme kaybının %80 ile %90'ını oluşturmaktadır (6). Yaş tip YBMD koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve pigment epitel dekolmanı (PED) ile karakterizedir (7).

Kuru tip YBMD'nin AREDS (Age Related Eye Diseases Study) tarafından belirlenen formülasyon (vitamin C ve E, bakır, çinko, beta-karoten) takviyesi dışında bilinen herhangi bir tedavisi yoktur. Sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma ve Amsler ile düzenli takip önerilir (8, 9).

Yaş tip YBMD'de temel tedavi şekli anti-VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) moleküllerinin kullanımudur. Bu ilaçlar VEGF moleküllerini inhibe eden monoklonal antikordlardır (9). Yaş tip YBMD tedavisinde kullanılan FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı anti-VEGF molekülleri olarak, Lucentis (ranibizumab, Genentech, Inc) ve Eylea (aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc) bulunmaktadır. Çeşitli malignitelerin tedavisi için kemoterapötik bir ajan olan

intravitreal Avastin (bevacizumab, Genentech, Inc), yaş tip YBMD tedavisi için endikasyon dışı kullanılmaktadır (10).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda bir gözde yaş tip YBMD tanısı konulan hastaların diğer gözlerinde neovaskülarizasyon gelişme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (11, 12). Dolayısıyla tek taraflı hastalık, bilateral yaş tip YBMD gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (13). 1990'lı yıllarda yapılan prospektif bir çalışmada tek taraflı YBMD'si olan hastaların 5 yıllık takip süresi boyunca diğer gözde yaş tip YBMD'ye dönüşüm oranı yıllık % 6 ile %9 arasında olduğu gösterilmiştir (14). Son çalışmalarda 5 yıl boyunca diğer gözde yaş tip YBMD'ye dönüşüm oranının yaklaşık %30 olduğu gösterilmiştir (11, 15).

Bir gözde hastalık diğer gözden önce meydana gelebilmesine rağmen YBMD simetrik bir hastalık olarak tanımlanabilir, çünkü lezyonların varlığı, insidansı ve ilerleme hızı iki göz arasında benzerdir (16, 17). Ayrıca bir gözde ortaya çıkan neovaskülarizasyon paterni ve tedaviye verilen cevap diğer göz için yol gösterici olabilir (18). Yapılan bir çalışmada, kadın cinsiyet, ileri yaş, sigara, yüksek vücut kitle indeksi, ırk ve genotipin, hastalığın ikinci göz tutulumuna doğru daha hızlı ilerlemesi ile ilişkili risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır (19).

Tek taraflı tutulumu olan hastaların diğer gözünde yaş tip YBMD'nin erken tespiti, bilateral görme kaybına ilerlemeyi önlemek ve böylece hastanın işlevselliğini ve yaşam kalitesini korumak için gereklidir (20). Bir gözde tedaviye başladıktan sonra hastaların düzenli takibi ve yapılan görme keskinliği, OKT (optik koherans tomografi), fundus muayenesi ile yüksek riskli diğer gözü tarama fırsatı vermektedir. Yaptığımız bu çalışma diğer gözde yapılan tarama nedeniyle hastalığın daha erken teşhis edildiğini göstermeyi amaçlamaktadır. SEVEN-UP (The Seven-Year Observational Update of Macular Degeneration Patients Post-MARINA/ANCHOR and HORIZON Trials) çok merkezli kohort çalışmasında, erken anti-VEGF tedavisine başlanan gözlerin görme keskinliği sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir (21). Dolayısıyla ikinci göz daha erken teşhis edilmekte ve nihai görme keskinliği ilk göze göre daha iyi olmaktadır. Bu yüzden hastaların ikinci gözlerinde YBMD gelişmesi, daha iyi gören gözü olacağı için, büyük önem taşımaktadır ve nihayetinde görsel sonuç, yaşam kalitelerini ciddi anlamda etkilemektedir (22).

Yaş tip YBMD’de hem tanı koymada hem de tedaviye yanıtı değerlendirmede OKT sıklıkla kullanılmaktadır. Santral makula kalınlığı (SMK), PED, SRF (subretinal sıvı), IRF (intraretinal sıvı), hiperreflektif nokta, elipsoid zon bütünlüğü, atrofi ve fibrosis görsel sonuçlarla ilişkilendirilen OKT parametreleridir. Çalışmamızda her iki gözde bu parametreler değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı birinci gözde yaş tip YBMD nedeniyle düzenli tedavi ve takip yapıyorken diğer gözde yaş tip YBMD tanısı konulan hastaların kliniğimizdeki ilk göz ve ikinci göz sonuçlarını değerlendirmektir. Bu nedenle ilk göz ve ikinci gözün tanı aldıktan sonraki takiplerindeki görme keskinliği, OKT özellikleri karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

#### 2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

YBMD, ileri yaşla birlikte gözde ortaya çıkan değişikliklerin patolojik bir yapı kazanması olup, yetişkinlerde geri dönüşü olmayan görme kaybı nedenleri arasında başlarda bulunmaktadır. Dünya genelinde körlük yapan nedenler arasında üçüncü, gelişmiş ülkelerde ise birinci sırada yer alan bir hastalıktır (23). YBMD retinanın merkezi olan makulayı etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır, nedeni tam olarak açıklanamamıştır (24).

Yaşam süresinin uzamasıyla insidansı ve prevalansı yüksek bir hastalıktır. Tüm dünyada prevalansı 170 milyon olmakla birlikte yalnızca ABD’ de yaklaşık 11 milyon YBMD’den etkilenmiş kişi bulunmaktadır (24). Yaşlanma en büyük risk faktörüdür; bu nedenle, ABD’de YBMD prevalansının 2050 yılına kadar 22 milyona çıkması beklenirken, küresel prevalansın 2040 yılına kadar 288 milyona yükselmesi beklenmektedir (25).

#### 2.1.2 Risk Faktörleri

Şimdiye kadar YBMD ile ilişkilendirilmiş birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve YBMD etyolojisi multifaktöriyel bir hastalıktır. Yapılan bir derlemede ileri yaş (>60), sigara, katarakt cerrahi öyküsü, aile hikâyesi güçlü risk faktörü, artmış BMI (Body Mass Index), kardiovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon orta dereceli risk faktörü, cinsiyet, ırk, iris rengi, diabet ise düşük risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5).

##### 2.1.2.1 Sabit Risk Faktörleri

**Yaş:** Hastalığın adını aldığı yaşlanma değiştirilemeyen en önemli risk faktörüdür. Vingerling (1995) değişik toplulukları içine alan epidemiyolojik çalışmalarında ileri evre YBMD prevalansının yaşla arttığını, 50 yaş civarında ileri evre YBMD hiç görülmezken 70 ve 80 yaşlarda sırasıyla %2 ve %6’ya ulaştığını bildirmiştir (26). Beaver Dam Eye Study (BDES) verilerine göre YBMD prevalansı 43-54 yaş aralığında %8,5 iken, 75 yaş ve üzerindeki grupta %36,8 olarak saptanmıştır.

Aynı çalışmada 10 yıllık izlem süresince YBMD evresindeki ilerleme hızınının 43-54 yaş aralığında %4,2 iken, 75 yaş ve üzerindeki grupta %46'ya ulaştığını dolayısıyla yaşlanmanın hastalığın görülme sıklığına ek olarak ilerleme hızını da arttırdığı gösterilmiştir (17, 27).

**Cinsiyet:** Cinsiyetin YBMD açısından risk faktörü olmasıyla ilgili farklı sonuçlar vardır. Chakravarty ve ark. (28) ve Wong ve ark.(25) yaptığı metaanalizlerde kadın cinsiyet ile geç YBMD arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Kawasaki ve ark. (2008) yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ileri YBMD prevalansı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur, bu Japon erkeklerinde daha yüksek polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) sıklığı ve sigara içiciliğinin erkeklerde daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (29). Owen ve ark.(2012) yaptığı çalışmada ileri YBMD prevalansı kadınlarda erkeklere göre %60 daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada 1000 kişide yıllık ileri evre YBMD insidansı kadınlarda %4,1 iken erkeklerde %2,6 olarak bildirilmiştir. Bu farkın kadınların yaşam süresinin erkeklerden daha uzun olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

**İrk:** YBMD prevalansı ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Asyalılar ve beyaz ırktaki YBMD prevalansı Afrika ve Hispanikler'e göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). Siyah ve beyaz ırkta RPE'deki melanin pigmenti oranları benzerken koroidal bölgede siyah ırkta daha fazla melanin pigmenti bulunmaktadır. Bu nedenle koroidal melanin pigmentinin ışığı beyaz ırka göre daha fazla absorbe ederek RPE, fotoreseptör tabakası ve Bruch membranını koruma altına alması bu ırkta YBMD prevalansının daha az olmasını sağladığı düşünülmektedir (23).

**Genetik:** Moleküler genetik incelemeleri YBMD'ye yatkınlığa neden olan birçok genetik faktör bulunduğunu göstermiştir. Bugüne kadar YBMD ile bağlantılı 34 gen lokusu tanımlanmıştır (32). Bu yüzden aynı ırktaki farklı toplumlar arasında bile prevalanslarda farklılıklar gözlenmektedir. Genel olarak genetik yatkınlık %45 oranında görülmektedir (23). En çok araştırılan aday genler kromozom 1q31.3 yer alan CFH (Compleman Faktor H), kromozom 10q26 HTRA1/ARMS2 (High-Temperature Requirement serine peptidase 1/Age-Related Maculopathy Susceptibility 2), kromozom 6p21.3 CFB/C2'dir (33, 34). CFHY402H de, C3b'yi bağlayarak kompleman yolunda defekte yol açmakta ve homozigot olanlarda YBMD riski 7,4 kat

artmaktadır. Bu lokalizasyonlardaki genetik varyasyonların YBMD insidans ve prevalansını artırdığı saptanmıştır (35). ARMS2/HtrA1 geni ile YBMD arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Hepatic lipaz geni ve toll-like reseptör 3 (TLR3) genindeki rs3775291 varyasyonu ile de YBMD arasında ilişki bildirilmiştir (36). Smailhodzic ve ark. (2012) YBMD'li bireylerde anti-VEGF tedavisine yetersiz yanıt ve genç başlangıç yaşı ile ilişkili CFH, ARMS2 ve VEGFA'daki yüksek riskli alellerin kümülatif etkisini göstermiştir (37). Daha ileri farmakogenomik çalışmalar, tedavi rejimleri için bir rehber geliştirmeye ve bireyin genetik geçmişine göre uyarlanmış tedavi yanıtını optimize etmeye yardımcı olabilir.

**Oküler risk faktörleri:** Fraser-Bell ve ark. (2010) yaptığı çalışmada YBMD ile çeşitli olası oküler risk faktörleri arasında ilişki belirlenmiştir. Bunlar hipermetropi, katarakt ve iris rengidir. Ayrıca bu çalışmada BDES ile benzer olarak nükleer katarakt ile yumuşak drusen arasında ilişki bulunmuş ancak ileri evre YBMD ile arasında ilişki bulunamamıştır (38). Prospektif kohort çalışmalarının analizinin sonucu olarak önceden geçirilmiş katarakt cerrahisi ile neovasküler YBMD arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Her ne kadar bu ilişki paylaşılan risk faktörlerini ve her ikisinin de yaşlanan gözü etkileyen hastalıklar olduğunu yansıtsa da, katarakt operasyonunun gözü neovasküler AMD gelişimine yatkın hale getirebileceği düşüncesi vardır (28). Ancak katarakt ve YBMD arasındaki ilişki hala net değildir.

The Los Angeles Latino Eye Study (LALES)'de miyopi azalmış yumuşak drusen oranlarıyla ve uzun aksiyel uzunluk ise azalmış coğrafik atrofi oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Hipermetropi ile YBMD arasında ilişki bulunamamıştır (38). Bu BDES sonuçlarıyla tutarlıdır ancak ilişki bulan vaka kontrollü ve kesitsel çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca, BMES (Blue Mountain Eye Study) ve RS (Rotterdam Study) dahil olmak üzere epidemiyolojik çalışmalar, hipermetropi ile erken YBMD arasında bir ilişki bulmuştur (39, 40). Pekin Göz Çalışması'nın sonuçları da hipermetropinin erken YBMD ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (41). Hipermetropinin YBMD ile nasıl sonuçlandığına dair varsayılmış mekanizmalardan biri, hipermetroplu gözlerin, daha kısa bir aksiyel uzunluğa atfedilebilen skleral rijiditesi arttığı ve bu da artmış koroidal vasküler direnci ve bozulmuş retinal pigment epitel fonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir (40).

Siyah ırkta YBMD prevalansı daha azdır. Bazı çalışmalarda koyu renkli irise sahip olanlarla kıyaslandığında mavi veya daha açık renkli irise sahip olanlar ileri YBMD ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (42, 43). LALES’de açık renk irise sahip kişilerde coğrafik atrofi riski 5 kat daha fazla bulunmuştur (38). Daha koyu irise sahip olanlar arasında YBMD riskinin daha düşük olduğu, bu kişilerin koroid ve retinalarında daha fazla melanine sahip olabileceği ve melaninin serbest radikal temizleyici ve ışığa bağlı oksidatif hasara karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (44). Ancak bazı çalışmalarda iris rengi ile YBMD arasında bir ilişki bulunamamıştır (45, 46).

### 2.1.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

**Sigara:** Sigara plasma antioksidanlarının seviyesini, makular pigmentleri (lutein, zeaksantin) azaltır ve koroidal kan akımını düşürerek hipoksiye yol açar (23). Sigara YBMD patogenezinde yer alan oksidatif stresi artıran majör bir nedendir (47). Tüm kohort ve vaka kontrol çalışmalarının olduğu metaanalizde sigaranın YBMD oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (48). YBMD gelişme riski, 40 yaş üstü sigara içenlerde aynı yaşta sigara içmeyenlerle kıyaslandığında 2 ila 4 kat daha fazla bulunmuştur (49).

**Diyet:** Makulanın oksijen tüketiminin yüksek olması ve devamlı ışığa maruz kalması nedeniyle reaktif oksijen radikalleri oluşmaktadır. Antioksidanlar serbest radikallere karşı bir savunma mekanizmasıdır. Anti-oksidan görevi gören maddeler arasında vitaminler (A, C ve E vitamini), mineraller (çinko ve selenyum), karotenoidler (lutein ve zeaksantin), bitki özleri (yaban mersini ve üzüm) vb. bulunur. Çoğu antioksidan vücutta üretilmez ve bu nedenle diyetimizde veya besin takviyeleri yoluyla tüketilmelidir (50). Oksidatif stres RPE’nin fonksiyonlarını bozarak lipofuskin birikimini artırır (23). Özellikle omega-3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin beslenme YBMD gelişmesini ve ilerlemesini önlemektedir (51). Resveratrol’un inflamatuvar sitokin ve hipoksi ile indüklenen VEGF salgısı üzerine inhibitör etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle resveratrol içeren kırmızı üzüm tüketimi antianjiojenik etkiyle YBMD önlenmesinde etkilidir (52, 53). Makula, sarı rengini karotenoid pigmentlerden olan lutein ve zeaksantinden almaktadır. Bu pigmentler fotoreseptörleri serbest radikallerin ve mavi ışığın zararlı etkilerinden korurlar (53). Karotenoidler

vücutta üretilmediği için diyetle veya besin takviyesi olarak alınmalıdır. Diyet kaynakları olarak yeşil yapraklı sebzeler, mısır, yeşil biber, havuç, şeftali ve portakal bulunmaktadır (50). AREDS bulgularına göre günlük antioksidan ve çinko alımının beş yıllık takip süresi boyunca YBMD progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan günlük takviye C vitamini 500 mg, E vitamini 400 IU ve beta karoten 15 mg, çinko 80 mg ve bakır 2 mg içeriyordu (50). Sin ve ark. (2013) yaptığı derlemenin sonuçlarına göre hastaların bir gözünde orta veya ileri evre YBMD varlığında AREDS tipi vitamin takviyesi almaları önerilmektedir (54).

**Kardiovasküler Faktörler:** Eksüdatif YBMD'nin sklera ve Bruch membranında lipit birikmesinden kaynaklandığı, bu da artmış koryokapiller basınca, azalmış koroidal kan akımına ve Bruch membranın kalsifikasyonuna ve parçalanmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Lipid birikimi koroidal arteriel ve venöz hidrostatik basıncının artması nedeniyle oluşur (55). Framingham Kalp ve Göz Çalışmalarında, sistemik hipertansiyon YBMD ile ilişkili bulundu (56). Daha sonra Fransa'da yapılan ALIENOR çalışmasında, yüksek nabız basıncının geç evre YBMD riski artmasıyla ilişkili olduğunu, buna karşın sistolik veya diyastolik kan basıncının veya antihipertansif ilaçların kullanımının, erken veya geç evre YBMD risk artışıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı gösterilmiştir (57).

**Işık Maruziyeti:** Işık maruziyeti kadınlarda erken YBMD ile ilişkili bulunmamıştır. Yaz aylarında dışarda geçirilen vakit miktarı yaş tip YBMD ve geç YBMD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (58). Yapılan bir metaanalizde 14 çalışmanın 12'sinde güneş ışığına maruz kalma oranı arttıkça YBMD riskinin arttığı gösterildi (59).

**Vücut Kitle İndeksi(BMI):** Kardiovasküler hastalıklar ve YBMD ortak risk faktörlerini paylaşırlar. Doymuş ve trans yağların diyetle fazla alımı aterosklerotik süreci hızlandırır ve oksidatif stresi artırarak YBMD için risk oluşturur (60).

### 2.1.3 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

YBMD'nin kesin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte, devam eden çalışmalardan elde edilen bulgular, altta yatan mekanizmalar hakkındaki

bilgilerimizi genişletmektedir. YBMD'nin patogenezinin metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık çok faktörlü etkileşimin sonucu olduğuna inanılmaktadır (3). Patogenez de altta yatan mekanizmalar inflamasyon, oksidatif stres, yaşlanma ve anjiogenezdir.

### **2.1.3.1 İnflamasyon**

İnsan retinal pigment epiteli (RPE), fotoreseptör hücrelerinin devamlılığı için gerekli olan çeşitli fonksiyonlara sahip, bölünmeyen bir hücredir. Yaşlanma gözde bazı biyolojik değişikliklere yol açar. RPE, yaşlanma sırasında çeşitli değişikliklere uğrar ve RPE ile Bruch membranının iç kolajen bölgesi arasındaki yüzeyde klinik olarak saptanabilir, drusen adı verilen hücre dışı, polimorf materyalin fokal sarı bir birikiminin ortaya çıkmasına neden olur (61). Arteriel damarlardaki drusen benzeri birikintilerin ve makular drusenin her ikisinin etyolojisinde de lokal inflamatuvar yanıtların olduğu gösterilmiştir. Drusen en erken klinik bulgudur. Klinik görünümlerinin doğasına bağlı olarak yumuşak, sert veya birleşik olarak tanımlanmıştır. Drusen, yaş tip YBMD'ye progresyon için güçlü bir risk faktörüdür. Kompleman, lipitler ve lipoprotein B ve E, oküler drusen ve aterosklerotik plakların ortak bileşenleridir. Hageman ve arkadaşları drusenin muhtemelen HLA antijenleri ve kompleman sistemini içeren RPE hasarı sonucu lokalize bir inflamatuvar yanıtın ürünü olduğunu ileri sürdü (62).

Drusende kompleman C3a ve C5a'nın aktif parçaları var olup, RPE'de VEGF üretimini uyarır. RPE-Bruch membranı kompleksindeki hücreler komplemanın düzenleyici moleküllerini üretirler. Uygunsuz kompleman aktivasyonu doku hasarına yol açabilir. Kompleman ile ilişkili genlerin mutasyonu YBMD ile ilişkilidir (63).

### **2.1.3.2 Oksidatif Stres**

Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı ifade eden oksidatif stres, birçok hastalık sürecinde, özellikle yaşa bağlı bozukluklarda rol oynamaktadır. Reaktif oksijen radikalleri oksijen metabolizmasının yan ürünleridir. Retina, yüksek oksijen tüketimi, yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri ve ışığa maruz kalması nedeniyle oksidatif strese özellikle duyarlıdır (64).

Makular pigment mavi ışığı absorbe ederek veya reaktif oksijen radikallerini inaktive ederek oksidatif hasarı sınırladığı düşünülmektedir. YBMD için birçok varsayılan risk faktörü, kadın cinsiyeti, tütün kullanımı, açık iris rengi gibi maküler pigment eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir (64).

### 2.1.3.3 Yaşlanma

Artan yaşla birlikte retina pigment epitelindeki pleomorfizm artar, posterior poldeki hücre yoğunluğu azalır ve hücrelerin melanin içeriği azalır (65). Yaşlanmış retina pigment epitel hücreleri rod ve kon membranlarının inkomplet degradasyonundan olan metabolik debrisleri biriktirir (66).

Dış reseptörlerden gelen yağ asitleri, makuladaki yaşla birlikte artan bir süreç olan lipit peroksidasyonu ile parçalanır (67). Suzuki ve ark. (2007), normal gözlerin makulasındaki fotoreseptörlerde ve retinal pigment epitel hücrelerinde bulunan okside fosfolipitleri, ileri yaşla birlikte artan miktarlarda buldular. Dış segment fotoreseptör metabolizmasının bir yan ürünü olan lipofuscin RPE sitoplazmasında zaman içinde artan konsantrasyonlarda bulunur (68). Atık ürünlerin birikmesi ve hatta Bruch membranından geçişi, makrofaj infiltrasyonunu uyardığı görülmektedir (69).

Artan oksidatif strese karşı en duyarlı yapı mitokondri ve mitokondriyal DNA'dır. Dolayısıyla hücrenin enerji üretimi ve fonksiyonel yapısı bozulur, bu da RPE'de apoptozisi artırmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna karşı koymak için retina pigment epitel hücreleri yaşla birlikte azalan anti-oksidanlar içerir (70).

RPE'deki hasar nedeniyle bu hücreler VEGF, bFGF(fibroblast growth factor) ve TGF-B(transforming growth factor) gibi büyüme faktörleri salgılayabilir. Bu sitokinler YBMD'deki koroidal neovaskülarizasyonda büyük bir rolü vardır (71).

Drusen subretinal pigment epitel depozitidir. Bazal lineer ve bazal laminar depozitler olmak üzere drusen iki sınıfa ayrılır. Bazal lineer birikintiler, retina pigment epitelinin bazal tabakası ile Bruch membranının iç kollajen bölgesi arasında birikir

(72). Bazal laminer depozitler retina pigment epitelyumunun bazal membranı ile plazma membranı arasında bulunur ve bazal membran proteinleri ile kollajenden oluşur. Bruch membranı, metabolik olarak aktif retinal pigment epitel hücreleri ile koryokapillaris arasında yer alan bir bağ dokusu tabakasıdır. Retina pigment epitel hücrelerine beslenme sağlar ve retina pigment epitelyumu ile koriokapillaris arasındaki iyonik ve metabolik değişimi düzenler (73). Yaşla birlikte Bruch membranı kalınlığı artar. Kalın Bruch membranı çatlak oluşumuna yatkın hale gelir (66). Bruch membranının kalınlığının artması hem elastin hem de kollajen katmanlarını içerir ve hücre dışı matriksin azalmış degradasyonu ve artan üretiminden kaynaklanır (67). Koroid kalınlığı yaşla birlikte kademeli olarak azalır. Ayrıca yaş ilerledikçe koryokapiller yoğunlukta % 45, koryokapillerlerin lümen çapında % 34 azalma vardır (73). Koryokapillaris RPE ve dış retinayı beslediğinden, koryokapillaris perfüzyon bozukluğu RPE hücrelerinin kaybına veya işlev bozukluğuna neden olmaktadır. YBMD'nin gelişimi hakkındaki teorisinde, yaşla birlikte sklera, Bruch membranı ve kan damarlarının duvarı içinde lipoid infiltrasyonunun meydana geldiğini ve bunun skleral ve koroidal damar uyumunda azalmaya yol açtığını varsaydı. Bu durum koroidal kan damarı direncini artırıp, koroidal perfüzyonun azalmasına yol açmaktadır (74).

#### **2.1.3.4 Anjiogenez**

KNV gelişiminde VEGF başlıca rol oynamaktadır. Neovaskülarizasyondan sorumlu diğer büyüme faktörleri platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve anjiopoetindir. VEGF salınımı hipoksi tarafından düzenlenir. Normal gözde endojen anjiyojenik ve anti-anjiyojenik büyüme faktörleri arasındaki net dengenin var olduğunu ve bu faktörlerin dengesizliğinin koroidin içine doğru yeni kan damarlarının büyümesini indüklediğini gösteren kanıtlar vardır. Pigment epitel derive faktör (PEDF), trombospondin (TSP) ve endostatin antianjiyojenik faktörlerdendir (75).

VEGF ailesi, plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D VE VEGF-E'den oluşmaktadır. VEGF-A 'nın dört izoformu izole edilmiştir: VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF208 (76).

VEGF165 gözde en baskın izofomdur, a ve b isoformlarına ayrılır. VEGF 165a, güçlü anjiyojenik özelliklere sahip iken VEGF165b, anti-anjiyojenik özelliklere sahiptir (77). VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanarak endotel hücrelerini seçici olarak uyarır. VEGFR-2, anjiogenezden sorumlu ana reseptördür (78). VEGF endotel hücrelerine mitojen etki göstererek anjiogenesisi uyarır ve endotel hücrelerinde apoptozisi inhibe eder (79, 80). Ek olarak VEGF, endotel hücre öncülleri için kemoatraktandır, kemik iliğinden mobilizasyonunu indükler ve farklılaşmalarını teşvik eder (81). Ayrıca vasküler permeabiliteyi uyarır. Lökositlerde VEGF salgılayarak VEGF etkisini artırır (82). VEGF, nöronların hayatta kalmasını ve Schwann hücrelerinin çoğalmasını sağlayarak nöroprotektif özellik göstermektedir (83, 84). Ekstraselüler matriksi degrade eden ve yeni damarların invazyonunu kolaylaştıran metalloproteinazların ekspresyonunu VEGF uyarır (85, 86). Son olarak VEGF, nitrik oksit ekspresyonunun bir düzenleyicisi olan endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırır (87).

Eksize edilmiş KNV'nin RPE hücrelerinde aşırı VEGF ekspresyonu olduğu bulundu (88). RPE'nin VEGF seviyelerini düzenlemede anahtar bir rol oynadığına inanılmaktadır (89).

#### 2.1.4 YBMD Sınıflandırma

YBMD'nin birkaç sınıflandırma sistemi vardır. Nüfus temelli çalışmalar YBMD'yi geleneksel olarak erken ve geç evre olarak sınıflandırırken, klinik temelli çalışmalar AREDS şiddet skalasını (90) ve basitleştirilmiş versiyonunu kullanır (91). Bunun yanında çeşitli çalışmalarda BDES, BMES ve RS, LALES benzer sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır.

**Tablo 2.1.** Epidemiyolojik sınıflandırma (Wisconsin Sınıflandırma) (92).

Erken YBMD	Büyük ( $\geq 125\mu\text{m}$ ) drusen veya retiküler psödodrusen veya pigment anormallikleri
Geç YBMD	Neovasküler YBMD veya coğrafik atrofi

**Tablo 2.2.** Basit klinik sınıflandırma (92).

Yaşa Bağlı Değişiklikler Yok	Drusen ve pigment anormallikleri yok
Normal Yaşa Bağlı Değişiklikler	Küçük ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ) drusen ve pigment anormallikleri yok
Erken YBMD	Orta $>63 \mu\text{m}$ ve $\leq 125 \mu\text{m}$ drusen ve pigment anormallikleri yok
Orta YBMD	Büyük $>125 \mu\text{m}$ drusen veya pigment anormallikleri
Geç YBMD	Neovasküler YBMD veya coğrafik atrofi

**Tablo 2.3.** AREDS basitleştirilmiş şiddet skalası (92).

0	Büyük drusen veya pigment değişikliklerinin her iki gözde de olmaması
1	Büyük drusen veya pigment değişikliklerinin yalnızca bir gözde olması
2	Büyük drusen veya pigment değişikliklerinin yalnızca bir gözde olması veya her iki gözde olması veya bir gözde neovasküler YBMD veya coğrafik atrofi olması
3	Büyük drusen veya pigment değişikliklerinin yalnızca bir gözde olması takiben diğer gözdede olması
4	Büyük drusen veya pigment değişikliklerinin her iki gözde olması

Erken evre YBMD, drusen gibi klinik bulgu ve RPE anormalliklerini içerir. Erken YBMD sıklıkla asemptomatiktir. Bazı hastalar okurken santral distorsiyon ve loş ışıkta okuma yeteneğinde azalma farkederler (92).

Geç evre YBMD, neovasküler (ıslak veya eksüdatif olarak da bilinir) veya nonneovasküler (atrofik, kuru veya eksüdatif olarak bilinir) olabilir. Geç YBMD, yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olup, kalıcı görme bozukluğuna ve yasal körlüğe yol açan merkezi görme keskinliğinin kaybına neden olur (92).

#### **2.1.4.1 Kuru Tip YBMD**

Kuru (eksüdatif olmayan, neovasküler olmayan) YBMD, teşhis edilen hastalıkların yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın formdur. Coğrafik atrofi (GA), kuru YBMD'nin ileri aşamasıdır. Geç dönemde ayrıca koroidden kaynaklanan yeni damarların (koroidal neovasküler membranlar) RPE altına ve subretinal alana ilerlemesiyle daha hızlı görme kaybı ile sonuçlanan yaş tip olarak bilinen şekline dönüşebilmektedir (93).

Drusen (tekil: druse), RPE ve Bruch membranı arasındaki arayüzde bulunan hücre dışı birikintilerdir. RPE'de immün aracılı ve metabolik süreçlerden türetilen geniş bir bileşen yelpazesinden oluşurlar. YBMD'nin patogenezindeki kesin rolleri net değildir, ancak lezyonların boyutu ve ilişkili pigment anormalliklerinin varlığı veya yokluğu ile pozitif olarak ilişkilidir. Yaşa bağlı drusenler 40 yaşından önce nadirdir, ancak altıncı dekada yaygındır. Dağılım oldukça değişkendir ve fovea ile sınırlı olabilir, onu çevreleyebilir veya makülanın çevresinde bir bant oluşturabilir. Periferal ve orta periferal fundusta görülebilir. Drusen çeşidine göre yumuşak ve sert olarak ayrılabilir. Drusen büyüklüğüne göre küçük drusen (63 µm- disk kenarı majör ven yarısı) serttir, büyük drusen (125 µm üzeri) yumuşaktır, 63-125 µm arası orta büyüklükte sert ve yumuşak olabilir (93). Drusen'in boyutu ile 5 yıllık bir süre içinde geç AMD geliştirme riski arasında güçlü bir ilişki vardır.

**1) Küçük Drusen:** Büyüklüğü  $\leq 63$  µm (optik disk kenarındaki retinal damar genişliğinin yarısından az), bazen sert drusen olarak da adlandırılır. İyi sınırlı beyaz-sarı renktedir. Pigment anormallikleriyle birlikte olmadıkça varlığı görme kaybı açısından risk teşkil etmez.

**2) Orta Drusen:** RPE seviyesinde 63 µm ile 125 µm arasında ölçülen oldukça iyi sınırlanmış sarı-beyaz fokal depositlerdir. Eşlik eden pigment anormallikleri olmadan, 5 yıl boyunca sadece küçük bir YBMD'ye ilerleme riski taşırlar, ancak her iki gözde pigment anormallikleri varsa bu %10'un üzerine çıkar.

**3) Büyük Drusen:** Sınırları çok belirgin olmayan 125 µm den büyük sarı-beyaz derin retinal lezyonlardır. "Yumuşak" drusen terimi bazen eş anlamlı olarak kullanılır. Genişledikçe ve sayıları arttıkça RPE'nin lokalize elevasyonuna yol açarlar. Her iki gözde de büyük drusen varlığı, 5 yıl içinde geç YBMD'ye %13'lük bir ilerleme riski ile ilişkilidir, ancak eşlik eden bilateral pigment anormallikleri ile bu yaklaşık %50'ye yükselir.

**Pigment Anormallikleri:** Hiper veya hipopigmentasyon geç YBMD'ye ilerleme riskini artıran bir belirteçdir.

**Coğrafik Atrofi:** RPE, fotoreseptör ve koryokapillaris kaybı ile giden bir durumdur. En az 175 µm bir alanda RPE ve fotoreseptör kaybı olarak tanımlanmaktadır. Parafoveal alandan başlayıp ileri dönemde fovea merkezine ilerleyebilmektedir. Genellikler bilateraldir. KNVM (koroidal neovasküler membran) gerilemesi ile de ortaya çıkabilmektedir (93).

#### 2.1.4.2 Yaş Tip YBMD

Kuru tipe göre daha az yaygın ancak görme kaybına ilerleme riski daha yüksektir. Ana klinik durumlar şunlardır: KNVM, PED, retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) ve PCV.

**Retina Pigment Epitel Dekolmanı:** Bruch membranının iç kollajen tabakasından pigment epitel ayrılması, adhezyonu sağlayan kuvvetlerin bozulması nedeniyle oluşur. Bruch membranının kalınlaşması ve işlevinin bozulması sonucu RPE'den koroide sıvı geçişi bozulur. Dört tip tanımlanmıştır; seröz, fibrovasküler, drusenoid ve hemorajik.

**Seröz PED:** Sınırları belirgin turuncu kubbe şeklinde RPE elevasyonlarıdır. Santral görmeye bulanıklık ve metamorfopsi sık görülen semptomlardır. Pigmentasyon kronik olduğunu gösterir. Eşlik eden kan, lipid eksudasyonu, irregüler subretinal sıvı ve koroidal katlantıların varlığında KNV'den şüphelenilmelidir. Drusen yokluğunda PCV olabileceği düşünülmelidir (7).

**Drusenoid PED:** Genellikle büyük konfluen drusenden gelişir ve bilateraldir. Diğer PED formlarına göre daha iyi seyretmesine karşın 10 yıl içinde %75'inden coğrafik atrofi, %25'inden KNV gelişir. OKT'de homojen hiperreflektivite gösterir ve subretinal sıvı görülmez (7).

**Fibrovasküler PED:** Fibrovasküler PED, "occult" bir KNV formunu temsil eder. Ana hatları irregülerdir. Hem fibröz proliferasyon hem de subretinal sıvı gösterilmiştir. Homojen olmayan irregüler yansımaları mevcuttur (7).

**Hemorajik PED:** Koyu kırmızı renkli kubbe şeklinde iyi sınırlı elevasyondur. Hemorajik PED hemen her zaman KNV veya PCV ile birlikte dir. Drusen yoksa akla PCV gelmelidir (7).

**Retinal Pigment Epitel Yırtığı:** Spontan, fotodinamik tedavi veya anti-VEGF tedavisi sonrası gelişebilir. Dekole ve dekolle olmayan RPE birleşim yerinde ortaya çıkar. İki karşıt güç rol oynar; KNV kontraksiyonundan kaynaklanan traksiyon ve dekolle olmayan RPE adhezyon kuvvetleri. Foveayı tutanlarda ani görme kaybı gelişir. Fundus muayenesinde retrakte ve katlanmış flebe karşılık gelen daha koyu bir alanın yanında hilal şeklinde soluk bir RPE ayrılma alanı görülmektedir (7).

**Koroidal Neovaskülarizasyon:** Koroidal neovaskülarizasyon, Bruch membranı boyunca koryokapillaristen sub-RPE (tip 1) veya subretinal (tip 2) boşluğa uzanan bir kan damarı bileşiminden oluşur. Birçok farklı nedenle ortaya çıkabilir, özellikle Bruch membranı ve/veya RPE işlevini etkileyecek inflamatuvar, travmatik ve neoplastik durumlar gibi. YBMD en yaygın nedenidir, bunu miyopik dejenerasyon izler. Neovasküler YBMD'de birincil lezyon de novo olarak ortaya çıkan KNV ile ilgilidir, ancak KNV ayrıca retinal anjiyomatöz proliferasyona ve polipoidal koroidal vaskülopatiyeye ikincil olarak gelişebilir (7).

Gass histopatolojik ve anjiyografik görünümleri esas alarak lezyonları sınıflandırmıştır:

Tip 1: Retina pigment epiteli altında büyürler, az sızıntı ve daha az aktiftirler

Tip 2: Retina pigment epiteli üstünde nörosensoryal retina altında büyürler, yoğun sızıntı ile daha aktif özellik gösterirler.

“Macular Photocoagulation Study” çalışmasında lezyonlar anjiyografik görünümüne göre sınıflandırılmıştır.

Tip 1: Flöresein anjiyografide (FA) lezyon sınırları net belirlenemediği için okkult KNV şeklinde tanımlanmıştır. En sık (%80) görülen alt tipidir. Bruch membranının üstünde RPE altındadır. OKT’de internal reflektivitesi değişken olan PED şeklinde karşımıza çıkar (7). En sık formu fibrovasküler PED’dir.

Tip 2: Klasik KNV, tüm KNV'lerin %20'sini oluşturur. RPE üzerinde nörosensöryel retina altında bulunur. OKT görüntüsünde subretinal hiperreflektif materyal izlenir (7). FA sınırları belirgin bir damar ağı şeklinde görülür.

Baskın veya minimal Klasik: Klasik ve Okkult KNV bazen beraber olabilir. KNV'nin %50'sinden fazlası klasik elementten oluşuyorsa baskın klasik, %50'sinden azı klasik element ise minimal klasik olarak adlandırılmaktadır.

## **2.1.5 YBMD Tanı ve Takipte Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.1.5.1 Optik Koherans Tomografi (OKT)**

Optik Koherans Tomografi, hem tanıda hem de tedaviye verilen cevabın monitörize edilmesinde kritik bir öneme sahiptir. OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından 1991 yılında Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde geliştirilmiştir. OKT'nin görüntü elde etme mekanizması, dokudan yansıyan ışığın görüntüye çevrilmesi şeklindedir. Dokuya temas etmeden kesitsel görüntüler elde eder. İnvazif olmayan doku biyopsisi şeklinde tanımlanabilir. İlk 3 OKT cihazının teknolojisi time domain OKT'dir. 2000'li yılların başında spektral domain teknolojisi hayatımıza girmiştir. İlk OKT sistemleri merkezi 820 nm'de olan 20 nm genişlikte ışık yaymaktaydı, aksiyel çözünürlük 11 mikrometre idi. Spektral Domain OKT cihazları yüksek aydınlatmalı diot laser teknolojisi kullanmakta ve aksiyel çözünürlük dokuda 3 mikrometre kadar düşürülmüştür. OKT esas retina içi yapıların görüntülenmesi için geliştirilmiştir. Koroid daha derinde olduğu için ve farklı yansıma özelliğine sahip tabakalardan oluşmadığı için OKT ile iyi bir şekilde görüntülenemez. Enhanced Depth İmaging (EDI) ile koroid daha iyi seçilebilmektedir. EDI ile koroid damarları görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı ölçümleri yapılabilmektedir (94). OKT, YBMD hastalarının tanısında ve takibinde kullanılan en sık görüntüleme yöntemidir.

### **2.1.5.2 Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)**

Kullanılan boyanın adı sodyum flöreseindir. Dalga boyu 465-490 nm (mavi) olan ışığı absorbe eder ve 520-530 nm (yeşil) dalga boyunda ışık yayar. Bu nedenle

mavi ışık flöreseini uyarmak için kullanılır. Flöresein'in %70'inden fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Serbest kısmı flöresanstan sorumludur (7).

Major koroidal damarlar serbest flöreseine karşı geçirgen değildir. Ancak koryokapillaris serbest flöreseinin geçişine neden olan fenestrasyonlar içerir. Serbest floresein RPE'ye geldiğinde geçişe engel olan interselüler sıkı adhezyonlar nedeniyle geçirgen değildir (dış kan -retina bariyeri) (7). Retinal damar endoteli arasındaki sıkı adhezyonlar nedeniyle hem serbest hem de bağlı flöresein molekülüne karşı geçirgen değildir (iç kan -retina bariyeri) (7).

FFA, YBMD için altın standart görüntüleme yöntemidir (95). İlk başvuruda tanıyı doğrulamak için ve takiplerde OKT ile açıklanamayan klinik durumlarda FFA istenir. Ek olarak, FFA neovasküler kompleksin paternini (klasik veya gizli), sınırlarını, içeriğini ve yerini belirlemede yardımcı olabilir ve ayrıca tedaviye rehberlik edebilir (96). FFA'nın erken evrelerinde neovasküler lezyondan flöresein sızıntısına bağlı hiperfloresans boyut olarak büyümekte, geç evrelerde ise yoğunluk artışı görülmektedir (61).

### **2.1.5.3 İndosiyanin Yeşil Anjiografi (İSYA)**

İndosiyanin yeşili (İSY) kullanılan boyadır. Dalga boyu 790-805 nm aralığındaki ışığı absorbe eder ve kızılötesi spektruma denk gelen dalga boyu 770-880 nm aralığındaki ışığı yayar. İndosiyanin yeşil anjiografi (İSYA), kızılötesi ışığın retina pigment epitelinden floresein boyaya oranla daha fazla geçmesi nedeniyle, koroid dolaşımının daha iyi görüntülenmesini sağlar (97). İndosiyanin yeşili %98'in üzerinde plazma proteinlerine bağlanır. Koryokapillarisin fenestrasyonları büyük protein moleküllerine karşı geçirgen değildir. İndosiyanin yeşilinin büyük bir çoğunluğu koroidal damarlarda kalmaktadır (7). İSYA'nın YBMD'nin değerlendirilmesinde yeri tartışmalıdır. Bununla birlikte, okkult KNV, sınırları belirsiz lezyonlar ve RAP, idiyomatik PCV gibi spesifik YBMD formlarını tespit etmede faydalıdır (98).

#### **2.1.5.4 Fundus Otofloresansı (FOF)**

Bir yapının kendi özelliğinden kaynaklanan yaydığı floresans otofloresanstır. Bu özellik lens, kornea epitel ve endoteli, optik disk druzeni ve RPE tarafından oluşturulur. Gelişmiş bir fundus kamera veya tarayıcı laser oftalmoskop ile RPE'deki biriken lipofuskin görüntülenmesine izin verir. FOF görüntüleme, RPE'nin topografik yapısını ve sağlığını değerlendirmek ve izlemek için yararlı bir araçtır. Lipofuskinin aşırı miktarda birikimi artmış FOF sinyalleri verirken, RPE hücre kaybı düşük ya da kaybolmuş FOF ile sonuçlanır (99). Coğrafik atrofide çevredeki retinada FOF artarken, merkezi atrofik alanda FOF'ın azaldığı gösterilmiştir (97).

Erken dönem kuru YBMD'de fundoskopide normal görünen RPE düzeyindeki değişiklikler görünür hale gelebilir. Azalmış FOF sinyali her zaman retina hasarını göstermez, subretinal sıvı ve hemorajilerden de kaynaklanabilir (97).

#### **2.1.6 Yaş Tip YBMD'de Tedavi**

Yaş tip YBMD hastalarının tedavisinde geçmişte Transpupiller Termoterapi, argon laser fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi (FDT) kullanılmış ancak yürütülen moleküler çalışmalarda anjiogenezisin patogenezinde ana rolün VEGF'te olduğu gösterilmiştir (100).

##### **2.1.6.1 Anti-VEGF Tedavisi**

Michaelson 1948'de retinada üretilen bir faktörün (Faktör X) proliferatif diyabetik retinopati ve santral retina ven tıkanıklığı gibi durumlarda görülen retina ve iris neovaskülarizasyonundan sorumlu olduğu hipotezini ortaya atmıştır (101). Yapılan deneylerde (1968) konağa transplante edilen tümör hücrelerinin neovaskülarizasyonu uyarabildiğinin gösterilmesi, endojen, çözünebilir, proanjiojenik faktörlerin varlığını kanıtlamıştır (102).

VEGF ikili fizyolojik etkileri nedeniyle iki ayrı araştırma kolunda birbirlerinden bağımsız olarak keşfedilmiştir. VEGF'nin, Michaelson'un uzun zamandır araştırılan "Faktör X"u olduğuna ilişkin ilk kanıt, 1992'de hipoksi ile hücre kültürlerinde VEGF m-RNA ekspresyonunun uyarıldığının saptanması olmuştur

(103). Miller ve ark, retinal ven tıkanıklığında aközdeki VEGF seviyeleri ile neovaskularizasyonun ilişkili olduğunu göstermişlerdir (80).

Retinal neovaskularizasyon gelişiminde ana etmen olan hipoksi KNV gelişiminde de rol oynayabilir. Campochiaro (2000) tarafından koroidden retina RPE ve retinaya oksijen difüzyonunun, Bruch membranının lipofilik materyal ile yaşa bağlı kalınlaşması nedeniyle azaldığı öne sürülmüştür (104). İn vitro normal RPE hücreleri VEGF-A'yı basolateral yüzde koryokapillarisine doğru salgılamaktadır ve hipoksi ile VEGF salgısı artmaktadır (105). Normal gözde in vivo olarak, üç VEGFR'nin tümü, koryokapillaris endotelinin RPE hücrelerine bakan tarafında lokalizedir (76). RPE ile koryokapillaris arasında parakrin bir ilişki bulunmaktadır. Yaşlanmada, özellikle YBMD'de, bu parakrin ilişkinin, lipid birikimi nedeniyle VEGF'ler gibi suda çözünür bileşiklere karşı daha az geçirgen olan kalınlaşmış bir Bruch zarı tarafından bozulduğu varsayılabilir (106). Dış retinada gelişen hipoksi nedeniyle artan VEGF-A salgısı Bruch membranının RPE tarafında birikmesiyle sonuçlanır. Bunun KNV'ye yol açacağı, RPE'de deneysel olarak indüklenen VEGF-A aşırı ekspresyonunun KNV'yi indüklemek için yeterli olduğu iki yeni çalışmada gösterildi (105, 107). Birlikte ele alındığında, bu bulgular YBMD ile ilişkili KNV'nin patogenezinde VEGF-A'nın önemli bir rolü olduğunu düşündürür ve VEGF-A'yı YBMD hastasında hedeflenen anti-anjiyojenik tedavi için uygun bir aday yapar (76).

**Pegaptanib Sodyum (Macugen):** FDA tarafından 2004'te onaylanan YBMD'ye bağlı KNV'de etkinliği ilk kanıtlanmış anti-VEGF ajandır. Pegaptanib, spesifik protein hedefe yüksek affiniteyle bağlanarak inhibitör görevi gören tek iplikli oligonükleotid dizisidir. Aptamerler bir çeşit in vitro evrimleşmeyle üretilirler (108). Pegaptanib, iki tane 20-kD'lık polietilen glikole kovalen olarak bağlanan 28 bazlık bir RNA oligonükleotidir. VEGF-165 ve daha büyük diğer izoformların heparin bağlayıcı bölgelerine bağlanarak ligand-reseptör birleşmesini engeller. Daha küçük izoformları inhibe edilemez (108).

Pegaptanib'in neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki tedavi etkinliği ve güvenilirliği VISION (VEGF İnhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışması ile gösterilmiştir (109).

**Bevacizumab (Avastin):** VEGF-A'ya yönelik geliştirilen Fc parçası da içeren tam boyutlu 149 kDa ağırlığında bir antikordur. Şubat 2004'te FDA tarafından metastatik kolon kanserinde kullanım onayı verilmiştir. Sistemik anti-VEGF kullanımıyla KNVM'de belirgin bir gerileme olduğu gösterilmişti (110).

Bevacizumab YBMD'de ilk kez Michels ve arkadaşları tarafından 12 haftalık süreyle intravenöz olarak kullanılmıştır. Hem santral makula kalınlığı azalma hem de görme keskinliğinde anlamlı artış izlenmiştir. Ancak bu hastaların kan basınçlarında yükselme olmuştur (111). Ayrıca Onkoloji alanında kullanılan sistemik bevacizumab kullanımının tromboembolik olayların riskini artırdığı da gösterilince YBMD'de sistemik kullanımı bırakılmıştır (112).

Ranibizumab'ın 2005-2006 yıllarında Faz 3 çalışmaları devam ederken intravitreal Bevacizumab'ın YBMD'ye bağlı sekonder KNV tedavisinde endikasyon dışı kullanımında patlama yaşanmıştır. Bu süreçte bir dizi retrospektif olgu serisi yayınlamıştır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlarda YBMD'ye sekonder KNV'de Bevacizumab'ın etkili olduğu gösterilmiştir (113-116). IVAN (The Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization) çalışmasında ikinci yıl sonunda görme keskinliği sonuçlarında bevacizumabın ranibizumabtan daha kötü olmadığı desteklenmiştir (117).

**Ranibizumab (Lucentis):** Tüm VEGF-A aktif izoformlarına bağlanarak inhibe eden 48 kDa büyüklüğünde monoklonal antikorun Fab fragmanıdır. Antikor parçası olması nedeniyle sistemik eliminasyonu hızlıdır, dolayısıyla sistemik yan etki profili düşüktür. Ranibizumab yaş tip YBMD tedavisinde Haziran 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır (118).

Ranibizumab VEGF-A'nın aktif izoformlarının reseptör bağlayıcı bölgesine bağlanarak molekülün VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmasını önler (118).

Ranibizumab'ın etkinliği ve güvenilirliği iki büyük kontrollü klinik çalışma ile kanıtlanmıştır: MARINA ve ANCHOR. MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) 716 hasta aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonları (0,3 mg veya 0,5 mg) veya plasebo

olmak üzere gruplara ayrılmışlardır. Bir yıl takip edilmiş, görme keskinliğinde 15 harf veya daha fazla artış olanların yüzdesi 0,3 mg grubunda %24,8, 0,5 mg grubunda %33,8, plasebo grubunda ise %5'tir. MARINA çalışmasının ikinci yılında ranibizumab tedavisi alanların görme keskinliğindeki artış korunurken, plasebo alan hastalarda görme keskinliğindeki düşüş devam etmiştir (119).

ANCHOR(Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) baskın klasik koroidal neovaskülarizasyonu olan 423 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 0,3 mg ranibizumab ile sham fotodinamik tedavi, ikinci grupta 0,5 mg ranibizumab ile sham fotodinamik tedavi, üçüncü grupta sham enjeksiyon ve Visudyne ile fotodinamik tedavi uygulanmıştır. Bir yıllık takip sonunda 15 harf ve daha fazla görme artışı sonuçları 1. 2. ve 3. gruplarda sırasıyla %35,7; %40,3; %5,6 olarak tespit edilmiştir. Ranibizumab uygulanan gruplarda Visudyne grubu ile karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (120).

Ranibizumab ve Bevacizumab ek olarak PRN (Pro Re Nata) ile aylık tedavi rejimini kıyaslayan CATT (Comparison of AMD Treatments Trial) çalışmasında hastalar 4 gruba ayrılmışlardır. Birinci grupta aylık 0,5 mg ranibizumab, 2. grupta aylık 1,25 mg bevacizumab, 3. grupta PRN 0,5 mg ranibizumab, 4. grupta PRN 1,25 mg bevacizumab olarak gruplandırılmıştır. Birinci yıl, aylık ranibizumab ile bevacizumab, PRN ranibizumab ile bevacizumab sonuçları benzerdir. İkinci yıl sonuçlarında aylık ranibizumab tedavisi aylık bevacizumab tedavisine göre daha etkili bulunmuştur. Ayrıca PRN tedavi ile aylık rejim karşılaştırıldığında, PRN rejimde görme kazanımı daha az bulunmuştur (121).

FLUID çalışması naif yaş tip YBMD hastalarında 24 aylık randomize bir çalışmadır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta (yoğun) hastalara intraretinal ve subretinal sıvı kaybolana kadar aylık 0,5 mg ranibizumab yapılmış, ikinci gruba (esnetilmiş) yalnızca intraretinal sıvı ve 200 mikron üzeri subretinal sıvı görüldüğünde yapılmıştır. İkinci yılın sonunda yoğun tedavi alan grupta SMK değerindeki düşüş diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (122).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı gerçek dünya gözlemsel çalışmalarının metaanalizinde intravitreal ranibizumabın görme kaybını başarılı bir şekilde önlediği gösterilmiştir. Görme keskinliğindeki bu kazanç tedavinin ilk yılında en yüksek düzeyde olup bu kazanç yerini ikinci ve sonraki yıllarda kademeli bir düşüşe bırakmıştır. Bu metaanalizdeki tüm hasta kohortu, 12 aylık ranibizumab tedavisinden sonra ortalama 5,4 enjeksiyon ve yılda 8,3 ziyaret ile ortalama 5,0 ETDRS harf kazanımı olmuştur. Buna karşılık, 12 aylık 0,5 mg ranibizumab tedavisinden sonra görme keskinliğindeki ortalama kazanç, bir yıl boyunca 12 enjeksiyon ve 12 takip muayenesine dayalı olarak MARINA çalışmasında 7,2 ETDRS harfi ve ANCHOR çalışmasında 11,3 ETDRS harfi olmuştur. Bu metaanaliz Faz 3 klinik çalışmalarla karşılaştırıldığında, hastaların gerçek dünya uygulamasında daha az enjeksiyon ve ziyaret yapıldığını dolayısıyla 12 aylık intravitreal ranibizumab tedavisinden sonra görme keskinliğinde daha düşük bir başlangıç kazancı elde ettiğini göstermektedir (123).

**Aflibercept (Eylea):** VEGF-1 ve VEGF-2 reseptörlerinin ekstraselüler kısmına bağlanan 115kDa'luk rekombinant füzyon proteindir. FDA onayını 2011 yılında almıştır. İnsan VEGFR-1'in ikinci parçası ve VEGF-2'in üçüncü parçası ile IgG1'in Fc parçası birleştirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Aflibercept, VEGF-A'ya ek olarak VEGF-B ve PlGF de bağlar (124). Aflibercept'in VEGF'e bağlanma affinitesi bevacizumab ve ranibizumaba göre çok daha güçlüdür. Bu da gözde daha uzun etki süresi ve tedavi aralıklarının daha uzun olmasına yol açar (125).

VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD Studies) randomize, çift kör, kontrollü Faz-3 çalışmasıdır. Aflibercept'in etkinliği ve güvenilirliğini tespit etmek için yapılmıştır. Bu iki çalışmada aynı protokol uygulanmıştır. Her iki çalışmadan elde edilen veriler tek bir makalede rapor edilmiştir. VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarındaki katılımcılar rasgele 4 gruba ayrıldılar; 4 haftada bir 0,5 mg aflibercept, 4 haftada bir 2 mg aflibercept, 8 haftada bir 2mg aflibercept, 4 haftada bir 0,5 mg ranibizumab. Tedavi rejimi 52. ve 96. haftalar arasında PRN olarak tanımlanabilecek bir değişikliğe gidildi. Bu dönemde aylık ziyaretler yapılırken enjeksiyonlar 12 haftaya çekildi. Enjeksiyon için kriterler konuldu (126).

Sonuç olarak 52 haftanın sonunda aflibercept'in en az ranibizumab kadar etkili olduğu görülmüştür. Enjeksiyon sayıları 52. ve 96. haftalar arasında karşılaştırıldığında afliberceptin ranibizumaba kıyasla belirgin şekilde enjeksiyon sayısının daha az olduğu gösterilmiştir (127).

#### **2.1.6.2 Tedavi Rejimleri**

Aylık yapılan intravitreal enjeksiyonlarının hem maliyetini düşürmek hem de oküler ve sistemik yan etki oranını düşürmek amaçlı farklı tedavi rejimleri geliştirilmeye çalışılmıştır (128).

**Sabit (Aylık) Doz Rejimi:** Her vizitte aktivasyon bulgusu olup olmasına bakmaksızın intravitreal enjeksiyon yapılmasıdır.

**Üç Ayda Bir (Quarterly) Tedavi Rejimi:** Aylık enjeksiyon tedavi rejimine karşı ilk alternatif tedavi rejimidir. İlk üç doz aylık enjeksiyon sonrası üç ayda bir intravitreal enjeksiyon yapılmasıdır. EXCİTE (Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration) çalışmasında üç ayda bir ile aylık enjeksiyon rejimleri karşılaştırılmıştır. Takip süresi sonunda görme keskinliği kazanımının aylık rejimde üç ayda bir yapılan tedavi rejimine göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (129).

**PRN Tedavi Rejimi:** Hastalar her ay yapılan vizitte kontrol edilmekte ve aktivasyon bulgusu varsa enjeksiyon yapılmaktadır. Bu rejim daha az sayıda enjeksiyona izin vermekte ancak aylık ziyaret yükünü azaltmaması dezavantajdır. PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with intraOcular Ranibizumab) çalışmasında 37 hasta aylık takip edilmiş ilk yıl görme keskinliği ve OKT bulgularına göre ikinci yıl OKT bulgularına göre enjeksiyon yapılmıştır. Görme keskinliği %43 hastada 15 haftan fazla artmıştı. PRONTO çalışmasının sonuçları MARINA ve ANCHOR çalışmalarıyla kıyaslanabilecek seviyededir (130).

**Tedavi Et ve Uzat (TRES) Rejimi:** Hem muayene sıklığını hem de enjeksiyon sayısını azaltmayı hedefleyen bir rejimdir. Her ziyaret enjeksiyonla

birleştirilir. Hastalık aktivasyon bulguları kaybolana kadar aylık enjeksiyon yapılır, kaybolduktan sonra tedavi süreleri iki haftalık aralıklarla uzatılır. TREX-AMD (Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında aylık tedavi rejimi ile TREX rejimi karşılaştırılmıştır. YBMD hastalarının %33,3'üne aylık rejim %66,6'sına TREX protokolü uygulanmıştır. Harf kazanım (15 harf ve daha fazla) oranı aylık enjeksiyon yapılan grupta %15 iken TREX grubunda %25 oranındadır. Daha az ziyaret ve daha az enjeksiyon yükü ile benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (131).

**Bekle ve Uzat Tedavi Rejimi:** İlk üç doz aylık yapılmakta sonraki ilk kontrol dört hafta sonrasına verilmektedir. Aktivasyon bulgusu varsa enjeksiyon yapılmakta yoksa ziyaret süreleri en fazla sekiz hafta olmak üzere uzatılmaktadır (128).

### 2.1.6.3 Tedavi Sonucunu Etkileyen Prognostik Faktörler

Başlangıç görme keskinliği nihai görme keskinliğinin en önemli belirleyicilerinden biridir. Daha kötü görme keskinliğine sahip hastalar tedaviden sonra daha iyi bir kazanım elde ederler, iyi görme keskinliğine sahip olan hastalar, tavan etkisi nedeniyle kazanımı daha az olurlar. MARINA ve ANCHOR çalışmasının bir alt grup analizinde, eğer bir gruptaki başlangıç görme keskinliği değeri diğer gruptan beş harf daha yüksekse, başlangıçtan 24 aya kadar olan ortalama görme keskinliği değişimi, daha iyi başlangıç görme keskinliği grubunda 3,2 harf daha düşük olacaktır (132).

Bazal KNV lezyon boyutunun görme keskinliği (GK) sonuçlarıyla ilişkili olduğu birçok çalışmada bulunmuştur ve geniş KNV alanı genellikle daha kötü görme keskinliği ile sonuçlanır (132-134).

MARINA çalışmasının alt grup analizinde, bir grubun yaş ortalaması başlangıçta 13,7 yıl daha küçükse, genç grubun GK'sındaki değişim büyük gruba göre beş harf daha iyi olacaktır (132). Benzer şekilde, ANCHOR'un alt grup analizinde de genç hastaların yaşlı grupla karşılaştırıldığında daha fazla harf kazanımı olduğu gösterildi (135).

Semptomların başlangıcı ile tedavinin başlaması arasındaki süre final görme keskinliğini belirleyen en önemli faktörlerden biridir, bu süre ne kadar kısa olursa final GK o kadar iyi olmaktadır (20, 136, 137).

Anti-VEGF tedavisindeki küçük gecikmelerin bile günler ya da haftalar içinde negatif etkisi gözlenmektedir. Bunlar arasında ciddi görme kaybı veya körlük (büyüyen ve sızıntıya neden olan yeni KNV lezyonları nedeniyle), kanama ve diğer komplikasyonlar bulunur (138). Etkilenen bir gözde KNV'nin erken tespiti de önemlidir, çünkü durum daha sonra hastaların önemli bir kısmında ikinci gözde gelişir. MARINA ve ANCHOR çalışmalarının alt analizlerinde, bir KNV lezyonu ne kadar erken tespit edilirse, antianjiyojenik tedaviyi takiben daha iyi nihai GK sonucunun beklendiğini ortaya koymuşlardır (132, 135).

Lim ve ark. (2012) yaptığı çalışmada KNV'yi düşündüren ilk semptomlardan ilk anti-VEGF intravitreal enjeksiyona kadar daha uzun tedavi gecikmesinin, yaş, cinsiyet ve başlangıçtaki GK'dan bağımsız olarak olumsuz görsel sonucun önemli bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi, maküler anatominin korunmasını sağlar ve tedavide artan gecikme, GK'nın devam eden düşüşünden sorumlu olmaktan ziyade GK'nın iyileşmesini engelleyen geri dönüşü olmayan değişikliklere neden olmaktadır (133).

YBMD'nin erken tespiti ve tedavisi yalnızca klinik sonuçları iyileştirmekle kalmamakta (139), aynı zamanda hastalığın kişisel, sosyal ve ekonomik yükünü de önemli ölçüde azaltabilmektedir. Tedavide gecikme herhangi bir aşamada yaşanabilmekte, ancak semptomların başlangıcı ile tanı arasında ve tanı ile ilk tedavi arasında, lezyonların en aktif olduğu ve tedavinin en etkili olduğu dönemde meydana geldiğinde daha kötü sonuçlar doğurabilmektedir.

Elipsoid zon (EZ) bütünlüğü son GK ile yüksek oranda ilişkilidir. İleri evre YBMD hastalarının %55-65'inde elipsoid zonun bozulduğu bulunmuştur. Elipsoid zonu tam olan hastaların GK prognozu, kısmen tam veya tamamen bozuk elipsoid zonu olanlara göre daha iyidir. EZ, IS/OS bandındaki hiperreflektif kısma karşılık gelmektedir. EZ (IS/OS) tabakasının bütünlüğünün bozulması, kötü görsel prognoz ile ilişkilidir (140). ELM(eksternal limitan membran) bütünlüğünde GK sonuçlarıyla direkt

ilişkilidir (141). Kesintili elipsoid bölge, fotoreseptörün dış segmentinin tahrip olduğunun bir işaretidir; bununla birlikte, ELM'nin kesintiye uğraması, fotoreseptörün iç segmentinde veya hücre gövdelerinde ciddi bir hasarın işaretidir. Yaş tip YBMD'de aflibercept tedavisinin bir yıllık takibinde, ELM'nin durumu, final GK için önemli prognostik faktörlerden birisidir (142, 143). Elipsoid zon ve ELM'nin bütünlüklerinin her ikisinin de daha iyi nihai GK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlam elipsoid tabakası olan ancak ELM'si bozulmuş olan gözler genellikle daha zayıf GK'ya sahiptir (20/200'den daha kötü), bu da ELM'nin elipsoid zondan daha güvenilir bir nihai GK belirleyicisi olabileceğini göstermektedir (144).

Santral makula kalınlığı ile nihai GK arasında korrelasyon olup olmadığı tartışmalıdır. Başlangıç düşük GK'nın saptanmasında hassas bir parametre olan SMK görsel sonuç ile ilişkilendirilememiştir (145). Toplam 1105 denekle yapılan hastane tabanlı bir çalışmada, tüm tedavi gruplarında, yaş, daha büyük KNV alanı ve daha büyük foveal kalınlık, GK sonucu ile ters yönde ilişkilidir (134). Bir yıllık bir takip çalışmasında, ranibizumab veya bevacizumab ile üç yükleme dozu sonrası gerektiğinde enjeksiyon yapılan gözlerde, ortalama EİDGK'nin (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği) IRF olmayan gözlerde olana kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğu, ancak EİDGK'daki görsel iyileşme SRF olan veya olmayan gözler arasında benzer olduğu gösterilmiştir (146). CATT çalışmasının iki yıllık sonucu, fovea altında IRF'li gözlerin GA geliştirme şansının iki katı olduğunu ve artan subretinal sıvı ve sub-RPE doku kalınlığının, GA gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (147).

### **2.1.7 Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Diğer Gözde Koroidal Neovasküler Membrana Dönüşüm**

Tek taraflı ileri evre YBMD hastaları kontralateral gözlerinde geç evre YBMD geliştirme açısından yüksek risk altındadırlar (148). Gass, 1973 yılında bir gözde diskiform maküler dekolman veya dejenerasyona sekonder görme kaybı görülen 91 hastanın ortalama dört yıllık takip süresi boyunca 31'i (%34) ikinci gözünde neovasküler lezyonlar geliştiğini bildirdi (149). Chandra ve ark. (1974), tek taraflı diskiform lezyonları (seröz veya hemorajik dekolmanlar) olan 36 hastanın ortalama 22 aylık takipten sonra 13'ünde (%36) bilateral tutulum olduğunu bildirmişlerdir (150).

Diğer gözde KNVM gelişimi için kümülatif risk oranı ikinci yıl için %12 ile %38 (151) dördüncü yıl için % 37 (11) şeklinde bildirilmiştir. Diğer gözde yaş tip YBMD'ye dönüşüm insidansı ile ilgili en büyük çalışma olan AREDS 6,3 yıl boyunca tek taraflı YBMD'si olan 714 hastanın 278'inde (%38,9) diğer gözde yaş tip YBMD'ye dönüşümünü göstermiştir (152).

Tek taraflı neovasküler YBMD'si olan hastalar için, diğer gözde neovasküler YBMD'ye dönüşümünü önlediği kanıtlanmış tedaviler, AREDS bulgularına göre yüksek doz vitamin ve çinko alımıyla sınırlıdır (153).

Hayvan çalışmaları ve vaka raporları, bevacizumab gibi anti-VEGF ajanlarla tedavinin, tedavi edilmeyen diğer gözde terapötik bir etkiye sahip olabileceği olasılığını artırmıştır (154-156). Bakri ve arkadaşları, bir tavşan modelinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra, serumda ve diğer gözde küçük miktarlarda ilaç tespit edildiğini bildirmiştir (157). Diğer VEGF inhibitörlerinin de benzer bir etkiye sahip olacağı varsayılabilir. Sistemik ranibizumab konsantrasyonunun vitreustan 2 000 kat (insanlarda 90 000 kat daha düşük) daha düşük olduğu bilinmektedir. Aylık intravitreal enjeksiyonlar sonrasında maksimum serum konsantrasyonu 0,3-2,36 ng/ml olarak bulunmuştur (Lucentis, Genentech, Inc.). Bu seviye VEGF-A aktivitesinin %50'sini inhibe etmek için gereken konsantrasyondan (11 ila 27 ng/ml) çok daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu yüzden sistemik etki çok mümkün görünmemektedir.

### **2.1.7.1 İkinci Gözde KNV Gelişiminde Risk Faktörleri**

YBMD gelişiminde tanımlanan risk faktörlerinin diğer gözde YBMD gelişimi içinde geçerli olduğu bilinmektedir. Maküler Fotokoagülasyon Çalışma Grubundan elde edilen veriler şunu göstermektedir ki bir gözde kuru YBMD özellikleri ve diğer gözde KNV olan hastaların % 42-58'i beş yıl içinde bilateral KNV geliştirir (12). Dolayısıyla bir gözde KNV olması diğer göz için en önemli risk faktörüdür.

Yakın tarihli bir rapor, kadın cinsiyet, ileri yaş, sigara, yüksek vücut kitle indeksi, ırk ve genotipin, hastalığın ikinci göz tutulumuna doğru daha hızlı ilerlemesi ile ilişkili risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır (19). Yine yapılan çalışmalarda

büyük drusen, sınırları belirsiz yumuşak drusen ve retinal pigment anormalliklerinin bulunması eksudatif YBMD için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (91, 158).

Epidemiyolojik çalışmalar farklı risk faktörleri bulmuş ancak bunların tümü renkli fundus fotoğraf bulgularıyla ilişkilendirilmiştir. AREDS grubu artan yaş, kadın cinsiyet ve drusen şiddetinin ileri YBMD'ye ilerleme riskini artırdığını buldu (152). VIEW 1 ve 2 çalışmalarında drusen şiddeti ile ilgili veriler olmasa da, hem artan yaş hem de kadın cinsiyet, diğer göz dönüşümü için daha yüksek bir risk ile ilişkilendirildi. VIEW 1 ve 2 çalışmalarının post hoc analizinde ilk göze uygulanan ilaç tipi veya rejiminin diğer gözün dönüşüm insidansı ile arasında ilişki bulunamamış ancak ilk gözde KNV lezyon boyutu ve/veya başlangıçta intraretinal sıvı varlığı diğer göz dönüşüm insidansını artırdığı saptanmıştır (159). CAPT (Complications of Age Related Macular Degeneration Prevention Trial) çalışmasında ileri yaş, 250 µm'dan fazla fokal hiperpigmentasyon ve aktif sigara içme durumu dönüşüm için büyük bir riskle ilişkilendirilmiştir (160). Rotterdam çalışmasında en önemli risk faktörleri; drusenle kaplı alanın makulanın > %10'undan fazla olması, 10 veya daha fazla büyük yumuşak drusen, hipo veya hiperpigmentasyonun olmasıdır (161). Beaver Dam Göz Çalışmasında ve Blue Mountains Göz Çalışmasında retiküler psödodrusen bulunan gözlerde KNV gelişim riskinin 4-6 kat arttığı görülmüştür (162, 163).

Yapılan bir çalışmada diğer çalışmalarda olduğu gibi, risk altındaki diğer gözlerde ileri YBMD'ye ilerleme ile en güçlü ilişkiye sahip olduğu belirlenen faktörler, başlangıçta diğer gözlerde YBMD'nin oküler özellikleri, drusen boyutu, fokal hiperpigmentasyon ve foveal olmayan GA olarak bulunmuştur (164).

#### **2.1.7.2 İkinci Gözde Prognoz**

Diğer gözde yaş tip YBMD gelişimi, sosyal işlevsellik ve araç kullanmada önemli derecede kötüleşme ile birlikte görme ile ilgili yaşam kalitesinin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (165). Daha iyi gören diğer gözde ilerleyici görme keskinliği kaybı aynı zamanda yaşam kalitesinde de bir düşüşe neden olur (166). İki taraflı yaş tip YBMD, hastaların %30'u günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyduğu için bakıcılar ve aile üyeleri üzerinde bir yük oluştururken, bu oran YBMD tanısı olmayan yaşlı hastalarda %6'dan biraz fazladır. Bu nedenle YBMD hastalarının

ikinci gözünün erken tanı alması ve tedaviye erken başlanması prognoz açısından önemlidir.

Bir gözde KNV tanısı olan hastaların bir klinikte kontrol altında olmaları ve hastaların farkındalığı nedeniyle ikinci gözde daha erken ve görme keskinliği daha iyiye tanı aldığı bilinmektedir. Semptomların görülmesinden sonraki ilk bir ay içinde tedaviye başlamanın sonuçlara etkisinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (137, 167).

Talks ve ark. aflibercept alan hastalarda yapılan retrospektif analizinde, daha yüksek bir başlangıç görme keskinliği skoru, bir yıl sonra daha iyi görme keskinliği ile ilişkilendirilmiş (168) ve Lövestam Adrian ve ark. (2019) gözlemsel bir çalışması, iyi bir başlangıç görme keskinliğinin iyi bir prognoz için önemli olduğunu göstermiştir (169).

Muether ve ark. tarafından yapılan iki çalışmada çeşitli nedenlerle olan tedavi gecikmesinin görme keskinliği üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve uzun dönemde görmede geri dönüşümsüz azalma olduğunu bildirmişlerdir (170, 171). Sonuç olarak erken tanı ve tedavi prognozda iyileşmeyle sonuçlanmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD tanısıyla takip edilen hastalardan takipleri sırasında diğer gözlerinde de tutulum olanların tedavi sonuçlarının analiz edilmesi planlanan bu çalışma için çalışma protokolünün hazırlanmasını takiben Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (09.09.2020 tarihli, 2020/377 sayılı)

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinin Retina biriminde 2012 ila 2021 yılları arasında klinik muayene, FFA(Zeiss, FF 450 plus IR) ve OKT (TOPCON, DRI OCT Triton 3D) ile tek gözde yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı almış olup takiplerinde diğer gözlerinde de tutulum olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- Bir gözden yaş tip YBMD tanısı ile en az 1 aydır takip edilmekte iken diğer gözde yaş tip YBMD tanısı almış olmak
- İkinci gözün yaş tip YBMD tanısı sonrası en az 6 ay süreyle takip ve tedavilerine düzenli devam etmiş olmak

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri;

- Çalışma gözünde ilerleyici görme kaybına yol açabilecek ek oküler hastalığı olan olgular
- İlk vizitte bilateral yaş tip YBMD tanısı almak
- Fundus muayene ve görüntülemesine engel oluşturan medya opasitesi olması
- Takip süresince oküler cerrahi müdahale yapılması

Bu şartları sağlayan hastaların yaşı, cinsiyeti, her iki göze tanı konulduğu vizitte (0. ay), takip eden 3. 6. ve 12. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) [ETDRS ( Diyabetik Retinopatinin Erken Evre Tedavi Çalışma Grubu) eşeli kullanılmış ve LogMAR birimine çevrilmiş) ve santral makula kalınlıkları (SMK) , yapılan anti-VEGF tipi ve sayıları, ziyaret sayısı, ikinci göz tanıdan önceki vizitteki YBMD evresi, ikinci göz tanı alana kadar geçen süre (ay) ve OKT biyomarkerları

(pigment epitel dekolman tipi, subretinal ve intraretinal sıvı varlığı, hiperreflektif nokta sayısı ve yerleşimi, atrofi gelişimi, fibrozis gelişimi ve elipsoid zon bütünlüğü) her iki göz için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Aktif KNV tanısı klinik muayene ve retina görüntüleme (SD-OKT ve fluorescein anjiyografi) ile konulmuştur. Hastaların her iki gözüne de ilk tanı konulduğunda ayda bir olmak üzere 3 doz intravitreal anti-VEGF yapılmıştır. Sonraki vizitlerde tedavi-et ve uzat enjeksiyon protokolü uygulanmıştır. Dolayısıyla hastalık aktivasyon bulguları (subretinal sıvı veya intraretinal sıvı varlığı/ artışı veya görme keskinliğinde düşme veya yeni gelişen hemoraji varlığı) görüldüğünde enjeksiyon uygulanmıştır.

Her vizitte EİDGK, SMK, ön ve arka segment muayeneleri yapılmış olup her iki gözünde tanı aldıktan sonraki 0. 3. 6. ve 12. aylardaki sonuçları değerlendirilmiştir. Ayrıca yapılan anti-VEGF tipi, sayısı ve vizit sayısı diğer parametrelerle birlikte iki göz arasında karşılaştırılmıştır. Anti-VEGF sayısı her iki göz için 0-6 ay, 6-12 ay ve 0-12 ay olarak kategorilendirilmiştir. İkinci gözde tanı almadan önceki vizitte OKT kesitleri incelenmiş, kuru YBMD evresi ve drusen tipleri kaydedilmiştir. Böylece klinik tanıdan önce KNV oluşumunun erken belirteçleri saptamayı amaçlanmıştır.

Her iki gözünde tanı ve sonraki 3. 6. ve 12. aylarındaki OKT parametreleri incelenmiştir. Bu parametreler PED tipi, SRS ve IRS varlığı, hiperreflektif nokta sayısı ve yerleşimi, atrofi ve fibrozis gelişimi ve elipsoid zon bütünlüğünden oluşmaktadır. Bu parametreler hastanın ilk tanı alan gözü ile ikinci gözü arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca her iki göz için ayrı ayrı 0. ay parametreleri 3. 6. ve 12. ay parametreleri ile de karşılaştırılmıştır.

PED fibrovasküler, seröz, hemorajik olmak üzere sınıflandırılmıştır. SRS ve IRS varlığı kaydedilmiştir. Foveadan geçen B-taraması, hiperreflektif noktanın yerleşimi ve sayısını belirlemek için değerlendirildi. Hiperreflektif noktanın konumu dış retina katmanlarında (OPL-ELM) iç retina katmanlarında(ILM-INL) veya her ikisinde olarak kaydedildi. Dış ve iç retina katmanlarındaki tek bir hiperreflektif nokta o katmanın katılımı olarak kabul edildi. Hiperreflektif noktanın miktarı 0-10 (az), 11-20 (orta) ve >20 (çok) olarak sınıflandırıldı. Hiperreflektif nokta sayı ve yerleşiminin sınıflandırılması Ori Segal ve ark. 2016 yılında yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır.

Atrofinin sınıflandırılması CAM (Classification of Atrophy Meetings) programında oluşturulan kriterler esas alınarak yapıldı. Bu sınıflandırma sistemine göre YBMD'ye bağlı atrofi bulguları dört ana terim üzerinde toplanmıştır:

- 1) komplet RPE ve dış retinal atrofi (c RORA)
- 2) inkomplet RPE ve dış retinal atrofi(i RORA)
- 3) komplet dış retinal atrofi (c ORA)
- 4) inkomplet dış retinal atrofi (i ORA)

Bir lezyonu cRORA olarak belirlemek için esas aldığımız kriterler:

- En az 250 mm çapında hipertransmisyon bölgesi olması
- En az 250 mm çapında RPE'de bozulma ve zayıflama olması
- Fotoreseptör degenerasyonunun kanıtının olmasıdır.

Fotoreseptör dejenerasyonunun özellikleri; interdigitasyon bölgesi (IZ), EZ ve ELM kaybı ve dış nükleer tabakanın incelmesidir.

iRORA özellikleri:

- Bir miktar hipertransmisyon belirgin ancak devamlı değil
- RPE bandı var ancak düzensiz ve kesintili
- Bozulmuş ELM ve EZ (fotoreseptör dejenerasyonunu gösterir)
- İç nükleer ve dış pleksiform tabakada çökme
- Henle lif tabakasında hiporeflektif bir kama ve dış nükleer tabakanın incelenmesi görülür.

cORA; sağlam bir RPE bandı varlığı, EZ'nin ve IZ'nin bozulması ve dış retinanın şiddetli incelenmesi ile tanımlanır. RPE dejenerasyonu ile ilişkili hiperiletim aralıklıdır.

iORA; dış retinada saptanabilir incelenme, sağlam bir RPE bandı ve hiper iletim olmadan gerileyen subretinal drusenoid birikintilerinin ayarında sürekli ELM ve saptanabilir EZ bozulmasını gösteren eksik dış retinal atrofidir. Atrofi lokalizasyonu foveal (%50'den az ve %50'den fazla) ve ektrafoveal olarak sınıflandırılmıştır. Bu özelliklere göre atrofi sınıflandırması her iki göz için 0. 3. 6. ve 12. ay kontrollerinde ayrı ayrı yapılmıştır.

Fibrozis gelişimi OKT kesitlerinde foveal ve ekstrafoveal olarak ayrılmış, foveal fibrozis büyüklüğü foveanın %50'sinden büyük veya küçük olarak sınıflandırılmıştır.

Foveadan geçen kesitte B-mod taramada elipsoid zon bütünlüğü değerlendirilmiştir. Elipsoid zon bütünlüğü tam kayıp, kısmi kayıp ve normal olarak 3 kategoriye ayrılmıştır.

### 3.1 İstatiksel Analiz

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Verilerin analiz işlemleri The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) yazılımı aracılığıyla yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ( $\chi^2$ ) bağımsızlık analizi testi kullanıldı.

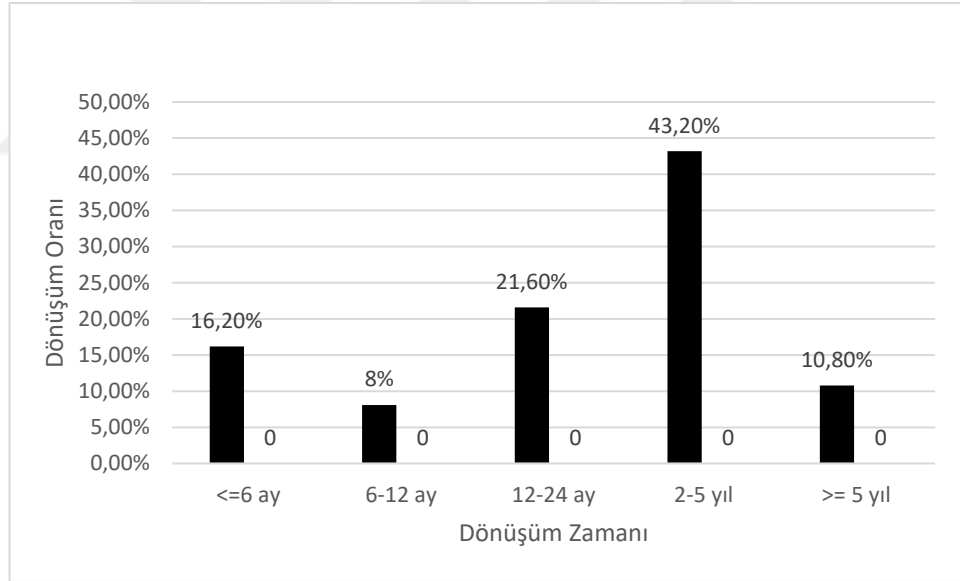
Veriler 2x2 ve RxC tablolar halinde SPSS'e girildi. Ki-Kare bağımsızlık testinde 2x2 tablolarda en küçük teorik frekans >25 ise Pearson Ki-Kare testi, 5 ile 25 arasında Yates Ki-Kare testi, < 5 ise Fisher Exact testi kullanıldı. RxC tablolarda teorik frekansların 5'den küçük olanların sayısının toplam içindeki oranına göre kullanılacak yöntem değişmektedir. Teorik frekansların 5'den küçük olanların yüzdesi %20'den küçükse Pearson Ki-Kare testi, eğer %20'den büyükse exact yöntem kullanılmıştır.

Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin analizinde Wilcoxon Signed Rank, Friedman, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Tüm analizlerde  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takipli yaş tip YBMD hastalarının dosya taraması sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterlerin karşılayan 16'sı (%43,2) kadın, 21'i (%56,8) erkek toplam 37 hasta tespit edildi. Yaş ortalaması, kadın hastalarda  $73.93 \pm 7.54$ , erkek hastalarda ise  $78,33 \pm 6,24$ , tüm hastalarinki ise  $76,43 \pm 7,08$  olarak saptandı.

Hastaların ilk tanı alan gözü ilk göz, takiplerde tanı alan gözü ikinci göz olarak adlandırıldı. İkinci göz çalışma gözü olarak kabul edildi. Tüm hastaların çalışma gözünün 16'sı sağ göz (%43,2), 21'i sol göz (%56,8) idi. Hastaların birinci göz tanısından ikinci göz tanı alana kadar geçen takip süresi ortanca değeri 25 ay (Aralık: 4 ay - 105 ay) idi. İkinci gözde KNV gelişimine kadar geçen sürelerin dağılımı Şekil 4-1'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** İkinci gözde KNV dönüşüm süresinin dağılımı.

Çalışma kriterlerini sağlayan hastaların 37'sinde ilk ve ikinci gözün 6. ay sonuçları analiz edildi. On hastanın 6. aydan sonra kontrollere düzenli gelmediği saptandı. Yirmi yedi hastanın 12. ay sonuçları her iki göz için karşılaştırıldı.

Takip süresi boyunca yapılan ziyaret sayısının ortanca değeri ilk göz için 7,00 (min-max: 3-10) ikinci göz için 7,00 (min-max: 2-12) idi. Her iki göz arasında ziyaret sayısı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Anti-VEGF sayısının 0-6 ay aralığındaki ortalama değeri ilk göz için  $3,87\pm 0,95$ , ikinci göz için  $3,65\pm 0,87$  idi. Takip süresi boyunca yapılan toplam anti-VEGF sayısı ortanca değeri ilk göz için 5,00 (min-max: 3-12), ikinci göz için 4,00 (min-max: 3-11) idi. Hastaların takip süresi boyunca her iki göz için 0-6 ay ( $p>0,05$ ) ve 0-12 ay ( $p>0,05$ ) aralıklarında anti-VEGF sayısı bakımından istatistiksel anlamda fark yoktu.

**Tablo 4.1.** İlk göz Anti-VEGF sayı tablosu.

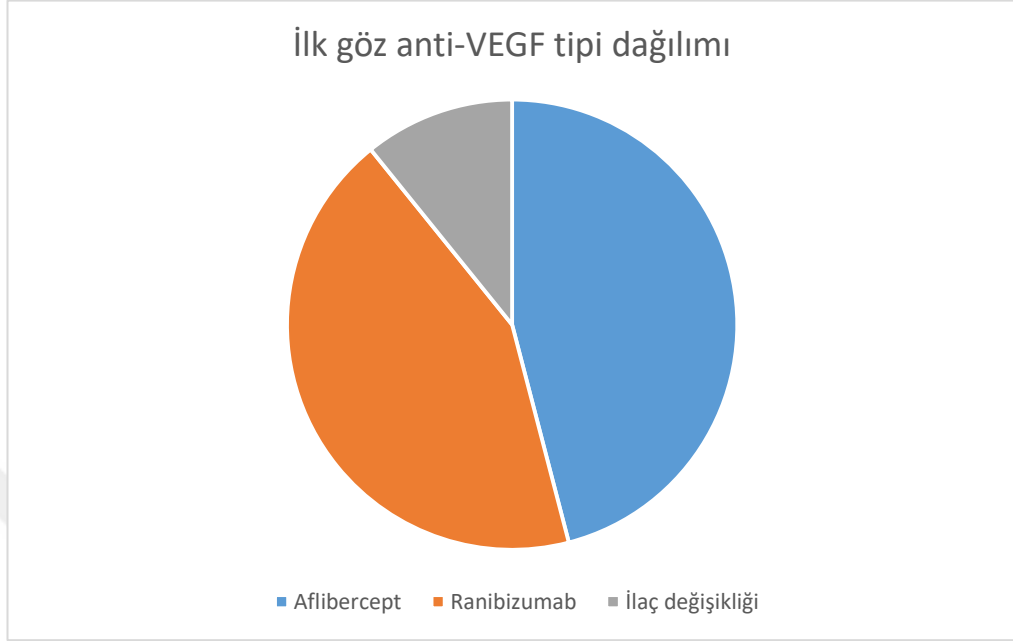
Anti-VEGF Sayısı	0-6 ay	0-12 ay
Ortalama Değer± SD	$3,87\pm 0,95$	$4,99\pm 2,00$
Ortanca Değer	4,00	5,00
Minimum	3	3
Maksimum	6	12

**Tablo 4.2.** İkinci göz Anti-VEGF sayı tablosu

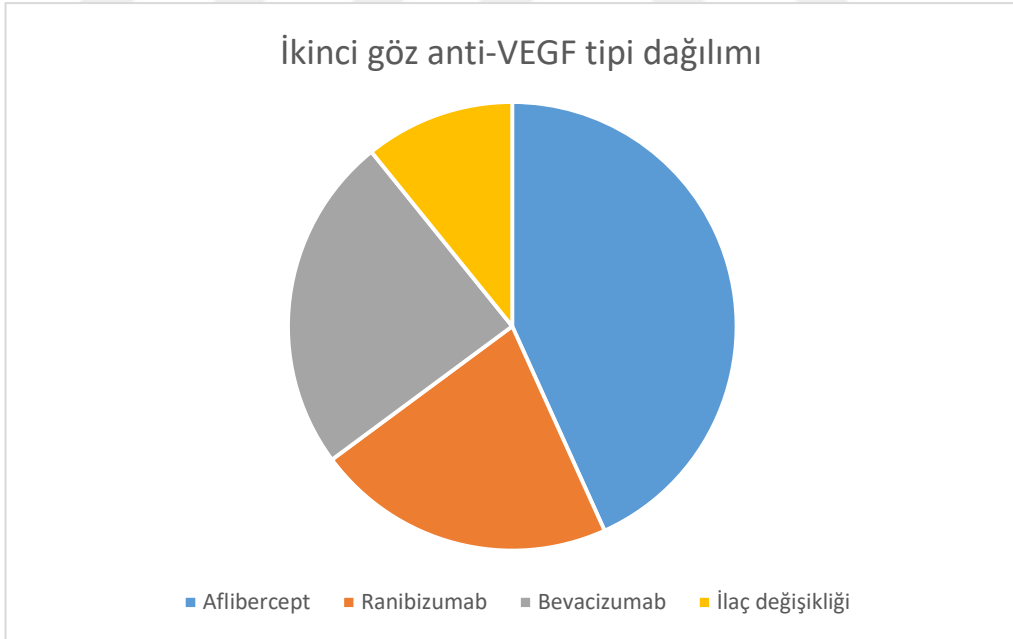
Anti-VEGF Sayısı	0-6 ay	0-12 ay
Ortalama Değer ± SD	$3,65\pm 0,87$	$4,98\pm 1,75$
Ortanca Değer	3,00	4,00
Minimum	3	3
Maksimum	6	11

Yapılan anti-VEGF tipi olarak ilk göz için 17 hastada Aflibercept (%45,9), 16 hastada Ranibizumab (%43,2) kullanılmıştır. Hastaların 4'ünde (%10,8) Aflibercept'ten Ranibizumab'a ilaç değişikliği yapılmıştır. Bu değişiklikler 6. aydan sonra ilaca yanıtızsızlık nedeniyle yapılmıştır. İkinci gözlerinde 16 hastada Aflibercept (%43,2), 8 hastada Ranibizumab (%21,6), 9 hastada Bevacizumab (%24,3) kullanılmıştır. Hastaların 4'ünde (%10,8) ilaç değişikliği yapılmıştır. İki hastada (%5,4) Ranibizumab'tan Aflibercept'e, 1 hastada (%2,7) Bevacizumab'tan Aflibercept'e, 1 hastada (%2,7) Bevacizumab'tan Ranibizumab'a geçiş yapılmıştır. İlaç değişikliği 2 hastada yanıtızsızlık nedeniyle 6. aydan sonra yapılmış olup, 2 hastada

2019 sonrası SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kararı nedeniyle ilk 3 doz bevacizumab sonrası ilaç değişikliği yapılmıştır.



Şekil 4.2. İlk göz anti-VEGF tipi dağılımı.



Şekil 4.3. İkinci göz anti-VEGF tipi dağılımı.

Hastaların ikinci gözünde tanıdan önceki vizitte OKT bulgularına göre kuru tip YBMD evresi değerlendirilmiştir. Hastaların 27'sinde orta evre YBMD (%72,97), 6'sında erken evre YBMD (%16,21), 4'ünde ise ileri evre YBMD (%10,81) tespit

edildi. Aynı şekilde OKT kesitleri değerlendirilerek drusen tipleri belirlendi. Hastaların 30'unda büyük drusen (%81,08), 6'sında küçük drusen (%16,21), 1'inde ise orta drusen (%2,70) tespit edildi. Hastaların çoğunluğunda, tanı öncesindeki YBMD evresi orta evreydi.

Her iki göz için tanı aldığı vizit ile sonraki 3. ay, 6. ay ve 12. ay vizitleri görme keskinliği ve santral makula kalınlığı açısından karşılaştırıldı.

İlk göz 0. ay görme keskinliğinin ortanca değeri 1,00 logMAR (min-max: 0,15-3,00), 3. ay için 0,82 logMAR (min-max: 0-2,49), 6. ay için 1,00 logMAR (min-max: 0-2,79), 12. ay için 1,00 logMAR (min-max: 0-3,00) idi. İlk göz 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay görme keskinlikleri aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

İkinci göz görme keskinliği ortanca değeri 0. ayda 0,30 logMAR (min-max: 0-2,79), 3. ayda 0,39 logMAR (min-max: 0-1,79), 6. ayda 0,30 logMAR (min-max: 0-2,49), 12. ayda 0,39 logMAR (min-max: 0-2,09) idi. İkinci göz 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay görme keskinlikleri aralarında istatistiksel anlamda bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Hastaların ilk göz ve ikinci göz arasında 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay GK'ları karşılaştırıldı. Tanı vizitinde GK ilk göz ortanca değeri 1,00 logMAR (min-max: 0,15-3,00), ikinci göz 0,30 logMAR (min-max: 0-2,79) olup karşılaştırıldığında ikinci göz görme keskinliği anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

Takiben 3. ay vizitinde GK ilk göz ortanca değeri 0,82 logMAR (min-max: 0-2,49), ikinci göz 0,39 logMAR (min-max: 0-1,79) olup karşılaştırıldığında ikinci göz görme keskinliği anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

Her iki göz 6. ay viziti karşılaştırıldığında GK ilk göz ortanca değeri 1,00 logMAR (min-max: 0-2,79), ikinci göz 0,30 logMAR (min-max: 0-2,49) olup ikinci göz anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

Son vizitte GK ilk göz değeri 1,00 logMAR (min-max: 0- 3,00), ikinci göz GK ortanca değeri 0,39 logMAR (min-max: 0-2,09) olup ikinci göz anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0,05$ ). İkinci gözün GK'ı tüm vizitlerde ilk göze göre yüksek bulundu. Tablo 4-4'te her iki gözün GK değerleri ve p değerleri verilmiştir.

Hastaların vizitler arasındaki GK kazanımları her iki göz için karşılaştırıldığında 0-3. ay ve 0-6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). İlk gözde ikinci göze göre anlamlı bir görme keskinliği kazanımı görülmüştür. Ancak 0-12. ay vizitleri arasında GK değişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

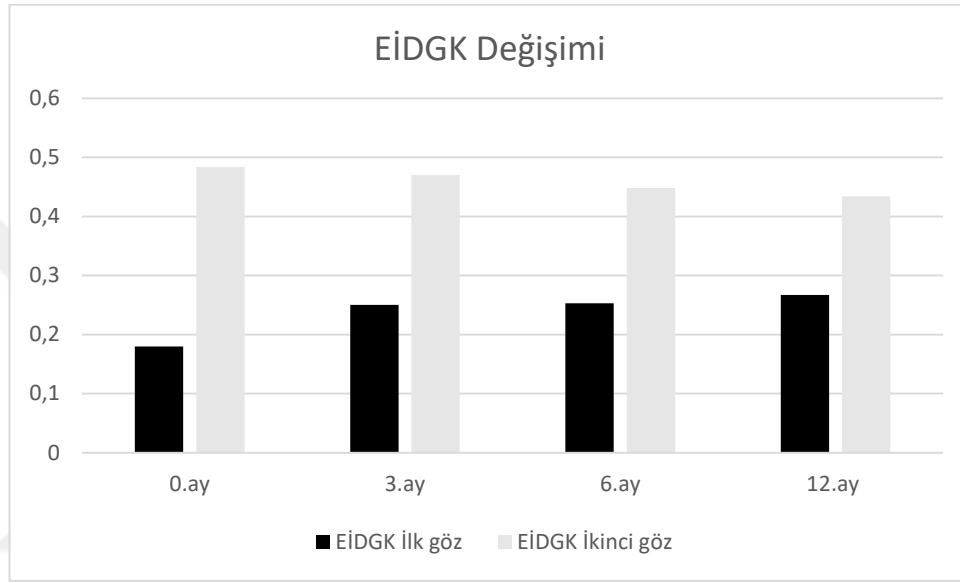
İlk göz SMK'nın ortanca değeri 0. ayda  $416\pm 164,20$   $\mu\text{m}$  (min-max: 183-780), 3. ayda  $310,22\pm 97,94$   $\mu\text{m}$  (min-max: 200-624), 6. ayda  $273\pm 156,50$   $\mu\text{m}$  (min-max: 198-918), 12. ayda  $284\pm 118,08$   $\mu\text{m}$  (min-max: 180-663) idi. SMK'lar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

İkinci göz SMK'nın ortanca değeri 0. ayda 306  $\mu\text{m}$  (min-max: 199-519), 3. ayda 258  $\mu\text{m}$  (min-max: 174-430), 6. ayda 257  $\mu\text{m}$  (min-max: 195-614), 12. ayda 260  $\mu\text{m}$  (min-max: 175-841) idi. SMK'da 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda yapılan vizitler aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0,05$ ). SMK açısından 0. ay-3. ay vizitleri karşılaştırıldığında, 3. ay vizitinde anlamlı bir düşme görüldü ( $p<0,05$ ). Takiben 0. ay-6. ay SMK'lar karşılaştırıldığında, 6. ay vizitinde anlamlı bir düşme görüldü ( $p<0,05$ ). Yine 0. ay-12. ay SMK değerleri karşılaştırıldığında, 12. ay vizitinde anlamlı bir düşme görüldü ( $p<0,05$ ). SMK'da görülen bu düşüşün hangi vizitte en belirgin olduğunun anlaşılması amacıyla 3-6. ay ve 6-12. ay vizitleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Bu bulgular en önemli SMK düşüşünün ilk 3 ayda olduğunu göstermektedir.

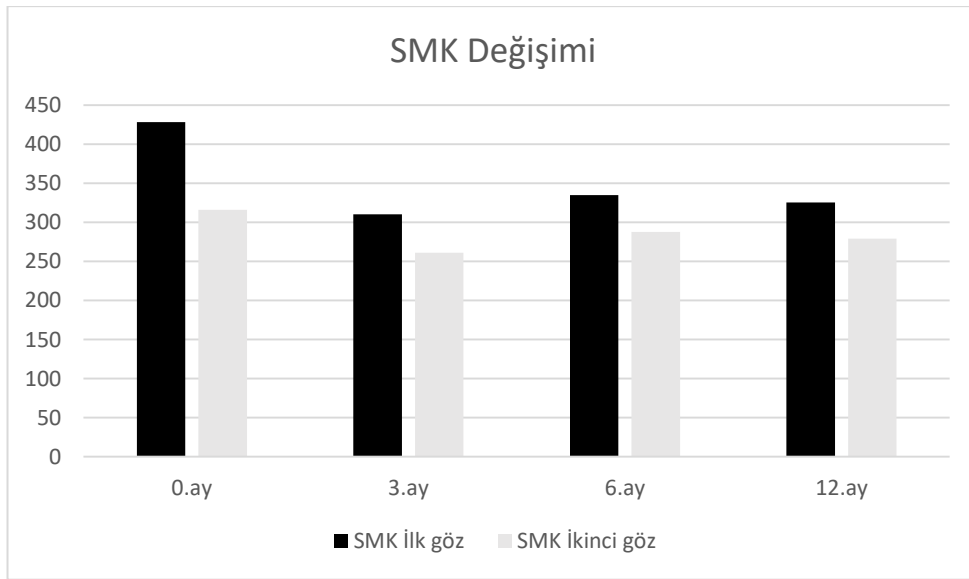
Hastaların ilk göz ve ikinci göz arasında 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay SMK değerleri karşılaştırılması yapıldı. Tablo 4-5'te SMK değerlerinin vizitlere ve gözlerle göre ortalama ve ortanca değerleri verilmiştir. İlk göz ve ikinci göz SMK değerleri karşılaştırıldığında 0. ay vizitinde ilk göz SMK değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Takiben 3. ay vizitinde de ilk göz SMK değeri anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,05$ ). Ancak 6. ay vizitinde her iki göz arasında SMK değerleri

karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Son vizitte SMK değerleri karşılaştırıldığında ilk göz anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Nerdeyse tüm vizitlerde SMK değerleri ilk gözde daha yüksek bulunmuştur.

SMK'da meydana gelen değişim iki göz arasında karşılaştırıldığında 0-3. ay, 0-6. ay ve 0-12. ay vizitlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Santral makula kalınlığında azalma tüm vizitler için ilk gözde daha belirgindir.



Şekil 4.4. EİDGK'nin iki göz arasındaki değişimi.



Şekil 4.5. SMK'nın iki göz arasındaki değişimi.

**Tablo 4.3.** EİDGK İlk göz ve ikinci göz karşılaştırma tablosu.

Parametre	Değişken	İlk göz (Ort±S.S)	İkinci göz (Ort±S.S)	İlk göz Median (Min-Max)	İkinci göz Median (Min-Max)	P değeri
EİDG Logmar	0. ay	1,123±0,711	0,471±0,542	1,00 (0,155-3,00)	0,301 (0,00-2,796)	0,00
	3. ay	0,936±0,664	0,474±0,437	0,823 (0,00-2,495)	0,397 (0,00-1,796)	0,00
	6. ay	1,033±0,819	0,551±0,544	1,00 (0,00-2,796)	0,301 (0,00-2,495)	0,006
	12. ay	0,993±0,796	0,567±0,541	1,00 (0,00-3,00)	0,397 (0,00-2,097)	0,001

**Tablo 4.4.** SMK ilk göz ve ikinci göz karşılaştırma tablosu.

Parametre	Değişken	İlk göz (Ort±S.S)	İkinci göz (Ort±S.S)	İlk göz Median (Min-Max)	İkinci göz Median (Min-Max)	P değeri
SMK (µm)	0. ay	428,22±164,20	315,92±74,80	416 (183-780)	306 (199-519)	0,000
	3. ay	310,22±97,94	261,24±50,10	280 (200-624)	258 (174-430)	0,000
	6. ay	334,76±156,50	287,78±81,63	273 (198-918)	257 (195-614)	0,153
	12. ay	325,42±118,08	279,19±121,17	284 (180-663)	260 (175-841)	0,001

Hastaların başlangıç viziti (kliniğimize ilk başvuru) ile ikinci gözde tanı öncesi vizit bulguları karşılaştırıldı. Görme keskinlikleri arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Hastaların ikinci gözde tanıdan önceki vizitte görme keskinliği, baseline görme keskinliğine göre düşüktü. SMK'lar arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Hastaların her iki gözü için 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay vizitlerinde alınan OKT'nin foveadan geçen kesitte çeşitli biomarkerlar değerlendirildi. Bu biomarkerlar PED, SRF, IRF, hiperreflektif nokta sayısı ve lokalizasyonu, elipsoid zon bütünlüğü, atrofi varlığı ve lokalizasyonu, fibrozis varlığı ve lokalizasyonudur.

Her iki gözde vizitlere göre PED çeşitleri ve yüzdeleri Tablo 4-6'da verilmiştir. Görüldüğü üzere iki gözde de OKT kesitleri incelendiğinde başlangıç vizitinde en fazla fibrovasküler PED saptanmıştır. İlerleyen vizitlerde tedaviyle PED tablosunda gerileme izlenmiştir.

İlk gözde tanı vizitinde hastaların çoğunluğunda (%51,4) fibrovasküler PED varken, takip vizitlerinde PED mevcudiyetinde istatistiksel olarak azalma görüldü. İlk göz 0-3. ay, 0-6. ay ve 0-12. ay vizitleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ( $p < 0,05$ ). Ancak 3-6. ay ve 6-12. ay vizitleri arasında istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Dolayısıyla PED değişikliği en belirgin ilk 3 doz enjeksiyon sonrası (3. ay viziti) gerçekleştiği saptandı. İkinci göz PED mevcudiyetinin vizitler arasında azaldığı görülmekle birlikte 0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay vizitler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

Her iki göz arasında PED mevcudiyeti açısından 0. ay, 3. ay ve 6. ay vizitlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Ancak 12. ay vizitinde iki göz karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). İlk gözde PED rezolüsyonu ikinci göze göre 12. ayda daha fazlaydı.

**Tablo 4.5.** PED değişimi.

PED alt grupları (%)									
		Yok		Fibrovasküler		Seröz		Hemorajik	
		1.göz	2.göz	1.göz	2.göz	1.göz	2.göz	1.göz	2.göz
Vizit	0. ay (n=37)	27	21,6	51,4	67,6	8,1	2,7	13,5	8,1
	3. ay (n=33)	60,6	33,3	33,3	60,6	3	3	3	3
	6. ay (n=36)	61,1	38,9	33,3	50	2,8	2,8	2,8	8,3
	12. ay (n=27)	81,5	37	18,5	55,6	0	3,7	0	3,7

SRF'nin gözlere ve vizitlere göre değişimi Tablo 4-7'de yer almaktadır. Her iki göz arasında 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay vizitlerinde SRF'nin görülme oranı değişimi benzerdi ( $p>0,05$ ). İlk gözde tanı vizitinden 12. ay vizitine kadar SRF'nin görülme oranı anlamlı derecede gerilemiştir (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p<0,05$ ). İkinci gözde de aynı şekilde SRF görülme oranı anlamlı derecede gerilemiştir (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p<0,05$ ). Bu gerileme her iki göz içinde en belirgin 3. ay vizitinde olmuştur.

IRF'nin gözlere ve vizitlere göre değişimi Tablo 4-7'de yer almaktadır. İlk gözde IRF görülme oranında, 3. ay vizitinde tanı aldığı vizite göre azalma olmuştur. ( $p=0,000$ ) Ancak 6. ay ve 12. ay vizitlerinde tekrar görülme oranında artma gözlenmiştir (0-6. ay, 0-12. ay  $p>0,05$ ). İkinci gözde IRF görülme oranında vizitler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p >0,05$ ). Her iki göz arasında IRF görülme oranında 0. ay ve 12. ay vizitinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ). İlk gözde IRF görülme oranı daha fazlaydı. Ancak 3. ay ve 6. ay vizitinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6.** SRF ve IRF değişimi.

		SRF(%)				IRF(%)			
		Var		Yok		Var		Yok	
		1.göz	2.göz	1.göz	2.göz	1.göz	2.göz	1.göz	2.göz
Vizit	0. ay (n=37)	86,5	91,9	13,5	8,1	59,5	29,7	40,5	70,3
	3. ay (n=33)	24,2	33,3	75,8	66,7	15,2	24,2	84,8	75,8
	6. ay (n=36)	44,4	58,3	55,6	41,7	38,9	30,5	61,1	69,5
	12. ay (n=27)	37	51,8	63	48,2	59,3	25,9	40,7	74,1

Tablo 4-8’de hiperreflektif nokta görölme oranları her iki göz için gösterilmiştir. İlk gözde başlangıca göre tüm vizitlerde hiperreflektif nokta sayısında anlamlı bir azalma vardı (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p<0,05$ ). Bu azalma en belirgin 3. ay vizitinde gerçekleşmiştir (3-6. ay, 6-12. ay  $p>0,05$ ). İkinci gözde hiperreflektif nokta sayısında vizitler arasında anlamlı bir değişme olmamıştır (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p>0,05$ ). Hiperreflektif nokta sayısı açısından her iki göz arasında 3. ay, 6. ay ve 12. ayda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak her iki gözün tanı aldığı vizitte (0. ay) ilk gözde hiperreflektif nokta sayısı ikinci göze göre daha yüksekti.

Hiperreflektif nokta lokalizasyonu her iki göz için ve tüm vizitlerde hastaların çoğunluğında dış retina (OPL-ELM) yerleşimi oluştuyordu. Hiç bir gözde yalnızca iç retinada (ILM-INL) hiperreflektif nokta oluşumuna rastlanmadı. İlk gözde hiperreflektif nokta lokalizasyonu açısından vizitler arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p>0,05$ ). İkinci gözde de hiperreflektif nokta lokalizasyonunda vizitler arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay  $p>0,05$ ). Her iki göz arasında 0. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay da hiperreflektif nokta lokalizasyonu açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tablo 4-9’da hiperreflektif nokta lokalizasyonu oranları gözlere ve vizitlere göre gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Hiperreflektif noktacık sayısı değişimi.

Hiperreflektif Noktacık Sayısı (%)							
Vizit		<10		10-20		>20	
		1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz
Vizit	0.ay (n=37)	24,3	56,8	51,4	29,7	24,3	13,5
	3.ay (n=33)	72,7	72,7	24,2	18,2	3	9,1
	6.ay (n=36)	63,9	61,1	27,8	30,6	8,3	8,3
	12.ay (n=27)	59,2	66,7	29,6	18,5	11,1	14,8

**Tablo 4.8.** Hiperreflektif noktacık lokalizasyon değişimi.

Hiperreflektif Noktacık Lokalizasyonu (%)							
Vizit		INL-ILM		OPL-ELM		Tüm retina	
		1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz
Vizit	0. ay (n=37)	0	0	73	83,8	27	16,2
	3. ay (n=33)	0	0	81,9	84,9	18,1	15,1
	6. ay (n=36)	0	0	88,9	91,6	11,1	8,4
	12. ay (n=27)	0	0	70,4	77,8	29,6	22,2

Elipsoid zon bütünlüğünde bozulma oranı her iki gözde ilerleyen vizitlerde artmıştır. Tablo 4-10'da elipsoid zon bütünlüğündeki değişimler gösterilmiştir. İlk gözde elipsoid zonda bozulma, tanı vizitine göre 6. ay ve 12. ay vizitlerinde daha belirgin hale gelmiştir (0-3. ay  $p>0,05$ , 0-6. ay  $p<0,05$ , 0-12. ay  $p<0,05$ ). İkinci gözde de aynı şekilde tanı vizitiyle karşılaştırıldığında 6. ay ve 12. ay vizitlerinde elipsoid zonda bozulma oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (0-3. ay  $p>0,05$ , 0-6. ay  $p<0,05$ , 0-12. ay  $p<0,05$ ). Her iki göz karşılaştırıldığında 0. ay, 6. ay ve 12. ay vizitlerinde elipsoid zon bütünlüğü bozulma oranları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Yalnızca 3. ay vizitinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu, ikinci gözde EZ kaybı anlamlı olarak daha yüksek olmakla birlikte kayıp büyük oranda kısmi idi ( $p<0,05$ ).

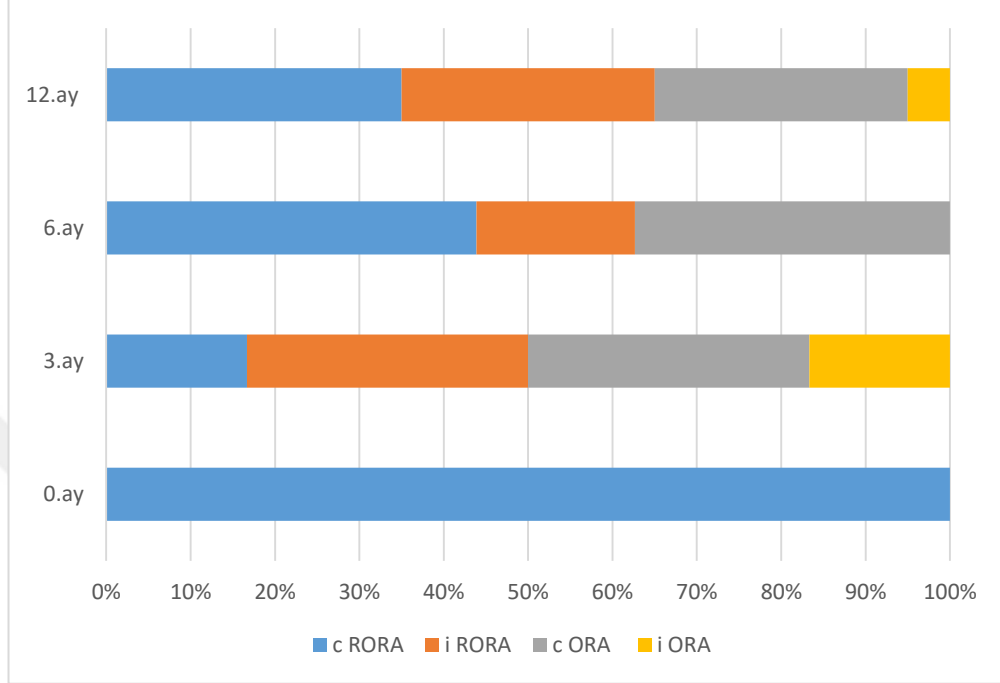
**Tablo 4.9.** Elipsoid zon bütünlüğü değişimi.

Elipsoid Zon Bütünlüğü(%)							
Vizit		Normal		Kısmi Kayıp		Tam Kayıp	
		1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz
Vizit	0. ay (n=37)	35,1	35,1	40,5	51,4	24,3	13,5
	3. ay (n=33)	15,2	24,2	45,5	66,7	39,4	9,1
	6. ay (n=36)	11,1	13,9	36,1	52,8	52,8	33,3
	12. ay (n=27)	7,4	14,8	18,5	44,4	74,1	40,7

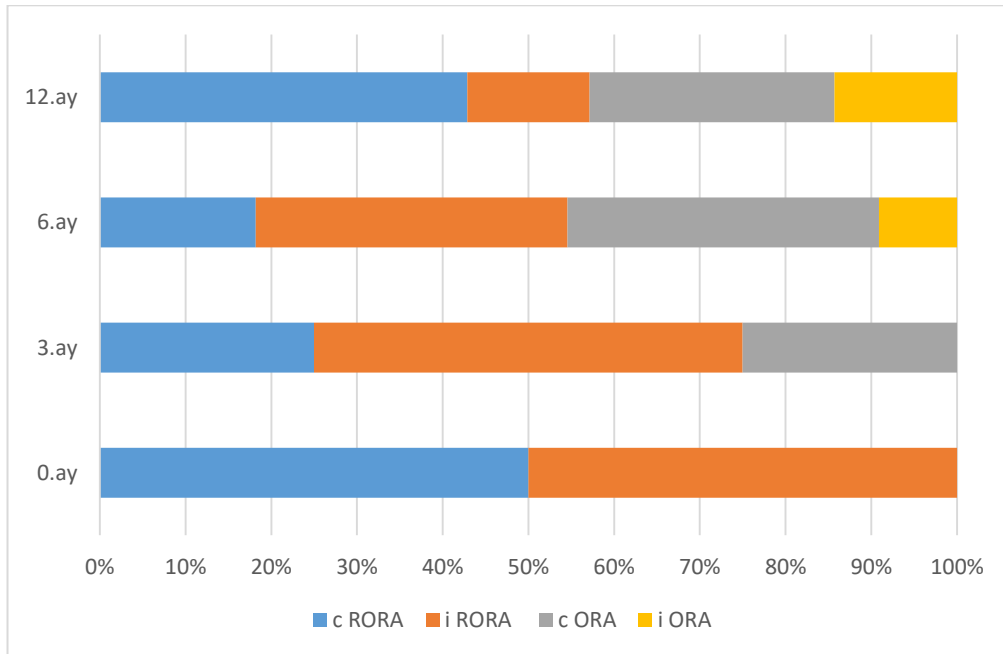
Her iki gözde de ilerleyen vizitlerde atrofi gelişimi artmıştır. Tablo 4-11’de atrofi gelişim yüzdeleri ve yerleşimleri verilmiştir. İlk gözde 0. ay vizitinde 1 hastada (%2,7) atrofi izlendi. Bu cRORA idi. Takiben 3. ay vizitinde 6 hastada (%18,2) ve 6. ay vizitinde 16 hastada (%44,4) atrofi görüldü. Bu 6 hastanın 1’i cRORA, 2’si iRORA, 2’si cORA, 1’i de iORA idi. İlk göz 6. ay vizitinde 16 hastanın 7’si cRORA, 3’ü iRORA ve 6’sı cORA idi. Son vizitte 20 hastada (%74,1) atrofi vardı ve bu 20 hastanın 7’si cRORA, 6’sı iRORA, 6’sı cORA ve 1’i de iORA idi. İlk gözde tüm vizitlerde atrofi çoğunlukla ektrafoveal yerleşimliydi. Vizitler arası karşılaştırma da 0-3. ay arasında atrofi gelişim oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ancak 0-6. ay ve 0-12. ay vizitleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgular ilk göz için atrofi gelişiminin özellikle 6. aydan sonra olduğunu göstermiştir.

İkinci gözde 0. ay vizitinde hastaların yalnızca 2’sinde (%5,4) atrofi vardı. Bu hastaların 1’i cRORA, 1’i iRORA idi. Takiben 3. ay vizitinde 4 hastada (%12,1) atrofi vardı ve bu 4 hastanın 1’i cRORA, 2’si iRORA ve 1’i de cORA idi. İkinci göz 6. ay vizitinde 11 hastada (%30,6) atrofi vardı ve bu 11 hastanın 2’si cRORA, 4’ü iRORA, 4’ü cORA ve 1’i iORA idi. Son vizitte 14 hastada (%61,8) atrofi vardı ve bu 14 hastanın 6’sı cRORA, 2’si iRORA, 4’ü cORA ve 2’si iORA idi. İkinci gözde 0-3. ay vizitler arasındaki atrofi gelişim oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ancak 0-6. ay ve 0-12. ay vizitleri arasında atrofi gelişim oranları açısından anlamlı bir değişiklik mevcuttu ( $p<0,05$ ). İlk gözle benzer şekilde ikinci gözlerde de atrofi gelişimi anlamlı oranda 6. aydan itibaren olmuştur.

Her iki göz arasında 0. 3. ve 12. aylarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Yalnızca 6.ay vizitinde ilk gözde atrofi gelişimi anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.6. İlk göz atrofi dağılımı.



Şekil 4.7. İkinci göz atrofi dağılımı.

**Tablo 4.10.** Atrofi değişimi.

Atrofi (%)									
		Yok		Foveal %50'den az		Foveal %50'den fazla		Ekstrafoveal	
		1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz
Vizit	0. ay (n=37)	97,3	94,6	0	2,7	0	2,7	2,7	0
	3. ay (n=33)	81,8	87,9	6,1	0	0	3	12,1	9,1
	6. ay (n=36)	55,6	69,4	11,1	13,9	0	8,3	33,3	8,3
	12. ay (n=27)	25,9	48,1	18,5	25,9	0	3,7	55,6	22,2

OKT kesitlerinde fibrozis incelendiğinde ilk göz için 0. ay vizitinde hastaların %32,4'ünde, 12. ay vizitinde hastaların %92,6'sında fibrozis gelişimi gözlenmiştir. İkinci gözde ise 0. ay vizitinde hastaların %21,6'sında, 12. ay vizitinde hastaların %77,8'inde fibrozis gelişimi gözlenmiştir. Her iki gözde de ilerleyen vizitlerde fibrozis gelişim oranı artmıştır ve yerleşimi fovealdir. Tablo 4-12'de fibrozis gelişim yüzdeleri ve yerleşimi yer almaktadır. İlk göz için tanı vizitinden son vizite kadar anlamlı oranda fibrozis gelişim oranı artmıştır (0-3. ay  $p<0,05$ , 0-6. ay  $p<0,05$ , 0-12. ay  $p<0,05$ ). İkinci gözde de benzer şekilde fibrozis gelişim oranında anlamlı bir artış olmuştur (0-3. ay  $p<0,05$ , 0-6. ay  $p<0,05$ , 0-12. ay  $p<0,05$ ). Her iki gözde 0. 3. 6. ve 12. ay vizitlerinde fibrozis gelişim oranları ve yerleşimi açısından istatistiksel anlamda bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.11.** Fibrozis değişimi.

Fibrozis (%)									
		Yok		Foveal %50'den az		Foveal %50'den fazla		Ekstrafoveal	
		1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz	1. göz	2. göz
Vizit	0. ay (n=37)	77,6	78,4	10,8	8,1	21,6	13,5	0	0
	3. ay (n=33)	21,2	33,3	30,3	42,4	48,5	21,2	0	3
	6. ay (n=36)	16,7	27,8	16,7	27,8	66,7	41,7	0	2,8
	12. ay (n=27)	7,4	22,2	11,1	25,9	77,8	48,1	3,7	3,7

## 5. TARTIŞMA

Anti-VEGF ile etkili bir tedavi elde edilmesiyle son on yılda YBMD ile ilişkili körlükte azalma olmasına rağmen, (172-174) 65 yaş ve üzerindeki insanların % 10'unu etkileyen, merkezi görme kaybının başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (61). YBMD için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yaş, en güçlü risk faktörüdür ve neredeyse tüm ileri YBMD vakaları 60 yaşın üzerindeki kişilerde meydana gelir.

YBMD kendi doğal süreci gereği her iki gözü etkileyen bir hastalıktır (175). Yüksek oranda ikinci göz tutulumu vardır. Bilateral ardışık bir hastalık olarak tanımlanabilir. Önce tek taraflı tutulum olur sonrasında diğer göz tutulur. Tek gözde YBMD varlığı diğer gözde YBMD gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (15, 61, 176). Tek taraflı neovasküler YBMD hastalarının diğer gözlerinde koroidal neovaskülarizasyona 2 yılda % 12 ila % 22 ve 5 yıl boyunca % 22 ila % 38,7 dönüşüm oranları bildirilmiştir (16, 151, 161, 177-179). Bizim çalışmamızda da ikinci göz tutulumu olan hastalar değerlendirilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda dönüşüm oranı en fazla, ilk göz tanısından 2 yıl sonrasına aitti. Tüm hastaların %43,2'si 2-5 yıl aralığında ikinci göz dönüşümü gerçekleştirdi. Dönüşüm süresi ortalama değeri 30,6 ay, ortanca değeri 25 ay (min-max:4-105 ay) idi.

Dow ve ark.nın (2019) yaptığı bir çalışmada diğer gözde eksudatif tip YBMD gelişen kişilerde ikinci gözün dönüşüm oranının en fazla olduğu dönem ilk göz tanı aldıktan 2 yıl ve sonrası olup, ortalama dönüşüm süresi 2,6 yıl olarak saptanmıştır (180). Gudnadottir ve ark.nın (2005) çalışmalarında etkilenen ilk göz ve ikinci göz arasındaki zaman aralığı hastaların %82'sinde 4 yıldan az, ortalama değeri 2,5 yıl ve ortanca değeri 1,8 yıl bulunmuştur (181). Uyama ve ark.(2000) yaptığı çalışmada ikinci gözde hastalığın başlangıcına kadar geçen ortalama süre 2,5 yıl olarak bulunmuştur (182). Chevreaud ve ark. (2016) yaptığı çalışmada iki göz arasındaki dönüşüm süresi ortalama 30,3 ay olarak saptanmıştır (min-max: 4-130) (183).

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle ikinci gözde tanıdan önceki tüm vizitler veri kaybına uğramış değerlendirilememiştir. Dolayısıyla eksudatif YBMD öncüsü lezyonlara çalışmamızda yer verilememiştir. Yalnızca ikinci gözde tanıdan önceki vizit değerlendirilmiştir ve hastaların %72,97'sinde orta evre YBMD, %81,08'inde büyük drusen tespit edilmiştir. Bu bulgular eksudatif YBMD gelişimi açısından bizi uyarıcı olmalıdır.

Amissah-Arthur ve ark. (2012) ilk gözlerinden ranibizumab tedavisi gören hastaların diğer gözlerinde YBMD öncesi gelişen OKT parametrelerini değerlendirmek amaçlı retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Toplamda 749 hastanın 65'inde, 2 yıllık bir süre boyunca ikinci gözlerinde ranibizumab tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Hastalar KNV geliştirmeden önceki OKT parametrelerine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların sadece %12 gibi küçük bir kısmında herhangi bir bulgu vermeden ani KNV gelişimi görülmüş. Bunun dışındaki hastalarda, ikinci gözde KNV gelişiminden önce birçok ziyarette belirgin olan dış nöral retina değişiklikleri olmaksızın RPE yükselmesi veya bozulması vardı. Bu bulgu retinal sıvının gelişmesini beklemek yerine RPE konturlarındaki elevasyon veya bozulmaya dikkat ederek ikinci gözde KNV'nin erken teşhis edilebileceğini göstermektedir (184).

Bizim çalışmamızda 12 aylık takip sonunda Chew ve ark. (2017) ve Zarranz-Ventura ve ark (2014) yaptıkları çalışmalarla benzer şekilde iki göz arasındaki enjeksiyon sayısı arasında anlamlı fark bulunamadı. Dow ve ark. (2019) yaptığı çalışmada ikinci gözdeki enjeksiyon sayısı daha az bulunmuştur. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk göz için  $4,99 \pm 2,00$ , ikinci göz için  $4,98 \pm 1,75$  olup aşağıda bahsedilen çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama vizit sayıları için ilk göz  $6,88 \pm 1,95$  ve ikinci göz  $6,63 \pm 2,25$  olup arasında anlamlı farklılık yoktu. Vizit sayısı Zarranz-Ventura ve ark. (2014) yaptığı çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur.

İlk göz ve ikinci göz arasındaki intravitreal enjeksiyonların sıklığını karşılaştıran birkaç çalışmadan bahsedilecektir. Bhisitkul ve ark. (2016) yaptığı SEVEN-UP çalışmasında ANCHOR, MARINA ve HORIZON çalışmalarından toplam 14 bölgeden 65 katılımcı toplanmıştır. Çalışma gözlerinde iki yıl boyunca ranibizumab ile yoğun tedavi ardından tedavi aralığı uzatılmış, diğer gözlerde ise en az 2 yıl boyunca anti-VEGF tedavisi durdurulmuş ve daha sonrası için de hekim

kararına bırakılmıştır. Diğer gözlerin çalışma başladığında herhangi bir YBMD evresine dâhil olduğu görülmüştür. Başlangıçta kuru tip YBMD'si olan hastaların 7 yıllık takip süresi boyunca ortalama yarısı eksüdatif YBMD'ye dönüşüm göstermiştir. Bu, çalışma gözünde ranibizumab ile ilk yüksek frekanslı tedavinin, hastanın diğer gözünde KNV gelişimine karşı kayda değer bir koruyucu etki sağlamadığını düşündürmüştür. Ortalama 3.4 yıllık süre boyunca, enjeksiyon sıklığı başlangıçta eksüdatif diğer gözler için 0.9 enjeksiyon/yıl ve takip süresince eksüdatif dönüşüm alt grubunda 3.0 enjeksiyon/yıl olmuştur. Çalışma protokollerinin tamamlanmasından sonra, hem çalışma gözleri hem de diğer gözler, daha az sayıda enjeksiyon ihtiyacı göstermiştir. Bu, çalışma gözleri için yılda ortalama 1,6 enjeksiyon ve 4 ile 7 yıl arasında eksüdatif diğer gözler için yılda 2,2 enjeksiyon almıştır. Çalışma gözlerinde genel olarak nihai ortalama görme, başlangıçta eksüdatif olmayan diğer gözlerden daha düşük ve başlangıçta eksüdatif olan diğer gözlerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Dow ve ark. (2019) tarafından tek taraflı eksüdatif YBMD tanısı almış olup tanıdan sonra 1 yıl takip edilmiş hastaların retrospektif incelemesi yapılmıştır. Hastaların %24,5'i diğer gözde eksüdatif YBMD geliştirmişti. İkinci göze, ilk göze göre yılda 2,6 daha az enjeksiyon yapılmıştır. Aflibercept en yaygın kullanılan anti-VEGF ajanı olup onu ranibizumab izlemiştir. Diğer gözlerde, başlangıçta teşhis edilen gözlere kıyasla eksüdatif YBMD tanısı sırasında daha iyi EİDGK (logMAR) vardı; ancak, başlangıç değerleri ile 12 aylık değerler arasında, gözler arasında veya her iki gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak tek taraflı eksüdatif YBMD'si olan hastaların diğer gözlerinin erken teşhis için sık izlenmesinin faydalı olacağı, çünkü erken teşhis edilen gözlerde enjeksiyon sayısının daha az olduğu ve daha iyi bir görme keskinliğine ulaşacağı tespit edilmiştir (180).

Chew ve ark. (2017) yaptığı bir çalışmada 45 bilateral yaş tip YBMD'li intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastaların 12 aylık sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, ilk göz ve ikinci göz özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu hastalar tek taraflı neovasküler YBMD nedeniyle tedavi alan ve bu süreçte diğer gözünde neovasküler YBMD gelişen vaka serisidir. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk gözde  $7,5 \pm 2,6$  iken ikinci gözde  $7,7 \pm 3,0$  olup aralarında istatistiksel açıdan fark görülmemiş. İkinci gözdeki enjeksiyon sayısı CATT (Comparison of Age-Related Macula Degeneration

Treatment Trials) (121) çalışmasındaki aylık enjeksiyon ( $11,7 \pm 1,5$ ) koluna göre düşük, PRN koluyla ( $6,9 \pm 1,5$ ) benzer bulunmuştur (176).

Zarranz-Ventura ve ark. (2014) tarafından yapılan çok merkezli veritabanı çalışmasında elektronik tıbbi kayıt sisteminden 14 merkezden veriler elde edilmiş. Katılımcı merkezler tedavide yalnızca ranibizumab kullanmış ve ilk 3 doz enjeksiyon yükleme olarak aylık yapıldıktan sonra pro re nata tedavi protokolü uygulanmış. 11135 hastanın 1816'sına (%16,3) ikinci gözlerine tedavi gerekliliği oluşmuş. Ortalama başlangıç ve final görme keskinliği ilk gözde 0.66 logMAR (SD, 0,32) ve 0,65 logMAR (0,40), ikinci gözde 0,41 logMAR (0,34) ve 0,56 logMAR (0,40) imiş. Yüklemeden sonra görme keskinliği kayıp oranı her iki gözde benzer olduğu görülmüş. (0,03 ve 0,05 logMAR/ yıl) Ortalama ziyaret sayısı ve enjeksiyon sayısında her iki göz arasında anlamlı farklılık bulunmamış. Ortalama ziyaret sayısı ilk tedavi edilen gözlerde 1. 2. ve 3. yıllarda sırasıyla 8,2; 8,0; 8,2 ikinci gözde sırasıyla 8,7; 9,4; 9,1 imiş. Ortalama enjeksiyon sayısı ilk göz için 1. 2. ve 3. yıllarda sırasıyla 5,6; 3,9; 3,8 ikinci göz için sırasıyla 5,5; 3,6 ve 3,8 olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmanın aksine gerçek dünya verilerinde ilk gözde başlangıç görme keskinliğinde kazanım olduğu ancak 2 yıl içinde bu kazanımlarını kaybettiği ve başlangıç görme keskinliğine geri döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak ikinci gözlerde başlangıç görme keskinliği daima ilk göze göre iyidir ancak önemli bir görme keskinliği kazanımı göstermezler ve ilk göze göre görme keskinlikleri tüm ziyaretler daha iyidir. İkinci gözlerin ilk göze göre daha iyi bir görme keskinliği ile tanı aldıkları için tavan etkisi nedeniyle önemli görme keskinliği kazanımı olmasa da nihai görme keskinliğini daha iyi koruduğu bilinmektedir (22).

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde tanı anında ikinci gözün görme keskinliği daha iyi olup 12 aylık takip süresi boyunca tüm ziyaretlerde ilk göze göre daha iyi bir görme keskinliği göstermiştir. Ayrıca Dow ve ark. (2019) yaptığı çalışma ile benzer şekilde görme keskinliği açısından ilk göz ve ikinci gözün başlangıç vizitiyle 3. 6. ve 12. ay ziyaretleri arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu. Zarranz-Ventura ve ark (2014) çalışmasıyla da paralel olarak ilk göz ve ikinci göz, 12 aylık takipte önemli bir görme keskinliği kazanımı göstermedi. İkinci gözün bu durumu çalışmalarda da bahsedildiği gibi tavan etkisine bağlıdır. Tedavinin başlangıcında yüksek bir GK'ya sahip olup önemli bir kazanım göstermemektedirler.

Yaş tip YBMD'deki en önemli tedavi hedefi olan hastaların görme keskinlikleri karşılaştırıldığında Chevreaud ve ark. (2016) (183) 264 hastanın geriye dönük olarak incelendiği ve tanı anında ilk göz ve ikinci gözün görme keskinliklerini karşılaştırdığı bir çalışmada ikinci gözün görme keskinliği ilk göze göre daha yüksek olarak bulunmuştur. İlk gözde tanı anındaki ortalama EİDGK 0,68 logMAR (SD 0,41), ikinci göz ortalama EİDGK değeri 0,36 logMAR idi. Yapılan çalışmalar, ikinci gözlerin, ilk tedavi edilen gözlerle kıyasla daha yüksek bir temel GK ile tedaviye başladığı sonucuna varmıştır. Nispeten daha yüksek temel GK, tavan etkisi nedeniyle GK'de daha küçük bir kazanç elde etmelerine neden olmuştur. Ancak bu çalışmalarda sırayla tedavi edilmeyen gözler, yani ilk gözde tedavi almamış diğer gözde yaş tip YBMD tedavisine başlayanlar dâhil edilmemiştir (22, 185-187).

Bek ve Klug (2018) ikinci gözde epidemiyolojik ve klinik risk faktörlerini değerlendirmek için tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma yapmışlardır. Başlangıçta anti-VEGF tedavisi gerektiren eksudatif YBMD'li 2516 hastanın 541'inde (%21,5) diğer gözde tedavi gerektirecek eksudatif YBMD geliştirmiştir. Birinci yılın sonunda ikinci gözün görme keskinliği ilk göze göre daha iyi bulunmuş, bu bulgunun hastaların ikinci göz semptomlarının daha fazla farkında olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak ilk gözü tutulan hastaların klinikler tarafından sık muayene edilmesi daha muhtemel bir nedendir. Ayrıca SMK ikinci gözlerde ilk göze göre daha düşük bulunmuştur (188).

Chew ve ark. (2017) (176) yaptığı çalışmada başlangıç görme keskinliği iyi olan ikinci gözler hem GK daha iyi korumuş hem de 12 ay boyunca ilk göze göre ortalama GK daha iyi olmuştur. Bu bulgu ile paralel, Ying ve ark. (2013) (134), başlangıçta daha iyi bir GK'nin tedaviden sonra daha iyi bir nihai GK ile ilişkili olduğunu göstermiş, bu da daha kötü bir GK ile başlayan hastaların anti-VEGF tedavisi ile düzeltilemeyen ve geri dönüşü olmayan bir görme kaybına sahip olduğunu önermektedir. Bununla ilişkili olarak bir çalışmada tedavide gecikme fibrositlerin büyümesine neden olarak KNV ile ilişkili diskiform skar oluşumuna zemin hazırlamakta olduğu gösterilmiştir (189).

Çalışmamızda bir yılın sonunda ilk gözde SMK'da anlamlı bir değişiklik görülmemiş ve aksine ikinci gözde SMK'da anlamlı bir düşüş gerçekleşmiştir. Bu değişimler Dow ve ark. (2019) yaptığı çalışmayla benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca Chew ve ark. (2017) çalışmasıyla benzer olarak ilk gözdeki SMK ikinci göze göre tüm vizitlerde daha yüksek olarak bulunmuştur.

Dow ve ark. (2019) çalışmasında ilk gözde makular kalınlıkta 34,5 mm azalma, ikinci gözde 54,4 mm azalma görülmüş. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış. İkinci gözlerde 12 aylık takipte SMK ve makula hacminde anlamlı oranda düşme gözlenirken ilk gözde bu değişiklik olmamıştır (180).

Chew ve ark. (2017) çalışmasında başlangıç vizitinde ikinci gözlerin ortalama SMK'sı ( $257 \pm 61 \mu\text{m}$ ), ilk gözlere göre  $50 \pm 17 \mu\text{m}$  daha düşük olduğu tespit edilmiş ( $307 \pm 77 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,03$ ). Bir yılın sonunda SMK 'da azalma ilk gözde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (176).

Çalışmamızda ikinci göz görme keskinliğinin daha iyi olması anti-VEGF ajanların sistemik etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Avery ve ark. (2006) proliferatif diabetik retinopati için intravitreal anti-VEGF tedavisi verilen 2 hastada diğer gözdeki neovasküler lezyonlarda sızıntıyı azalttığını gösterip, diğer göz sonuçlarını bildiren ilk araştırmacılarıdır (154). Farmakokinetik çalışmalarda hayvanlara intravitreal anti-VEGF (hem bevacizumab hem ranibizumab) uygulandıktan sonra hem diğer gözde hem de periferik kanda saptanmıştır (157, 190). Al-Dhibi ve Khan (2009), pediatrik bir hastada tek taraflı bevacizumab enjeksiyonundan sonra iki taraflı iyileşme gösteren bir üveitik kistoid maküla ödemi vakası bildirmiştir (191). Benzer şekilde Wu ve Sadda (2008), bir gözde bevacizumab ve ranibizumab alan retina dal tıkanıklığına bağlı maküler ödemi olan bir hastanın intravitreal enjeksiyon yapılmamış kontralateral gözünde bir iyileşme bildirdiler (192). Aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gibi, kan dolaşımına geçmektedir ve klirensi en düşük anti-VEGF ajanıdır (159, 193). Bazı büyük randomize, çift maskeli, aktif kontrollü, çok merkezli klinik çalışmaların post hoc analizi, intravitreal ranibizumab veya aflibercept enjeksiyonlarının diğer göz dönüşüm oranları üzerinde tutarlı bir etkisini ortaya çıkarmadığını göstermiştir (151, 159). Yine Maguire ve ark. (2013) yaptığı çok merkezli, prospektif kohort çalışmasında 2 yıl boyunca diğer gözde KNV

insidansında ranibizumab ve bevacizumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (194). Yakın zamanlı yürütülen bir çalışmada diğer iki anti - VEGF ajanına kıyasla diğer gözde tek taraflı bevacizumabın daha büyük bir terapötik etkisini bildirmektedir (195). Tek taraflı intravitreal bevacizumab enjeksiyonları, başlangıçta tek taraflı neovasküler YBMD'li hastalarda diğer gözün dönüşüm oranını etkiliyorsa, hala bilinmemektedir ve bu konuyla ilgili literatür eksikliği vardır.

VIEW çalışmalarının bir post hoc analizinde (196) IRF, SRF ve PED gibi OCT'de saptanabilen morfolojik özelliklerin, başlangıç görme keskinliği ve 52 haftada meydana gelen EİDGK değişiklikleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmalarında, başlangıçta intraretinal sıvının hem zayıf başlangıç görme keskinliği hem de daha düşük görme gelişimi ile ilişkili en önemli özellikler olduğunu, başlangıçta SRF'nin daha iyi EİDGK kazancı ile ilişkili olduğunu ve başlangıçta PED'nin düşük EİDGK kazancı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda OKT bulgularına göre PED'i fibrovasküler, seröz ve hemorajik olmak üzere 3 kategoriye ayırdık. PED yüksekliğini çalışmamızda değerlendirmedik. Her iki gözde de tanı anında ve sonraki vizitlerde de en fazla fibrovasküler PED görülmüştür. İlk gözde tanı anında hastaların %73'ünde PED varken 12. ay vizitinde %18,5'inde PED sebat etmiştir. İkinci gözde hastaların %78,4'ünde PED varken 12. ay vizitinde %63'ünde PED sebat etmiştir. İlk gözde en belirgin 3. ay vizitinde olmak üzere anlamlı bir PED rezolüsyonu görülmüştür. Ancak ikinci gözde vizitler arasında PED görülme oranları açısından fark bulunmamıştır. İki göz karşılaştırıldığında birinci yılın sonunda ilk göz lehine PED rezolüsyonu daha fazla olduğu görülmüştür. Aşağıda bahsedilen çalışmalarda PED rezolüsyonunda etkili faktörler olarak PED ve anti-VEGF tipinden bahsedilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hem PED tipleri hem de uygulanan anti-VEGF tipi açısından anlamlı bir farklılık yoktur. İlk gözdeki yüksek PED rezolüsyonu, lezyonların diskiform skara dönüşmesi nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

Pauleikhoff ve ark. (2002) (197) FFA ve ISYA ile tanımlanan PED'i olan hastaların ortalama 10,7 ay boyunca takip edilen bir çalışma raporu yayınlamışlardır. Vaskülarize PED'li alt grubun %52,8'inde PED sebat etmiş, %11,1'inde RPE atrofisi, %23,6'sında diskiform skar, %12,5'inde de RPE yırtığı görülmüştür. Hartnett ve

ark.(1992) (198) tarafından ortalama 36 ay takip edilen 11 vasküler PED'nin retrospektif bir raporunda %100'ünde fibrovasküler skara dönüştüğü gösterilmiştir.

PED sıklıkla anti-VEGF tedavisine dirençlidir (199). Yapılan çalışmalarda ayrıca neovasküler YBMD'de anti-VEGF tedavisinden sonra PED varlığının kötü bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (200, 201). Cho ve ark. (2016) (202) YBMD hastalarında PED'in tedaviye olan cevabını değerlendirdikleri retrospektif bir çalışma yapmışlardır. OKT ve FFA bulgularına göre PED fibrovasküler ve seröz olmak üzere kategorize edilmiştir. PED yüksekliği de değerlendirilmiştir. Anti-VEGF tedavisi sonrası 12. ayda anatomik ve fonksiyonel cevabı değerlendirmişlerdir. PED çözünürlüğü olan hastaların görsel sonuçları, PED çözünürlüğü olmayanlardan önemli ölçüde daha iyi; ancak, PED'in çözünürlüğü deneklerin %19,5'i ile sınırlı kalmıştır. Seröz PED'ler, anti-VEGF tedavisinden sonra fibrovasküler PED'lerden önemli ölçüde daha iyi sonuçlar göstermiş ve bu çalışmada daha yüksek PED düzleşmesi insidansı elde etmiştir. Fibrovasküler PED'de, sıvı ekstrasvazasyonu ile gizli bir neovasküler membranın büyümesinin RPE elevasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (197, 203). Bu nedenle, alttaki neovasküler membran, sub-RPE sıvı çözünürlüğünden sonra düzleşme için mekanik bir engel olabilir. Cho ve ark yaptığı çalışmada Aflibercept Ranibizumab'a göre PED düzleşmesinde daha etkili bulunmuştur. Bu noktayı desteklemek üzere, yapılan birkaç çalışmada, tedavi Ranibizumab'dan Aflibercept'e geçildikten sonra PED'nin hızla düzeldiğini (204) ve Aflibercept'in PED üzerinde Ranibizumab'dan daha güçlü etkiler gösterme eğiliminde olduğunu (205) bildirmiştir.

Lai ve ark. (2019) yaptığı (206) retrospektif bir çalışmada anti-VEGF ile tedavi edilen neovasküler YBMD'de OKT biyobelirteçlerindeki karakteristik değişiklikleri ve bunların gerçek dünyada 1 yıllık takipte görsel sonuçlarla ilişkisini değerlendirmiştir. Başlangıç OKT muayenesinde SRF'li 91 gözün 47'sinde (%51,6) 12. ayda rezolüsyon görülmüştür. Başlangıçta IRF olan 39 hastanın 21'inde (%53,8) 12. ayda rezolüsyon görülmüştür. Buna karşılık başlangıçta PED görülen 75 hastanın 25'inde (%33,3) 12. ayda rezolüsyon görülmüştür. Fibrovasküler PED, PED hastalarının %60'ında görülmüş ve 12 ay sonra hastaların üçte ikisinde persiste olmuştur. IRF, SRF veya PED'nin tedavi yanıtları açısından ranibizumab ve aflibercept arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Bu çalışmada başlangıçta görülen PED'in 12. ayda EİDGK iyileşmesinin önemli bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Tedaviden önce PED varsa, hastalar daha kötü başlangıç görme keskinliği ve daha az görme iyileşmesi göstermiştir. PED'ler anti-VEGF tedavisine neovasküler YBMD'de SRF veya IRF'den daha az yanıt vermektedir (200, 202)

Bizim yaptığımız çalışmada ilk gözlerin IRF başlangıç oranı %59,5 iken, ikinci gözlerin %29,7 idi. SRF başlangıç oranı ilk gözde %86,5, ikinci göz %91,9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda Jaffe ve ark. (2013) yaptığı çalışmayla benzer olarak SRF rezolüsyonu daha belirgindir. Takip süresi sonunda ilk gözdeki IRF oranı %59,3, ikinci gözdeki ise %25,9 idi. SRF için ise ilk gözde %37, ikinci gözde %51,8 idi. Chew ve ark. (2017) yaptığı çalışmada sıvı rezolüsyonu ikinci gözde daha belirgin gerçekleşmiştir ancak bizim çalışmamızda SRF rezolüsyonunda iki göz arasında benzer oranlarda gerileme olmuştur. IRF için ise ikinci gözde anlamlı bir gerileme olmamıştır ancak başlangıç ve nihai IRF oranı ilk göze göre belirgin derecede düşüktür.

Sharma ve ark. (2016) (207) yaptığı prospektif bir çalışmada CATT çalışma grubu katılımcılarında 2 yıl boyunca görme keskinliği üzerine etki eden morfolojik özellikleri değerlendirmişlerdir. OKT'de tanımlanan IRF'nin varlığı tüm vizitlerde görme keskinliği üzerinde negatif bir etki oluşturmuştur. KNV veya skar gibi diğer subfoveal patoloji formlarının varlığı, IRF'nin GK üzerindeki olumsuz etkisini değiştirmemiştir. İlk yılın sonunda anti-VEGF tedavisine rağmen OKT'de görülen küçük hiporeflektif alanlar hücre ölümü gibi VEGF'e bağlı olmayan mekanizmalar tarafından gelişebileceği düşünülmüştür. Paradoksal olarak, SRF'nin varlığı, diğer değişkenler kontrol edildiğinde bile 2. yılda daha iyi GK ile ilişkilendirildi. Büyük randomize prospektif çalışma olan VIEW 2'de neovasküler YBMD'de aflibercept tedavisi uygulanmış hastalarda SRF varlığı ile daha iyi GK arasında ilişki gösterilmiştir (200).

Jaffe ve ark. (2013) (208) yaptıkları prospektif bir çalışmada neovasküler YBMD tanılı hastaların bir yıllık ranibizumab veya bevacizumab ile tedavisi sonrası makular morfolojiye etkisi ve makular morfolojinin GK ile ilişkisi araştırılmıştır. Denekler CATT çalışmasından alınmıştır. Parametreler başlangıç viziti ve 52. hafta vizitinde değerlendirilmiştir. Gözlerin büyük bir kısmında hem SRF (%83,8) hem de IRF (%76,7) görülmüştür. Anti-VEGF tedavisinden sonra sıvı bulunan gözlerin oranı

belirgin bir şekilde azalmıştır. Tedavi sonrası 4. haftada sıvı bulunan gözlerin oranı en fazla SRF’de (%40,5) azalmış olup bunu IRF (%23,3) izlemiştir. Başlangıçta en yaygın görülen sıvı türü SRF olmasına rağmen 4. haftadaki belirgin düşüşüne bağlı 52. haftada IRF içeren gözlerin oranı %48,7 iken SRF içeren gözlerin oranı %31,2 imiş. Bu çalışmada da diğer çalışmalar gibi IRF’nin GK üzerinde SRF’ye göre daha fazla olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. SRF’nin daha iyi GK ile ilişkilendirilmesinin altında yatan neden net değildir. Ancak muhtemel bir teori fotoreseptörleri alttaki hastalıklı RPE’den koruması veya kendisi nöroprotektif maddeler içermesi olabilir.

Chew ve ark. (2017) (176) yaptığı çalışmada ilk göze kıyasla ikinci gözlerde daha yüksek sıvı rezorbsiyonu (SRF veya IRF) oranı gözlemlendi (%70’e karşı %41,  $p = 0.02$ ), bu da erken müdahalenin sıvısız fovea elde etmek için gereken süreyi azaltabileceğini düşündürmektedir. Özellikle IRF, KNV’nin kronikliğini gösteren ve daha kötü görsel sonuçlarla ilişkili olabilen temel bir OKT özelliği olarak tanımlanmıştır (201, 209). Chew ve ark. (2017) yaptığı kohortta ilk gözlerin başlangıç IRF oranı % 84 olup Jaffe ve ark. (2013) (208) yaptığı çalışma (%76) ile benzerdir. İkinci göz IRF başlangıç oranı %54 olup ilk göze göre istatistiksel olarak daha düşüktür. SRF ilk göz başlangıç oranı %41 olup ikinci göz başlangıç oranı %49 bulunmuştur. Bir yıllık takip süresi sonunda ilk göz SRF oranı %11 ikinci göz SRF oranı %14 bulunmuştur.

YBMD hastalarında başlangıçta hiperreflektif noktaların varlığı final görme keskinliğinin kötü olmasıyla (210) ve hiperreflektif noktaların rezolüsyonu da final görme keskinliğinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (211).

Çalışmamızda hiperreflektif nokta sayısını bahsedilen çalışmalarla benzer şekilde az (<10), orta (10-20) ve çok (>20) olarak sınıflandırdık. Ancak lokalizasyonda tabaka sınırları farklılık göstermiştir; iç retina ( INL-ILM), dış retina (OPL-ELM) ve tüm retina olarak ayrılmıştır. İlk tanı alan gözlerin %51,4’ünde orta dereceli hiperreflektif nokta, ikinci gözlerin %56,8’inde az dereceli hiperreflektif nokta görülmüştür. Yine benzer şekilde her iki gözde de hastaların neredeyse tamamına yakınında hiperreflektif nokta vardı. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde her iki gözde de ilk 3 doz enjeksiyon sonrası hiperreflektif nokta miktarında azalma

görülmüştür. Ancak bu azalma ilk gözde istatistiksel olarak anlamlı iken ikinci gözde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hiperreflektif nokta lokalizasyonu için hastaların çoğunluğunda dış retina (OPL-ELM) tabakasında yer alıyordu ve gözler arasında ve tedavi sonrası bir değişiklik görülmemiştir.

Framme ve ark. (2010), neovasküler YBMD hastalarında tedavi öncesi ve 3 doz anti-VEGF tedavisi sonrasında hiperreflektif nokta değişimini incelemişlerdir. Gözlerin tamamında hiperreflektif nokta görülmüş. Hiperreflektif nokta sayısı çalışmamızdaki gibi sınıflandırılmıştır. Hastaların %29,5'inde az, %52,5'inde orta, %18'inde çok sayıda hiperreflektif nokta tespit edilmiş. Ranibizumab tedavisi sonrası retinal değişikliklerle ilgili olarak, hiperreflektif noktaların miktarı %54'ünde azalmış, %41'inde değişmemiş ve %5'inde artış göstermiş. Hiperreflektif nokta miktarında bu azalma SMK'da azalma ve GK'de düzelme ile korelasyon göstermiş (212).

Coscas ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada hiperreflektif noktanın morfolojik karakteristikleri, kaynağı ve prognostik önemi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Vakaların hepsinde hiperreflektif nokta olup gözlerin %21'inde az sayıda, %36'sında orta dereceli ve %43'ünde çok sayıda hiperreflektif nokta görülmüş. Hiperreflektif nokta lokalizasyonu, öncelikle dış retina katmanlarında ve retina pigment epiteli katmanının yakınında tespit edilmiştir. Tedaviden sonra hızla gerileme görülmüştür. Hiperreflektif noktanın rezolüsyonu daha iyi nihai GK ile ilişkilendirilmiştir (211).

Segal ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada hiperreflektif nokta sayısı ve lokalizasyonu ile görsel sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hiperreflektif nokta lokalizasyonu olarak iç retina tabakası (sinir lifi tabakası ile dış nükleer tabaka arası), dış retina tabakası (ELM ve RPE arası) ve tüm retina olmak üzere sınıflandırmışlardır. Dış veya iç retina katmanlarında tek bir hiperreflektif noktanın varlığı, o tabakanın tutulumu olarak kabul edilmiştir. Hiperreflektif nokta miktarı çalışmamızdaki gibi sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada ilk vizitte hastaların %74'ünde orta derecede hiperreflektif nokta mevcut olup ve nerdeyse tüm hastalarda hiperreflektif nokta bulunuyordu. Hiperreflektif nokta miktarı, tedaviden sonra her takip ziyaretinde başlangıca kıyasla önemli ölçüde azalmış. Ayrıca iç tabakalardaki hiperreflektif noktanın azalması SMK'da belirgin düşüşe yol açmıştır. Başlangıçta

daha büyük miktarlarda hiperreflektif nokta olan gözlerin daha ciddi kan bariyeri bozukluğu, daha kötü inflamatuvar reaksiyon ve daha kötü görsel sonuçlara yol açan daha aktif koroid neovaskülarizasyonu olabileceğini tahmin edilmektedir. Bu hastalarda anti-VEGF tedavisi sonrası hiperreflektif nokta sayısında anlamlı azalma ve SMK'da anlamlı düşme olsa da EİDGK'de önemli bir değişiklik görülmemiş. Anatomik iyileşme olsa da inflamasyonun verdiği hasardan dolayı fonksiyonel iyileşme olmamaktadır (213).

Akagi-Kurashige ve ark. (2012) yaptığı bir çalışmada, YBMD ile ilişkili retina morfolojik bulgularını ve bunların görsel prognozla ilişkisini araştırmak amacıyla eksudatif YBMD'li 96 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Başlangıçta hiperreflektif nokta gözlerin %81,3'ünde varken tedavi sonrası %40,6'ya düşmüştür. İntraretinal hiperreflektif odaklar sıklıkla tüm dış retina boyunca görülmüş. İlk muayenede hiperreflektif odakları olan gözlerde daha aktif CNV ve daha şiddetli kan-retina bariyeri hasarı olması mümkün olduğu düşünülmüştür. Nihai EİDGK'nin çoklu regresyon analizinde başlangıçta hiperreflektif noktanın varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (210).

Aşağıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda iki gözde de anti-VEGF tedavisinden sonra elipsoid zonda bir düzelme olmamıştır. Özellikle 6. ay vizitinden sonra kayıp oranlarının arttığı görülmüştür. Bunun çalışmamızda subjektif niceliksel değerlendirme yapılmasında kaynaklanmış olabilir. Her iki göz arasında EZ bütünlüğü açısından başlangıç ve bir yılın sonundaki vizitte anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak literatürdeki çalışmalarda bahsedildiği gibi tek başına EZ'nin nihai görme keskinliğini belirlemedeki etkisi düşüktür.

Neovasküler YBMD'li hastaların ELM, EZ ve retina dış katmanlarının bütünlüğünün görme keskinliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (214, 215). ELM veya EZ başlangıçta veya tedavi sonrası bozulduğunda kötü görme keskinliği tespit edilmiş. Bununla birlikte, daha ileri çalışmalar, EZ'nin bütünlüğünün, anti-VEGF tedavilerinden sonra geri kazanılabileceğini ve görsel iyileşmenin, başlangıçta bozulan EZ ile ilişkili olmadığını bulmuştur (216, 217). Öte yandan, ELM daha az plastisiteye sahipti olup ELM bozulmadığında EZ'nin geri kazanımı meydana gelmiştir (217). Lai ve ark. (2019) yaptığı çalışmada hem ELM hem de EZ bütünlüğü başlangıç EİDGK

ile ilişkili olmasına rağmen, sadece bozulmuş ELM'nin tedaviden sonra kötü EİDGK ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular önceki raporlarla uyumludur ve bozulmamış ELM'nin EZ iyileşmesi için önemli olduğu ve görsel iyileşmeyi etkileyeceği fikrini desteklemektedir (206).

Akagi-Kurashige ve ark. (2012) çalışmasında ELM ve IS/OS hattı da değerlendirilmiştir. İlk muayenede incelenen gözlerin %66,7'sinde foveal ELM, foveal IS/OS ise sadece %22,9'unda görülmüştür. Tedaviye rağmen, dış fotoreseptör tabakasının yenilenmesinin sınırlı olduğu, tedavi sonrası IS/OS ve ELM tabakalarının sırasıyla gözlerin %29,1 ve %54,2'sinde tam olduğu tespit edilmiştir. İki değişkenli ilişki analizinde hem ELM hem de IS/OS durumu görsel prognoz ile ilişkili olmasına rağmen, çoklu regresyon modeli IS/OS durumunun değil sadece ELM'nin görsel prognoza katkıda bulunduğunu göstermiştir. IS/OS, ELM'den daha hassastır ve daha erken aşamalarda bozulmaktadır. Fotoreseptör hasarı, bu koşullarda önce IS/OS'nin ve ardından ELM'nin bozulması olarak ortaya çıkmaktadır (210).

Kim ve ark. (2012) YBMD tanılı hastaların anti-VEGF tedavisi sonrası IS/OS tabakasında düzelmenin görme keskinliği ile ilişkisini araştırmışlardır. Hastalar IS/OS bozulma oranları ölçülmüş ve buna göre üç gruba ayrılmıştır. Hastaların %50'den fazlasında ilk muayenede IS/OS hattında yaygın bozulmalar görülmüş. Anti-VEGF ile 3 doz tedaviden 1 ay sonra IS/OS hattında önemli bir iyileşme olmuş, ancak 2. ayda daha fazla iyileşme gözlenmemiştir. Hastaların %50'den fazlasında 3 doz tedaviden 1 ay sonra görme keskinliğinde kazançla birlikte önemli bir düzelme olmuştur. Anti-VEGF ile 3 doz tedaviden sonra 2. ayda yalnızca %13'ünde düzelme görülmüş ve %83'ünde önemli bir görsel kazanç olmaksızın herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgular neden genellikle ilk 3 ayda görsel iyileşmenin gözlendiğini ancak daha sonra platolar olduğunu açıklayabilmektedir. IS/OS iyileşmesinin gözlenmediği durumlarda, retinal sıvının tam olarak çözülmesine rağmen kötü bir görsel sonuç ile karşılaşmaktadır. Bununla birlikte, anti-VEGF tedavisini aldıktan sonraki 3 ay içinde hastaların %49'unda IS/OS hattında iyileşme tespit edilmiştir. Aktif KNV'de foveal fotoreseptör tabakasında inflamasyona bağlı şiddetli şişme, fotoreseptör hücrelerinde bir düzensizliğe neden olabilir ve bu IS/OS hattını bozabilir. Anti-VEGF tedavisi sonrası inflamasyonun gerilemesiyle bu durum düzelmektedir (216).

Başka bir çalışmada Oishi ve ark. (2013) tarafından ELM ve IS/OS tabakalarının anti-VEGF sonrası değişimi ve görsel sonuçla ilişkisi değerlendirilmiştir. ELM varlığında IS/OS tabakasında iyileşme olduğu görülmüştür. Bu bulgu, dış segmentleri üretmek için sağlıklı fotoreseptörün gerekli olduğu fikrini doğrular ve ELM'nin varlığı fotoreseptör bütünlüğünün bir göstergesi olabilir. Bu parametrelerin görsel sonuçla ilişkisini saptamışlardır ancak bu başlangıç görme keskinliğinden daha önemli olmadığı da belirtilmiştir (217).

El-Emam ve ark. (2013) yaptığı çalışmada final GK'nin IS/OS ve ELM gibi dış retina yapılarının bütünlüğüne bağlı olduğunu göstermiştir. Özellikle ELM bütünlüğünün GK ile ilişkisi daha kuvvetli olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde final GK'ni belirleyen en önemli iki faktör tedavi öncesi GK ile dış retinal yapıların bütünlüğü olduğu gösterilmiştir (218).

Sadda ve ark. (2018) YBMD'de OKT bulgularına dayalı atrofi kriterlerini belirlemek için bir konsensus çalışması yapmışlardır. OKT, atrofiyi teşhis etmek ve evrelemek için temel görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. YBMD'ye ikincil atrofi için 12 ay boyunca yapılan 3 toplantıda konsensus tartışmaları ile OKT'ye dayalı bir sınıflandırma sistemi önerilmiş. Atrofinin varlığını belirlemek için özel kriterler tanımlanmış. Fotoreseptör atrofisinin retina pigment epiteli atrofisi olmadan da meydana gelebileceğini ve atrofinin farklı evrelerde gelişebileceğini kabul ederek, 4 terim ve histolojik aday önerilmiş: tam RPE ve dış retinal atrofi (cRORA), inkomplet RPE ve dış retina atrofisi (iRORA), tam dış retina atrofisi (cORA) ve inkomplet dış retina atrofisi (iORA). Yaptığımız çalışmada atrofi gelişimi için CAM grubunun bu sınıflandırmasını kullandık. Coğrafik atrofi, OKT'de tanımlanan cRORA'nın alt terimidir. KNV varlığında (mevcut veya önceki), OKT'de gözlemlendiğinde yalnızca daha genel cRORA terimi kullanılmalı ve klinik olarak veya fundus fotoğrafında gözlemlendiğinde maküler atrofi (MA) terimi kullanılmalıdır (219). Biz bu yüzden cRORA terimini kullandık.

Daha önce ayrıntılı bahsettiğimiz Bhisitkul ve ark. (2016) yaptığı SEVEN-UP çalışmasında çalışma gözü ve diğer gözler makular atrofi açısından da değerlendirilmiştir. Başlangıçta çalışma gözlerinin %79'unda makular atrofi saptanmıştır. MA insidansı diğer gözlerde, çoğu eksüdatif dönüşüm alt grubunda

zamanla artmıştır (başlangıçta %13, 7. yılda %93). Başlangıçtan 7. yıla kadar MA ilerlemesi, başlangıçta eksüdatif olan diğer gözlerde en kötü olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonunda her deneğin çalışma gözü ve diğer gözü MA şiddeti açısından oldukça benzer olduğu görülmüş. Ancak başlangıçta bilateral eksüdatif YBMD'ye sahip deneklerde diğer gözdeki MA ciddiyeti daha büyük olduğu görülmüş çünkü diğer gözler 2 yıl boyunca tedavi almamıştır. Tedavi gecikmesi nedeniyle bu sonuç ortaya çıkmıştır. Takip süresi boyunca eksüdatif YBMD'ye dönüşüm göstermeyen deneklerde tam tersi bir durum söz konusudur. Genel olarak diğer gözlerde, daha büyük nihai MA lezyon boyutu, 7. yılda daha kötü nihai görme sonucu ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Gözler arasındaki GK farkının MA ciddiyetiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda başlangıçta ilk gözdeki makular atrofi oranı %2,7 ikinci gözde ise %5,4 idi. Bir yıllık takip süresince özellikle 6. aydan sonra giderek makular atrofi oranı her iki gözde de artmıştır. Her iki göz arasında başlangıç ve 12. ay vizitleri arasında atrofi açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Sadda ve ark. (2018) yaptığı neovasküler YBMD'de makular atrofiyi değerlendirmek için prospektif 3 merkezli HARBOR çalışmasının post hoc analizinde çalışma gözünde subretinal sıvı yokluğu, intraretinal kist varlığı, diğer göz atrofisi varlığı ve başlangıçtaki ileri yaş, makular atrofi varlığı ile ilişkilendirildi. Ranibizumab tedavisi ile 2 yılın sonunda başlangıçta atrofi olmayan hastaların %29,4'ünde makular atrofi gelişmiştir. Ranibizumab veya bevacizumab tedavisi ile 2 yılın sonunda, CATT'de başlangıçta MA'sı olmayan çalışma gözlerinin %18,3'ü (187/1024) ve IVAN'da %29,7'si (177/596) çalışma sırasında MA geliştirmiş. Çalışmalar arasındaki MA oranlarındaki farklılıklar, MA değerlendirmesi için kullanılan atrofi ve görüntüleme modalitelerinin (FA, FF veya OKT) tanımındaki metodolojik farklılıkları yansıtıyor olabilir. HARBOR çalışmasında 2 yılda gözler arasında gözlenen farklı oranların (diğer gözlerin %10'u ve çalışma gözlerinin %30'u) hastalığın ilk başlangıç zamanındaki farklılığa mı yoksa başka bir nedene mi bağlı olduğu bilinmemektedir (219). Bizim çalışmamızda başlangıçta atrofi olmayan hastaların ilk göz için %73'ünde ikinci göz için %44'ünde makular atrofi gelişmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu oranlar yukarıda bahsedilen çalışmalara göre yüksektir. Ancak Sadda ve ark. (2018) çalışmasında bahsedildiği gibi bu oran farklılıkları atrofi tanımlama ve kullanılan yöntem farklılıklarına dayanıyor olabilir. Biz yukarıdaki çalışmanın aksine OKT'de CAM sınıflamasına göre bir tanımlama yaptık.

Bailey ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada IVAN (The Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Age-related Choroidal Neovascularisation Trial) katılımcılarının hem çalışma gözünde hem de diğer gözlerinde MA gelişimi ve progresyonunu değerlendirmişlerdir. 610 katılımcının 594'ü için çalışma gözü verileri mevcut olup; 57'si (%9,6) başlangıçta lezyon içi MA göstermiştir. Takip süresince gelişen intralezyonel MA, son ziyarette %24,4 ve ekstrelezyonel MA sadece %1,54'te meydana gelmiştir. Diğer gözlerde, başlangıçta 248'inde yerleşik bir neovasküler YBMD lezyonu mevcut olup, bunlardan 42'si (%16,9) başlangıçta lezyon içi MA göstermiş ve 32'sinde (%12,9) takip süresince intralezyonel MA gelişmiştir. İntralezyonel MA gelişimi ile diğer herhangi bir morfolojik veya görsel fonksiyon ölçümü arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. İki yıl boyunca intralezyonel MA'nın insidansı veya ilerlemesi ile enjeksiyon sayısı veya kullanılan ilaç arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte, anti-VEGF tedavisi almayan diğer gözlerin sadece %18'inde, çalışma tamamlandıktan sonra çalışma gözlerinin %32'sinde intralezyonel MA görülmüştür. Bu karşılaştırmada 2 gözde neovasküler YBMD süresi ile eş zamanlı olmasa da, anti-VEGF ajanlarına uzun süre maruz kalmanın MA için bir risk faktörü olabileceği endişelerini artırmıştır (220). Bizim çalışmamızda hastalar aldıkları tedavi açısından farklılık göstermemiştir.

Birkaç çalışmada diğer gözdeki patolojiyle geografik atrofi progresyonu arasında bir ilişki bulmuşlardır (221, 222). Özellikle diğer gözdeki neovasküler YBMD erken veya orta YBMD ile karşılaştırıldığında geografik atrofi de artan bir büyüme oranına neden olmuştur. Shen ve ark. (2019) yaptığı çalışmada bu kanıtlanmıştır. GA büyüme oranı diğer gözde KNV veya GA olmayanlara göre olanlarda belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak diğer gözdeki KNV ve GA arasında bu açıdan bir fark bulunmamıştır (223).

Çalışmamızda ilk gözde başlangıçtaki fibrozis oranı %32,4 iken 1. yılın sonunda %92,6'ya, ikinci gözde ise %22,6'dan %77,8'e yükselmiştir. Her iki gözde de fibrozis ağırlıklı olarak foveal yerleşimliydi ve her vizitte önceki vizite göre fibrozis gelişim oranı artmıştı. Ayrıca her iki göz arasında fibrozis gelişim oranları açısından istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızdaki fibrozis oranları yüksektir ve her ne kadar görme keskinliği ile

korelasyonu değerlendirmesek de bir yıllık takip sonunda her iki gözde de anlamlı bir GK değişimi görülmemiştir.

Skar ve atrofi, tedavi edilmemiş neovasküler YBMD’de ve ayrıca intravitreal enjeksiyonlarla tedavi edilen hastalarda görsel sonuçları etkileyen en önemli 2 morfolojik özelliktir (224, 225). Beyaz ırkta yapılan çalışmalarda fibrozis ve MA, anti-VEGF tedavisi gören neovasküler YBMD’li gözlerde görme keskinliğinin önemli belirleyicileridir (226). Cheung ve ark. Asyalı neovasküler YBMD’li hastaların fibrozis ve makular atrofi gelişimiyle görsel prognozunu ilişkilendirdiği bir çalışmada multimodal görüntüleme ile derecelendirilen genel fibrozis prevalansı başlangıçta %13’ten (12/92 göz) %37,8’e (34/90 göz;  $p<0.001$ ) yükselmiştir. Başlangıçta 9 gözde (%9,7) maküler atrofi mevcuttu ve kalan 84 gözün 7’sinde (%8,3) 12. Ayda makular atrofi gelişmiştir. Bu 7 hastanın yalnızca 1’inde foveal atrofi gelişmiştir. Başlangıçta makular atrofisi olan ve 12 aylık takipte makular atrofi geliştiren hastalarla atrofisi olmayan hastalar arasında başlangıç ve 12. ay da GK’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gelişen fibrosis 12. ayda görülen düşük GK ile ilişkilendirilmiştir. Gözlerin yaklaşık beşte biri, bu 1 yıllık süre içinde başlangıca göre 2 kat artışla, MA (%9,7’den %17,2’ye) geliştirmiş, bu da fibrosisin aksine MA’nın kendi başına GK sonuçlarının temel bir belirleyicisi olmadığını düşündürmüştür. Zamanla MA oranları artacak ve GK üzerinde daha belirgin bir etki göstermesi beklenecektir.

Daniel ve ark. (2014) yaptığı CATT çalışmasında fibrosis gelişim kümülatif oranı 1. 2. ve 5. yıllarda sırasıyla %32, %46 ve %56 olarak bulunmuştu. Bu gözlerin 1. 2. ve 5. yıllarında sırasıyla %18, %24 ve %54’ünde atrofi mevcuttu. CATT gözlerinin yaklaşık üçte birinde tedavinin ilk yılında ve tedavinin ikinci yılında ek olarak gözlerin %10’unda skar gelişmiştir. Tedavinin ikinci yılından sonra denekler tedavi konusunda serbest bırakılmıştır. CATT klinik deney protokolündeki bu değişikliğe ve 3 yıllık daha uzun bir takip süresine rağmen, deneklerin sadece %10’unda skar gelişmiş, bu da anti-VEGF tedavisi ile tedavi edilen neovasküler YBMD’li gözlerde skarların çoğunluğunun tedavinin ilk yılı gerçekleştiği gösterilmiştir. Fibrotik skar alanı genişlemesine gelince, alandaki yıllık artış, 1. yıldan 2. yıla ve 2. yıldan 5. yıla kadar olan dönemde benzer olduğu görülmüştür. Diğer gözdeki iyi görme keskinliği skar gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak

bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak hastanın ilk başvurusu geciktirmiş olabileceği düşünülmüştür (227).

Fibrotik skar ile ilişkili maküler atrofi, skar içinde veya yakınında gelişir ve skar kısmen veya tamamen çevreleyebilir. Beş yıllık takip süresi boyunca ilk bir yılda fibrotik skar gelişen hastaların yarısından fazlasında atrofi gelişmiştir. Atrofinin, skar etrafında kan akımının azalması ve RPE hücre ölümüne neden olan iskeminin koroid damar sisteminin yeniden şekillenmesine bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (228). Sonuç olarak genişleyen fibrotik skar ve atrofi, 2. yılda GK'yı önemli ölçüde etkilemese de, CATT çalışma gözlerinde 5 yılda GK'daki azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Bloch ve ark. (2013) yaptığı çalışmada subfoveal fibrozis gelişimi ile GK kaybı arasında ilişki bulunmuş ancak foveal fonksiyon kaybının doğrudan nedeni muhtemelen fotoreseptörlerin, RPE hücrelerinin ve koryokapillarisin kaybı olup foveanın şiddetli patoanatomik düzensizliği OKT ile ayırt edilmesi zor olan ayrıntılar olarak belirtilmiştir (229).

Çalışmamızın temel sınırlamaları; retrospektif bir tasarıma sahip olması, hasta sayımızın az olması, takip süresinin kısa olması, COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların takiplerinde aksama olması ve tüm hastaların 12. ay kontrollerinin olmaması, OKT özelliklerinden PED ve EZ bütünlüğünün kantitatif değerlendirilememesi olarak sıralanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İlk göz tanısından ikinci gözde KNV gelişimine kadar geçen süre literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu. (en fazla 2-5 yıl arası)
- Her iki gözde takip süresi boyunca yapılan ortalama ziyaret sayısı ve anti-VEGF sayısı bakımından farklılık yoktu.
- Her iki gözde de en sık kullanılan anti-VEGF ajanı Aflibercept idi, onu Ranibizumab izliyordu.
- Hastaların ilk tanı alan gözlerinde GK ve SMK'da takip süresi boyunca anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. İkinci tanı alan gözlerinde ise başlangıç GK daha yüksek olarak saptanmış ve tedavi süresince anlamlı değişiklik saptanmamıştır. İkinci gözlerde SMK'da ziyaretler arasında anlamlı fark saptanmış olup tedavi sonrası SMK'da anlamlı bir düşme meydana gelmiştir.
- İkinci göz ilk göze göre daha iyi bir GK ile tanı almış ve bunu takip süresi boyunca korumuştur.
- Başlangıç ziyaretinde ilk göz SMK ortalaması ikinci göze göre yüksek olup takip süresi sonunda bu durumu korumaya devam etmiştir.
- Başlangıç ziyaretinde her iki gözde de en fazla fibrovasküler PED bulunuyordu, tedavi sonrası ilk gözde PED rezolüsyonu görüldü ancak ikinci gözde PED oranlarında anlamlı bir değişim meydana gelmemiştir. İlk gözde gerçekleşen PED rezolüsyonu fibrotik skara dönüşüm nedeniyle meydana gelmiştir.
- Her iki gözde de SRF tedaviyle birlikte anlamlı şekilde gerilemiştir ve gözler arasında bu açıdan fark yoktur.
- İlk gözde IRF görülme oranı hem başlangıçta hem de son ziyarette ikinci göze göre yüksektir. Ancak her iki gözde de IRF görülme oranında başlangıç ziyaretinden son ziyete anlamlı bir gerileme olmamıştır.
- Hiperreflektif nokta miktarı tanı ziyaretinde ilk gözde daha fazladır. Tedaviyle birlikte ilk gözde hiperreflektif nokta miktarında gerileme olmuştur ancak ikinci gözde hiperreflektif nokta miktarında tedaviyle anlamlı bir değişim görülmemiştir.
- Hiperreflektif nokta lokalizasyonu her iki gözde de tüm ziyaretlerde en fazla dış retina (OPL-ELM) tabakasındaydı. Tedaviyle lokalizasyon her iki gözde de değişmedi.

- Elipsoid zon bütünlüğünde literatürdeki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tedavi sonrasında bozulma oranı her iki gözde de artmıştır. Her iki göz arasında EZ bütünlüğü açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Atrofi gelişimi özellikle 6.ay vizitinden sonra her iki gözde de artmıştır ve başlangıçta ve son vizitte atrofi gelişimi iki göz arasında benzerdir.
- Fibrozis gelişimi takip süresi boyunca her iki gözde de sürekli artmıştır ve yine takip süresi boyunca gözler arasında fibrozis gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı olan hastanın bir gözünde KNV olması, diğer gözde KNV gelişimi için yüksek bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İkinci gözde tedavi gerektiren neovasküler YBMD gelişim insidansı CATT çalışmasında yıllık %10,3, AREDS çalışmasında yıllık %5,6 olarak bildirilmiştir. İkinci göz tutulumunun yükü zamanla artmaktadır. İlk gözde tedaviye başladıktan sonra hastaların GK, OKT ve fundus muayenesi ile yüksek riskli diğer gözleri belli aralıklarla taranmaktadır. Bu taramalar ve hastanın semptomlar konusunda daha bilinçli olması nedeniyle ikinci gözde tanı erken konmaktadır. Yapılan çalışmalar yakın takipte oldukları için daha erken dönemde tanı alan yaş tip YBMD hastalarının ikinci etkilenen gözlerinde sonuç görme keskinliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda bunu desteklemektedir.

Literatürde OKT özellikleriyle ilgili iki gözü karşılaştıran fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla her iki göz arasında OKT özellikleri açısından farklılığın ne derece olacağı konusu net değildir. Bizim çalışmamızda belki de hasta sayımızın az olması nedeniyle iki göz arasında anlamlı derecede fark ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda yaş tip YBMD tanılı hastaların farklı zamanlarda KNV geliştiren her iki gözü için GK ve OKT özellikleri arasındaki farkları vurgulanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak daha iyi GK ile tanı alan ikinci gözler tavan etkisi nedeniyle önemli bir görme kazanımı göstermemiş ve tüm zamanlarda ilk göze göre daha iyi bir GK'ine sahip olmuşlardır. Bu durum ikinci gözün sık izlenmesi ve erken tanı konulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir ve bu hususta çalışmamız hastalığı erken tespit etmek ve hastalar için iyi GK sonuçları elde etmek için diğer

gözlerin düzenli izlenmesi ihtiyacını vurgulamaktadır. İleri KNV lezyonları gelişmeden önce KNV'nin erken tespiti, görme kaybını önlemek ve yaşam kalitesini korumak için gereklidir. Tek taraflı yaş tip YBMD'li tüm hastalarda diğer gözün izlenmesi standart bakım olarak kabul edilmelidir. Hastaların hastalığın erken evrelerinde görmelerinde küçük değişiklikleri fark etme olasılığı düşük olduğundan, görme keskinliği muayenesi ve uygun görüntüleme (OKT, OKT-A gerektiğinde FFA) ile diğer gözün izlenmesi önemlidir. Vizit aralarında hasta diğer gözünü Amsler kartı ile evde düzenli olarak kontrol etmelidir. Son olarak her iki gözün OKT özelliklerini karşılaştıran daha uzun süreli daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Ash JD, Anderson RE, LaVail MM, Rickman CB, Hollyfield JG, Grimm C. Retinal degenerative diseases: Springer; 2018.
2. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
3. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic research* 2015;54:64-73.
4. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:1236-49.
5. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology* 2010;10:1-13.
6. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1984;102:1640-2.
7. Salmon JF. *KANSKI'S Clinical Ophthalmology A Systematic Approach* 2020.
8. Group A-REDSR. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1417-36.
9. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology* 2010;21:184.
10. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75:26-39.
11. Solomon SD, Jefferys JL, Hawkins BS, Bressler NM. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: SST report No. 20 from the Submacular Surgery Trials Research Group. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 2007;125:1323-30.
12. Maguire MG, Bressler SB, Bresskr NM, et al. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 1997;115:741-7.
13. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26. e1.
14. Group MPS. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. 1993.
15. Wolf S, Bandello F, Loewenstein A, et al. Baseline characteristics of the fellow eye in patients with neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of the VIEW studies. *Ophthalmologica* 2016;236:95-9.
16. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
17. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
18. Chang B, Yannuzzi LA, Ladas ID, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA. Choroidal neovascularization in second eyes of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:1380-6.

19. Lechanteur YT, van de Ven JP, Smailhodzic D, et al. Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:5846-52.
20. Schwartz R, Loewenstein A. Early detection of age related macular degeneration: current status. *International journal of retina and vitreous* 2015;1:1-8.
21. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow eye comparisons for 7-year outcomes in ranibizumab-treated AMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology* 2016;123:1269-77.
22. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, et al. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology* 2014;121:1966-75.
23. AG. AK. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Epidemiyoloji,Prevalans ve İnsidans Güncel Retina 2017:161-6.
24. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye and vision* 2016;3:34.
25. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2014;2:e106-e16.
26. Vingerling H. Epidemiology of age-related maculopathy. 1995.
27. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology* 2008;126:115-21.
28. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology* 2010;10:31.
29. Kawasaki R, Wang JJ, Ji G-j, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. *Ophthalmology* 2008;115:1376-81. e2.
30. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *British Journal of Ophthalmology* 2012;96:752-6.
31. You QS, Xu L, Yang H, et al. Five-year incidence of age-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:2519-25.
32. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics* 2016;48:134-43.
33. Cipriani V, Leung H-T, Plagnol V, et al. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the TNXB–FKBPL–NOTCH4 region of chromosome 6p21. 3. *Human molecular genetics* 2012;21:4138-50.
34. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nature genetics* 2006;38:1173-7.
35. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
36. Leveziel N, Tilleul J, Puche N, et al. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;226:87-102.
37. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2304-11.

38. Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R, Group LALES. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2010;149:735-40.
39. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998;39:2167-71.
40. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:3778-82.
41. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90:1087-90.
42. Holz FG, Piguet B, Minassian DC, Bird AC, Weale RA. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 1994;117:19-23.
43. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 1994;35:2734-40.
44. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Archives of ophthalmology* 1992;110:1699-700.
45. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1998;116:506-13.
46. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-63.
47. Group A-REDSR. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1417.
48. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Annals of epidemiology* 2008;18:647-56.
49. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1455-62.
50. Deshpande S. Role of anti-oxidants in prevention of age-related macular degeneration. *Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals* 2012;1:83.
51. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007;335:755.
52. Y ARGSJPjpheAEMADRGFSRDCTECE.  $\omega$ -3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *The American journal of clinical nutrition* 2009;90:1601-7.
53. Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK, et al. Resveratrol suppresses expression of VEGF by human retinal pigment epithelial cells: potential nutraceutical for age-related macular degeneration. *Aging and disease* 2014;5:88.
54. Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica* 2013;91:6-11.
55. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2000;130:658-63.
56. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Archives of ophthalmology* 1986;104:216-9.

57. Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:1905-12.
58. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* 1993;111:514-8.
59. Sui G-Y, Liu G-C, Liu G-Y, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:389-94.
60. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1191-9.
61. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging* 2017;12:1313.
62. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology* 2006;51:137-52.
63. Önen M. Yaş Tip(Neovasküler) Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez. *GÜNCEL RETİNA* 2017:173-7.
64. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology* 2000;45:115-34.
65. Salvi S, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. *Postgraduate medical journal* 2006;82:581-7.
66. Ciulla TA, Harris A, Martin BJ. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001;79:108-15.
67. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2004;122:598-614.
68. Feeney-Burns L, Hilderbrand E, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1984;25:195-200.
69. Killingsworth M. Age-related components of Bruch's membrane in the human eye. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1987;225:406-12.
70. Liang F-Q, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Experimental eye research* 2003;76:397-403.
71. Luty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:35.
72. Sivaprasad S, Bailey TA, Chong VN. Bruch's membrane and the vascular intima: is there a common basis for age-related changes and disease? *Clinical & experimental ophthalmology* 2005;33:518-23.
73. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn W, Mulder P, De Jong P. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Investigative ophthalmology & visual science* 1994;35:2857-64.
74. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 1997;124:677-82.
75. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Experimental eye research* 2006;82:99-110.
76. Witmer A, Vrensen G, Van Noorden C, Schlingemann R. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in retinal and eye research* 2003;22:1-29.
77. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Human molecular genetics* 2006;15:2955-61.

78. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews* 2004;25:581-611.
79. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature medicine* 1995;1:1024-8.
80. Leung DW, Cachianes G, Kuang W-J, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
81. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *The EMBO journal* 1999;18:3964-72.
82. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell S-E, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *The American journal of pathology* 2000;156:1733-9.
83. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97:10242-7.
84. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *Journal of Neuroscience* 1999;19:5731-40.
85. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME, Reiner A, Hasty KA, Charles ST. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvascular research* 1998;55:29-42.
86. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer cell* 2002;2:289-300.
87. Papapetropoulos A, García-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:3131-9.
88. Kvant A, Algvere P, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:1929-34.
89. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005;40:352-68.
90. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report No. 17. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 2005;123:1484-98.
91. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 2005;123:1570-4.
92. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet* 2018;392:1147-59.
93. KAYIKÇIOĞLU Ö. Kuru Tip (Non-Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Sınıflandırma ve Patogenez. *Güncel Retina* 2017;1(2):105-11.
94. Hakan ÖZDEMİR SA, Murat KARAÇORLU. MAKÜLA HASTALIKLARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ 2015.
95. Ly T, Reynolds R. OCT angiography (OCTA): investigating real-world experience in neovascular AMD new patient clinic when using OCTA compared to the gold standard FFA. *Clinical Medicine* 2020;20:s112-s.
96. Bressler NM, Bressler SB. Neovascular (Exudative or "Wet") age-related macular degeneration. *Retina Fifth Edition: Elsevier Inc.; 2012. p. 1183-212.*

97. Boyd S, Boyd BF. THE SANKARA NETHRALAYA ATLAS OF FUNDUS FLUORESCIN ANGIOGRAPHY. 2013.
98. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1995;15:100-10.
99. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik J, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89:874-8.
100. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *British journal of ophthalmology* 1997;81:154-62.
101. Michaelson I. The mode of development of the vascular system in the retina: With some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-80.
102. Greenblatt M, Shubik P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by transparent chambre technique, ft. *nat. Cancer Inst* 1968:41-111.
103. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-5.
104. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *Journal of cellular physiology* 2000;184:301-10.
105. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris: evidence for a trophic paracrine relation. *The American journal of pathology* 1999;155:421-8.
106. Holz FG, Sheridah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Archives of ophthalmology* 1994;112:402-6.
107. Spilisbury K, Garrett KL, Shen W-Y, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *The American journal of pathology* 2000;157:135-44.
108. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nature reviews drug discovery* 2006;5:123-32.
109. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New england journal of medicine* 2004;351:2805-16.
110. Seo MS, Kwak N, Ozaki H, et al. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. *The American journal of pathology* 1999;154:1743-53.
111. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47. e9.
112. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan-and bevacizumab-based therapy. *Journal of clinical oncology* 2005;23:2574-6.
113. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
114. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.

115. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:994-8.
116. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Ma'an AN, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72. e5.
117. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2015;19:1.
118. Murat KARAÇORLU ISM. YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA RANİBİZUMAB TEDAVİSİ VE TEDAVİ REJİMLERİ. *GÜNCEL RETİNA* 2017;189-197.
119. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, Group MS. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75. e4.
120. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65. e5.
121. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England journal of medicine* 2011;364:1897-908.
122. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration-a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC ophthalmology* 2016;16:1-9.
123. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1418-31.
124. Mehmet ÇITIRIK Çİ, Mehmet Yasin TEKE Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Aflibercept Tedavisi ve Tedavi Algoritmaları. *Güncel Retina* 2017:198-205.
125. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99:11393-8.
126. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
127. Heier J, Brown D, Chong V, et al. View 1 and View 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
128. Murat KARAÇORLU ISM. Yaş Tip (Neovasküler) Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Ranibizumab Tedavisi ve Tedavi Rejimleri. *Güncel Retina* 2017:189-97.
129. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
130. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American journal of ophthalmology* 2009;148:43-58. e1.
131. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TRES-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015;122:2514-22.
132. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.

133. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2012;153:678-86. e2.
134. Ying G-s, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:122-9.
135. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *American journal of ophthalmology* 2007;144:850-7. e4.
136. Keane PA, De Salvo G, Sim DA, Goverdhan S, Agrawal R, Tufail A. Strategies for improving early detection and diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 2015;9:353.
137. Rauch R, Weingessel B, Maca SM, Vecsei-Marlovits PV. Time to first treatment: the significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32:1260-4.
138. Ho AC, Albin TA, Brown DM, Boyer DS, Regillo CD, Heier JS. The potential importance of detection of neovascular age-related macular degeneration when visual acuity is relatively good. *JAMA ophthalmology* 2017;135:268-73.
139. Group VISiONCT. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815-27.
140. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *Journal of Ophthalmology* 2013;2013.
141. Coscas F, Coscas G, Lupidi M, et al. Restoration of outer retinal layers after aflibercept therapy in exudative AMD: prognostic value. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015;56:4129-34.
142. Kwon YH, Lee DK, Kim HE, Kwon OW. Predictive findings of visual outcome in spectral domain optical coherence tomography after ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Korean Journal of Ophthalmology* 2014;28:386-92.
143. Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. One-year result of aflibercept treatment on age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. *American journal of ophthalmology* 2015;159:853-60. e1.
144. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:1627-36.
145. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011;249:653-62.
146. Wickremasinghe SS, Sandhu SS, Busija L, Lim J, Chauhan DS, Guymer RH. Predictors of AMD treatment response. *Ophthalmology* 2012;119:2413-4. e5.
147. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-61.
148. Burgess DB, Jefferys JL. Extrafoveal Choroidal Neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1189-99.
149. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Archives of Ophthalmology* 1973;90:206-17.
150. Chandra SR, Gragoudas ES, Friedman E, Van Buskirk EM, Klein ML. Natural history of disciform degeneration of the macula. *Unknown Journal* 1974;78:579-82.
151. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H, Wong P, Ho AC, Freund KB. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *American journal of ophthalmology* 2010;149:939-46. e1.

152. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA ophthalmology* 2014;132:272-7.
153. Klaver CC, Assink JJ, Van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:2237-41.
154. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705. e6.
155. Neri P, Mariotti C, Mercanti L, Salvolini S, Giovannini A. Vitritis in the contralateral uninjected eye following intravitreal bevacizumab (Avastin®). *International ophthalmology* 2008;28:425-7.
156. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Ohji M. Vascular endothelial growth factor in fellow eyes of eyes injected with intravitreal bevacizumab. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;246:1379-81.
157. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
158. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities: Waterman study. *Archives of ophthalmology* 1995;113:301-8.
159. Parikh R, Avery RL, Saroj N, Thompson D, Freund KB. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept or ranibizumab. *JAMA ophthalmology* 2019;137:914-20.
160. Group CoA-rMDPTR. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 2008;115:1474-9. e6.
161. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6½ years in the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 2003;121:519-26.
162. Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. *Ophthalmology* 2014;121:917-25.
163. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *American journal of ophthalmology* 2008;145:317-26. e1.
164. Group SSTR. Risk factors for second eye progression to advanced age-related macular degeneration: SST report No. 21 Submacular Surgery Trials Research Group. *Retina* 2009;29:1080-90.
165. Paulus YM, Jefferys JL, Hawkins BS, Scott AW. Visual function quality of life measure changes upon conversion to neovascular age-related macular degeneration in second eyes. *Quality of Life Research* 2017;26:2139-51.
166. Elshout M, Webers CA, Van Der Reis MI, de Jong-Hesse Y, Schouten JS. Tracing the natural course of visual acuity and quality of life in neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and quality of life study. *BMC ophthalmology* 2017;17:1-8.
167. Canan H, Sızmaç S, Altan-Yaycıoğlu R, Sarıtürk Ç, Yılmaz G. Visual outcome of intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: timing and prognosis. *Clinical interventions in aging* 2014;9:141.
168. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, et al. First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016;123:337-43.
169. Lövestam Adrian M, Vassilev ZP, Westborg I. Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular

degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. *Acta ophthalmologica* 2019;97:91-8.

170. Muether PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011;249:633-7.

171. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013;251:453-8.

172. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *American journal of ophthalmology* 2012;153:209-13. e2.

173. Borooah S, Jeganathan V, Ambrecht A, et al. Long-term visual outcomes of intravitreal ranibizumab treatment for wet age-related macular degeneration and effect on blindness rates in south-east Scotland. *Eye* 2015;29:1156-61.

174. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *American journal of ophthalmology* 2012;153:214-21. e1.

175. Wong TY, Lanzetta P, Bandello F, et al. Current concepts and modalities for monitoring the fellow eye in neovascular age-related macular degeneration: an expert panel consensus. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2020;40:599.

176. Chew JK, Zhu M, Broadhead GK, Luo K, Hong T, Chang AA. Bilateral neovascular age-related macular degeneration: comparisons between first and second eyes. *Ophthalmologica* 2017;238:23-30.

177. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.

178. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, et al. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176-82.

179. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris 3rd FL. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.

180. Dow ER, Adeghate JO, Coombs PG, Gupta Patel M, D'Amico DJ, Kiss S. Fellow-Eye Conversion and Treatment in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Journal of VitreoRetinal Diseases* 2019;3:438-44.

181. Gudnadottir GS, Magnusson KP, Stefansson E, Jonasson F, Helgadottir G, Sigurdsson H. The time pattern of bilateral exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2005;83:333-6.

182. Uyama M, Takahashi K, Ida N, et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2000;84:1018-23.

183. Chevreaud O, Semoun O, Blanco-Garavito R, et al. Visual acuity at presentation in the second eye versus first eye in patients with exudative age-related macular degeneration. *European journal of ophthalmology* 2016;26:44-7.

184. Amisshah-Arthur K, Panneerselvam S, Narendran N, Yang Y. Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular degeneration. *Eye* 2012;26:394-9.

185. Barthelmes D, Walton RJ, Arnold JJ, et al. Intravitreal therapy in bilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2073-4.

186. Keenan TD, Kelly SP, Sallam A, Mohamed Q, Tufail A, Johnston RL. Incidence and baseline clinical characteristics of treated neovascular age-related macular degeneration in a well-defined region of the UK. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:1168-72.

187. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Progress in retinal and eye research* 2018;65:127-46.
188. Bek T, Klug SE. Incidence and risk factors for neovascular age-related macular degeneration in the fellow eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2018;256:2061-8.
189. Chaikitmongkol V, Bressler NM, Bressler SB. Early detection of choroidal neovascularization facilitated with a home monitoring program in age-related macular degeneration. *Retinal Cases and Brief Reports* 2015;9:33-7.
190. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-82.
191. Al-Dhibi H, Khan AO. Bilateral response following unilateral intravitreal bevacizumab injection in a child with uveitic cystoid macular edema. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2009;13:400-2.
192. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2008;37:591.
193. 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 ophthalmologica* 2015;93:e154-e9.
194. Maguire MG, Daniel E, Shah AR, et al. Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:2035-41.
195. Malbin B, Patel HP, He Y, Le K, Lin X. Comparative eye effect of unilateral intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for diabetic macular edema. *Journal of VitreoRetinal Diseases* 2019;3:86-9.
196. Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016;123:1521-9.
197. Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2002;240:533-8.
198. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1992;230:11-9.
199. Pepple K, Mruthyunjaya P. Retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration: classification and therapeutic options. *Seminars in ophthalmology*; 2011: Taylor & Francis.
200. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak G-G, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:822-32.
201. Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237-45.
202. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2016;166:112-9.
203. Clemens CR, Krohne TU, Issa PC, et al. High-resolution optical coherence tomography of subpigment epithelial structures in patients with pigment epithelium detachment secondary to age-related macular degeneration. *British journal of ophthalmology* 2012;96:1088-91.

204. Patel K, Chow C, Rathod R, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye* 2013;27:663-8.
205. Broadhead GK, Hong T, Zhu M, et al. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35:975-81.
206. Lai T-T, Hsieh Y-T, Yang C-M, Ho T-C, Yang C-H. Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Scientific reports* 2019;9:1-10.
207. Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:865-75.
208. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860-70.
209. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and eye Research* 2016;50:1-24.
210. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2012;250:1129-36.
211. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013;229:32-7.
212. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:5965-9.
213. Segal O, Barayev E, Nemet AY, Geffen N, Vainer I, Mimouni M. Prognostic value of hyperreflective foci in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina* 2016;36:2175-82.
214. Mathew R, Richardson M, Sivaprasad S. Predictive value of spectral-domain optical coherence tomography features in assessment of visual prognosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *American journal of ophthalmology* 2013;155:720-6. e1.
215. Oishi A, Hata M, Shimozono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2010;150:27-32. e1.
216. Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2012;154:164-73. e1.
217. Oishi A, Shimozono M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2013;251:435-40.
218. El-Emam S, Chhablani J, Barteselli G, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography characteristics with visual acuity in eyes with subfoveal scarring after treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1249-57.
219. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology* 2018;125:537-48.

220. Bailey C, Scott LJ, Rogers CA, et al. Intralesional macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration in the IVAN trial. *Ophthalmology* 2019;126:75-86.
221. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, et al. Progression of age-related geographic atrophy: role of the fellow eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:6552-7.
222. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology* 2007;114:271-7.
223. Shen LL, Liu F, Nardini HKG, Del Priore LV. Fellow eye status is a biomarker for the progression rate of geographic atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology Retina* 2019;3:305-15.
224. Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J, Dubois L, Tadayoni R. Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina* 2012;32:1480-5.
225. Hogg R, Curry E, Muldrew A, et al. Identification of lesion components that influence visual function in age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2003;87:609-14.
226. Casalino G, Bandello F, Chakravarthy U. Changes in neovascular lesion hyperreflectivity after anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: an integrated multimodal imaging analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:OCT288-OCT98.
227. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
228. Sarks J, Tang K, Killingsworth M, Arnold J, Sarks S. Development of atrophy of the retinal pigment epithelium around disciform scars. *British journal of ophthalmology* 2006;90:442-6.
229. Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *American journal of ophthalmology* 2013;156:116-24. e1.

## 8. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

### Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İkinci Göz Tutulumunda Tedavi Sonuçlarımız

Dr. Merve ŞAHİN UYANIK

Prof. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK

Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2022

**Amaç:** Yaş tip YBMD’de diğer göz tutulumu sonrası bir yıllık takipte GK ve OKT özelliklerinin karşılaştırılması

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde 2012-2021 yılları arasında takip edilen yaş tip YBMD hastalarından dahil edilme kriterlerine uyan 37 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, 0, 3, 6 ve 12.ay ziyaretlerinde EİDGK, SMK, OKT parametreleri (PED, SRS, IRS, hiperreflektif nokta ve lokalizasyonu, elipsoid zon bütünlüğü, atrofi ve lokalizasyonu, fibrozis), anti-VEGF sayısı ve tipi, ziyaret sayısı, ikinci göz tanıdan önceki vizitteki YBMD evresi ve drusen tipi, ikinci göz tanı alana kadar geçen süre kaydedilmiştir. Bu parametrelerin tüm sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve iki göz arasında karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ilk göz tanısından ikinci göz tanısına kadar geçen süre ortanca değeri 25 ay (4-105) idi. İki gözde ziyaret sayısı ve enjeksiyon sayısı açısından anlamlı fark yoktu. ( $p>0,05$ ) GK iki göz arasında karşılaştırıldığında ikinci gözün GK’sı tüm ziyaretlerde anlamlı şekilde daha yüksekti. ( $p<0,05$ ) Başlangıç vizitinde ilk göz SMK ortalaması ikinci göze göre yüksek olup takip süresi sonunda bu durumu korumaya devam etti. Başlangıç vizitinde her iki gözde de en fazla fibrovasküler PED bulunuyordu, tedavi sonrası ilk gözde PED rezolüsyonu görüldü ancak ikinci gözde PED oranlarında anlamlı bir değişme meydana gelmedi. ( $p>0,05$ ) SRF’de takip süresi sonunda her iki gözdede anlamlı ( $p<0,05$ ) gerileme görüldü ve tüm ziyaretlerde iki göz arasında anlamlı fark yoktu. ( $p>0,05$ ). İlk gözde IRF görülme oranı hem başlangıçta hem de son vizitte ikinci göze göre yüksektir. Ancak her iki gözde de IRF görülme oranında başlangıç vizitinden son vizite anlamlı bir gerileme olmadı. ( $p>0,05$ ) Hiperreflektif nokta sayısında ilk gözde tedaviyle anlamlı gerileme olurken ( $p<0,05$ ) ikinci gözde anlamlı gerileme ( $p>0,05$ ) olmadı. Hiperreflektif nokta lokalizasyonu açısından iki göz arasında fark yoktu. ( $p>0,05$ ) EZ bütünlüğünde her iki göz arasında anlamlı fark yoktu. ( $p<0,05$ ) Atrofi gelişimi takip süresi sonunda her iki gözde de artmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p<0,05$ ) Takip süresi boyunca her iki gözde de fibrozis gelişimi artmış olup aralarında anlamlı fark yoktu. ( $p>0,05$ )

**Sonuç:** Tek gözde Yaş tip YBMD tanılı hastaların ikinci gözleri erken tanı alırlar ve daha iyi GK ile tedaviye başlarlar. Ancak tavan etkisi nedeniyle önemli görme kazanımı göstermezler. Çalışmamızda desteklediğimiz gibi tüm ziyaretlerde ikinci göz GK daha yüksektir. Bu da ikinci gözü fonksiyonel önemli göz haline getirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Erken tanı; ikinci göz; yaşa bağlı makula dejenerasyonu

## 9. SUMMARY

### **Our Treatment Results in Second Eye Involvement in Age-Related Age-Related Macular Degeneration**

**Dr. Merve ŞAHİN UYANIK**

**Prof. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK**

**Department of Ophthalmology**

**Speciality Thesis in Medicine / Konya, 2022**

**Purpose:** Comparison of visual acuity and OCT characteristics of both eyes in the 1-year follow-up after the involvement of the other eye in wet-type age-related macular degeneration.

**Materials and methods:** The files of 37 patients with wet AMD who were followed up in the Retinal Unit of the Ophthalmology Clinic of Selcuk University Faculty of Medicine between 2012 and 2021, who met the inclusion criteria, were retrospectively reviewed. Age, gender, BCVA, CMT, OCT parameters (PED, SRS, IRS, hyperreflective point and its localization, ellipsoid zone integrity, atrophy and localization, fibrosis), anti-VEGF number and type, number of visits, AMD stage at visit before second eye diagnosis, and drusen type, time to second eye diagnosis were recorded. All results of these parameters were statistically evaluated and compared between two eyes.

**Results:** The median time from the first eye diagnosis to the second eye diagnosis was 25 months (4-105). There was no significant difference in the number of visits and injections in both eyes ( $p>0.05$ ). When VA was compared between the two eyes, VA of the second eye was significantly higher at all visits. ( $p<0.05$ ) At the baseline visit, the mean CMT of the first eye was higher than that of the second eye, and it remained at the end of the follow-up period. At the initial visit, both eyes had the most fibrovascular PED, PED resolution was observed in the first eye after treatment, but there was no significant change in PED rates in the second eye. ( $p>0.05$ ). Significant ( $p<0.05$ ) regression was observed in both eyes at the end of the follow-up period in SRF, and there was no significant difference between the two eyes at all visits. ( $p>0.05$ ). The incidence of IRF in the first eye is higher than the second eye both at baseline and at the last visit. However, there was no significant decrease in the incidence of IRF in both eyes from the initial visit to the last visit. ( $p>0.05$ ) While the number of hyperreflective points decreased significantly with treatment in the first eye ( $p<0.05$ ), there was no significant decrease in the second eye ( $p>0.05$ ). There was no difference between the two eyes in terms of hyperreflective point localization. ( $p>0.05$ ) There was no significant difference in EZ integrity between both eyes ( $p<0.05$ ). Atrophy development increased in both eyes at the end of the follow-up period, and there was no statistically significant difference between them. ( $p<0.05$ ) During the follow-up period, fibrosis development increased in both eyes and there was no significant difference between them ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The second eyes of patients with wet AMD in one eye are diagnosed early and start treatment with better VA. However, they do not show significant visual gain due to the ceiling effect.

As we supported in our study, second eye VA was higher at all visits. This makes the second eye functionally important.

**Keywords:** Early diagnosis; second eye; age-related macular degeneration

## 10. EKLER

### EK-A: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 17/09/2020-E.73581



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Yerel Etik Kurulu

Sayı : 70632468-050.01.04/  
Konu : Kararlar

Sayın Prof. Dr. Banu TURĞUT ÖZTÜRK

24.08.2020 Tarihli "Yaş Tıp Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda İkinci Göz Tutulumunda Tedavi Sonuçlarımız" başlıklı araştırma projeniz, 09.09.2020 tarihli Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup; kurulun konu ile ilgili 2020/377 sayılı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır  
Prof. Dr. İnci KARA  
Başkan