



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

NEOVASKÜLER YAşA BAğLI MAKULA DEJENERASYONU TEDAVİSİNDE  
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB'DAN İNTRAVİTREAL AFLİBERSEPT'E SHİFT YAPILAN  
HASTALARDA ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLAR

Dr. Armağan FİLİK

UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2020



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

NEOVASKÜLER YAşA BAğLI MAKULA DEJENERASYONU TEDAVİSİNDE  
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB'DAN İNTRAVİTREAL AFLİBERSEPT'E SHİFT YAPILAN  
HASTALARDA ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLAR

Dr. Armağan FİLİK

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hülya GÜNGEL

UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2020

## ÖNSÖZ

Asistan olarak görev yaptığım süre boyunca uyguladığı eğitici ve öğretici bilimsel programlarla klinik ve cerrahi alanda bilgi ve becerilerimin artmasına yardımcı olup, teşvik edici, bilimsel bir çalışma ortamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Hülya GÜNGEL'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çok kısa sürede olsa çalışma şansı yakaladığım, klinik ve cerrahi alanda bilgi ve becerilerimin artmasına yardımcı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Muhittin TAŞKAPILI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Oftalmoloji eğitimime katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Kadir ELTUTAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel alandaki tecrübelerinden, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum klinikteki bütün değerli uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve personellerine teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bu günlere gelmemi sağlayan, desteklerini her daim yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dokunduğu her yeri güzelleştiren sevgili eşim Nur KARAARSLAN FİLİK'e hayatıma dokunduğu için ve hayatıma girdiği günden itibaren her daim yanımda olduğu, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemediği için sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

DR. ARMAĞAN FİLİK

İSTANBUL-2020

## İÇİNDEKİLER

KISALTMA LİSTESİ.....	I
TABLO LİSTESİ.....	III
GRAFİK LİSTESİ.....	IV
RESİM LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Makula Anatomisi.....	2
2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu.....	3
2.2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2.2 Risk Faktörleri.....	3
2.2.3 Patogenez.....	5
2.2.4 Klinik özellikler.....	6
2.2.4.1 Non-neovasküler (kuru tip) YBMD.....	6
2.2.4.1.1 Bazal laminar ve bazal lineer depozitler.....	6
2.2.4.1.2 Drusen.....	7
2.2.4.1.3 Drusenoid pigment epitel dekolmanı.....	7
2.2.4.1.4 Retina pigment epitelinin fokal hiperpigmentasyonu.....	7
2.2.4.1.5 Retina pigment epiteli atrofisi.....	7
2.2.4.1.6 Coğrafik atrofi.....	8
2.2.4.2 Neovasküler (yaş tip) YBMD.....	8
2.2.4.2.1 Koroid neovaskülarizasyonu.....	8
2.2.4.2.2 Pigment epitel dekolmanı.....	8

2.2.4.2.3 Diskiform skar.....	9
2.2.4.3 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Varyantı Lezyonlar.....	9
2.2.4.3.1 Retinal anjiomatöz proliferasyon.....	9
2.2.4.3.2 Polipoid koroidal vaskülopati.....	9
2.2.5 Tanı yöntemleri.....	9
2.2.5.1 Fundus Otofloresans Görüntüleme.....	9
2.2.5.2 Fundus Floresein Anjiografi.....	10
2.2.5.3 İndosiyanın Yeşili Anjiografisi .....	10
2.2.5.4 Optik Koherens Tomografi.....	11
2.2.6 Tedavi yöntemleri.....	12
2.2.6.1 Lazer fotokoagülasyon tedavisi.....	13
2.2.6.2 Radyoterapi.....	13
2.2.6.3 Cerrahi tedavi.....	13
2.2.6.4 Fotodinamik tedavi.....	13
2.2.6.5 Anti-VEGF tedavi.....	14
2.2.6.5.1 Pegaptanib Sodyum.....	14
2.2.6.5.2 Bevasizumab.....	15
2.2.6.5.3 Ranibizumab.....	15
2.2.6.5.4 Aflibersept.....	15
2.2.6.5.5 Anti-VEGF ajanlarda tedavi rejimi.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
4.BULGULAR.....	28

5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇLAR.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54



## KISALTMALAR

YBMD	Yaş bağı makula dejenerasyonu
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
İVR	İntravitreal ranibizumab
İVA	İntravitreal aflibersept
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial of Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SMK	Santral makula kalınlığı
PED	Pigment epitel dekolmanı
RPE	Retina pigment epiteli
FAZ	Foveal avasküler zon
UV	Ultraviyole
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
EDCCS	The Eye Disease Case Control Study
FGF	Fibroblast büyüme faktör
TGFβ	Transforming büyüme faktörü beta
KNV	Koroid neovaskularizasyonu
KNVM	Koroid neovasküler membran
CA	Coğrafik atrofi
RAP	Retinal anjiomatöz proliferasyon
PCV	Polipoid koroidal vaskülopati
FOF	Fundus otofloresans görüntüleme
FFA	Fundus floresein anjiografi
İSYA	İndosiyanin yeşili anjiografisi
OKT	Optik koherens tomografi
PD	Pencere defekti

SRHM	Subretinal hiperreflektif materyal
HRN	Hiperreflektif nokta
FDT	Fotodinamik tedavi
RNA	Ribonükleik asit
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
IVAN	The Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization
PRN	Pro re nata
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
MPEDY	Maksimum pigment epitel dekolman yüksekliği
İRK	İntraretinal kist/sıvı
EBİRKA	En büyük intraretinal kistin alanı
SRS	Subretinal sıvı
MSRHMK	Maksimum subretinal hiperreflektif materyal kalınlığı
EZ	Elipsoid zon
DRT	Dış retinal tübülasyon
LogMAR	Logarithm of Minimal Angle of Resolution
Ort	Ortalama
SD	Standart deviasyon
Min	Minimum değer
Mak	Maksimum değer



## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1 Hastaların demografik karakterleri
- Tablo 2 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.aylarda EİDGK,SMK ve MPEDY'leri ortalamaları ve istatistiksel analiz
- Tablo 3 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.aylarda ortalama MSRHMK,İRK olan göz sayısı,ortalama EBİRKA ve SRS olan göz sayısı ve istatistiksel analiz
- Tablo 4 Shift sonrası 24.ayda CA olan ve olmayan gözlerin SMK değerleri,İRK ve SRS sayıları ve istatistiksel analiz
- Tablo 5 Shift başlangıç zamanında EZ defektif ve intakt olanlarda EİDGK ve istatistiksel analiz
- Tablo 6 Shift sonrası 24.ayda EZ defektif ve intakt olanlarda EİDGK ve istatistiksel analiz

## GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama EİDGK
- Grafik 2 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama SMK
- Grafik 3 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama MPEDY
- Grafik 4 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama EBİRKA
- Grafik 5 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama MSRHMK
- Grafik 6 Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama SRHM'nin reflektivite evresi

## RESİM LİSTESİ

- Resim 1 Makula anatomisi
- Resim 2 En büyük intraretinal kistin alanı ölçüm metodu
- Resim 3 En büyük intraretinal kistin alanı ölçüm metodu
- Resim 4 SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilen gözde MSRHMK ölçüm metodu
- Resim 5 SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilen gözde MSRHMK ölçüm metodu
- Resim 6 SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilemeyen gözde MSRHMK ölçüm metodu
- Resim 7 SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilemeyen gözde MSRHMK ölçüm metodu
- Resim 8 SRHM'nin reflektivite evrelemesi
- Resim 9 Shift başlangıç zamanıyla birlikte takiplerde EBİRKA'sı azalan bir göz

**NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU  
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB'DAN  
İNTRAVİTREAL AFLİBERSEPT'E SHİFT YAPILAN HASTALARDA  
ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLAR**

**ÖZET**

**Amaç:** Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu(YBMD) tedavisinde intravitreal ranibizumab(İVR)'dan intravitreal aflibersept(İVA)'e shift yapılan hastalarda anatomik ve fonksiyonel sonuçların değerlendirmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** 2016 Ocak-2020 Ocak tarihleri arasında kliniğimizde İVR'ye yetersiz yanıtı olup İVA'ya shift yapılan neovasküler YBMD olgularının görsel ve optik koherens tomografi(OKT) değişimleri retrospektif olarak incelendi.Hastaların shift başlangıç zamanı ve shift sonrası 3.,6.,12.ve 24.ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK) ve OKT parametreleri değerlendirildi.OKT ile santral makula kalınlığı(SMK),en büyük intraretinal kistin alanı(EBİRKA),maksimum subretinal hiperreflektif materyal kalınlığı(MSRHMK),subretinal hiperreflektif materyal(SRHM)'nin reflektivite evrelemesi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 31 hastanın 32 gözü alındı. Ortalama EİDGK shift başlangıç zamanı, shift sonrası 6.ve 24.ayda sırasıyla  $0,94\pm 0,38(0,3-2,1)$ ,  $0,79\pm 0,39(0,15-1,8)$ ,  $1,04\pm 0,66(0,15-3,1)$  logMAR idi (shift sonrası 6.ayda p:0,003, 24.ayda p:0,270). Ortalama SMK shift başlangıç zamanı, shift sonrası 6.ve 24.ayda sırasıyla  $304,8\pm 88,1(181-565)$ ,  $260,8\pm 66,2(99-457)$ ,  $277,0\pm 73,6(165-439)$   $\mu\text{m}$  idi (shift sonrası 6.ayda p:0,012, 24.ayda p:0,138). Shift başlangıç zamanında 12 gözde intraretinal kist olup,bu 12 gözde ortalama EBİRKA shift başlangıç zamanı,shift sonrası 6.ve 24.ayda sırasıyla  $0,160\pm 0,310(0,008-1,134)$ ,  $0,093\pm 0,234(0-0,832)$ ,  $0,025\pm 0,046(0-0,164)$   $\text{mm}^2$  idi (shift sonrası 6.ayda p:0,048, 24.ayda p:0,008). Shift başlangıç zamanında 16 gözde SRHM mevcut olup, bu 16 gözde ortalama MSRHMK shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3., 6.,12. ve 24.ayda sırasıyla  $181,0\pm 61,3(95-305)$ ,  $163,5\pm 68,9(87-317)$ ,  $159,7\pm 58,4(78-271)$ ,  $155,1\pm 75,1(0-259)$ ,  $158,2\pm 87,2(0-292)$   $\mu\text{m}$  idi (shift sonrası 3.ayda p:0,187, 6.ayda p:0,280,

12.ayda p:0,234, 24.ayda p:0,501). SRHM'nin reflektivite evre ortalaması shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.,6.,12.ve 24.ayda sırasıyla 2,31, 2,75, 2,75, 2,73, 2,78 idi.

**Sonuç:** Shift sonrası 6.ayda EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı artış olurken, shift sonrası 24.ayda shift başlangıç zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmayıp görme keskinliği shift başlangıç zamanına göre korunmuştur. MSRHMK'da takiplerde anlamlı değişiklik olmaması bu gözlerde shift zamanında SRHM'in içeriğinde fibrotik oranın fazla, sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğunu düşündürmektedir.3.aydan 24.aya kadar MSRHMK'nın 163,5 ile 155,1 µm arasında seyredip değişmemesi shift sonrası 3.aydan itibaren subretinal fibrozis geliştiğini desteklemektedir. Ayrıca shift başlangıcında SRHM reflektivite evre ortalamasının 2,31 olması SRHM içeriğinde fibrotik oranın fazla olduğunu, shift sonrası 3.aydan 24.aya kadar SRHM'nin reflektivite evre ortalamasının 2,73 ile 2,78 arasında seyretmesi ise 3.aydan itibaren subretinal fibrozis geliştiğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Aflibersept, Ranibizumab, Shift, Subretinal hiperreflektif materyal, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

# ANATOMIC AND FUNCTIONAL OUTCOMES IN PATIENTS WHICH SWITCH FROM INTRAVITREAL RANIBIZUMAB TO INTRAVITREAL AFLIBERCEPT IN THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULA DEGENERATION

## SUMMARY

**Purpose:** It was aimed to evaluate anatomical and functional results in patients who switch from intravitreal ranibizumab (IVR) to intravitreal aflibercept (IVA) in the treatment of neovascular age-related macula degeneration (AMD).

**Materials and Methods:** Visual and OCT changes of neovascular AMD patients who underwent intravitreal aflibercept switch, which was an inadequate response to intravitreal ranibizumab injection at our clinic between January 2016 and January 2020, were retrospectively analyzed. Best Corrected Visual Acuity(BCVA) and parameters of optical coherence tomography(OCT) were evaluated at switch time and 3,6,12 and 24 months after the switch. Central macular thickness(CMT),area of the largest intraretinal cyst(ALIRC),maximum subretinal hyperreflective material thickness(MSRHMT),refractivity staging of subretinal hyperreflective material(SRHM) were investigated with OCT.

**Results:**32 eyes of 31 patients were included in the study. Mean BCVA was  $0,94\pm 0,38(0,3-2,1)$ ,  $0,79\pm 0,39(0,15-1,8)$ ,  $1,04\pm 0,66(0,15-3,1)$  respectively at switch time,6 and 24 months after switch.(at 6 months after switch p: 0.003, 24 months p: 0.270) Mean CMT was  $304,8\pm 88,1(181-565)$ ,  $260,8\pm 66,2(99-457)$ ,  $277,0\pm 73,6(165-439)$   $\mu\text{m}$  respectively at switch time,6 and 24 months after switch.(at 6 months after switch p:0,012, 24 months p:0,138) At switch time 12 eyes had IRC. In these 12 eyes, mean ALIRC was  $0,160\pm 0,310(0,008-1,134)$ ,  $0,093\pm 0,234(0-0,832)$ ,  $0,025\pm 0,046(0-0,164)$   $\text{mm}^2$  respectively at switch time,6 and 24 months after switch.(at 6 months after switch p:0,048, 24 months p:0,008) SRHM was present in 16 of the eyes at switch time. Mean MSRHMT of the 16 eyes was  $181,0\pm 61,3(95-305)$ ,  $163,5\pm 68,9(87-317)$ ,  $159,7\pm 58,4(78-271)$ ,  $155,1\pm 75,1(0-259)$ ,  $158,2\pm 87,2(0-292)$   $\mu\text{m}$  respectively at switch time, 3,6,12 and 24 months after switch.(at 3 months after switch p:0,187, 6 months p:0,280, 12 months

p:0,234, 24 months p:0,501) Mean of SRHM reflectivity stage was 2,31, 2,75, 2,75, 2,73, 2,78 respectively at switch time, 3,6,12 and 24 months after switch.

**Conclusion:** While there was a statistically significant increase in BCVA at 6 months after the switch, there was statistically no significant change at 24 months after switch compared to switch time and visual acuity is protected. The absence of significant changes at after switch follow-up in MSRHMT suggests that content of SRHM is high in fibrotic ratio and low in liquid and fibrin ratio in these eyes at switch time. MSRHMT ranges were from 155.1 to 163.5  $\mu\text{m}$ , from 3 months to 24 months. It supports subretinal fibrosis from 3 months after the switch. In addition, at switch time the mean of SRHM reflectivity stage was 2.31 fibrotic ratio in SRHM content is high; and the mean of SRHM reflectivity stage was from 2.73 to 2.78 after switch supports subretinal fibrosis from 3 months.

**Keywords:** Age related macular degeneration, Ranibizumab, aflibercept, Switch, Subretinal hyperreflective material

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

YBMD gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir<sup>1</sup>.Neovasküler YBMD’de başlıca anjiogenik faktör olan VEGF’e bağlı gelişen koroidal neovaskülarizasyon görmeyi bozan ana patolojidir ve anti-VEGF ilaçlar neovasküler YBMD tedavisinde güncel standart tedavi ajanlarıdır.<sup>2,3</sup>

Ranibizumab VEGF-A’ nın tüm bilinen aktif formlarını bağlayan monoklonal antikordur.<sup>4,5</sup> 2006 yılında MARINA ve ANCHOR çalışmalarıyla neovasküler YBMD tedavisinde FDA onayını almıştır.<sup>6,7</sup>

Aflibersept VEGF reseptörü 1 ve 2’nin antijen bağlayan bölümlerinin, immünoglobulin G1’ in Fc parçasıyla birleştiği rekombinant füzyon proteindir.<sup>8</sup> Ranibizumab’a göre VEGF-A’ya 100 kat daha yüksek bağlanma afinitesi vardır.VEGF-A’yı bağlamasının yanısıra VEGF-B ve plasental büyüme faktöründe bağlar.<sup>3,9</sup> Aflibersept molekülünün yapısında bulunan Fc kısmı sayesinde ranibizumab’a göre daha uzun ömürlüdür.<sup>9,10</sup> Neovasküler YBMD’de 2011 yılında FDA onayının almıştır.<sup>11</sup>

Önceki çalışmalarda neovasküler YBMD tedavisinde İVR uygulanan hastalardan bazılarının İVR’ye yetersiz cevap verdiği gözlendi ve İVR’ye yanıtız olgular İVA’ya shift yapıldı.Hastaların önceden uygulanan anti-VEGF ajana neden yanıtın az olduğu net olarak bilinmiyor ama bazı çalışmalarda tolerans ve taşiflaksinin yetersiz yanıtla ilişkili olabileceği vurgulandı.<sup>12-14</sup> Ayrıca neovasküler YBMD tedavisinde anti-VEGF tedavi yanıtında genetik faktörlerinde üzerinde duruluyor.Genetik faktörler ve anti-VEGF yanıtıyla ilgili çalışmalarda mevcut.<sup>15-17</sup> Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde bazı allel genlere sahip olanlarda anti-VEGF yanıtın az olduğu bildirilmişti.<sup>18</sup>

Neovasküler YBMD tedavisinde İVR’ye yetersiz yanıtı olan olgularda İVA’ya shift yapılan birçok çalışma literatürde mevcuttur.Bu çalışmalarda SMK ve PED açısından anatomik başarı birçok çalışmada sağlanırken,fonksiyonel sonuçların değişken olduğu gözlendi.<sup>19-34</sup>

Biz de çalışmamızda İVR’den İVA’ya shift yapılan neovasküler YBMD hastalarının anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Makula anatomisi**

**Makula:** Temporal vasküler arkadlar arasında bulunan ve merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yerleşik çapı yaklaşık 5-6mm olan yuvarlak alandır. Histolojik olarak bakıldığında ganglion tabakası periferdekinden farklı olarak tek sıra halinde değil birden fazla tabaka halinde bulunur.Makula perifer retinaya göre daha fazla oranda sarı ksantofil karotenoid pigmentleri olan lutein ve zeaksantin içerdiği için bu bölgeye”makula lutea” da denir.Anatomik kısımları resim 1’de gösterilmiştir.

**Fovea:** Optik sinir gibi yaklaşık 1,5mm çapında makulanın santralinde bir çöküntüdür.

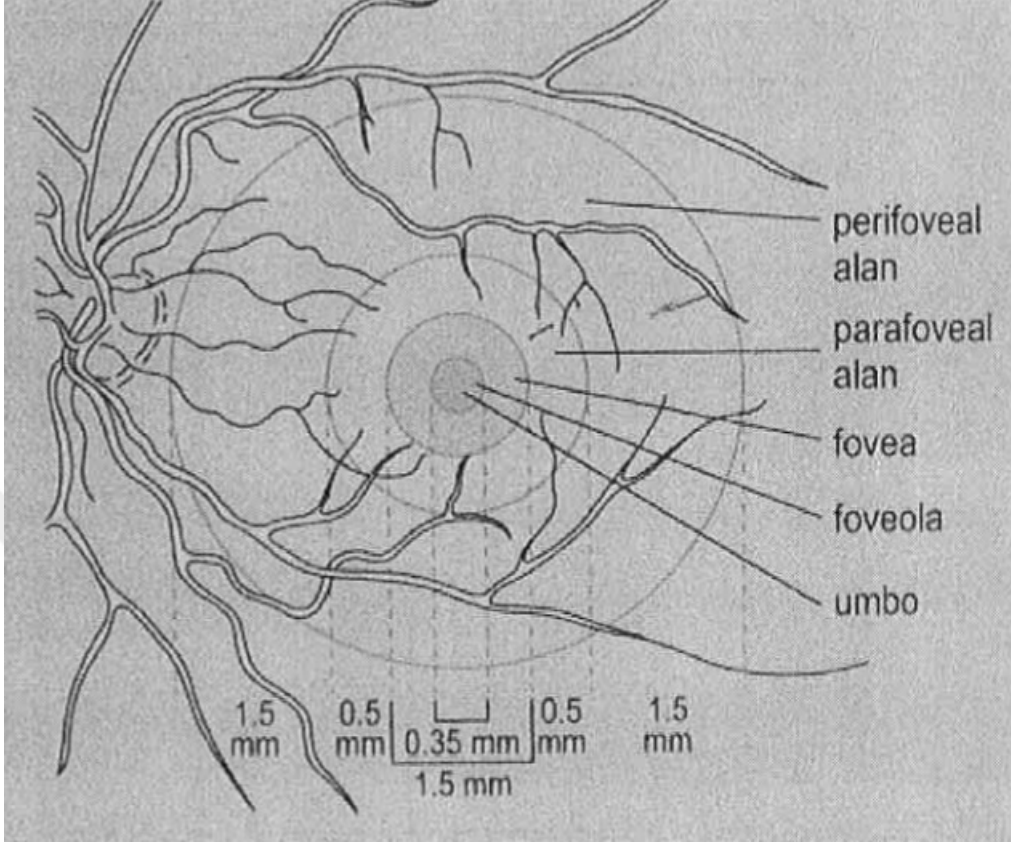
**Foveola:** Foveanın santralinde 0,35mm çapındaki ganglion tabakasının bulunmayan alandır.

**Umbo:** Foveanın tam merkezindeki foveolar ışık reflesine karşılık gelen çöküntüdür.

**Foveal avasküler zon(FAZ):**Foveanın içerisinde kendi kan damarı içermeyen ve kapiller ağ ile çevrili alandır. İnsanlarda ortalama çapı 0,6mm’dir ve çapı yaş ve hastalıkla değişebilir.Kesin çapı floresein anjiografi ile tespit edilebilir.

**Parafovea:** Foveanın dışındaki 0,5mm’lik alandır.

**Perifovea:** Parafoveanın dışındaki 1,5mm’lik alandır.



**Resim 1.** Makula anatomisi

## 2.2 Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde katarakt ve glokomdan sonra yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) üçüncü en sık körlük sebebi iken gelişmiş ülkelerde en sık sebep YBMD'dir.<sup>1</sup>

75 yaş ve üzeri insanların yaklaşık %30'unda makulopati bulguları görülürken; bunların %6-8'i YBMD'ye bağlı önemli derecede görme kaybı yaşar.<sup>35-38</sup>

### 2.2.2 Risk Faktörleri

Yaş: İleri yaş YBMD için en güçlü risk faktörüdür. nYBMD prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Yaş ilerledikçe bruch membranındaki oluşan değişiklikler ve drusen formasyonu YBMD gelişiminde önemli role sahiptir.<sup>39</sup>

Cinsiyet: Beaver Dam çalışmasında 75 yaşına kadar erkek ve kadınlarda YBMD benzer sıklıkta ortaya çıkarken, 75 yaş üzerinde kadınlarda erkeklere göre erken YBMD görülme sıklığının 2 kat, geç YBMD sıklığının ise 7 kat fazla olduğu

bildirilmiştir.<sup>40</sup> YBMD’de cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur.<sup>37,41,42</sup>

**İrk:** Siyah ırkta daha az görülmektedir. Bunun nedeninin siyah ırkta daha fazla bulunan melaninin retina üzerinde koruyucu etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup>

**Genetik:** YBMD hastalarının yaklaşık % 20’sinin soygeçmişinde ailede YBMD mevcuttur.<sup>44</sup> CFH genindeki Y402H varyantının YBMD riskini arttırdığı saptanmıştır.<sup>45-48</sup> Ayrıca çeşitli alternatif kompleman kaskadlarında yer alan farklı genlerin de YBMD riskini arttırdığı düşünülmektedir.<sup>49-53</sup>

**Güneş ışınları:** Ultraviyole (UV) ışına fazla maruziyet yaşayanlarda YBMD riski artmaktadır. Açık renkli irisi olanlarda koyu renkli irisi olanlara göre UV ışımına bağlı YBMD riskinin fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>54</sup> UV ışını hem oksidatif stresi arttırarak hem de RPE/fotoreseptör aktivitesini direk etkileyerek patogeneizde önemli rol oynar.<sup>55</sup>

**Diyet:** Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde bruch membranında lipid depolanmasının fazla olduğu ve buna bağlı olarak YBMD gelişim riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir.<sup>56-64</sup> Omega-3 yağ asitinin YBMD gelişmesini önlemesi açısından yararlı etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>65,66</sup>

**Beden Kitle İndeksi:** Beden kitle indeksi yüksek kişilerde YBMD riskinin fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>67-72</sup>

**Vitamin ve mineraller:** Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında yüksek dozda antioksidan vitamin ve mineral takviyesinin YBMD’de progresyonu %25 oranında azalttığı bildirilmiştir.<sup>73</sup>

**Sosyoekonomik düzey:** NHANES çalışmasına göre eğitim seviyesi yüksek olanlarda YBMD daha az oranda görülmüştür.<sup>36</sup> Eğitim seviyesi yüksek olan bireylerde hem kaliteli beslenme tercihinin hem de fiziksel aktivitenin YBMD riskini azalttığı düşünülmektedir.<sup>74</sup>

**Sigara:** YBMD için sigara kullanmanın risk faktörü olduğu belirtilmiştir.<sup>75</sup> Hayvan deneylerinde sigara kullanımına bağlı yeni koroidal damarların hem boyutunda hem de damar düz kaslarında artış olduğu gösterilmiştir.<sup>76</sup> Ayrıca sigaranın hem oksidatif

stres oluşturarak hem de trombosit agregasyonunu tetikleyerek YBMD'nin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>77</sup>

Alkol: EDCCS çalışmasında alkol ve YBMD arasında anlamlı bir ilişki gösterilememişken,<sup>78</sup> yapılan başka çalışmalarda fazla alkol kullananlarda YBMD riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>79,80</sup>

Sistemik Hipertansiyon: Diyastolik basıncın yüksek olması YBMD riskini arttığı bildirilmiştir.<sup>81,82</sup>

Kardiyovasküler Faktörler: Damarlarda aterosklerotik plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>83</sup> Aterosklerotik plak eğer karotis arterin dallanma yerindeyse geç YBMD riskinin 4.5 kat, herhangi bir yerdeyse 2,5 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>84</sup>

Diyabetis mellitus: Yapılan çalışmalarda diyabet mellitus ve YBMD arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.<sup>78</sup>

Katarakt cerrahisi: Geçirilmiş katarakt cerrahisi YBMD riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>83</sup> Başka bir çalışmada ise katarakt cerrahisi ve YBMD arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.<sup>78</sup>

### **2.2.3 Patogenez**

YBMD'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörler arasındaki multifaktöriyel etkileşim sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>85</sup>

Lipofuksin içeren hücre içi artıklar yaş ilerledikçe RPE hücrelerinde birikirler.<sup>86</sup> Sağlıklı RPE hücreleri, normal şartlarda koryokapillaris tarafından elimine edilecek bu artıkları eksprese eder. Oksidatif stres ve buna bağlı serbest radikaller RPE fonksiyonunu bozar ve RPE'nin artıkları eksprese etme özelliği azalır. Bunun sonucunda hücrel artıklar ve debrisler bruch membranı ve RPE arasında birikerek drusen oluşumuna yol açar. Ayrıca yaş ilerledikçe koryokapillarisin incelmesi ve buna bağlı olarak ekstraselüler debrisin uzaklaştırılmasının azalması, drusen oluşumuna katkıda bulunduğu açıklanmıştır.<sup>87</sup> Biriken hücrel debrisler kompleman sisteminin aktivasyonuna ve sitokin salınımına neden olarak inflamatuvar sürecin başlamasına ve sonuçta RPE ve fotoreseptör tabakanın dejenerasyonuna sebep olur.<sup>88</sup>

Ayrıca koroid dolaşımındaki hemodinamik değişikliklerin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir.<sup>89</sup> Koroid dolaşımındaki aterosklerotik değişiklikler, damar rijiditesinin arttırarak postkapiller direncin ve hidrostatik basıncın artmasına sebep olur. Bunun sonucunda bazal depozitler ve drusen şeklinde ekstraselüler lipid eksudasyonuna ortaya çıkar.Koryokapillarıdaki kan akımının azalması ve bruch membranındaki dejeneratif değişiklikler RPE’de hipoksiye sebep olur.<sup>87</sup> Hipoksiye yanıt olarak gelişen anjiogenik uyarı, başta VEGF olmak üzere FGF, TGFβ gibi birçok büyüme faktörünün miktarında artışa neden olur.Bruch membrandaki hasar ve artan anjiogenik faktörler, anormal koroid damarlarının RPE ve retina altına doğru büyümesiyle KNV gelişimine sebep olur.

#### **2.2.4 Klinik özellikler**

YBMD’nin non-neovasküler (kuru tip) ve neovasküler (yaş tip) olmak üzere 2 tipi vardır.

##### **2.2.4.1 Non-neovasküler (kuru tip) YBMD**

Non-neovasküler YBMD hastaların %90’ını oluşturmaktadır. Drusen,RPE kümelenmesi,RPE değişikliği,RPE atrofisi ve son evrede coğrafik atrofi ile karakterizedir.YBMD erken evrede genellikle asemptomatik olmakla birlikte ileri evrede bulanık görme,metamorfopsi,karanlık adaptasyonda azalma,renkli görmede bozulma ve santral skotom gibi semtomlara yol açabilir.

Non-neovasküler YBMD risk grubuna göre 3’e ayrılmıştır;<sup>90</sup>

Düşük riskli: Küçük,sert drusen ( $\leq 63\mu\text{m}$ ) ile birlikte santral görme keskinliğinin korunduğu tiptir.5 yıl içerisinde %10 oranında riskli gruba, %1.3 oranında geç YBMD’ye ilerleme gösterir.

Orta riskli: Orta büyüklükte ( $63-125\mu\text{m}$ ) veya daha geniş boyutta ( $\geq 125\mu\text{m}$ ) drusen mevcuttur. %18 oranında 5 yıl içerisinde geç YBMD’ye ilerler.

Yüksek riskli: Neovasküler değişikliklerin eşlik edip etmediği yumuşak drusen, konfluent drusen veya pigment epitel değişikliği ile kendini gösterir.5 yıl içerisinde % 10 oranında neovasküler değişiklikler gelişir.

##### **2.2.4.1.1 Bazal laminar ve bazal lineer depozitler**

YBMD’de ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimleri olan bazal laminar ve bazal lineer depozitlerdir. Bazal laminar

depozitler, RPE'nin hücre plazma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmeye başlar.<sup>91-93</sup> Bazal laminar depozitler oftalmoskopik olarak görünemezler. Bazal lineer depozitler ise RPE'nin iç kollajen tabakası ve bazal laminası arasında biriken depozitlerdir.<sup>93</sup>

#### **2.2.4.1.2 Drusen**

Drusen YBMD'nin ikinci bulgusu olup oftalmoskopik olarak tespit edilebilen ilk bulgudur. YBMD'nin ilk kanıtıdır.<sup>94</sup> Yumuşak drusen RPE'nin altında lokalize sınırları düzensiz, sert drusenden daha büyük (>63µm), sarı gri renkte lezyonlardır. Zaman içerisinde konfluent olma eğilimi gösterirler. Yumuşak drusenler RPE dekolmanına sebep olabilir ve KNVM gelişiminde önemli rol üstlenirler.<sup>94</sup>

Sayı olarak 5 veya daha fazla drusen, 63µm'den büyük drusen ve konfluent drusen yaş tip YBMD için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>95</sup> Sert drusen ise 63µm'dan küçük, yuvarlak, sınırları belirgin ve düzenli, sarı-beyaz depozitlerdir. Sert drusenlerin gelişimi yaşa bağlı değildir. KNVM açısından riski artırmazlar.<sup>91</sup> Drusenin üzerindeki RPE hasara uğrarsa, drusen gerilemeye başlar. Daha beyaz ve sert görünür, sınırları düzensizleşir ve fokal kalsifikasyon olur. Bu lezyon kalsifiye drusen olarak ifade edilir. Retiküler drusen en çok üst temporal ark boyunca görülen, sarı-beyaz, sınırları belli olmayan lezyonlardır. Gerçek drusen değildirler. RPE'nin üzerinde lokalizedir. Koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. KNVM açısından önemli risk faktörüdür.

#### **2.2.4.1.3 Drusenoid pigment epitel dekolmanı**

Yumuşak drusenlerin birleşmesiyle oluşur. 500µm'dan büyük RPE elevasyonuna yol açan lezyonlardır. Regrese olma ihtimalleri yüksektir. Drusenoid PED'den KNVM gelişimi nadirdir.<sup>96,97</sup>

#### **2.2.4.1.4 RPE'nin fokal hiperpigmentasyonu**

Fokal pigment kümeleri, lineer veya retiküler şekilde birikebilir.

#### **2.2.4.1.5 RPE atrofisi**

RPE atrofisi dış retina katlarının incilmesi ve RPE'de hipopigmentasyon ile karakterizedir. Atrofi küçük noktacıklar şeklinde olduğunda non-coğrafi atrofi olarak adlandırılır. Bu küçük lezyonlar zamanla birleşme eğilimi gösterir ve

coğrafik atrofi adlandırılır.Coğrafik atrofi bölgesinde RPE hücrelerinin %90'ının kaybolduğu ve koryokapillarisin atrofiside gösterilmiştir.<sup>98,99</sup>

#### **2.2.4.1.6 Coğrafik atrofi(CA)**

Kuru tip YBMD'nin terminal evresidir. En az 175µm çapında keskin sınırlı yuvarlak veya oval, fundus muayenesinde koroidal damarların belirginleşmesine yol açan, RPE'nin hipopigmentasyonu ya da depigmentasyonudur.RPE atrofisine dış retina katlarında ve koryokapillarisde atrofi de eşlik eder.CA önce parafoveal başlar.Sonra progrese olur ve foveada tutulur.<sup>100,101</sup>

CA bilateral olmaya meyillidir. Bilateral olması durumunda KNV gelişme riski 2 yılda %2 iken,4 yılda %11 olarak bildirilmiştir.<sup>98,99</sup>

#### **2.2.4.2 Neovasküler (yaş tip) YBMD**

Neovasküler YBMD hastaların %10'unda görülür. Temel bulguları KNVM ve PED'dir. Terminal dönemi ise diskiform skardır.

Neovasküler YBMD akut başlangıçlı tek taraflı az görme veya metamorfopsi gibi semptomlara yol açar. KNV için en spesifik belirti metamorfopsidir. Metamorfopsi amsler grid kartları ile tespit edilebilir.

#### **2.2.4.2.1 Koroid neovaskülarizasyonu**

KNVM fundus muayanesinde makula bölgesinde grimsi veya yeşilimsi subretinal membran olarak görünebilir ve beraberinde intraretinal veya subretinal sıvı eşlik edebilir.<sup>102</sup> Sert eksudalar ve intraretinal/subretinal kanamalar görülebilir. PED ve RPE yırtığı eşlik edebilir.

KNVM genelde koryokapillaristen kaynaklanır ve bruch membranının hücresel boşluklarından RPE altına ve subretinal alana yürür.<sup>103</sup> Anatomik olarak koryokapillaristen köken alıp RPE altı boşluğa kadar uzanan neovasküler membran tip 1 KNVM, subretinal alana uzanan neovasküler membran tip 2 KNVM olarak adlandırılır.Tip 3 KNVM ise koryokapillaristen köken almayıp derin retinal kapillerlerden beslenir.Retinal anjiomatöz proliferasyon(RAP) olarak isimlendirilir.<sup>104</sup>

#### **2.2.4.2.2 Pigment epitel dekolmanı(PED)**

Seröz PED'ler sınırları düzenli kubbe şeklinde RPE elevasyonlarıdır. RPE'nin fizyolojik pompa işlevinin ve RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulması

sonucu bazen sıg nrosensöryal retina dekolmanı koroidal neovaskülarizasyon olmaksızın gelişebilir. Ancak belirgin nrosensöryal retina dekolmanı altta yatan koroidal neovaskülarizasyonun düşündürür.<sup>102</sup> Fibrovasküler PED ise düzensiz sınırları olan pigment epitel dekolmanıdır. Okült KNVM'nin alt tipidir. Hemorajik PED koyu kırmızı sınırları olan düzenli kubbe şeklinde RPE elevasyonlarıdır.PED ile birlikte kanama, sensörial retina dekolmanı ve eksuda KNVM'yi düşündürür.<sup>105</sup> Kanama RPE altında olabileceği gibi subretinal hatta vitre içi olabilir.

#### **2.2.4.2.3 Diskiform skar**

Neovasküler YBMD'nin terminal dönemi geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olan diskiform skardır.

#### **2.2.4.3 Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Varyantı Lezyonlar**

##### **2.2.4.3.1 Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP)**

Retinal veya subretinal neovaskülerizasyon ile birlikte anormal retina damar kompleks ile belirlenmiştir. Genellikle bilateraldir ve YBMD'ye göre kötü prognozludur ve daha yaşlılarda görülür.Hem retinadan hem de koroidden kan akımı sebebiyle tedaviye daha dirençli sızıntı ve PED'le seyredir.<sup>106</sup>

##### **2.2.4.3.2 Polipoid koroidal vaskülopati (PCV)**

Peripapiller alanda, makulada ve midperifer retinada yerleşen multiple ve nükslerle seyreden kronik lezyonlardır.Genellikle erkeklerde ve unilateral görülür.Seröz makula dekolmanına,seröz ya da hemorajik PED'e ve subretinal kanamaya sebep olabilir.YBMD göre tedaviye daha dirençlidir.<sup>107</sup>

#### **2.2.5 Tanı yöntemleri**

YBMD tanısında klinik muayene önemlidir. Ama kesin tanının konabilmesi, hastalığın ve tedavinin takibini yapabilmek için görüntüleme yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.Bu görüntüleme yöntemleri fundus otofloresans görüntüleme (FOF),FFA,İSYA VE OKT'dir.

##### **2.2.5.1 Fundus Otofloresans Görüntüleme (FOF)**

YBMD tanısında FFA, İSYA ve OKT'ye yardımcı teknik olarak kullanılan yöntemdir.

Non-neovasküler YBMD'de sert drusen zemin otofloresansının artması veya azalmasına bağlı olarak görülemeyebilir. Yumuşak drusen ise lezyonun kenarları



ortasına göre hafifçe daha hiperotofloresan görülür.CA'de RPE ve fotoreseptör kaybına bağlı lezyon hipootofloresan olarak görülür.

Neovasküler YBMD'de hem klasik KNVM hem de okült KNVM de lezyonun kenarlarında hiperotofloresans gözlenir.

### **2.2.5.2 Fundus Floresein Anjiografi (FFA)**

YBMD tanısında altın standart görüntüleme yöntemidir.<sup>108</sup> YBMD'nin floresein paterni lezyona göre hiperfloresans ve hipofloresans olabilir.<sup>109</sup>

Sert drusen pencere defekti(PD) nedeniyle hiperfloresans noktalar olarak belirirken, yumuşak drusen hafif hiperfloresans olarak belirirler ve göllenme yapmazlar.

Coğrafik olmayan atrofide PD'e bağlı fokal hiperfloresans bölgeler izlenir. Coğrafik atrofide ise koryokapillaristeki atrofiye nedeniyle FFA'nın erken döneminde hiperfloresans görülmezken, geç döneminde koroid damarlarında göllenme ve boyanmaya sekonder hiperfloresans görülür.

Seröz PED'de FFA'nın erken fazında sınırları belirgin hiperfloresans geç dönemde artış gösterir ama sızıntı görülmez. Drusenoid PED'de erken dönemde yumuşak drusene bağlı hiperfloresans görülür.Hiperfloresans geç evrelerde solar ve sızıntı olmaz.Hemorajik PED'de hemoraji zemin floresansını maskeleydiğinden hipofloresans olarak izlenir.Fibrovasküler PED okült KNVM'nin bir formudur.Eken dönemde sınırları düzensiz hiperfloresans olarak izlenir ve geç dönemde sızıntı görülür.<sup>110,111</sup>

Klasik(Tip 2) KNVM; FFA'nın erken dönemlerinde sınırları belirgin hiperfloresans olarak ortaya çıkar ve geç dönemlere doğru hiperfloresansta artış ve sızıntı izlenir.

Okült(Tip 1) KNVM; FFA'da ya fibrovasküler PED olarak karşımıza çıkar ya da FFA'nın geç dönemlerinde kaynağı belirsiz sızıntı olarak karşımıza çıkar.

### **2.2.5.3 İndosiyenin yeşili anjiyografisi (İSYA)**

KNVM İSYA'da plak veya fokal hot spot olarak karşımıza çıkar.<sup>112</sup> Plaklar genellikle geç boyanan damarlar tarafından oluşturulur ve okült KNVM'nin göstergesi olabilirler. Fokal hot spotlar ise bir optik disk çapından daha küçük,sınırları düzenli hiperfloresan olarak izlenirler.RAP ve PCV göstergesi olabilirler.<sup>112</sup>

RAP lezyonlarının okült ve klasik KNVM'den farklı olarak boyanın subretinal alana ve RPE altına kaçmaması İSYA ile tespit edilebilir.<sup>111</sup>

PCV'de karakteristik polipoid özellikler gösteren RPE altına yerleşen damarsal ağa bağlı olarak seröz ve hemorajik PED izlenebilmektedir. Bu lezyonlar en iyi şekilde İSYA'de tespit edilebilmektedir.

#### **2.2.5.4 Optik Koherens Tomografi(OKT)**

OKT yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak biyolojik dokuların tabakalarını görüntülemeyi sağlayan invaziv olmayan bir tekniktir. Dokulara ~800 nm dalga boyunda infrared ışığı gönderir. Doku tabakalarından geri yansıyan ışığın gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek görüntüler elde eder.<sup>113</sup> Retina tabakalarının optik yansıtıcılıkların farklı olması sayesinde, OKT ile biyopsi gibi histolojik kesitlere benzeyen görüntüler alınabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde OKT, kullanıma girdiği günden beri oftalmolojinin en sık kullanılan tanı araçlarından biri haline gelmiştir.

OKT'de KNVM'nin yerleşimine göre RPE altındaki lezyon tip 1 KNVM, subretinal lezyon tip 2 KNVM, intraretinal lezyon Tip 3 KNVM olarak sınıflandırılmıştır.<sup>114</sup>

Bu sınıflandırma daha önceden tanımlanan FFA'daki okült KNVM( tip 1), klasik KNVM(tip 2) ve RAP(tip 3) sınıflandırmasına benzemektedir. OKT, KNVM'nin yerleşim yerini net olarak göstererek tanıda FFA'ya yardımcı olmakla birlikte hastalığın takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmuştur.

OKT'nin invaziv olmayıp ve tekrar edilebilir olması, retinal kalınlaşmanın ve neovasküler lezyona ait aktivasyonun görülebilmesi, takiplerde tedavinin etkinliğini ve enjeksiyon gereksinimi ortaya koyması hastalığın takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır.<sup>115-117</sup> Yapılan çalışmalarda OKT'de subretinal ve intraretinal sıvı saptanması lezyondaki aktivasyonun devam ettiğini ve tedavi gereksinimini gösteren kriter olarak kabul edilmiştir.<sup>118,119</sup>

Sert drusen: OKT'de Bruch membranı üzerinde üçgen şeklinde hiperreflektif birikim olarak görülür.

Yumuşak drusen: RPE altında kubbe şeklinde hiperreflektif elevasyonlar olarak görülür.

Subretinal drusenoid birikintiler: Gerçek drusen değildir. Sert ve yumuşak drusenin aksine RPE üzerinde yerleşirler.

Coğrafik atrofi: OKT’de hiperreflektif RPE tabakasının kaybı ve dış retinal katlarında RPE’de ve koryokapillarıdaki kayıpa sekonder koroid yansımalarının artması olarak izlenir.

Drusenoid PED: Yumuşak drusenleri birleşmesiyle birlikte RPE’nin elevasyonudur. İçi homojen hiperreflektif olarak izlenir.

Seröz PED: RPE’nin kubbe şeklinde elevasyonudur. İçi homojen hiporeflektif olarak izlenir.

Fibrovasküler PED: Okült KNVM’nin alt tipidir. RPE’nin düzensiz sınırlı elevasyonudur. PED’in içinde heterojen hiperreflektif materyal izlenebilir. İntraretinal ve subretinal sıvı eşlik edebilir.

Hemorajik PED: RPE’nin hemorajiye bağlı kubbe şeklinde elevasyonudur. PED’in içerisindeki hemorajiye bağlı gölgelenme izlenir.

Klasik KNVM: RPE üzerinde hiperreflektif materyal olarak gözlenebilir. İntraretinal ve subretinal sıvı eşlik edebilir.

Okült KNVM: Yukarıda anlatıldığı gibi fibrovasküler PED formunda görülebilir. İntraretinal ve subretinal sıvı eşlik edebilir.

Subretinal hiperreflektif materyal(SRHM):Retinanın altında RPE üzerinden lokalizedir. İçerik olarak hemoraji, fibrin, sıvı, fibrozis ve KNVM’nin kompleks karışımı tarafından oluşmuştur.

Hiperreflektif nokta(HRN):Retinanın iç ve dış tabakalarında görülebilen hiperreflektif parlak noktalar şeklinde görülürler. HRN membranın aktivasyonunu gösterir.

Dış Retinal Tübülasyon: Dış pleksiform tabakanın altında bulunurlar ve dejenere olmuş fotoreseptörlere karşılık gelir. Kenarları hiperreflektif yuvarlak/oval hiporeflektif boşluklar olarak görülürler.

### **2.2.6 Tedavi yöntemleri**

Neovasküler YBMD’nin kesin olarak tedavi edilmesi günümüzde mümkün olmamaktadır. Tedavide kullanılan ajanlar hastalığın seyrini yavaşlatmayı ve görme

keskinliğini korumayı ve artırmayı hedefler. Neovasküler YBMD tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri;

Lazer fotokoagülasyon tedavisi

Radyoterapi

Cerrahi tedavi

Fotodinamik tedavi (FDT)

Anti-VEGF tedavi

#### **2.2.6.1 Lazer fotokoagülasyon tedavisi:**

Günümüzde anti-VEGF tedavilerin kullanıma girmesinden sonra artık pek kullanılmamaktadır. Lazer fotokoagülasyon neovasküler lezyonu tahrip edip, neovasküler dokunun retinada sebep olacağı hasarı yavaşlatmak amacıyla uygulanmaktadır. Ekstrafoveal yerleşen membranlar üzerine uygulanmaktadır. Tedavi sonrası ciddi skotom gelişmesi ve yüksek nüks oranına sahip olması dezavantajlarıdır.<sup>120</sup>

#### **2.2.6.2 Radyoterapi**

Eksternal ışın radyoterapinin neovasküler YBMD tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir.<sup>121</sup>

#### **2.2.6.3 Cerrahi tedavi**

Subretinal hemorajinin ve KNVM'nin çıkarılması ya da maküler translokasyon cerrahisi neovasküler YBMD tedavisinde uygulanabilen cerrahi yöntemlerdir.

#### **2.2.6.4 Fotodinamik tedavi (FDT)**

FDT; fotosensitizan ajan olan verteporfinin intravenöz uygulanması sonrası 689 nm dalga boyunda ışık ile uyarılma sonucu KNVM'de vazooklüzyon oluşturması esasına dayanır. Lazer fotokoagülasyona göre retinaya daha az hasar veren tedavi yöntemidir.<sup>109</sup>

Tedavinin etkisini değerlendirmek ve tekrar FDT ihtiyacı belirlemek için kontrol FFA çekilmelidir. Kontrol FFA'larda KNVM'den sızıntı olursa 3 ayda bir tedavi FDT uygulanabilir.<sup>122</sup>

FDT'nin sık tekrarlanma ihtiyacı ve yan etki olarak anjiyogenik uyarıyı artırması FDT'nin dezavantajıdır ve tedavi etkinliğini sınırlamaktadır. FDT ile kombine

uygulanan intravitreal anti-VEGF ajanların FDT'nin etkinliğini arttırdığı ve FDT uygulama sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>123</sup>

FDT monoterapi uygulandığında neovasküler YBMD'de görme keskinliğinde azalma hızını yavaşlatmakta ve nadirde olsa görme keskinliğinde kazanım olabilmektedir. FDT ile kombine uygulanan intravitreal anti-VEGF ajan tedavilerinde daha az uygulama sıklığı ile görme keskinliğinde azalma hızının yavaşlatıldığı ve daha fazla görme keskinliğinde kazanım olduğu bildirilmiştir. FDT ile intravitreal anti-VEGF ajan kombine tedavisinin neovasküler YBMD tedavisinde tedavi seçeneği olarak uygulanabileceği vurgulanmıştır.<sup>122</sup>

### **2.2.6.5 Anti-VEGF tedavi**

Vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A); neovasküler YBMD'nin patogeneğinde önemli rol oynayan anjiyogenik ve vasküler geçirgenlik artırıcı faktördür.<sup>124</sup> İnsanlarda VEGF-A'nın 4 ana izoformu bulunmuştur. Bunlar; VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206'dir. En az 5 tane de minör izoformu bulunmuştur. Bunlar da; VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165b ve VEGF183'dir.<sup>125,126</sup>

Anti-VEGF ajanların uygulandığı tedavi protokollerinin başlaması neovasküler YBMD tedavisinde çığır açmıştır. Klinik çalışmalar sonucunda anti-VEGF tedaviler neovasküler YBMD'de primer tedavi seçeneği olmuştur. Bu tedavinin uygulanma amacı KNVM'nin büyümesini yavaşlatmak ya da durdurmaktır ve KNVM'nin kaybolmasını sağlamaktır.

Neovasküler YBMD'de farklı intravitreal anti-VEGF ajanlar kullanılmıştır. Bunlar; pegaptanib sodyum, bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept'dir. Pegaptanib sodyum günümüzde neovasküler YBMD tedavisinde kullanılmamaktadır.<sup>6,7,9,127</sup> Diğer 3 ajan ise günümüzde uygulanmaktadır ve bu 3 ajanla anlamlı derecede anatomik ve fonksiyonel kazanım elde edilmiştir.<sup>128-130</sup>

#### **2.2.6.5.1 Pegaptanib Sodyum**

2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır ve FDA onayı alan ilk anti-VEGF ajandır. Pegaptanib ribonükleik asit (RNA) oligonükleotid ligandıdır. Diğer anti-VEGF ajanlardan farklı olarak VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanmaz. Sadece VEGF165'e bağlanarak VEGF'in reseptörlerine bağlanmasını

engel olur.Diğer anti-VEGF ilaçların kullanıma girmesiyle artık günümüzde kullanılmamaktadır.<sup>2,131-135</sup>

#### **2.2.6.5.2 Bevasizumab**

VEGF-A' nın bütün biyolojik aktif izoformlarını bağlayan monoklonal antikordur.<sup>129,136</sup> 2004 yılında metastatik kolon kanserinde sistemik uygulamada FDA onayı almıştır.<sup>136-138</sup> İntravenöz bevasizumab'ın neovasküler YBMD'de kullanılması ve belirgin düzelme sağlamasıyla YBMD tedavisinde kullanıma girmiştir.<sup>139</sup> Sistemik yan etkilerinden çekinildiği için bir olguda intravitreal bevasizumab uygulanmış ve sistemik tedaviyle benzer oranda anatomik ve fonksiyonel başarı sağlandığı görülmüştür.<sup>140</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda intravitreal bevasizumab'ın neovasküler YBMD'de anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığı bildirilmiştir.<sup>141-154</sup>

Günümüzde intravitreal bevasizumab'ın neovasküler YBMD'de kullanımı ruhsatsızdır.(off label) Bevasizumab intravitreal uygulama için flakondan kullanılmakta ve flakon hastalar arasında ayrı ayrı dozlara paylaştırıldığından kontaminasyon ve endoftalmi riski sorun oluşturmaktadır.<sup>155</sup>

#### **2.2.6.5.3 Ranibizumab**

Ranibizumab VEGF-A' nın tüm bilinen aktif formlarını bağlayan monoklonal antikordur.<sup>4,5</sup> 2006 yılında MARINA ve ANCHOR çalışmalarıyla FDA onayını almıştır.<sup>6,7</sup>

MARINA çalışmasında 0,5mg aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonuyla 12.ayda %95 oranında görme keskinliğinde koruma ya da görme keskinliğinde artış sağlanırken kontrol grubunda %62 oranında görme keskinliğinde koruma ya da görme keskinliğinde artış saptanmıştır. ANCHOR çalışmasında ise aylık intravitreal ranibizumab enjeksiyonuyla ile fotodinamik tedavi karşılaştırılmış ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta FDT uygulanan gruba göre daha fazla görme keskinliğinde koruma ya da görme keskinliğinde artış saptanmıştır.

#### **2.2.6.5.4 Aflibersept**

Aflibersept VEGF reseptörü 1 ve 2'nin antijen bağlayan bölümlerinin, immünoglobulin G1' in Fc parçasıyla birleştiği rekombinant füzyon proteindir.<sup>8</sup> VEGF-A'ya 100 kat daha yüksek bağlanma afinitesi vardır. VEGF-A'yı

bağlamasının yanısıra VEGF-B ve plasental büyüme faktörünüde bağlar.<sup>3,9</sup> Aflibersept molekülünün yapısında bulunan Fc kısmı sayesinde ranibizumab'a göre daha uzun ömürlüdür.<sup>9,10</sup>

İntravitreal aflibercept neovasküler YBMD'de 2011 yılında FDA onayının almıştır.<sup>11</sup>

VIEW 1 and VIEW 2 çalışmasında aylık ranibizumab enjeksiyonu ile aylık ve 2'şer ay arayla uygulanan aflibersept enjeksiyonu karşılaştırılmıştır ve bu 3 grup arasında görme keskinliğinde stabilizasyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>9</sup>

#### **2.2.6.5.5 Anti-VEGF ajanlarda tedavi rejimi**

Aslında hiçbir tedavi rejimi aylık enjeksiyon uygulaması kadar başarı gösterememiştir. PIER çalışmasında aylık ranibizumab enjeksiyonu ile 3 ayda bir yapılan ranibizumab karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda aylık tedavinin daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>4</sup> Aylık enjeksiyon rejimi maliyetli aynı zamanda komplikasyon yönünde daha risklidir. Ayrıca IVAN çalışmasında sık yapılan anti-VEGF tedavinin coğrafik atrofi gelişim riskini yükselttiği bildirilmiştir.<sup>127</sup> Bu nedenle kişiselleştirilmiş tedavi birçok hekim tarafından tercih edilmektedir. Kişiselleştirilmiş tedavide PRN protokolü ve tedavi et uzat protokolü olmak üzere iki temel protokol mevcuttur.

PRN protokolünde ilk 3 aylık yüklemekten sonra hasta her ay kontrole gelir ve ihtiyaç halinde enjeksiyon uygulanır. İhtiyaç halinde enjeksiyon kriterleri;OKT'de SMK'da 100 µm ve üzerinde artış olması,subretinal/intraretinal sıvı varlığı,FFA'da sızıntının izlenmesi,fundus muayenesinde maküler hemoraji saptanması ve görme keskinliğinde 5 harf (1 sıra ve üzeri) azalmadır.Aylık enjeksiyonlar ile karşılaştırıldığında,görsel sonuçların PRN protokolünde korunduğu fakat uzun dönemde aylık enjeksiyonlara oranla daha az fayda sağladığı bildirilmiştir.<sup>127,156-160</sup>

Tedavi et ve uzat protokolünde hastalara OKT'de sıvı tamamen kaybolana kadar ve muayenede aktivasyon saptanmayana kadar aylık enjeksiyonlar uygulanmaktadır. Aktivasyon saptanmadığında hastaların kontrol aralığı her kontrolde 2'şer hafta uzatılır ve OKT'de aktivasyon bulguları olup olmamasına bakılmaksızın hastaya her kontrolde intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. Kontrol aralığının 3-4 ayı geçmemesi önemlidir.Eğer kontrolde hastada aktivasyon saptanırsa kontrol aralığı

2'şer hafta azaltılarak kontrole çağırılır ve sonunda hasta için en uygun kontrol aralığı saptanmaya çalışılır.Tedavi et ve uzat protokolünde ihtiyaç olan en az intravitreal enjeksiyon uygulama ile en iyi sonuca ulaşmak amaçlanmaktadır.Tedavi et ve uzat protokolüyle aylık enjeksiyon uygulamayla benzer sonuçlar elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>161,162</sup>





### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

2016 Ocak-2020 Ocak tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna yetersiz yanıtı olup intravitreal aflibersept'e shift yapılan neovasküler YBMD hastalarının görsel ve OKT değişimleri retrospektif olarak hasta kayıtlarından incelendi.

Bu çalışma Helsinki Deklerasyon ilkelerine uygun olup hastalara intravitreal enjeksiyonlar öncesinde bilgiler verildi ve hastaların onamları alındı.

Tedavi edilmemiş neovasküler YBMD hastalarına 3 ay boyunca her ay İVR yapıldı.(3 doz yükleme) Yükleme dozunu takiben PRN protokolü ile aylık takip edildi. Aylık takiplerde OKT'de intraretinal sıvı/kist veya subretinal sıvı varlığı,FFA'da sızıntının varlığı,fundus muayenesinde yeni gelişen maküler hemoraji varlığı ve EİDGK'de bir önceki kontrolüne kıyasla ondalık görme eşeline göre 1 sıra ve üzeri kayıp olması reenjeksiyon kriteri olarak kabul edildi ve İVR yapıldı.

En az 5 doz aylık İVR yapılmasına rağmen OKT'de intraretinal sıvı/kist veya subretinal sıvı saptanması, FFA'da sızıntı görülmesi, fundus muayenesinde makulada yeni gelişen hemoraji varlığı ve EİDGK'de bir önceki kontrolüne kıyasla ondalık görme eşeline göre 1 sıra ve üzeri kayıp olması İVR'ye yetersiz yanıtı olan hastalar olarak tanımlandı ve İVR'ye yetersiz yanıtı olan hastalar İVA'ya shift yapıldı.En son yapılan İVR ile ilk yapılan İVA arasında 1 aylık süre mevcuttu.

Shift sonrası hastalara 3 ay boyunca her ay İVA yapıldı.(3 doz yükleme) Yükleme dozunu takiben PRN protokolü ile aylık takip edildi. Aylık takiplerde OKT'de subretinal sıvı veya intraretinal sıvı/kist görülmesi, FFA'da sızıntı görülmesi,fundus muayenesinde makulada yeni gelişen hemoraji tespit edilmesi ve EİDGK'de bir önceki kontrolüne kıyasla ondalık görme eşeline göre 1 sıra ve üzeri kayıp olması reenjeksiyon kriteri olarak kabul edildi ve İVA uygulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

50 yaş üzeri,OKT ve FFA ile kanıtlanmış YBMD'ye sekonder KNVM'si olan,en az 5 kez İVR uygulanan,shift tedavisiyle ilk 3 ay 3 doz yükleme İVA yapılan,shift sonrası en az 24 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri;

Shift tedavisiyle ilk 3 ay 3 doz yükleme İVA tedavisi eksik kalan, KNVM'ye sebep olabilecek başka hastalıkların varlığı,diyabetik retinopati,epiretinal membran,vitreomaküler traksiyon,üveit gibi makulayı etkileyen hastalıkların olması,YBMD olarak takip edilen ancak tedavi süresince RAP,PKV ve adult vitelliform maküler distrofi tanısı konan hastalar,shift öncesi ve sonrası FDT yapılan hastalar,shift öncesi ve sonrası vitreoretinal cerrahi geçiren hastalar,shift sonrası görme keskinliğini etkileyebilecek göz içi cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar her ay vizite geldiğinde ondalık görme eşeliyle EİDGK, biyomikroskop ile ayrıntılı ön ve arka segment muayenesi ve OKT değerlendirilmesi yapıldı.Başlangıçta neovasküler YBMD tanısında ve gerektiğinde FFA çekildi.

Hastaların shift yapılmadan önceki takip süreleri ve yapılan İVR enjeksiyon sayıları ve shift sonrası 24 ay boyunca yapılan İVA enjeksiyon sayıları hasta dosyalarından kayıt edildi.

Hastaların shift başlangıç zamanı ve shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay EİDGK ve OKT parametreleri değerlendirildi.

EİDGK ondalık görme eşeli kullanılarak elde edildi ve ondalık görme keskinlikleri Eğrilmez'in çalışmasında kullandığı logMAR görme keskinliğine dönüştürüldü.<sup>163</sup>

Shift sonrası takiplerde shift başlangıç zamanına göre EİDGK'de 0,2 ve üzeri logMAR azalma klinik olarak anlamlı görme artışı olarak değerlendirilirken;0,2 ve üzeri logMAR artış klinik olarak anlamlı görmede azalma olarak değendirildi ve 0,2'nin altında logMAR'daki artma veya azalma ise klinik olarak görmenin korunması olarak değerlendirildi.

Fundus muayenesi %1 tropikamid damla sonrası ayrıntılı olarak değerlendirildi. Dilate pupilla sonrası spektral domain OKT teknolojisiyle (Optovue OCT,V 5.1 RVTue 100-2;Optovue,Fremont,CA,USA) ölçümler yapıldı.Güvenilirlik indeksi 60'ın altındaki ölçümler tekrar edildi.Güvenilirlik indeksi 60 ve üzerindeki ölçümler çalışmaya dahil edildi.

OKT ile MM5 moduyla makula 5×5mm alanda görüntülendi. Alınan görüntülerdeki bütün kesitler taranarak santral makula kalınlığı(SMK),pigment epitel dekolmanı(PED) varlığı,PED'lerin paterni,maksimum pigment epitel dekolmanı

yüksekliği(MPEDY),intraretinal kist/sıvı(İRK) varlığı,en büyük intraretinal kistin alanı(EBİRKA),subretinal sıvı(SRS) varlığı,subretinal hiperreflektif materyal(SRHM) varlığı,maksimum subretinal hiperreflektif materyal kalınlığı(MSRHMK),SRHM'nin reflektivite evrelemesi,coğrafik atrofi(CA) varlığı,elipsoid zonun(EZ) defektif ya da intakt olması,hiperreflektif nokta(HRN) varlığı ve dış retinal tübülasyon(DRT) varlığı araştırıldı.

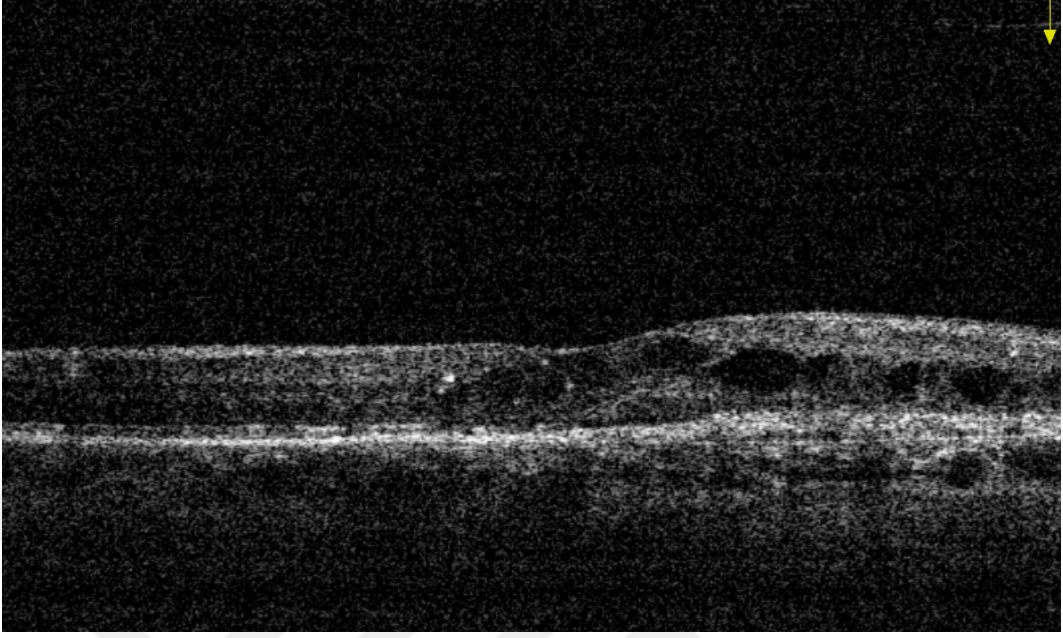
OKT değerlendirilmesi retina uzmanı tarafından(H.G.) tarafından yapıldı.

OKT'de SMK otomatik olarak cihazın analiziyle ölçüldü. MPEDY en yüksek PED'in retina pigment epitelinin dış kenarı ve bruch membranı iç kenarı arasındaki mesafe olarak ölçüldü.<sup>19</sup> EBİRKA;B-scan OKT'nin yardımıyla büyük intraretinal kistlerin köşe ve kenarlarından çizim alınarak mm<sup>2</sup> cinsinden intraretinal kistlerin alan ölçümü yapıldı ve en büyük ölçülen değer mm<sup>2</sup> cinsinden en büyük intraretinal kistin alanı olarak belirlendi.(En büyük intraretinal kistin alanı ölçüm metodu resim 2 ve resim 3'de gösterilmiştir.) Retinanın altında RPE'nin üzerinde yüksek yansıtıcılı matertal SRHM olarak tanımlandı. Daha önceden tarif edildiği gibi eğer SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilirse MSRHMK;SRHM iç kenarından RPE'nin iç kenarı arasındaki mesafe olarak ölçüldü.<sup>164,165</sup> (SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilen 2 farklı gözde MSRHMK ölçümü resim 4 ve 5 de gösterilmiştir.) Eğer SRHM ve RPE birbirinden ayırt edilemezse MSRHMK; SRHM'in iç kenarından ve bruch membranı iç kenarındaki mesafe olarak ölçüldü.<sup>164,165</sup> (SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilemeyen 2 farklı gözde MSRHMK ölçümü resim 6 ve 7 de gösterilmiştir.)

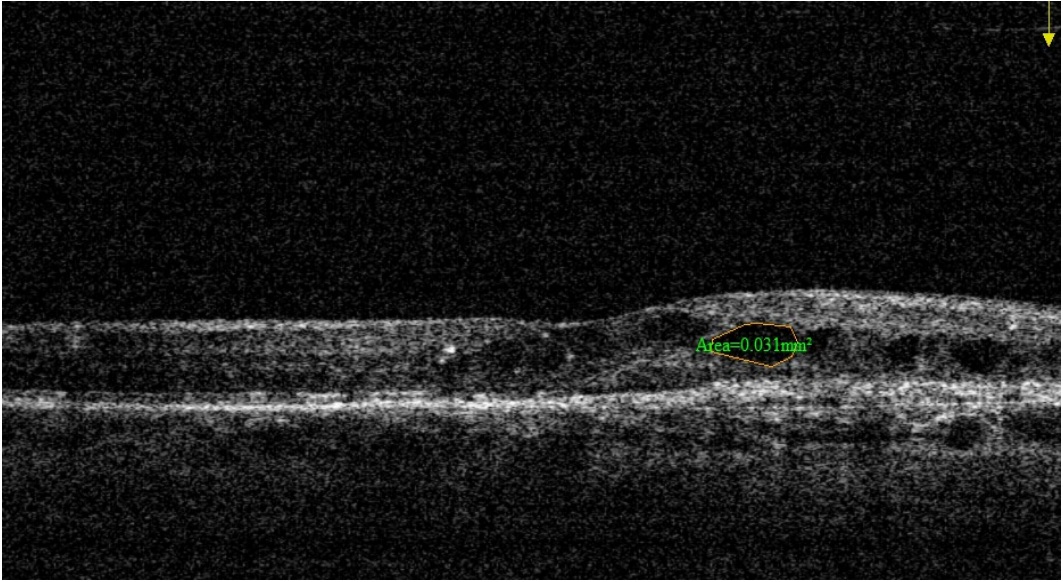
SRHM'nin reflektivite evrelemesi; Eğer SRHM'nin reflektivitesi dış pleksiform tabakanın reflektivitesi ile benzer reflektivitede ise evre 1,eğer SRHM'nin reflektivitesi RPE'nin reflektivitesi ile benzer reflektivitede ise evre 3,eğer SRHM'nin reflektivitesi RPE ve dış pleksiform tabakalarının reflektiviteleri arasında reflektivitede ise evre 2 olarak tanımlandı. Bu sınıflandırma Kumar ve arkadaşlarının yaptığı gibi sınıflandırıldı.<sup>165</sup> Sonuçları karşılaştırabilmek açısından evrelendi.SRHM'nin reflektivite evrelemesi resim 8'de gösterilmiştir.

CA hiperreflektif RPE tabakasının kaybı ve dış retinal katlarında, RPE'de ve koryokapillaristeki kayıpa sekonder koroid yansımalarının artması olarak tanımlandı.<sup>166</sup>

Bütün intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede topikal anestezi eşliğinde(proparakain hidroklorid),konjonktivaya %5 povidon iyot profilaksisi kullanılarak yapıldı. İVR (0,5mg/0,05ml) ve İVA (2mg/0,05ml) limbusun 3,5 mm posteriorundan vitre içine enjekte edildi. İntravitreal enjeksiyon sonrası günde 4 defa moksifloksasin göz damlası 5 gün boyunca kullanıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrası hastalarda oküler ve sistemik yan etki gözlenmedi.

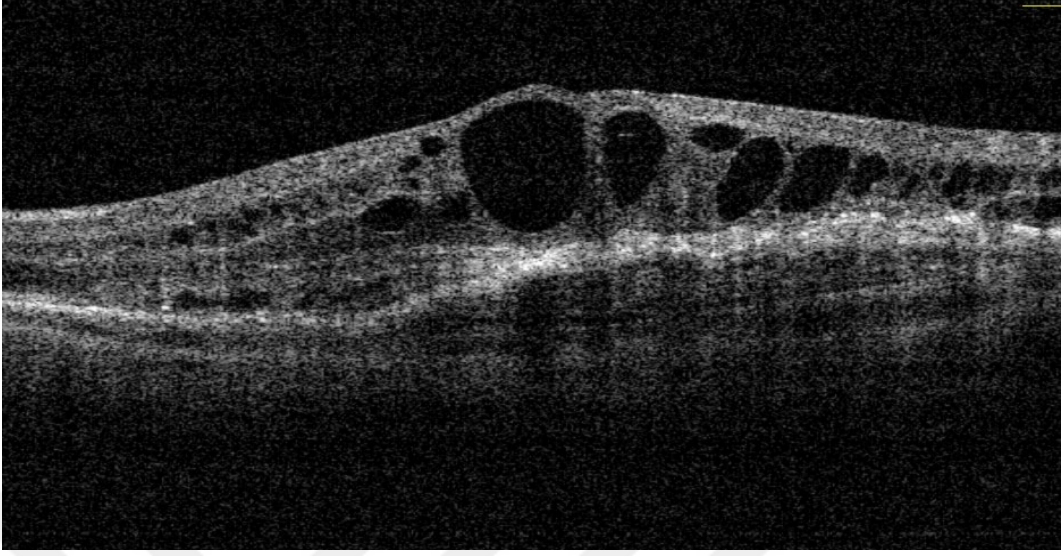


(a)

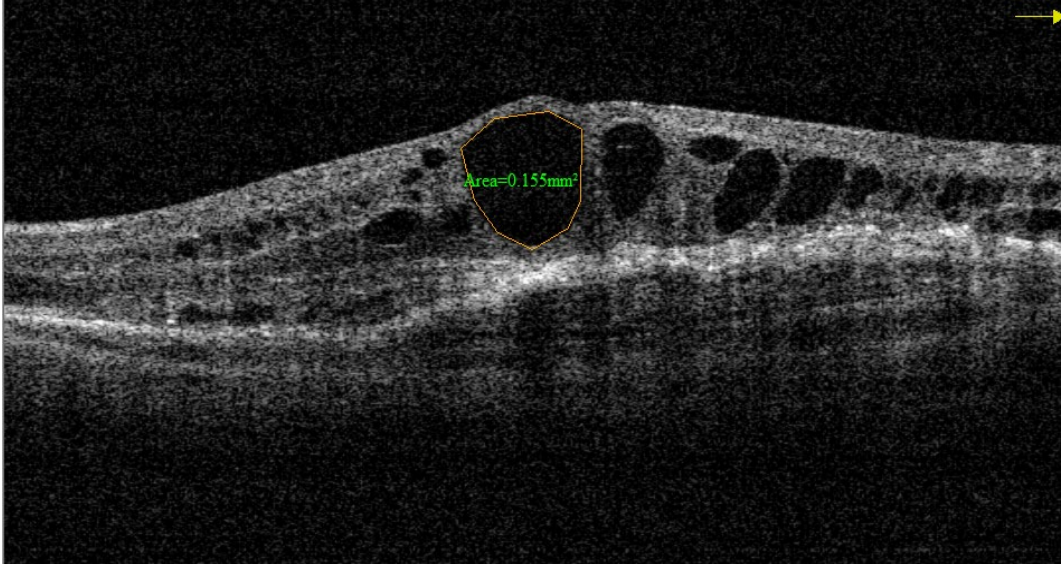


(b)

**Resim 2.** En büyük intraretinal kistin alanı ölçüm metodu (a: Ölçüm yapılmadan önceki görüntü; b: Ölçüm yapıldıktan sonraki görüntü)

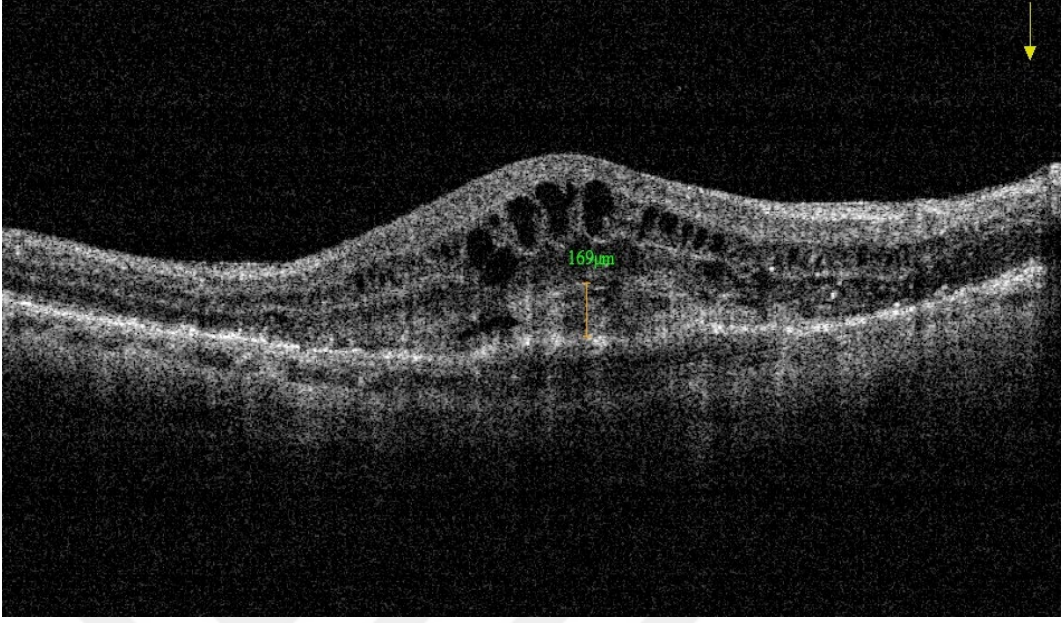


(a)

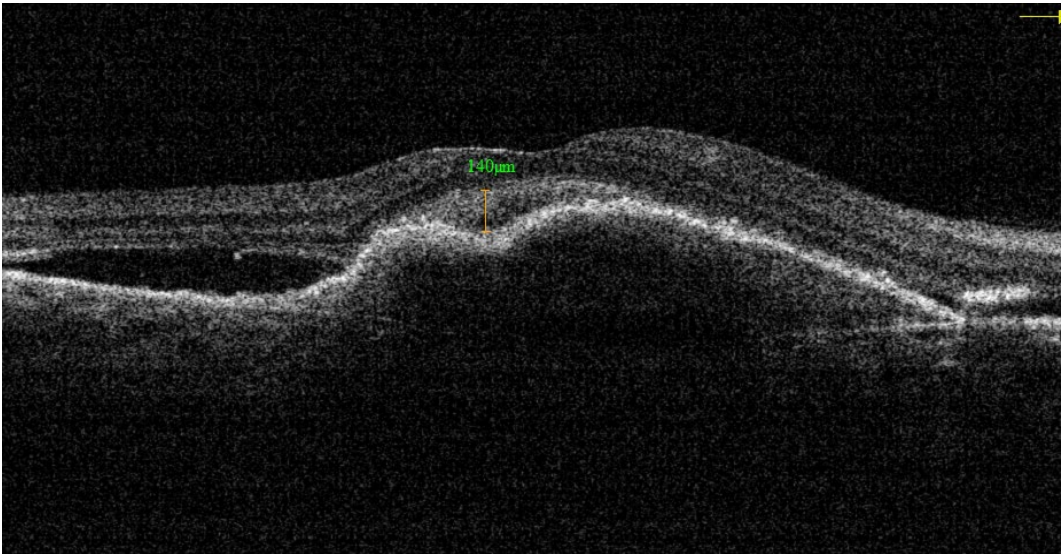


(b)

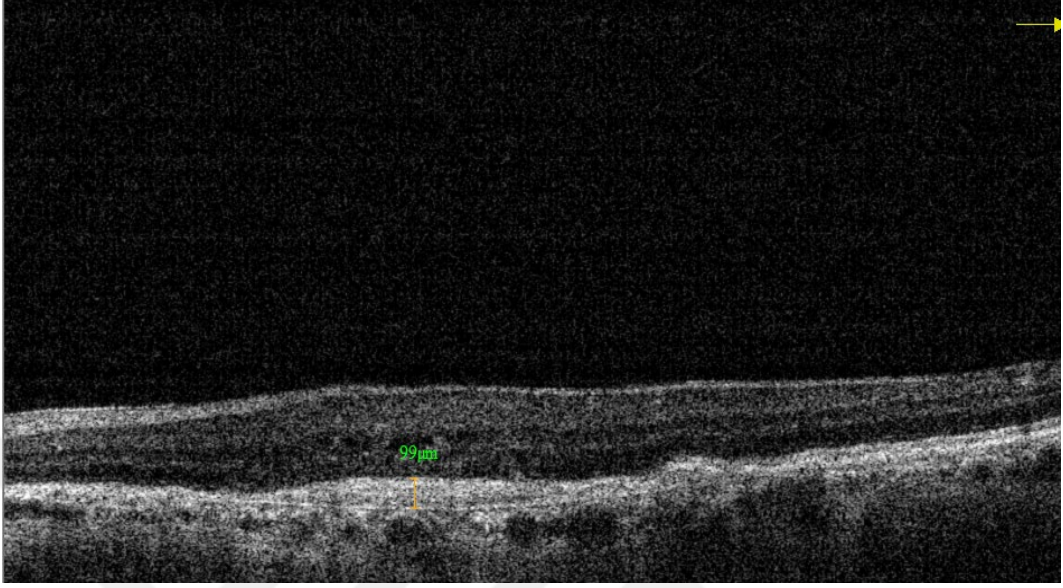
**Resim 3.**En büyük intraretinal kistin alanı ölçüm metodu (**a:** Ölçüm yapılmadan önceki görüntü; **b:** Ölçüm yapıldıktan sonraki görüntü)



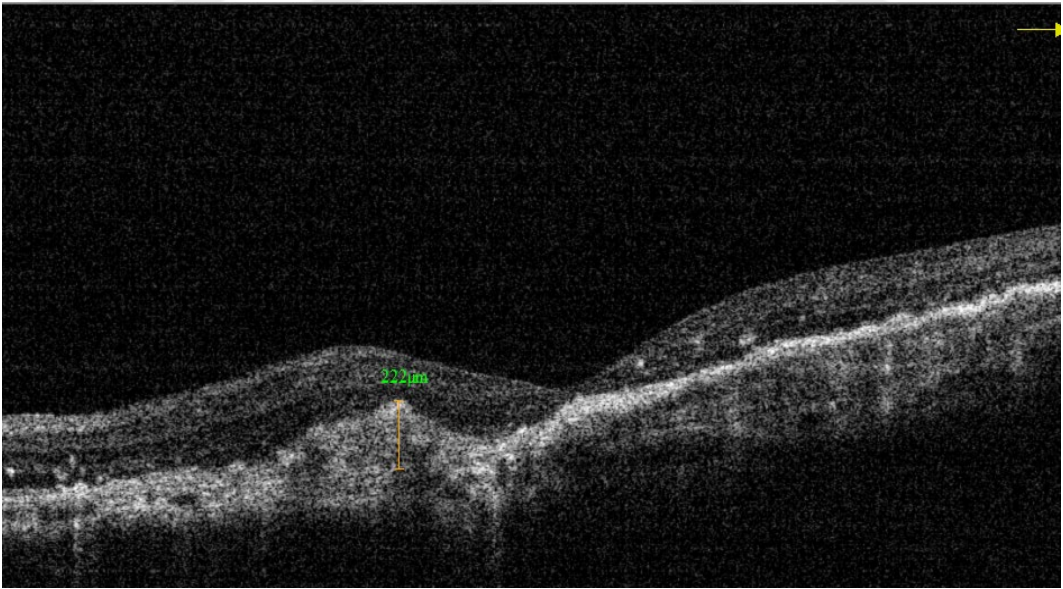
**Resim 4.** SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilen gözde MSRHMK ölçüm metodu



**Resim 5.** SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilebilen gözde MSRHMK ölçüm metodu

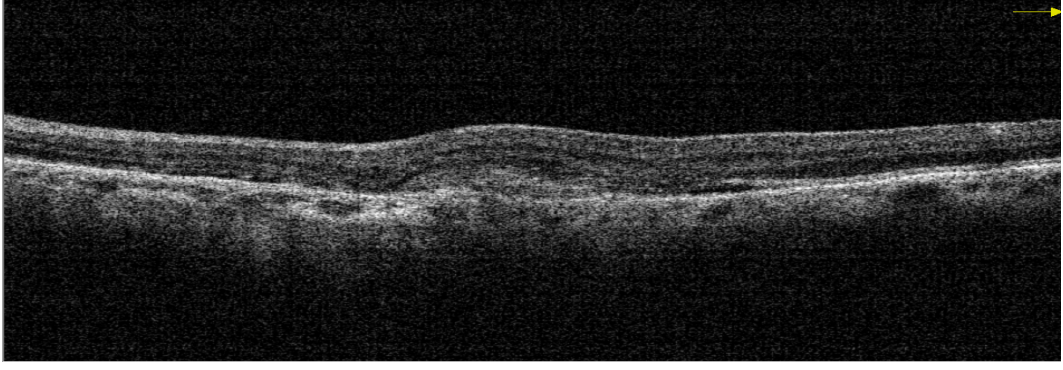


**Resim 6.** SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilemeyen gözde MSRHMK ölçüm metodu

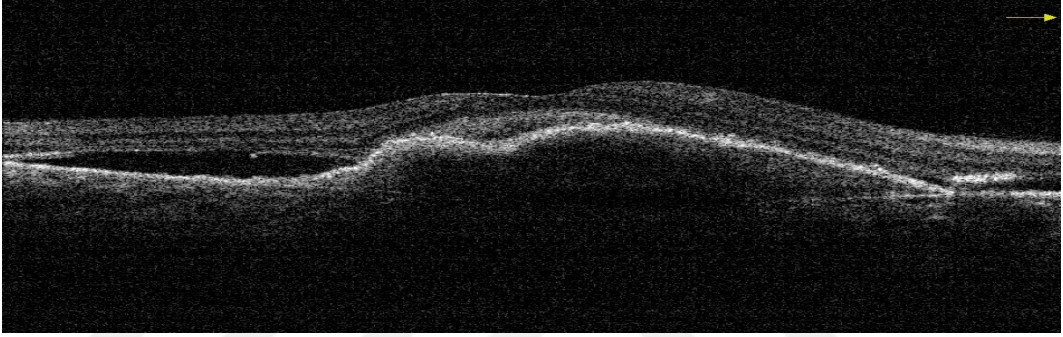


**Resim 7.** SRHM ile RPE birbirinden ayırt edilemeyen gözde MSRHMK ölçüm metodu

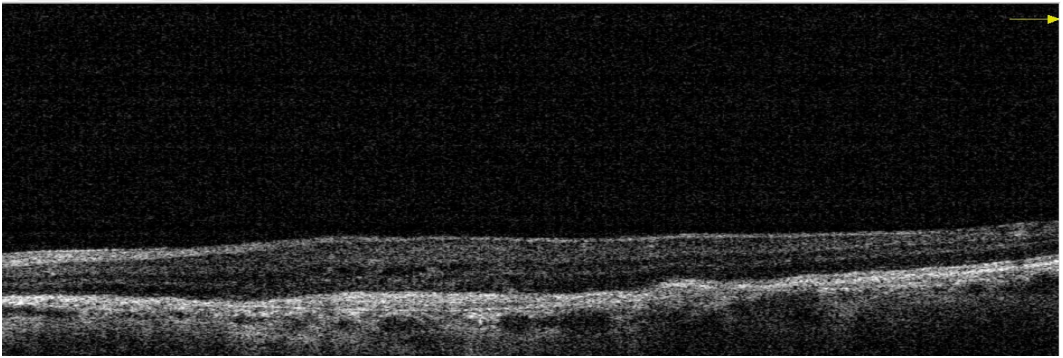




(a)



(b)



(c)

**Resim 8.**SRHM'nin reflektivite evrelemesi (**a:**Evre 1:SRHM reflektivitesi dış pleksiform tabakanın reflektivitesi ile benzer reflektivitede; **b:** Evre 2:SRHM reflektivitesi dış pleksiform tabaka ve RPE'nin reflektiviteleeri arasında reflektivitede; **c:** Evre 3:SRHM reflektivitesi RPE'nin reflektivitesi ile benzer reflektivitede)

## **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) version 22.0 software programı ile yapıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.,6.,12.ve 24.aydaki EİDGK,SMK ve MPEDY parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş gruplarda t testi, İRK ve SRS sayısının karşılaştırılmasında McNemar testi, EBİRKA ve MSRHMK karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

Shift başlangıç zamanında İRK ve SRS olan ve olmayanlar arasında shift sonrası 24.ayda görme kazanımı istatistiksel analizlerinde Mann-Whitney U testi, CA gelişimi istatistiksel analizlerinde Ki-kare testi kullanıldı.

Shift başlangıç zamanında SRHM bulunan ve bulunmayan gözlerde shift sonrası 24.aydaki görme değişimi istatistiksel analizinde Wilcoxon testi kullanıldı.

Shift sonrası 24.ayda CA'ya göre İRK, SRS karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Shift başlangıç zamanında ve shift sonrası 24.ayda EZ defektif olanlarda EZ intakt olanlar arasında EİDGK karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 15'i kadın(%48,3) 16'sı erkek(%51,6) toplam 31 hastanın 32 gözü alındı. Gözlerin 13'ü sağ göz (%40,6),19'u sol göz (%59,3) iken hastaların yaş ortalaması  $74,3\pm 8,9$  (59-89) idi. Gözlerin shift öncesi ortalama takip süresi  $19,2\pm 10,1$  (5-49) ay olup yapılan ortalama İVR sayısı  $9,3\pm 4,9$  (5-27) dir. Shift sonrası 24 ay boyunca yapılan ortalama İVA sayısı  $8,9\pm 3,7$  (3-17) dir. Hastaların demografik karakterleri tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik karakterleri

Hasta/Göz Sayısı	n:31/32
Yaş	$74,3\pm 8,9$ (59-89) (n:31)
Kadın/Erkek Sayısı	15 (%48,3)/16 (%51,6)
Sağ/Sol Göz Sayısı	13 (%40,6)/19 (%59,3)
Shift öncesi ortalama takip süresi(ay)	$19,2\pm 10,1$ (5-49)
Shift öncesi uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab sayısı	$9,3\pm 4,9$ (5-27)
Shift sonrası 24 ay boyunca uygulanan ortalama intravitreal aflibersept sayısı	$8,9\pm 3,7$ (3-17)

Gözlerin ortalama EİDGK shift başlangıç zamanı  $0,94\pm 0,38$ (0,3-2,1) logMAR iken shift sonrası 3.ayda  $0,80\pm 0,38$ (0,15-1,8) logMAR, shift sonrası 6.ayda  $0,79\pm 0,39$ (0,15-1,8) logMAR, shift sonrası 12.ayda  $0,84\pm 0,41$ (0,15-1,8) logMAR, shift sonrası 24.ayda  $1,04\pm 0,66$ (0,15-3,1) logMAR olup,EİDGK shift başlangıç zamanı ile kıyaslandığında shift sonrası 3.ay ve 6.ayda görme kazanımları istatistiksel olarak anlamlı iken(shift sonrası 3.ayda p:0,001;shift sonrası 6.ayda p:0,003);görme kazanımı klinik açıdan önemli değildi ve klinik olarak görmenin korunması olarak değerlendirildi.Shift sonrası 12.ay ve 24.ayda EİDGK ile shift

başlangıç zamanı EİDGK arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı fark saptanmadı(shift sonrası 12.ayda p:0,071;shift sonrası 24.ayda p:0,270) ve shift sonrası 12.ay ve 24.ayda görme keskinliğinin korunması devam etti.

Shift başlangıç zamanına göre shift sonrası 24.ayda 32 gözün 7'sinde klinik olarak görme korunurken,10'unda klinik olarak anlamlı görme artışı,15'inde ise klinik olarak anlamlı görmede azalma bulundu. Gözlerin ortalama EİDGK'leri ve istatistiksel analiz tablo 2'de gösterilmiştir. Gözlerin ortalama EİDGK'leri grafik 1'de gösterilmiştir.

Gözlerin ortalama SMK'sı shift başlangıç zamanı  $304,8 \pm 88,1$  (181-565)  $\mu\text{m}$  iken shift sonrası 3.ayda  $275,7 \pm 65,8$  (181-530)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 6.ayda  $260,8 \pm 66,2$  (99-457)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 12.ayda  $249,6 \pm 52,4$  (159-360)  $\mu\text{m}$  ve shift sonrası 24.ayda  $277,0 \pm 73,6$  (165-439)  $\mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. Shift başlangıç zamanı ile karşılaştırıldığında shift sonrası 3. ve 24.ayda SMK'da azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken(shift sonrası 3.ayda p:0,080;shift sonrası 24.ayda p:0,138), shift sonrası 6. ve 12.ayda SMK'da azalma shift başlangıç zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(shift sonrası 6.ayda p:0,012;shift sonrası 12.ayda p:0,001) Gözlerin ortalama SMK'leri ve istatistiksel analiz tablo 2'de gösterilmiştir. Gözlerin ortalama SMK'leri grafik 2'de gösterilmiştir.

Shift başlangıç zamanında gözlerin 11'inde seröz PED,6'sında fibrovasküler PED,4'ünde drusenoid PED,2'sinde drusenoid ve fibrovasküler PED ile birlikte miks PED,1'inde seröz ve fibrovasküler PED birlikte miks PED mevcuttu.8 gözde ise PED izlenmedi. Hiçbir gözde hemorajik PED'e rastlanmadı.Shift sonrası 24.ayda 4 drusenoid PED'in 1'i kaybolurken,11 seröz PED'in 4'ü,6 fibrovasküler PED'in 2'si kaybolmuştu.3 miks PED ise shift sonrası 24.ay kaybolmayıp sebat etmekteydi.

Gözlerin ortalama MPEDY shift başlangıç zamanı  $161,9 \pm 142,0$  (0-465)  $\mu\text{m}$  iken shift sonrası 3.ayda  $102,4 \pm 125,4$  (0-382)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 6.ayda  $126,2 \pm 151,0$  (0-604)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 12.ayda  $113,2 \pm 127,7$  (0-341)  $\mu\text{m}$  ve shift sonrası 24.ayda  $114,0 \pm 128,7$  (0-345)  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür.Shift sonrası 3.,6.,12., ve 24.ayda MPEDY shift başlangıç zamanı ile karşılaştırıldığında bütün aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.(shift sonrası 3.ayda p:0,000; shift sonrası

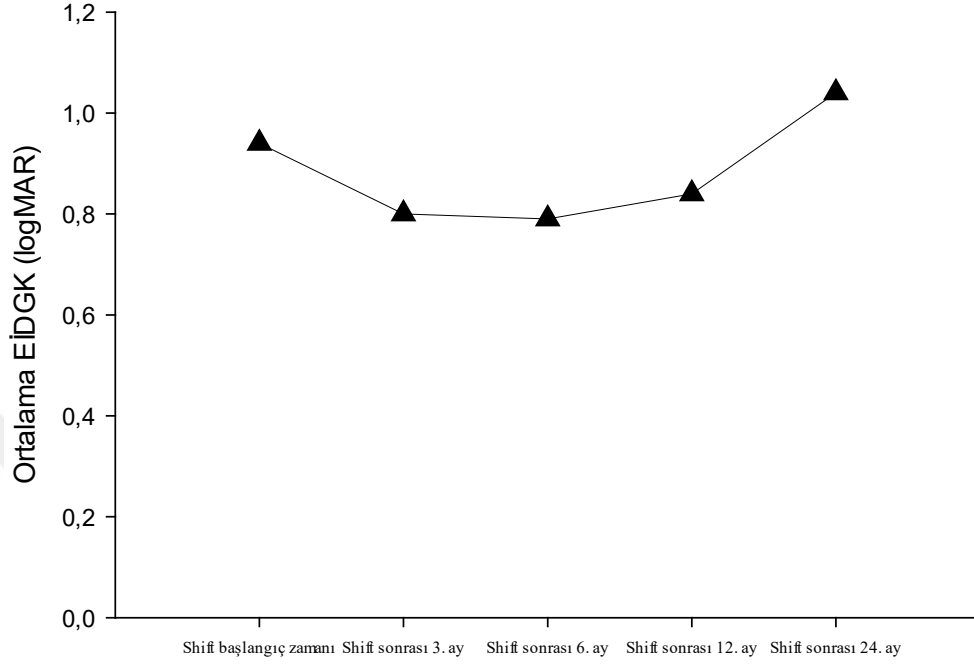
6.ayda p:0,033; shift sonrası 12.ayda p:0,002; shift sonrası 24.ayda p:0,008) Gözlerin ortalama MPEDY'leri ve istatistiksel analiz tablo 2'de gösterilmiştir. Gözlerin ortalama MPEDY'leri grafik 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.aylarda EİDGK, SMK ve MPEDY'leri ortalamaları ve istatistiksel analiz

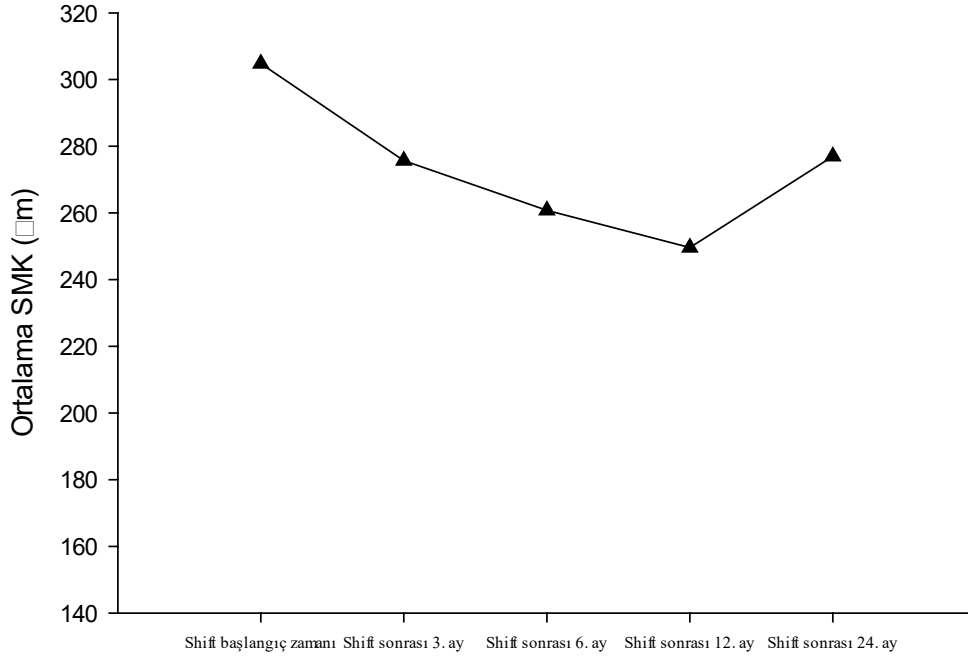
Parametre	Shift başlangıç zamanı	Shift sonrası 3.ay	Shift sonrası 6.ay	Shift sonrası 12.ay	Shift sonrası 24.ay
EİDGK	0,94±0,38	0,80±0,38	0,79±0,39	0,84±0,41	1,04±0,66
(logMAR)	(0,3-2,1)	(0,15-1,8)	(0,15-1,8)	(0,15-1,8)	(0,15-3,1)
Ort.±SD.(Min.-Mak.)	n:32	p:0,001	p:0,003	p:0,071	p:0,270
SMK(µm)	304,8±88,1	275,7±65,8	260,8±66,2	249,6±52,4	277,0±73,6
Ort.±SD.(Min.-Mak.)	(181-565)	(181-530)	(99-457)	(159-360)	(165-439)
	n:32	p:0,080	p:0,012	p:0,001	p:0,138
MPEDY(µm)	161,9±142,0	102,4±125,4	126,2±151,0	113,2±127,7	114,0±128,7
Ort.±SD.(Min.-Mak.)	(0-465)	(0-382)	(0-604)	(0-341)	(0-345)
	n:32	p:0,000	p:0,033	p:0,002	p:0,008

p:Eşleştirilmiş t testi: p<0,05; istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

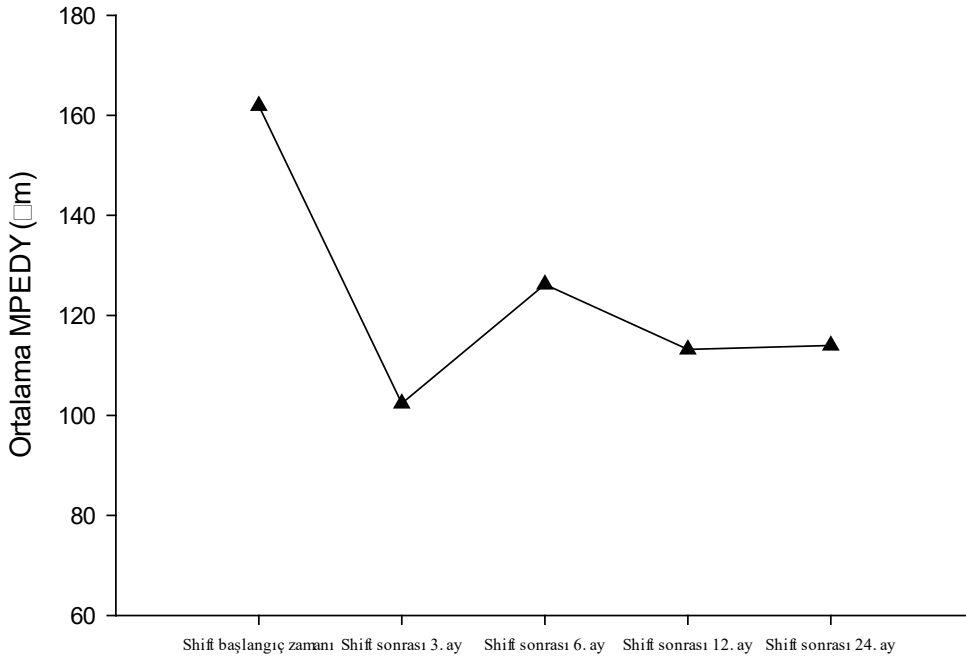
EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK:Santral makula kalınlığı, MPEDY:Maksimum pigment epitel dekolman yüksekliği, Ort:Ortalama, SD:Standart deviasyon, Min:Minimum değer, Mak:Maksimum değer, n:Göz sayısı



**Grafik 1.** Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama EİDGK



**Grafik 2.** Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama SMK



**Grafik 3.** Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama MPEDY

Shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK olup,shift sonrası 3.ayda 6 gözde İRK,shift sonrası 6.ayda 8 gözde İRK,shift sonrası 12.ayda 10 gözde İRK ve shift sonrası 24.ayda 7 gözde İRK mevcuttu.Shift başlangıç zamanına göre İRK sayısında azalma shift sonrası 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı iken( $p:0,031$ ); 6.,12. ve 24.ayda shift başlangıç zamanına göre İRK sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.(shift sonrası 6.ayda  $p:0,125$ ; shift sonrası 12.ayda  $p:0,500$ ; shift sonrası 24.ayda  $p:0,063$ )

Shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK olup,bu 12 gözde ortalama EBİRKA shift başlangıç zamanında  $0,160 \pm 0,310$  ( $0,008-1,134$ )  $\text{mm}^2$ ,shift sonrası 3.ayda  $0,031 \pm 0,050$  ( $0-0,142$ )  $\text{mm}^2$ ,shift sonrası 6.ayda  $0,093 \pm 0,234$  ( $0-0,832$ )  $\text{mm}^2$ ,shift sonrası 12.ayda  $0,065 \pm 0,120$  ( $0-0,433$ )  $\text{mm}^2$  ve shift sonrası 24.ayda  $0,025 \pm 0,046$  ( $0-0,164$ )  $\text{mm}^2$  idi.Shift başlangıç zamanına göre shift sonrası bütün aylarda EBİRKA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur.(shift sonrası 3.ayda  $p:0,016$ ;shift sonrası 6.ayda  $p:0,048$ ; shift sonrası 12.ayda  $p:0,041$ ;shift sonrası 24.ayda  $p:0,008$ ) İRK olan gözlerin sayısı, ortalama EBİRKA'ları ve istatistiksel

analiz tablo 3’de gösterilmiştir.Gözlerin ortalama EBİRKA’ları grafik 4’de gösterilmiştir.Shift başlangıç zamanıyla birlikte takiplerde EBİRKA’sı azalan bir göz resim 9’da gösterilmiştir.

Shift başlangıç zamanında İRK olan ve olmayanlar arasında shift sonrası 24.ayda görme kazanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen(p:0,272) klinik olarak görmesi artan veya görmesi korunan 17 gözün 4’ünde(%23,5) shift başlangıç zamanında İRK varken,4 gözün ortalama EBİRKA’sı  $0,078 \pm 0,043$  ( $0,014-0,108$ ) mm<sup>2</sup> idi. Klinik olarak görmede azalma olan 15 gözün 8’inde(%53,3) shift başlangıç zamanında İRK mevcut olup 8 gözün ortalama EBİRKA’sı  $0,201 \pm 0,381$  ( $0,008-1,134$ ) mm<sup>2</sup> idi. Shift sonrası 24.ayda görmesi artan veya görmesi korunan 4 gözdeki kistlerin 1’i kaybolurken,3’ünde EBİRKA azalmış ve bu 4 gözde ortalama EBİRKA  $0,012 \pm 0,017$  ( $0-0,039$ )mm<sup>2</sup>,ye gerilemişti. Shift sonrası 24.ayda görmesi azalan gözlerde ise 8 gözden 4’ünde kist kaybolurken,2’sinde EBİRKA azalmış,2’sinde ise EBİRKA artmış olarak bulunmuştur ve bu 8 gözde ortalama EBİRKA  $0,031 \pm 0,055$  ( $0-0,164$ ) mm<sup>2</sup>,ye gerilemişti.

Shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK bulunurken shift sonrası 24.ayda bu 12 gözün 6’sında(%50,0) CA gelişti. Shift başlangıç zamanında İRK bulunmayan 20 gözün ise 8’inde(%40,0) shift sonrası 24.ayda CA gelişti. Shift başlangıç zamanında İRK bulunan gözlerde shift sonrası 24.ayda daha fazla oranda CA gelişmesine rağmen; shift başlangıç zamanında İRK olup olmamasının CA gelişimi açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p:0,581)

Shift başlangıç zamanında 24 gözde SRS bulunurken shift sonrası 3.ayda 17 gözde SRS,shift sonrası 6.ayda 18 gözde SRS,shift sonrası 12.ayda 13 gözde SRS ve shift sonrası 24.ayda 13 gözde SRS mevcuttu.Shift başlangıç zamanına göre shift sonrası bütün aylarda SRS azalması istatistiksel olarak anlamlı idi.(shift sonrası 3.ayda p:0,016;shift sonrası 6.ayda p:0,031;shift sonrası 12.ayda p:0,001;shift sonrası 24.ayda p:0,001) SRS olan gözlerin sayısı ve istatistiksel analiz tablo 3’de gösterilmiştir.

Shift başlangıç zamanında SRS olan ve olmayanlar arasında shift sonrası 24.ayda görme kazanımı açısından anlamlı fark bulunmazken(p:0,654) shift sonrası 24.ayda



klirik olarak görmesi artan veya görmesi korunan 17 gözün shift başlangıcında 14'ünde(%82,3) SRS mevcutken klinik olarak görmesi azalan 15 gözün 10'unda(%66,6) SRS mevcuttu. Shift başlangıç zamanında SRS bulunan ve shift sonrası 24.ayda görmesi artan veya korunan 14 gözün 7'sinde SRS shift sonrası 24.ayda kaybolurken,7'sinde sebat etmekteydi. Shift başlangıç zamanında SRS bulunan ve shift sonrası 24.ayda görmesi azalan 10 gözün 4'ünde shift sonrası 24.ayda SRS kaybolurken 6'sında sebat etmekteydi.

Shift başlangıç zamanında 24 gözde SRS mevcut iken shift sonrası 24.ayda bu 24 gözün 8'inde(%33,3) CA gelişirken; shift başlangıç zamanında SRS bulunmayan 8 gözün 6'sında(%75,0) shift sonrası 24.ayda CA gelişmiştir.Shift başlangıç zamanında SRS olan gözlerde daha az oranda CA gelişmesine rağmen shift başlangıcında SRS olup olmamasının CA gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p:0,096)

Shift başlangıç zamanında gözlerin 16'sında(%50,0) SRHM mevcutken,1 gözde SRHM shift sonrası 12.ayda kaybolurken;1 gözde de shift sonrası 24.ayda kayboldu.16 gözde MSRHMK shift başlangıç zamanında  $181,0 \pm 61,3$  (95-305)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 3.ayda  $163,5 \pm 68,9$  (87-317)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 6.ayda  $159,7 \pm 58,4$  (78-271)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 12.ayda  $155,1 \pm 75,1$  (0-259)  $\mu\text{m}$  ve shift sonrası 24.ayda  $158,2 \pm 87,2$  (0-292)  $\mu\text{m}$  idi.Shift sonrası 3.,6.,12. ve 24.aydaki MSRHMK shift başlangıç zamanındaki MSRHMK ile karşılaştırıldığında hiçbir ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olmadı.(shift sonrası 3.ayda p:0,187, shift sonrası 6.ayda p:0,280;shift sonrası 12.ayda p:0,234;shift sonrası 24.ayda p:0,501) Gözlerin ortalama MSRHMK'leri ve istatistiksel analiz tablo 3'de gösterilmiştir.Gözlerin ortalama MSRHMK'leri grafik 5'de gösterilmiştir.

Shift başlangıcında SRHM olan 16 gözün reflektivileri;3 göz evre 1, 5 göz evre 2, 8 göz evre 3 ve 16 gözün evre ortalaması 2,31 idi.Shift sonrası 3.ayda SRHM bulunan 16 gözün reflektivileri;12 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 16 gözün evre ortalaması 2,75 idi.Shift sonrası 6.ayda SRHM bulunan 16 gözün reflektivileri;12 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 16 gözün evre ortalaması 2,75 idi.Shift sonrası 12.ayda SRHM bulunan 15 gözün reflektivileri;11 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 15 gözün evre ortalaması 2,73 idi.Shift sonrası 24.ayda SRHM bulunan 14 gözün reflektivileri;11

göz evre 3, 3 göz evre 2 ve 14 gözün evre ortalaması 2,78 idi. Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3., 6., 12. ve 24. aylarda ortalama SRHM'nin reflektivite evresi grafik 6'da gösterilmiştir.

Shift başlangıç zamanında gözlerin 16'sında (%50,0) SRHM mevcut olup bu gözlerin shift başlangıç zamanında EİDGK  $0,93 \pm 0,42$  ( $0,52-2,1$ ) logMAR iken shift sonrası 24. ayda bu gözlerde EİDGK  $1,35 \pm 0,70$  ( $0,4-3,1$ ) logMAR idi. Shift başlangıç zamanında SRHM bulunan gözlerde shift sonrası 24. aydaki görme azalması hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı idi. ( $p:0,004$ ) Shift başlangıç zamanında SRHM bulunmayan gözlerde shift başlangıç zamanında EİDGK  $0,94 \pm 0,34$  ( $0,3-1,3$ ) logMAR iken shift sonrası 24. ayda EİDGK  $0,73 \pm 0,45$  ( $0,15-1,8$ ) logMAR idi. Shift başlangıç zamanında SRHM bulunmayan gözlerde shift sonrası 24. aydaki görme artışı hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı idi. ( $p:0,038$ )

Shift başlangıç zamanında 4 gözde CA görülürken shift sonrası 24. ayda 14 gözde CA mevcuttu. Shift sonrası 24. ayda bu 14 gözün 3'ünde (%21,4) SRS mevcut iken CA olmayan 18 gözün 10'unda (%55,5) SRS mevcuttu. Shift sonrası 24. ayda CA olan gözlerde CA olmayan gözlere kıyasla daha az oranda SRS mevcut olması istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p:0,048$ )

CA bulunan 14 gözün 2'sinde (%14,2) İRK bulunurken CA bulunmayan 18 gözün 6'sında (%33,3) İRK mevcuttu. CA olan gözlerde CA olmayan gözlere kıyasla daha az oranda İRK bulunması istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p:0,412$ )

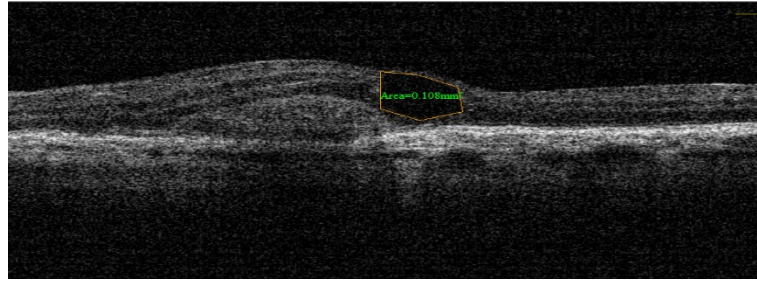
CA bulunan 14 gözde ortalama SMK  $244,0 \pm 44,9$  ( $165-311$ )  $\mu\text{m}$  iken CA bulunmayan 18 gözde ortalama SMK  $302,6 \pm 81,3$  ( $176-439$ )  $\mu\text{m}$  idi. CA olan gözlerde CA olmayan gözlere göre SMK'nın daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p:0,047$ ) CA olan ve olmayan gözlerdeki SMK değerleri, SRS sayısı, İRK sayısı ve istatistiksel analiz tablo 4'de gösterilmiştir.

Shift başlangıç zamanında 16 gözde EZ defektif ve bu gözlerde ortalama EİDGK  $1,09 \pm 0,34$  ( $0,52-2,10$ ) logMAR iken; 16 gözde ise EZ intakt ve ortalama EİDGK  $0,78 \pm 0,36$  ( $0,3-1,3$ ) logMAR idi. Shift sonrası 24. ayda 21 gözde EZ defektif ve bu gözlerde ortalama EİDGK  $1,16 \pm 0,71$  ( $0,15-3,1$ ) iken; 11 gözde EZ intakt ve ortalama EİDGK  $0,81 \pm 0,48$  ( $0,3-1,8$ ) idi. Shift başlangıç zamanında EZ defektif

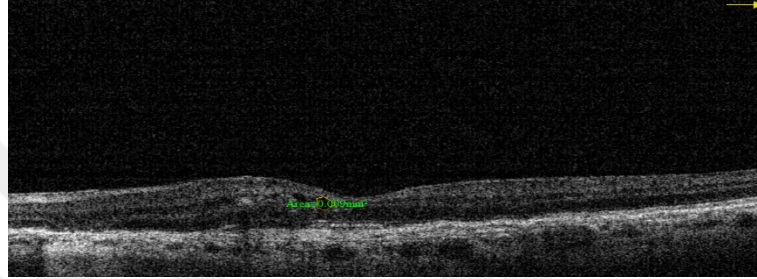
olanlarda EZ intakt olanlara göre ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,035) Shift sonrası 24.ayda ise EZ defektif olanlarda EZ intakt olanlara göre ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,180) Shift başlangıç zamanı ve shift sonrası 24.ayda EZ defektif ve intakt olanlarda EİDGK ve istatistiksel analiz tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.



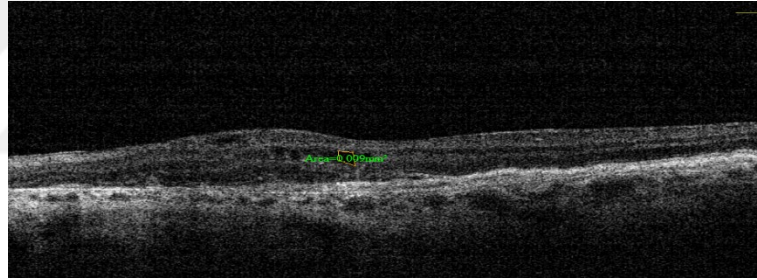
Shift  
başlangıç  
zamanı  
EBİRKA:  
0,108 mm<sup>2</sup>



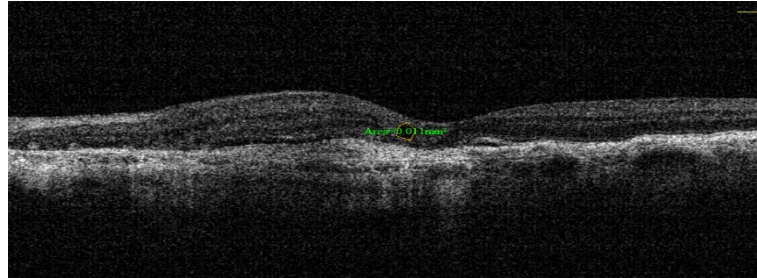
Shift  
sonrası  
3.ayda  
EBİRKA:  
0,009 mm<sup>2</sup>



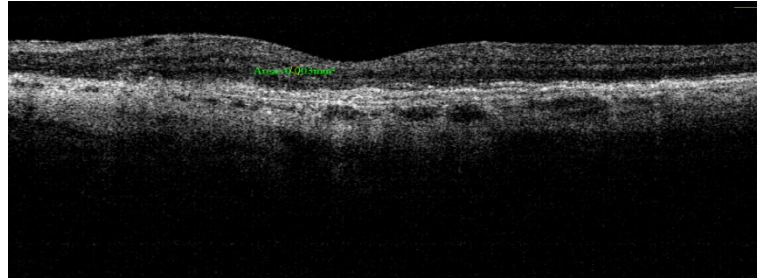
Shift  
sonrası  
6.ayda  
EBİRKA:  
0,009 mm<sup>2</sup>



Shift  
sonrası  
12.ayda  
EBİRKA:  
0,011 mm<sup>2</sup>



Shift  
sonrası  
24.ayda  
EBİRKA:  
0,003 mm<sup>2</sup>



**Resim 9.**Shift başlangıç zamanıyla birlikte takiplerde EBİRKA'sı azalan bir göz

Shift başlangıç zamanında 32 gözün 30'unda hiperreflektif nokta mevcuttu. Shift sonrası 24.ayda 25 gözde hiperreflektif nokta devam ederken,5 gözde hiperreflektif nokta kayboldu.

Dış retinal tübülayon shift başlangıç zamanında 32 gözün 1'inde saptanırken 1 gözde de shift sonrası 3.ayda saptandı.2 gözde de shift sonrası 6.ayda kayboldu.



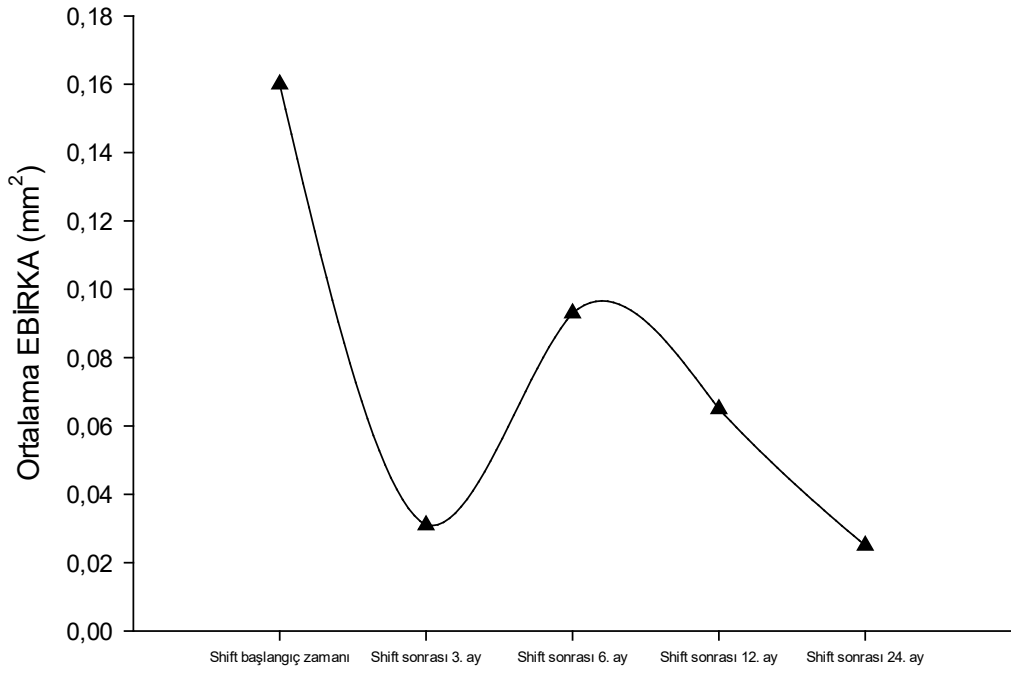
**Tablo 3.** Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.aylarda ortalama MSRHK,İRK olan göz sayısı, ortalama EBİRKA ve SRS olan göz sayısı ve istatistiksel analiz

Parametre	Shift başlangıç zamanı	Shift sonrası 3.ay	Shift sonrası 6.ay	Shift sonrası 12.ay	Shift sonrası 24.ay
MSRHK( $\mu\text{m}$ )	181,0 $\pm$ 61,3	163,5 $\pm$ 68,9	159,7 $\pm$ 58,4	155,1 $\pm$ 75,1	158,2 $\pm$ 87,2
Ort. $\pm$ SD.(Min.-Mak.)	(95-305) n:16	(87-317) p*:0,187	(78-271) p*:0,280	(0-259) p*:0,234	(0-292) p*:0,501
İRK olan göz sayısı	n:12	n:6 p**: $0,031$	n:8 p**: $0,125$	n:10 p**: $0,500$	n:7 p**: $0,063$
EBİRKA( $\text{mm}^2$ )	0,160 $\pm$ 0,310	0,031 $\pm$ 0,050	0,093 $\pm$ 0,234	0,065 $\pm$ 0,120	0,025 $\pm$ 0,046
Ort. $\pm$ SD.(Min.-Mak.)	(0,008-1,134) n:12	(0-0,142) p*:0,016	(0-0,832) p*:0,048	(0-0,433) p*:0,041	(0-0,164) p*:0,008
SRS olan göz sayısı	n:24	n:17 p**: $0,016$	n:18 p**: $0,031$	n:13 p**: $0,001$	n:13 p**: $0,001$

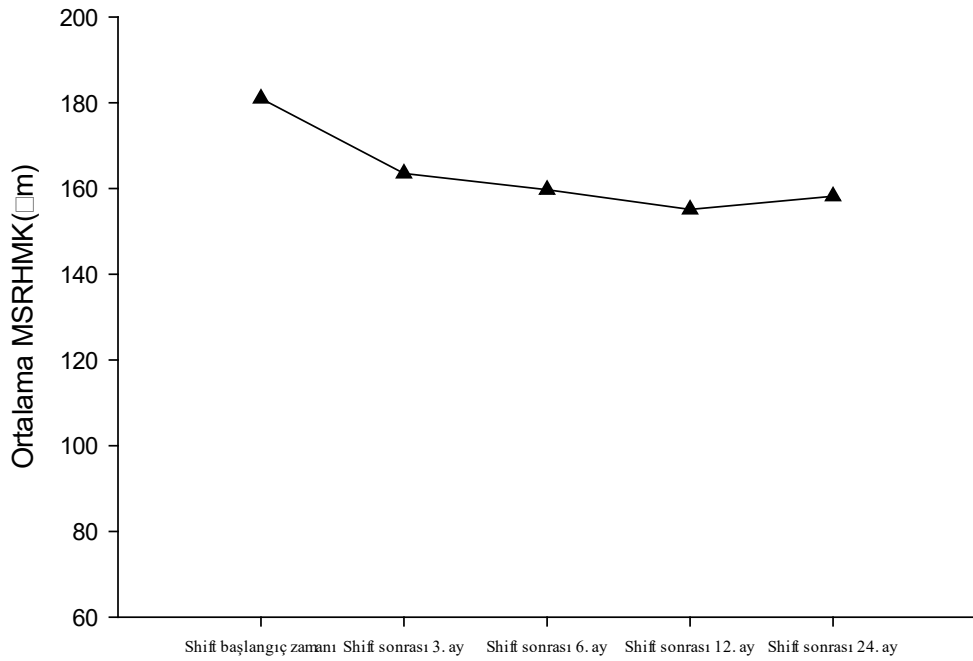
p\*:Wilcoxon testi:  $p^* < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

p\*\*:Mc Nemar testi:  $p^{**} < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

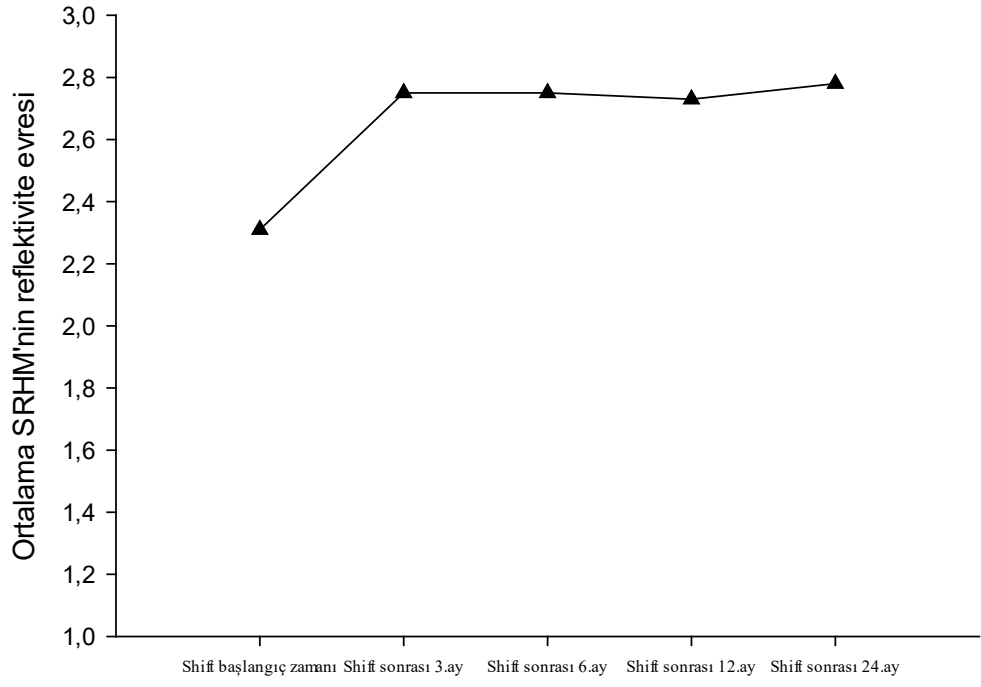
MSRHK:Maksimum subretinal hiperreflektif materyal kalınlığı,İRK,İntraretinal kist, EBİRKA:En büyük intraretinal kistin alanı, SRS:Subretinal sıvı, Ort:Ortalama, SD:Standart deviasyon, Min:Minimum değer, Mak:Maksimum değer, n:Göz sayısı



**Grafik 4.** Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama EBİRKA



**Grafik 5.** Shift başlangıç zamanı,shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama MSRHMK



**Grafik 6.** Shift başlangıç zamanı, shift sonrası 3.ay,6.ay,12.ay ve 24.ay ortalama SRHM'nin reflektivite evresi



**Tablo 4.**Shift sonrası 24.ayda CA olan ve olmayan gözlerin SMK değerleri,İRK ve SRS sayıları ve istatistiksel analiz

Parametre	Shift sonrası 24.ayda SMK( $\mu\text{m}$ ) Ort. $\pm$ SD.(Min.-Mak.)	Shift sonrası 24.ayda İRK olan göz sayısı (n=8)	Shift sonrası 24.ayda SRS olan göz sayısı (n=13)
Shift sonrası 24.ayda CA olan göz sayısı (n=14)	244,0 $\pm$ 44,9 (165-311)	2 (%14,2)	3 (%21,4)
Shift sonrası 24.ayda CA olmayan göz sayısı (n=18)	302,6 $\pm$ 81,3 (176-439)	6 (%33,3)	10 (%55,5)
İstatistiksel analiz	P*:0,047	P**: $0,412$	P**: $0,048$

P\*:Mann Whitney U testi:  $p^* < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

P\*\*: $\chi^2$  testi:  $p^{**} < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

CA:Coğrafik atrofi, SMK:Santral makula kalınlığı, İRK:İntraretinal kist, SRS:Subretinal sıvı, Ort:Ortalama, SD:Standart deviasyon, Min:Minimum değer, Mak:Maksimum değer, n:Göz sayısı

**Tablo 5.** Shift başlangıç zamanında EZ defektif ve intakt olanlarda EİDGK ve istatistiksel analiz

Parametre	Shift başlangıç zamanı EİDGK (logMAR) Ort.±SD (Min.-Mak.)	
Shift başlangıç zamanı EZ defektif göz sayısı (n=16)	1,09±0,34 (0,52-2,10)	p:0,035
Shift başlangıç zamanı EZ intakt göz sayısı (n=16)	0,78±0,36 (0,3-1,3)	

p:Mann Whitney U testi: p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.  
EZ:Elipsoid zon, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Ort:Ortalama, SD:Standart deviasyon, Min:Minimum değer, Mak:Maksimum değer, n:olgu sayısı

**Tablo 6.** Shift sonrası 24.ayda EZ defektif ve intakt olanlarda EİDGK ve istatistiksel analiz

Parametre	Shift sonrası 24.ay EİDGK (logMAR) Ort.±SD.(Min.-Mak.)	
Shift sonrası 24.ay EZ defektif göz sayısı (n=21)	1,16±0,71(0,15-3,1)	p:0,180
Shift sonrası 24.ay EZ intakt göz sayısı (n=11)	0,81±0,48(0,3-1,8)	

p:Mann Whitney U testi:p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.  
EZ:Elipsoid zon, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Ort:Ortalama, SD:Standart deviasyon, Min:Minimum değer, Mak:Maksimum değer, n:olgu sayısı

## 5.TARTIŞMA

Neovasküler YBMD tedavisinde bazı hastaların uygulanan intravitreal ajana neden az yanıt verdiği net olarak bilinmiyor ama bu durum YBMD'ye sekonder KNVM tedavisini güçleştirmektedir.Bazı çalışmalarda anti-VEGF tedavi alan hastalarda tolerans ve taşiflaksinin anti-VEGF yanıtını etkileyebileceği ve yetersiz yanıtla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.<sup>12-14</sup> Ayrıca neovasküler YBMD tedavisinde anti-VEGF tedavi yanıtında genetik faktörlerinde üzerinde duruluyor.Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde bazı allel genlere sahip olanlarda anti-VEGF yanıtın az olduğu bildirilmişti.<sup>18</sup>

Ranibizumab'a göre aflibersept'in VEGF-A'ya bağlanma kapasitesi daha yüksektir. Ayrıca ranibizumab'dan farklı olarak VEGF-B ve plasental büyüme faktöründe bağladığı bilinmektedir.<sup>3,9</sup>

İVR uygulanan ve yetersiz yanıt alınan hastalarda hem ranibizumab'a karşı gelişen taşifilaksi veya tolerans yüzünden hem hastalar arasında genetik farklılık sebebinden hem de aflibersept'in VEGF-A dışında VEGF-B ve plasental büyüme faktöründe bağlamasından dolayı İVR'ye yetersiz yanıtı olan hastalarda İVA önemli bir alternatif tedavi seçeneği olabilir. Daha önceki çalışmalara baktığımızda neovasküler YBMD tedavisinde İVR'den İVA'ya shift yapılan hastalarda SMK ve PED yüksekliği açısından anatomik başarı birçok çalışmada sağlanırken, fonksiyonel sonuçların değişken olduğu gözlemlendi.<sup>19-34</sup>

Bizim çalışmamızda gözlerin ortalama EİDGK shift başlangıç zamanı  $0,94\pm 0,38$  (0,3-2,1) logMAR iken shift sonrası 3.ayda  $0,80\pm 0,38$  (0,15-1,8) logMAR, shift sonrası 6.ayda  $0,79\pm 0,39$  (0,15-1,8) logMAR,shift sonrası 12.ayda  $0,84\pm 0,41$  (0,15-1,8) logMAR,shift sonrası 24.ayda  $1,04\pm 0,66$  (0,15-3,1) logMAR olup,EİDGK shift başlangıç zamanı ile kıyaslandığında shift sonrası 3.ay ve 6.ayda görme kazanımları istatistiksel olarak anlamlı iken(shift sonrası 3.ayda  $p:0,001$ ;shift sonrası 6.ayda  $p:0,003$ );görme kazanımı klinik açıdan önemli değildi ve klinik olarak görmenin korunması olarak değerlendirildi.Shift sonrası 12.ay ve 24.ayda EİDGK ile shift başlangıç zamanı EİDGK arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı fark saptanmadı(shift sonrası 12.ayda  $p:0,071$ ;shift sonrası 24.ayda  $p:0,270$ ) ve shift

sonrası 12.ay ve 24.ayda görme keskinliğinin korunması devam etti.İVR'den İVA'ya shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında bazı yayınlarda istatistiksel olarak anlamlı görme kazanımı olurken,<sup>19-21,24,25,29,167,168</sup> bazı yayınlarda görme kazanımındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>22,26-28,30-33,169</sup> Ayrıca bazı yayınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan görme azalması bulunmuştur.<sup>23,34</sup> Bizim çalışmamızda da shift sonrası 3.ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı görme kazanımı elde edilirken, görme kazanımı klinik açıdan önemli değildi ve klinik olarak görmenin korunması olarak değerlendirildi.Shift sonrası 12.ve 24.aydaki EİDGK ile shift başlangıç zamanındaki EİDGK arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı fark olmayıp EİDGK shift başlangıç zamanına göre korunmuştur.

Gözlerin ortalama SMK'sı shift başlangıç zamanı 304,8±88,1 (181-565) µm iken shift sonrası 3.ayda 275,7±65,8 (181-530) µm, shift sonrası 6.ayda 260,8±66,2 (99-457) µm, shift sonrası 12.ayda 249,6±52,4 (159-360) µm ve shift sonrası 24.ayda 277,0±73,6 (165-439) µm olarak bulunmuştur. Shift başlangıç zamanı ile karşılaştırıldığında shift sonrası 3. ve 24.ayda SMK'da azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken,(shift sonrası 3.ayda p:0,080;shift sonrası 24.ayda p:0,138) shift sonrası 6. ve 12.ayda SMK'da azalma shift başlangıç zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(shift sonrası 6.ayda p:0,012;shift sonrası 12.ayda p:0,001) İVR'den İVA'ya shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında SMK'nın azaldığı birçok çalışmada gösterilmişti.<sup>19,20,22,24-34</sup> Bizim çalışmamızda SMK'da shift sonrası takiplerde shift başlangıç zamanına göre 6.ve 12.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olurken;3.ve 24.aydaki SMK'da azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gözlerin ortalama MPEDY shift başlangıç zamanı 161,9±142,0 (0-465) µm iken shift sonrası 3.ayda 102,4±125,4 (0-382) µm, shift sonrası 6.ayda 126,2±151,0 (0-604) µm, shift sonrası 12.ayda 113,2±127,7 (0-341) µm ve shift sonrası 24.ayda 114,0±128,7 (0-345) µm olarak ölçülmüştür.Shift sonrası 3.,6.,12. ve 24.ayda MPEDY shift başlangıç zamanı ile karşılaştırıldığında bütün aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.(shift sonrası 3.ayda p:0,000; shift sonrası 6.ayda p:0,033; shift sonrası 12.ayda p:0,002; shift sonrası 24.ayda p:0,008)

MPEDY’de en fazla azalma shift sonrası 3.ayda gözlenmiş olup,bu durum yükleme dozuna bağlanmıştır.İVR’den İVA’ya shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında takiplerde PED yüksekliğinin azaldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmişti.<sup>19-23</sup> Bizim çalışmamızda da shift sonrası takiplerde bütün aylarda shift zamanına göre maksimum PED yüksekliğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur.

Shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK olup,shift sonrası 3.ayda 6 gözde İRK,shift sonrası 6.ayda 8 gözde İRK,shift sonrası 12.ayda 10 gözde İRK ve shift sonrası 24.ayda 7 gözde İRK mevcuttu.Shift başlangıç zamanına göre İRK sayısında azalma shift sonrası 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı iken(p:0,031); 6.,12. ve 24.ayda shift başlangıç zamanına göre İRK sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.(shift sonrası 6.ayda p:0,125; shift sonrası 12.ayda p:0,500; shift sonrası 24.ayda p:0,063)

Shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK olup, bu 12 gözde ortalama EBİRKA shift başlangıç zamanında  $0,160\pm 0,310$  (0,008-1,134) mm<sup>2</sup>,shift sonrası 3.ayda  $0,031\pm 0,050$  (0-0,142) mm<sup>2</sup>,shift sonrası 6.ayda  $0,093\pm 0,234$  (0-0,832) mm<sup>2</sup>,shift sonrası 12.ayda  $0,065\pm 0,120$  (0-0,433) mm<sup>2</sup> ve shift sonrası 24.ayda  $0,025\pm 0,046$  (0-0,164) mm<sup>2</sup> idi.Shift başlangıç zamanına göre shift sonrası bütün aylarda EBİRKA’da istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur.(shift sonrası 3.ayda p:0,016;shift sonrası 6.ayda p:0,048; shift sonrası 12.ayda p:0,041;shift sonrası 24.ayda p:0,008)

Shift başlangıç zamanında İRK olan ve olmayanlar arasında shift sonrası 24.ayda görme kazanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen(p:0,272) klinik olarak görmesi artan veya görmesi korunan 17 gözün 4’ünde(%23,5) shift başlangıç zamanında İRK varken,4 gözün ortalama EBİRKA’sı  $0,078\pm 0,043$  (0,014-0,108) mm<sup>2</sup> idi. Klinik olarak görmede azalma olan 15 gözün 8’inde(%53,3) shift başlangıç zamanında İRK mevcut olup 8 gözün ortalama EBİRKA’sı  $0,201\pm 0,381$  (0,008-1,134) mm<sup>2</sup> idi. Shift sonrası 24.ayda görmesi artan veya görmesi korunan 4 gözdeki kistlerin 1’i kaybolurken,3’ünde EBİRKA azalmış ve bu 4 gözde ortalama EBİRKA  $0,012\pm 0,017$  (0-0,039)mm<sup>2</sup>,ye gerilemişti. Shift sonrası 24.ayda görmesi azalan gözlerde ise 8 gözden 4’ünde kist

kaybolurken,2'sinde EBİRKA azalmış,2'sinde ise EBİRKA artmış olarak bulunmuştur ve bu 8 gözde ortalama EBİRKA  $0,031\pm 0,055$  ( $0-0,164$ )  $\text{mm}^2$ 'ye gerilemişti.

Daha önceden birçok çalışmada neovasküler YBMD'de intraretinal sıvı/kistin görme keskinliği açısından kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmişti.<sup>170-180</sup> Waldstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intraretinal kist alanı ile görmenin negatif ilişkili olduğu ve anti-VEGF tedavisiyle intraretinal kist alanında azalma olduğu bildirilmişti.<sup>178</sup> Bizim çalışmamızda shift tedavisiyle birlikte takiplerde bütün aylarda shift başlangıç zamanına göre ortalama EBİRKA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma olup anatomik başarı sağlanmıştır. Ayrıca klinik olarak görmesi azalan gözlerde,klinik olarak görmesi artan veya korunan gözlerle kıyasla daha fazla oranda shift başlangıç zamanında intraretinal kist saptanmış ve ortalama en büyük intraretinal kistin alanı  $\text{mm}^2$  olarak daha fazla bulunmuştur.Bu nedenle intraretinal kistin mevcut olmasının yanısıra en büyük intraretinal kist alanının fazla olmasının görmeyi olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz.

Daha önceki yapılan çalışmalarda neovasküler YBMD başlangıcında intraretinal kist/sıvı varlığının zamanla atrofi gelişimiyle ilişkisi olduğu bildirilmişti.<sup>181,182</sup> Bizim çalışmamızda shift başlangıç zamanında 12 gözde İRK bulunurken shift sonrası 24.ayda bu 12 gözün 6'sında(%50,0) CA gelişti. Shift başlangıç zamanında İRK bulunmayan 20 gözün ise 8'inde(%40,0) shift sonrası 24.ayda CA gelişti. Shift başlangıç zamanında İRK bulunan gözlerde shift sonrası 24.ayda daha fazla oranda CA gelişmesine rağmen; shift başlangıç zamanında İRK olup olmamasının CA gelişimi açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(p:0,581)

Shift başlangıç zamanında 24 gözde SRS bulunurken shift sonrası 3.ayda 17 gözde SRS, shift sonrası 6.ayda 18 gözde SRS,shift sonrası 12.ayda 13 gözde SRS ve shift sonrası 24.ayda 13 gözde SRS mevcuttu.Shift başlangıç zamanına göre shift sonrası bütün aylarda SRS azalması istatistiksel olarak anlamlı idi.(shift sonrası 3.ayda p:0,016;shift sonrası 6.ayda p:0,031;shift sonrası 12.ayda p:0,001;shift sonrası 24.ayda p:0,001)

Shift başlangıç zamanında SRS olan ve olmayanlar arasında shift sonrası 24.ayda görme kazanımı açısından anlamlı fark bulunmazken(p:0,654) shift sonrası 24.ayda klinik olarak görmesi artan veya görmesi korunan 17 gözün shift başlangıcında 14'ünde(%82,3) SRS mevcutken klinik olarak görmesi azalan 15 gözün 10'unda(%66,6) SRS mevcuttu. Shift başlangıç zamanında SRS bulunan ve shift sonrası 24.ayda görmesi artan veya korunan 14 gözün 7'sinde SRS shift sonrası 24.ayda kaybolurken,7'sinde sebat etmekteydi.Shift başlangıç zamanında SRS bulunan ve shift sonrası 24.ayda görmesi azalan 10 gözün 4'ünde shift sonrası 24.ayda SRS kaybolurken 6'sında sebat etmekteydi.

SRS'nin YBMD'de görme keskinliği açısından iyi prognoz göstergesi olduğu birçok çalışmada belirtilmişti.<sup>9,172,174-176,179,180,183-187</sup> Bizim çalışmamızda da shift sonrası 24.ayda klinik olarak görmesi artan veya görmesi korunan gözlerde, klinik olarak görmesi azalan gözlere kıyasla daha fazla oranda shift başlangıcında SRS mevcuttu. Bu nedenle SRS'nin görme açısından olumlu prognostik faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Neovasküler YBMD başlangıcında SRS olmasının takiplerde atrofiyi azalttığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>175,181,188</sup> Bizim çalışmamızda da shift başlangıç zamanında 24 gözde SRS mevcut iken shift sonrası 24.ayda bu 24 gözün 8'inde(%33,3) CA gelişirken; shift başlangıç zamanında SRS bulunmayan 8 gözün 6'sında(%75,0) shift sonrası 24.ayda CA gelişmiştir.Shift başlangıç zamanında SRS olan gözlerde daha az oranda CA gelişmesine rağmen shift başlangıç zamanında SRS olup olmasının CA gelişimi açısından istatistiksel analizde veri sayımızın yetersiz olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır.(p:0,096) Shift başlangıç zamanında gözlerin 16'sında(%50,0) SRHM mevcutken,1 gözde SRHM shift sonrası 12.ayda kaybolurken;1 gözde de shift sonrası 24.ayda kayboldu.16 gözde MSRHMK shift başlangıç zamanında  $181,0\pm 61,3$  (95-305)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 3.ayda  $163,5\pm 68,9$  (87-317)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 6.ayda  $159,7\pm 58,4$  (78-271)  $\mu\text{m}$ , shift sonrası 12.ayda  $155,1\pm 75,1$  (0-259)  $\mu\text{m}$  ve shift sonrası 24.ayda  $158,2\pm 87,2$  (0-292)  $\mu\text{m}$  idi. Shift sonrası 3.,6.,12. ve 24.aydaki MSRHMK shift başlangıç zamanındaki MSRHMK ile karşılaştırıldığında hiçbir ayda istatistiksel

olarak anlamlı azalma olmadı.(shift sonrası 3.ayda p:0,187, shift sonrası 6.ayda p:0,280;shift sonrası 12.ayda p:0,234;shift sonrası 24.ayda p:0,501)

Önceki çalışmalarda tedavi almamış neovasküler YBMD hastalarında %70-80 oranında SRHM saptanırken anti-VEGF tedavisiyle SRHM'in bazı hastalarda kaybolduğu ve SRHM kalınlığındaki azalmanın en sık anti-VEGF tedavi başladıktan sonraki 1.ayda gözlendiği belirtilmiştir.<sup>164,183</sup> Bizim çalışmamızda hastalara shift tedavisinden önce anti-VEGF tedavi uygulandığı için önceki çalışmalara göre shift başlangıç zamanında daha az oranda SRHM saptanmıştır(%50,0) ve shift tedavisiyle MSRHMK'de en fazla azalma diğer aylara göre 3.ayda görülmüştür.

Shift başlangıcında SRHM olan 16 gözün reflektivileri;3 göz evre 1, 5 göz evre 2, 8 göz evre 3 ve 16 gözün evre ortalaması 2,31 idi. Shift sonrası 3.ayda SRHM bulunan 16 gözün reflektivileri;12 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 16 gözün evre ortalaması 2,75 idi.Shift sonrası 6.ayda SRHM bulunan 16 gözün reflektivileri;12 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 16 gözün evre ortalaması 2,75 idi.Shift sonrası 12.ayda SRHM bulunan 15 gözün reflektivileri;11 göz evre 3, 4 göz evre 2 ve 15 gözün evre ortalaması 2,73 idi.Shift sonrası 24.ayda SRHM bulunan 14 gözün reflektivileri;11 göz evre 3, 3 göz evre 2 ve 14 gözün evre ortalaması 2,78 idi.

Shift başlangıç zamanında gözlerin 16'inde(%50,0) SRHM mevcut olup bu gözlerin shift başlangıç zamanında EİDGK  $0,93\pm 0,42$  (0,52-2,1) logMAR iken shift sonrası 24.ayda bu gözlerde EİDGK  $1,35\pm 0,70$  (0,4-3,1) logMAR idi. Shift başlangıç zamanında SRHM bulunan gözlerde shift sonrası 24.aydaki görme azalması hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı idi.(p:0,004) Shift başlangıç zamanında SRHM bulunmayan gözlerde shift başlangıç zamanında EİDGK  $0,94\pm 0,34$  (0,3-1,3) logMAR iken shift sonrası 24.ayda EİDGK  $0,73\pm 0,45$  (0,15-1,8) logMAR idi. Shift başlangıç zamanında SRHM bulunmayan gözlerde shift sonrası 24.aydaki görme artışı hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı idi.( p:0,038)

SRHM neovasküler YBMD'de görmeyi olumsuz etkileyen bir parametredir.<sup>164,183,189-192</sup> SRHM içeriğinde sıvı, fibrin, hemoraji fibrozis, skar ve KNVM'nin değişen oranlarda bulunduğu kompleks bir materyaldir.<sup>164,193</sup> Daha



önceden yapılan çalışmalarda neovasküler YBMD tedavisinde SRHM içeriğindeki sıvı komponentinin anti-VEGF tedavisiyle azaldığı belirtilmişti.<sup>164,183,194</sup> Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise başlıca fibrin komponentinden oluşan SRHM'nin anti-VEGF tedavisiyle regrese olduğu ve regresyonla birlikte görme keskinliğinin arttığı belirtilmişti.<sup>195</sup> Willoughby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anti-VEGF tedavisi sonrası SRHM'nin persiste ettiği olgularda SRHM'nin çözülen olgulara göre daha fazla oranda skar olduğu ve bu gözlerde görmenin daha düşük olduğu belirtilmişti.<sup>164</sup> Kumar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada anti-VEGF tedavi alan hastaların takiplerinde anti-VEGF tedavi başladıktan sonra 12.ve 24.haftada spektral domain OKT'de SRHM'nin hiperreflektivitesi fazla olan olgularda fibrozisin mevcut olduğu ve bu hastalarda görmenin daha düşük olduğu belirtildi.<sup>165</sup> Yine başka çalışmalarda da spektral domain OKT'de SRHM'in hiperreflektivitesi fazla olan olgularda fibrozisin olduğu ve bu olgularda görmenin daha düşük olduğu belirtildi.<sup>183,194,196</sup> Fibrozis ve skarın YBMD'de görmeyi olumsuz etkileyen parametre olduğu önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır.<sup>164,176,197,198</sup>

Roberts ve arkadaşların yaptığı başka bir çalışmada anti-VEGF tedavi almamış neovasküler YBMD hastalarında 3 aylık anti-VEGF tedavisiyle bazı hastalarda SRHM içeriğinin vasküler formdan fibrotik forma dönüştüğünü polarizasyona duyarlı OKT kullanarak belirtmişlerdi.<sup>192</sup> Spektal domain OKT kullanarak SRHM'in içeriğindeki fibrozisi belirlemek polarizasyona duyarlı OKT gibi kolay değil. Ancak bizim hastalarımız daha önceden İVR alan hastalar olduğu için yapılan anti-VEGF tedavilerle muhtemelen SRHM'in içeriğindeki sıvı ve fibrin içeriği azalmakta ve fibrotik komponent oranı artmaktadır. Ayrıca Roberts ve arkadaşlarının ve Willoughby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda anti-VEGF ajanlar uygulandıktan sonra SRHM kalınlığında azalmanın az olmasını fibrozis gelişimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>164,192</sup> Bizim çalışmamızda da shift sonrası takiplerde MSRHMK'de anlamlı değişiklik olmaması bu gözlerde shift başlangıç zamanındaki SRHM içeriğinde fibrotik oranın fazla,sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğunu desteklemektedir.Özellikle shift sonrası 3.aydan 24.aya kadar MSRHMK'nın 163,5 ile 155,1 µm arasında seyredip değişmemesi shift sonrası

3.aydan itibaren subretinal fibrozis geliştiğini desteklemektedir.Ayrıca shift başlangıcında SRHM'nin reflektivite evre ortalamasının 2,31 olması SRHM içeriğinde fibrotik oranın fazla olduğunu, shift sonrası 3.aydan 24.aya kadar SRHM'nin reflektivite evre ortalamasının 2,73 ile 2,78 arasında seyretmesi ise shift sonrası 3.aydan itibaren subretinal fibrozis geliştiğini desteklemektedir.Ayrıca shift başlangıç zamanında SRHM olmayan gözlerde shift sonrası 24.ayda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı görme artışı olurken, shift başlangıç zamanında SRHM olan gözlerde shift sonrası 24.ayda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı görme azalması olması SRHM içeriğinde fibrotik oranın fazla,sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğunu desteklemektedir.

Neovasküler YBMD tedavisinde bevasizumab ruhsatsız, ranibizumab ve aflibersept ise ruhsatlı olarak dünya genelinde çok sık kullanılmaktadır ve literatürde herhangi bir anti-VEGF ajandan başka bir anti-VEGF ajana shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında SRHM'nin değerlendirildiği çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmayla bir anti-VEGF ajandan başka bir anti-VEGF ajana shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında shift başlangıç zamanında SRHM bulunan hastaların SRHM içeriğindeki fibrotik oranın fazla; sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğu ve buna bağlı olarak shift yapılmasına rağmen prognozun kötü seyredebileceğini düşünmekteyiz. Shift başlangıç zamanında 4 gözde CA görülürken shift sonrası 24.ayda 14 gözde CA mevcuttu. Shift sonrası 24.ayda bu 14 gözün 3'ünde(%21,4) SRS mevcut iken CA olmayan 18 gözün 10'unda(%55,5) SRS mevcuttu. Shift sonrası 24.ayda CA olanlarda CA olmayanlara kıyasla daha az oranda SRS mevcut olması istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,048).CA olanlarda koryokapillaris atrofisine sekonder daha az oranda SRS görüldüğünü düşünmekteyiz.

CA bulunan 14 gözün 2'sinde(%14,2) İRK bulunurken CA bulunmayan 18 gözün 6'sında(%33,3) İRK mevcuttu. CA olanlarda CA olmayanlara kıyasla daha az oranda İRK bulunması istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen(p:0,412), SRS gibi İRK'nin CA olanlarda koryokapillaris atrofisine bağlı daha az oranda görüldüğünü düşünmekteyiz.

CA bulunan 14 gözde ortalama SMK  $244,0 \pm 44,9$ (165-311)  $\mu\text{m}$  iken CA bulunmayan 18 gözde ortalama SMK  $302,6 \pm 81,3$ (176-439)  $\mu\text{m}$  idi. CA olan

gözlerde CA olmayan gözlere göre SMK'nın daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,047) CA dış retina katları, RPE ve koryokapillaris atrofinine bağlı olduğu için CA olan gözlerde CA olmayanlara göre SMK daha düşük bulunmuştur. Shift başlangıç zamanı 16 gözde EZ defektif ve bu gözlerde ortalama EİDGK  $1,09 \pm 0,34(0,52-2,10)$  logMAR iken;16 olguda ise EZ intakt ve ortalama EİDGK  $0,78 \pm 0,36(0,3-1,3)$  logMAR idi. Shift sonrası 24.ayda 21 gözde EZ defektif ve bu gözlerde ortalama EİDGK  $1,16 \pm 0,71(0,15-3,1)$  logMAR iken;11 gözde EZ intakt ve ortalama EİDGK  $0,81 \pm 0,48(0,3-1,8)$  logMAR idi. Shift başlangıç zamanında EZ defektif olan gözlerde EZ intakt olan gözlere göre ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0,035) Shift sonrası 24.ayda ise EZ defektif olanlarda EZ intakt olanlara göre ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,180) EZ'nin defektif olmasının fotoreseptör tabakasının hasarını gösterdiği ve buna bağlı olarak görmeyi olumsuz etkilediği önceki çalışmalarda belirtilmişti.<sup>199-201</sup> Bizim çalışmamızda EZ defektif olanlarda shift başlangıç zamanında ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı iken; shift sonrası 24.ayda ortalama EİDGK'nin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## 6.SONUÇLAR

Sonuç olarak bizim çalışmamızda İVR'den İVA'ya shift yapılan neovasküler YBMD'de shift sonrası 6.ayda EİDGK'de istatistiksel olarak anlamlı artış olurken, görme kazanımı klinik açıdan önemli değildi ve klinik olarak görmenin korunması olarak değerlendirildi. Shift sonrası 24.ayda shift başlangıç zamanına göre istatistiksel ve klinik olarak anlamlı değişiklik olmayıp görme keskinliği shift başlangıç zamanına göre korunmuştur. Shift sonrası takiplerde SMK'daki azalma shift başlangıç zamanına göre 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı iken,24.aydaki azalma shift başlangıç zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. MPEDY'de shift sonrası bütün aylarda shift başlangıç zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur.Ayrıca shift sonrası bütün aylarda shift başlangıç zamanına göre hem subretinal sıvı olan göz sayısında hem de ortalama EBİRKA'da istatistiksel olarak anlamlı azalma olup anatomik başarı sağlanmıştır.

Bizim çalışmamızdan çıkardığımız diğer bir sonuç ise İVR'den İVA'ya shift yapılan neovasküler YBMD hastalarında shift başlangıç zamanında bulunan SRHM'nin içeriğinde fibrotik oranın fazla; sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğunu ve buna bağlı olarak shift başlangıç zamanında SRHM bulunan hastalarda shift sonrası 24.ayda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı görme azalması olduğu ve shift yapılmasına rağmen prognozun kötü seyrettiğini düşünmekteyiz. Bizim veri sayımızın az olması dezavantajımız ama bu çalışmayla herhangi bir anti-VEGF ajandan başka bir anti-VEGF ajana shift yapılması planlanan neovasküler YBMD hastalarında shift başlangıç zamanında SRHM bulunan hastaların SRHM içeriğindeki fibrotik oranın fazla; sıvı ve fibrin içeriğinin az olduğunu ve buna bağlı olarak shift yapılmasına rağmen prognozun kötü seyredebileceğini düşünmekteyiz.

## **7.KAYNAKLAR**

- 1.** Mariotti SP, Pascolini D. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):614-618.
- 2.** Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-118.
- 3.** Stewart MW Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1175-86.
- 4.** Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(3):315-324.e311.
- 5.** Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-870.
- 6.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-1431.
- 7.** Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.e55.
- 8.** Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceed Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(17):11393-11398.
- 9.** Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups, Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548.
- 10.** Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(4):153-161.

- 11.** BLA approval. Department of Health and Human Services. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2011/125387s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/125387s000ltr.pdf). Published November 18, 2011. Accessed June 17, 2014.
- 12.** Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013 Jul;156(1):15-22.e1.
- 13.** Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012 Jan;96(1):14-20.
- 14.** Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012 Jan;96(1):1-2.
- 15.** Brantley MA, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology* 2007;93:610–613.
- 16.** Feng X, Xiao J, Longville B, Tan AX, Wu XN, Cooper MN, et al. Complement factor H Y402H and C-reactive protein polymorphism and photodynamic therapy response in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1908–1912. e1901.
- 17.** Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmology* 2009;93:610–613.
- 18.** Chen H, Yu KD, Xu GZ. Association between variant Y402H in aged-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8):e42464.
- 19.** Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, et al Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Sep;253(9):1471-1477.

20. Blanco-Garavito R, Jung C, Uzzan J, Quaranta-ElMaftouhi M, Coscas F, Sahel J, et al. Aflibercept after ranibiumab intravitreal injections in exudative age-related macular degeneration: the ARI2 Study. *Retina* 2017;00:1–8.
21. Kocak I. Intravitreal aflibercept in treatment-resistant pigment epithelial detachment. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):531–537.
22. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F, De Vico U, Mungo ML, Marengo M. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:273754.
23. Kanesa-Thasan A, Grewal D, Gill M, Lyon A, Mirza R. Quantification of change in pigment epithelial detachment volume and morphology after transition to intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular AMD: 18-month results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging. Retina* 2015;46(6):638–641.
24. Aghdam KA, Pielen A, Framme C, Junker B. Visual and anatomic outcomes after conversion to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(5):473–8.
25. Curry B, Bylsma G, Hewitt AW, Verma N. The VEGF treatment of AMD switch study (The vTAS Study). *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(6):481–7.
26. Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):951–955.
27. Sarao V, Parravano M, Veritti D, Arias L, Varano M, Lanzetta P. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration unresponsive to ranibiumab therapy. *Retina* 2016;36:770–777.
28. Sleiman A. Aflibercept in refractory wet AMD treated with ranibizumab: anatomical and visual outcome. *Saudi J Ophthalmol.* 2016;30(4):227–232.
29. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605–1612.

- 30.** De Massoungnes S, Dirani A, Ambresin A, Delugis D, Marchionno L, Mantel I. Pigment epithelial detachment response to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Retina* 2016;36:881–888.
- 31.** Ricci F, Parravano M, Regine F, Sciamanna M, Tedeschi M, Missiroli F, et al. Aflibercept in persistent neovascular AMD: comparison of different treatment strategies in switching therapy. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1077–1083.
- 32.** Van Lancker L, Petrarca R, Moutsouris K, Masaoutis P, Kampougeris G. Clinical experience of switching anti-VEGF therapy from ranibizumab to aflibercept in age-related choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):342–345.
- 33.** Dirani A, Mantel I. Ranibizumab treatment history as predictor of the switch-response to aflibercept: evidence for drug tolerance. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:593–600.
- 34.** Chatziralli I, Nicholson L, Vrizedou E, Koutsiouki C, Menon D, Sergentanis TN, et al. Predictors of outcome in patients with neovascular age-related macular degeneration switched from ranibizumab to 8-weekly aflibercept. *Ophthalmology* 2016;123(8):1762–1770.
- 35.** Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol*. 1977;106: 17–32.
- 36.** Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:571–573.
- 37.** Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933–943.
- 38.** Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450–1460.
- 39.** Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011;118:2203–2211.



40. 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.
41. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564–572.
42. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24:335–610.
43. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med.* 1991;325:1412–1417.
44. Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, Hutchinson A, Atkinson A, Sharma S et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Hum Genet.* 1999;104:449–453.
45. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–389.
46. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227–7232.
47. Edwards AO, Ritter 3rd R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–424.
48. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–421.

- 49.** Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:100–104.
- 50.** Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2007;357:553–561.
- 51.** Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2007;39:1200–1201.
- 52.** Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38:1055-1059.
- 53.** Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38:458–462.
- 54.** Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:514–518.
- 55.** Sui GY, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:389-394.
- 56.** Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:674-680.
- 57.** Parekh N, Volland RP, Moeller SM, Blodi BA, Ritenbaugh C, Chappell RJ, et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women’s Health Initiative. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1483-1493.
- 58.** Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, Singh BB, Ghribi O. Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:22.

- 59.** Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013;120:1020-1080.
- 60.** Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:209-218.
- 61.** Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1191-1199.
- 62.** Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1728-1737.
- 63.** Robman L, Vu H, Hodge A, et al. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:720-726.
- 64.** Guymer RH, Chong EW. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust*. 2006;184:455-458.
- 65.** Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:995-1001.
- 66.** Delcourt C, Carriere I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1341–1344.
- 67.** Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:785-792.
- 68.** Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*. 2006;61:157-165.

69. Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Malini P, Manzato E, Nicolucci A. Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: the SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15:204-211.
70. Momeni-Moghaddam H, Kundart J, Ehsani M, Abdeh-Kykha A. Body mass index and binocular vision skills. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26:331-334.
71. Ulas F, Balbaba M, Ozmen S, Celebi S, Dogan U. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2013;33:485-491.
72. Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2010;16:2412-2424.
73. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-1436.
74. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in the China. The beijingeye study. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:1087-1090.
75. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-1163.
76. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:311-317.
77. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 1996;276:1141-1146.
78. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110:1701-1708.

79. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use and age-related macular degeneration in Latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:79-87.
80. Cho E, Hankinson SE, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer FE, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:681-688.
81. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 1995;142:404-409.
82. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:351-358.
83. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:2020-2025.
84. Börümcek EY. Yasa Bağlı Makula Dejeneresansında Risk Faktörleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “ Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 2008.
85. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic Res.* 2015;54:64-73.
86. Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, Alexander RA, Fan JT, Bird AC, et al. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:443-449.
87. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging.* 2014;35:2562-2573.
88. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
89. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:658-663.
90. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from

stereoscopic color fundus photographs: The AgeRelated Eye Disease Study Report No.6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132: 668-681.

**91.** Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Inv Ophthalm Vis Sci.* 2007;48(3):968-977.

**92.** Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies; the 1992 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-1535.

**93.** Curcio C, Millican C. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:329-339.

**94.** Abdelsalam A, Zarbin MA. Review of drusen pathogenesis, natural history and laser photocoagulation- induced regression in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1999;44(1):1-29.

**95.** Van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Oron FG, Mulder PG, de Jong PT. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration: a statistical analysis. *Ophthalmology* 1992;99:278-286.

**96.** Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, et al: Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol.* 2013;120:844-851.

**97.** International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:367–74.

**98.** Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570-1574.

**99.** Green RW. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;5:27.

**100.** Sunness JS, Bressler NM, Tian Y, Alexander J, Applegate CA. Measuring geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1761–1769.

**101.** Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1768–1779.

- 102.** Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachments in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:224–230.
- 103.** Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):496-503.
- 104.** Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P Jr, Capone A Jr, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(4):464-472.
- 105.** Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375–413.
- 106.** Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina* 2009;29:732–739.
- 107.** Hikichi T., Higuchi, M., Matsushita, T., Kosaka, S., Matsushita, R., Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2013;97(5):617-621.
- 108.** Müftüoğlu G. Eksudatif yaşa bağlı maküla dejeneresansında tanı ve takip yöntemleri. 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Retina “ Güncel Tanı ve Tedavi”. Ankara-Türkiye, 13 Nisan 2008:47–54.
- 109.** Saperstein DA, Grossniklaus HE, Rezaei K, Bustros B. Age-Related Macular Degeneration. In: Sternberg P Jr, Ed. AAO Learning Management System San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2006.
- 110.** Age-Related Macular Degeneration. In: Bandella F, ed. Loures: OndagrafeArtes Graficas, 2010.
- 111.** Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-434.

- 112.** Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF, Huang SJ, Slakter JS, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002;22:557-568.
- 113.** Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci.* 2000;77:347-356.
- 114.** Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30:1333-1349.
- 115.** 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;114:253-262.
- 116.** Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, et al. Relationship between angiographic and optical coherence tomographic (OCT) parameters for quantifying choroidal neovascular lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:175-184.
- 117.** Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of spectral domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:947-955.
- 118.** Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-1398.
- 119.** Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:566-583.
- 120.** Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1200-1209.
- 121.** Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004004.



- 122.** Sönmez K, Atmaca LS. Yasa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2006;2:38-47.
- 123.** Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Koroid neovaskülarizasyonları ve fotodinamik tedavi. *Yelken basım,* 2006;1-86.
- 124.** Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
- 125.** Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem.* 1996;271(13):7788-7795.
- 126.** Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol.* 2005;169(4):681-691.
- 127.** Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;283(9900):1258-1267.
- 128.** Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1966-1967.
- 129.** American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines: Age- Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
- 130.** Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP): the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10(6):497-508.
- 131.** Sassa Y, Hata Y. Antiangiogenic drugs in the management of ocular diseases: focus on antivascular endothelial growth factor. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:275-283.
- 132.** D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113(6):992-1001.e1006.
- 133.** Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-2816.

- 134.** Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1508.e1501-e1525.
- 135.** Doggrell SA. Pegaptanib: the first antiangiogenic agent approved for neovascular macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(8):1421-1423.
- 136.** Yancopoulos GD. Clinical application of therapies targeting VEGF. *Cell.* 2010;143(1):13-16.
- 137.** Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-2342.
- 138.** Adding a humanized antibody to vascular endothelial growth factor (Bevacizumab, Avastin) to chemotherapy improves survival in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2003;3(2):85-88.
- 139.** 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(6):1035-1047.
- 140.** Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):331-335.
- 141.** Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(5):495-511.
- 142.** Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-390.

- 143.** Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372.e365.
- 144.** Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):1-9.
- 145.** Geitzenauer W, Michels S, Prager F, Kornek G, Vormittag L, Rosenfeld P, et al. Early effects of systemic and intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223(10):822-827.
- 146.** Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [in German]. *Ophthalmologie* 2006;103(6):463-470.
- 147.** Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4569-4578.
- 148.** 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(9):994-998.
- 149.** Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37(6):446-454.
- 150.** Aggio FB, Farah ME, Silva WC, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(2):215-220.
- 151.** Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):510-512.
- 152.** Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-

related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(2):230-237.

**153.** Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(4):445-450.

**154.** Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ.* 2010;340:c2459.

**155.** Shienbaum G, Flynn HW Jr. Compounding bevacizumab for intravitreal injection: does USP <797> always apply? *Retina* 2013;33(9):1733-1734.

**156.** Busbee B. HARBOR 2-year results support individualized dosing in patients with wet age-related macular degeneration. Paper presented at: American Society of Retina Specialists (ASRS) Meeting; August 2013; Toronto, Canada.

**157.** Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-1908.

**158.** Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-2309.

**159.** Ehlers JP. The MANTA 1-year results: the anti-VEGF debate continues. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):248-250.

**160.** Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):266-271.

**161.** Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117(11):2134-2140.

- 162.** Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):468-473.
- 163.** Eğrilmez S, Temel Az Görme Optiği Görsel Habilitasyon ve Rehabilitasyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-5.
- 164.** Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Ophthalmology. Subretinal Hyperreflective Material in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2015 Sep;122(9):1846-1853.e5.
- 165.** Kumar JB, Stinnett S, Han JIL, Jaffe GJ. et al Correlation of subretinal hyperreflective material morphology and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2019 Jul 10.
- 166.** Darin R.Goldman, Naida K.Waheed,Jay S. Duker ATLAS of RETİNAL OCT; 2018.
- 167.** Hirakata T, Fujinami K, Watanabe K, Sasaki M, Noda T, Akiyama K. One-year outcome of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration resistant to ranibizumab: rapid morphologic recovery and subsequent visual improvement. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:969–977.
- 168.** Narayan DS, Muecke J. Intravitreal aflibercept treatment in eyes with exudative age-related macular degeneration following prior treatment with intravitreal ranibizumab. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(11):832–836.
- 169.** Tyagi P, Juma Z, Hor YK, Scott NW, Ionean A, Santiago C. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from ranibizumab to aflibercept. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):148.
- 170.** Shah N, Maguire MG, Martin DF, Shaffer J, Ying GS, Grunwald JE, et al. Angiographic Cystoid Macular Edema and Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2016;123(4):858-864.

- 171.** Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:1–24.
- 172.** Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237–1245.
- 173.** Brown DM, Tuomi L, Shapiro H, Pier Study G. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:23–34.
- 174.** Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive value of retinal morphology for visual acuity outcomes of different ranibizumab treatment regimens for neovascular AMD. *Ophthalmology* 2016;123:60–69.
- 175.** Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:865–875.
- 176.** Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860–1870.
- 177.** Wickremasinghe SS, Janakan V, Sandhu SS, Amirul-Islam FM, Abedi F, Guymer RH. Implication of recurrent or retained fluid on optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of neovascular age-related macular degeneration with a treat and extend protocol. *Retina* 2016;36:1331-1339.
- 178.** Waldstein SM, Philip AM, Leitner R, Simader C, Langs G, Gerendas BS, et al. Correlation of 3-dimensionally quantified intraretinal and subretinal fluid with visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:182-190.
- 179.** Klmscha S, Waldstein SM, Schlegl T, Bogunovic H, Sadeghipour A, Philip A, et al. Spatial correspondence between intraretinal fluid, subretinal fluid, and

pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:4039-4048.

**180.** Segal O, Barayev E, Nemet AY, Mimouni M. Predicting response of exudative age-related macular degeneration to bevacizumab based on spectralis optical coherence tomography. *Retina* 2016;36:259–263.

**181.** Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying G, Pan W, Jaffe GJ, et al Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials *Ophthalmology* 2017;124:97-104.

**182.** Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2018;125(6):878-886.

**183.** 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jul 1;57(9):OCT288-298.

**184.** Maguire MG, Maguire MG, Martin DF, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:1751–1761.

**185.** Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2181–2192.

**186.** Jang L, Gianniou C, Ambresin A, Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: Visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:1211-1216.

**187.** Bhavsar KV, Freund KB. Retention of good visual acuity in eyes with neovascular age-related macular degeneration and chronic refractory subfoveal subretinal fluid. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28:129-133.

- 188.** Gianniou C, Dirani A, Jang L, Mantel I. Refractory intraretinal or subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: functional and structural outcome. *Retina* 2015;35:1195–1201.
- 189.** Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:656–666.
- 190.** Ristau T, Keane PA, Walsh AC, Engin A, Mokwa N, Kirchhof B, et al. Relationship between visual acuity and spectral domain optical coherence tomography retinal parameters in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2014;231:37–44.
- 191.** Ores R, Puche N, Querques G, Blanco-Garavito R, Merle B, Coscas G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014 Aug;158(2):354-361.
- 192.** Roberts PK, Zotter S, Montuoro A, Pircher M, Baumann B, Ritter M, et al. Identification and Quantification of the Angiofibrotic Switch in Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Jan 2;60(1):304-311.
- 193.** Charafeddin W, Nittala MG, Oregon A, Sadda SR. Relationship between subretinal hyperreflective material reflectivity and volume in patients with neovascular age-related macular degeneration following anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:523–530.
- 194.** Pokroy R, Mimouni M, Barayev E, Segev F, Geffen N, Nemet AY, et al. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina* 2018;38:1485–1491.
- 195.** Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014 Jul;34(7):1281-1288.
- 196.** Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:116–124.e1.



- 197.** Bressler NM, Frost LA, Bressler SB, Murphy RP, Fine SL. Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:1537–1542.
- 198.** Wong TY, Wong T, Chakravarthy U, Mitchell P, Zlateva G, Buggage 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;115:116–126.
- 199.** Coscas F, Coscas G, Lupidi M, Dirani A, Srour M, Semoun O, et al. Restoration of outer retinal layers after aflibercept therapy in exudative AMD: prognostic value. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:4129–4134.
- 200.** Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:164–173.
- 201.** Sayanagi K, Sharma S, Kaiser P K Photoreceptor status after anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. *British journal of ophthalmology* 2009;93(5):622-626.