

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA  
DEJENERASYONU TEDAVİSİNDE  
BAŞARIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**Uzmanlık Tezi, Tıpta Uzmanlık**

**Dr. Gizem TOPALOĞLU ÇİÇEK**

**TRABZON- 2020**

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA  
DEJENERASYONU TEDAVİSİNDE  
BAŞARIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**Uzmanlık Tezi, Tıpta Uzmanlık**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hidayet ERDÖL

Dr. Gizem TOPALOĞLU ÇİÇEK

TRABZON- 2020

## ÖNSÖZ

Göz hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda hoşgörüsü ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim, çalışmalarımda büyük katkılarını gördüğüm Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı üyesi, tez hocam Sayın Prof. Dr. Hidayet ERDÖL'e,

Yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurettin AKYOL'a ve diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU'na, Prof. Dr. AdemTÜRK'e, Doç. Dr. Mehmet KOLA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Dilek UZLU'ya saygılarımı ve teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın gerçekleşme aşamasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Verilerime toplayabilmem adına son derece sabırlı, güleryüzlü ve yardımcı olan retina bölümü çalışanlarına,

Her aşamada desteğini hiçbir zaman esirgemeyip gece gündüz varlığını en yakınımnda hissettiren biricik eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem TOPALOĞLU ÇİÇEK

## ÖZET

Bu çalışmada; Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina biriminde ileri evre yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde başarıyı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık. Ocak 2013 ile Aralık 2019 tarihleri arasında yaş tip ARMD tanısı alan ve makula ödemi, intraretinal hemoraji, koroidal neovaskularizasyon sebebiyle en az 3 kez ardışık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi (bazal) ve nihai EİDGK, ilaç değişimi öncesi ve sonrası görme keskinlik düzeyleri belirlendi. Hastaların tümüne retina fotoğrafı çekildi ve spektral domain OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, CA) ve FFA (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) incelemesi yapıldı. OCT görüntülerinde retina içi ve retina altı sıvı birikimi ile CRT (santral retinal kalınlık) ve tespit edilebilen CNV kalınlığı hesaplandı. Hastalarda PED varlığı not edildi. Anjiyografi ile fluoresein kaçağına sebep olan CNV odağının boyutu değerlendirildi. Olgulara en az 3 yükleme dozu İVR (intravitreal) anti-VEGF enjeksiyonu planlandı.

Çalışmaya 59 hastanın 95 gözü dahil edildi. Hastaların 39'u (%66,1) erkek, 20'si kadın (%33,9) olup, yaş ortalaması  $70 \pm 5,62$  (64-81) idi. İncelenen gözlerin 82'sinde (%86,3) seröz PED varlığı izlenmişken, 13'ünde (%13,7) PED izlenmedi. Gözlerin 65 (%68,4) tanesinde OCT ile tespit edilebilen CNV vardı ve 33 (%34,7) tanesi Tip-1 CNV iken, 32 (33,7) tanesi Tip-2 CNV idi. Görme keskinlik Logmar değerleri tedavi öncesi ortalama  $0,91 \pm 0,72$  iken tedavi sonrası  $1,22 \pm 0,81$  olduğu saptandı. Tedavi öncesi FFA sızıntı alanı ortalama  $14,18 \pm 17,81$  iken tedavi sonrası  $11,87 \pm 14,79$ 'a geriledi. OCT ile ölçülen CRT başlangıçta ortalama  $324,8 \pm 197,74$  mikron iken tedavi sonrası  $250,15 \pm 108,86$  mikron olarak belirlendi. Tedaviye rağmen görme keskinlikleri zaman içinde azalan gözlerin CRT değerleri ve FFA'da tespit edilen sızıntı alanı azaldı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CRT düzeyi artan gözler ve sabit kalıp azalan gözler CNV tipi ve ilaç değişimi ihtiyacı açısından karşılaştırıldı.

Sonuç olarak ileri evre yaş tip ARMD tedavisinde anti VEGF tedavisindeki başarı birçok faktör tarafından etkilenmekle birlikte en önemli faktör olarak başlangıç görme düzeyinin durumu olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi

başlangıcında görme düzeyi düşük olan hastalarda (morfolojik düzelmeye rağmen) prognozun kötü olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Santral Retinal Kalınlık, Koroidal Neovaskularizasyon, Anti-VEGF



## SUMMARY

In this study; We aimed to investigate the factors affecting success in the treatment of advanced wet type age-related macular degeneration in the Karadeniz Technical University Ophthalmology Department Retina unit. Patients who were diagnosed as age-type ARMD between January 2013 and December 2019 and who received at least 3 consecutive intravitreal anti-VEGF injections due to macular edema, intraretinal hemorrhage and choroidal neovascularization were included in the study. This study is a retrospective study.

Demographic features, pre-treatment (baseline) and final BCVA (best corrected visual acuity), and visual acuity levels before and after treatment were determined for all patients included in the study. Retinal photographs were taken in all patients, and spectral domain OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, CA) and FFA (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) were evaluated. In OCT images, intra-retinal and subretinal fluid accumulation, CRT (central retinal thickness) and detectable CNV thickness were measured. Presence of PED was noted in the patients. The size of the CNV causing fluorescein leakage was evaluated by angiography. At least 3 loading doses of IVR (intravitreal) anti-VEGF injection were planned for the patients.

Ninety five eyes of 59 patients were included in the study. 39 (66.1%) of the patients were male and 20 were female (33.9%), and the mean age was  $70 \pm 5.62$  (64-81). While serous PED was observed in 82 (86.3%) of the examined eyes, PED was not observed in 13 (13.7%). Sixty-five (68.4%) of the eyes had CNV detectable by OCT and 33 (34.7%) were Type-1 CNV, while 32 (33.7) were Type-2 CNV. Visual acuity were found to be  $0.91 \pm 0.72$  logMAR before treatment and  $1.22 \pm 0.81$  logMAR after treatment. While the FFA leakage area before treatment was on average  $14.18 \pm 17.81$  mm<sup>2</sup>, it decreased to  $11.87 \pm 14.79$  mm<sup>2</sup> after treatment. CRT measured with OCT was initially  $324.8 \pm 197.74$  micron while it was  $250.15 \pm 108.86$  micron after treatment. Despite treatment, the visual acuities decreased over

time, the CRT values and the leakage area detected in FFA decreased. Which situation was found statistically significant. Eyes with increased CRT and eyes with decreased CRT were compared in terms of CNV type and drug replacement need.

As a result, it was concluded that the success of anti VEGF treatment in advanced stage wet type ARMD treatment is affected by many factors, but the most important factor is the state of the visual acuity. The prognosis was poor in patients with low vision at the beginning of treatment (despite morphological improvement).

**Keywords:** Age Related Macular Degeneration, Central Retinal Thickness, Choroidal Neovascularization, Anti-VEGF

# İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Retina Anatomisi.....	2
2.1.1. Merkezi Retina veya Arka Kutup (Makula) .....	2
2.1.2.Periferik Retina .....	4
2.1.3.Ora Serrata.....	5
2.2.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonu .....	5
2.2.1.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunun Epidemiyolojisi.....	6
2.2.2.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri .....	6
2.2.3.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi .....	8
2.2.4.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Koroid Neovaskülarizasyon İlişkisi	11
2.2.5.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri .....	14
2.2.6.Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunda Tedavi Seçenekleri .....	21
3.METOD .....	27
4.BULGULAR .....	34
5.TARTIŞMA .....	41
6.SONUÇ .....	48
7.KAYNAKLAR .....	50



## KISALTMALAR

ARMD: Yaş a Bağlı Makula Dejenerasyonu (Age Related Macular Degeneration)

RPE: Retina Pigment Epiteli

VEGF: Vasküler endotelial Büyüme Faktörü

FFA: Fundus Fluoresein Anjiografi

FAZ: Foveal Avasküler zon

AREDS: Age Related Eye Disease Study

CA: Coğrafik Atrofi

CNV: Koroidal Neovaskülarizasyon

OCT: Optik Coherens Tomography

İSYA: İndosiyenin Yeşili Anjiografi

PED: Pigment Epitel Dekolmanı

FDT: Fotodinamik tedavi

MARINA: (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration) Neovasküler Yaş a Bağlı Makula Dejenerasyonunun Tedavisinde Anti-VEGF Antikor Ranibizumabının Minimal Klasik/Gizli Lezyon Çalışması)

ETDRS: (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) Diyabetik Retinopati

Erken Tedavi Çalışması

ANCHOR: (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) Predominant Klasik Koroidal Neovaskülarizasyonlu Yaş a Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisinde Anti-VEGF Antikor Kullanımı

PRN: Pro Re Nata (Lüzum halinde)

CRT: Central Retinal Thickness (Santral retinal kalınlık)

SUSTAIN: (Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration) Neovasküler Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunda Esnek Doz Rejimli Ranibizumabın Güvenlik ve Etkinliliği

BMI: Vücut kitle indeksi

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

SEVEN-UP: SevenYear Update of Macular Degeneration Patients (Makula dejenerasyonu hastalarında yedi yıllık güncelleme)

CATT: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (Yaş Bağı Makula Dejenerasyonu Tedavileri çalışmalarının Karşılaştırılması)

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

İRF: İntraretinal sıvı

FOCUS: Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Neovasküler Yaş Bağı Makula Dejenerasyonunda Ranibizumab ile Verteporfin Fotodinamik Tedavinin Birleştirilmesi)

PIER: Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration (Neovasküler Yaş Bağı Makula Dejenerasyonu için Ranibizumab'ın Randomize, Çift Kör, Placebo Kontrollü Denemesi)

EXCİTE: Efficacy and Safety of Monthlyversus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration (Neovasküler Yaş Bağı Makula

Dejenerasyonunda Aylık ile Üç Aylık Ranibizumab Tedavisinin Etkinliği ve Güvenliği)

T&E: Tedavi et ve uzat



## TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Nedeniyle Tedavi Ettiğimiz Hastaların Klinik Özellikleri

**Tablo-2:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Nedeniyle Kliniğimizde Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Öncesi Göz Muayene Bulguları ve Tedavi Sonrası Ortaya Çıkan Değişiklikler

**Tablo-3:** Kliniğimizdeki Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında İlaç Değişimi Yapılan ve Yapılmayan Gruplarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Muayene Bulguları

**Tablo-4:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında CNV Tipine Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Muayene Bulguları ve Karşılaştırmaları

**Tablo-5:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Görmesi Kötüleşen Gözler ile Görmesi Sabit Kalıp Artan Gözlerin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Muayene Ölçüm Bulguları

**Tablo-6:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Başlangıç EİDGK 0.5 logmar ve Altı ile Üzerindeki Gözlerde Muayene Ölçüm Ortalamaları ve Karşılaştırmalar

**Tablo-7:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası FFA Sızıntı Alanı Azalan Gözler ile Değişmeyen ve Artan Gözlerin Muayene Bulguları Ortalamaları Ve Karşılaştırmaları

**Tablo-8:** Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında PED Varlığına Göre CNV Tipi ve İlaç Değişimi Gerekliliğinin Karşılaştırılması

## ŞEKİL VE ŞEMA LİSTESİ

Şekil 1: Makula Anatomisi

Şekil-2: Tip-1 CNV

Şekil-3: Tip-2 CNV ve CRT

Şekil-4: Santral Retinal Kalınlık Ölçümü

Şekil-5: FFA'da Sızıntı Alanı Ölçümü



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (ARMD) 65 yaş üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en sık görülen sebebidir. Hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır. Artan insan ömrü ile ARMD insidansında giderek bir artış izlenmektedir. Hastalık 50 yaş üzerindeki kişilerde ortaya çıkar. Görülme sıklığı 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %20 olarak bildirilmiştir(1,2). En önemli risk faktörü yaş olup, UV maruziyeti, açık renkli gözler, aile hikayesi önemli diğer risk faktörleridir. Birçok çalışmada sigara kullanımı ve hipertansiyonun hastalığın ilerleme riskini artıran en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık obezite ve aterosklerotik vasküler hastalık ile ilişkisi zayıftır (3).

Bu hastalık RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisini ilgilendiren dejeneratif ve ilerleyici bir durumdur ve iki alt gruba ayrılır. Kuru tip ARMD nispeten yavaş seyirli olup coğrafik atrofi gelişimi ile sonlanabilir. Ağır görme kaybının büyük kısmından sorumlu yaş tip ARMD ise daha hızlı seyirlidir. Tüm ARMD hastalarının %90'ını kuru tip ARMD, %10 unu ise yaş tip ARMD hastaları oluşturmaktadır. Hastalık genellikle bilateral ve asimetrik seyirlidir (3-5).

Kuru tip ARMD tedavisinde etkin bir tedavi yoktur, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak ve yaş tipe dönüşünü azaltmak için antioksidan etkili vitaminler ve bazı mineralleri içeren mikronütrisyon tedavisi önerilmektedir. Yaş tip ARMD bazı yönleri ile kontrol altına alınabilmektedir ancak kesin bir tedavisi yoktur (6). Son yıllarda geliştirilen ve halen geliştirilmekte olan bazı spesifik büyüme faktörü inhibitörleri neovasküler forma bağı ani ve ağır görme kayıplarını önemli derecede engellemektedir(3). Günümüzün tedavi protokolünde yaş tip ARMD' de vasküler membran aktif ise anti-VEGF enjeksiyonları uygulanmaktadır.

Biz bu çalışmada; Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Retina biriminde ileri evre yaş tip yaşa bağı makula dejenerasyonu tedavisinde başarıyı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

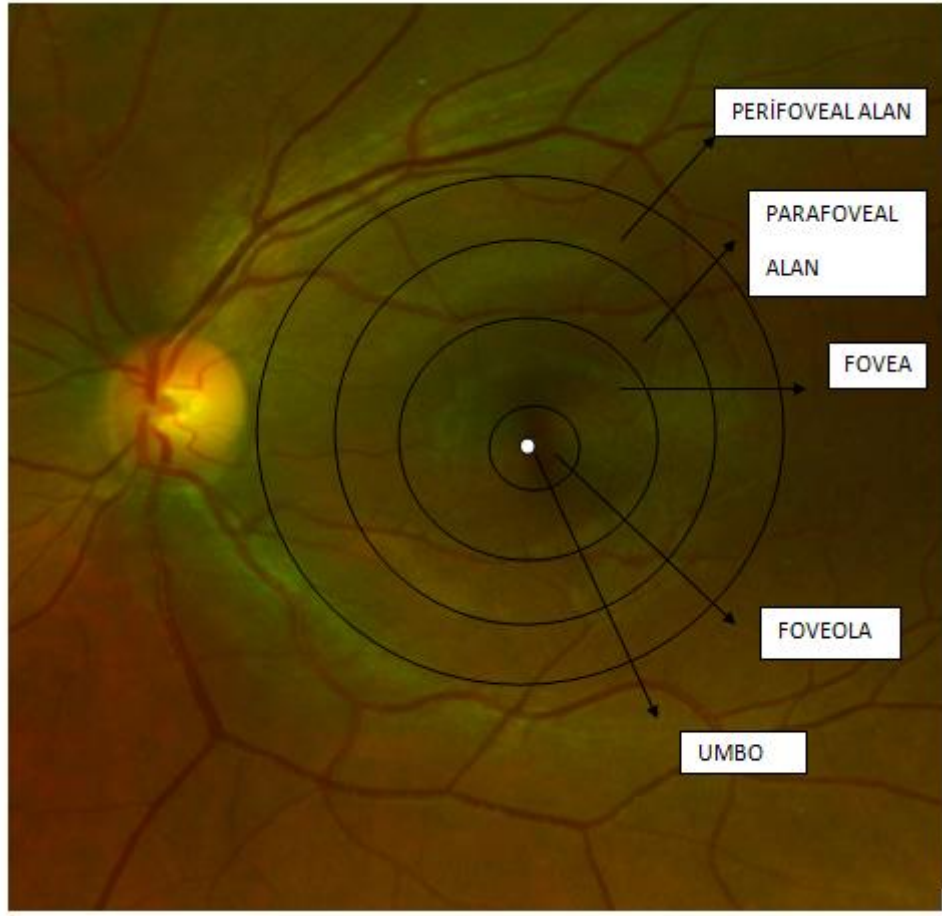
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Retina Anatomisi

Retina, dışta retina pigment epiteli (RPE), içte duyuşal retina olmak üzere başlıca iki tabakadan oluşur. Duyusal retina optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak; globun arka 2/3'lük kısmını örten ince, saydam bir dokudur. RPE'ine sıkı yapışıklık gösterir. Embriyolojik olarak nöroektodermden köken almaktadır. Işık mikroskobu verilerine göre retina 10 ayrı kat şeklinde incelenmektedir. Bu katmanlar dıştan içe doğru retina pigment epiteli, eksternal limitan membran, fotoreseptör tabakası (koni ve basiller) , dış nükleer tabaka (Fotoreseptör nukleusları), dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, ganglion hücre tabakası , sinir lifi tabakası, internal limitan membrandır (3,7). Retina vorteks venlerinin skleraya girdikleri yerlerin arka kenarında geçtiği düşünölen dairesel bir kesit ile merkezi (posterior) retina ve periferik (anterior) retina olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik retina da ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere ikiye ayrılır(3).

#### 2.1.1. Merkezi Retina veya Arka Kutup (Makula)

Makula, optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda bulunan fovea merkezli, alt ve üst temporal damar arkları arasında bulunan ve ortalama 3,5-4 mm yarıçapa sahip daire şeklinde bir alandır. Makroskopik olarak kesin sınırlarla belirlenememekle birlikte, makulayı anatomik olarak birkaç bölümde incelemek fonksiyonel anatominin de daha net anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Bu ayırım özellikle histolojik kesitlere dayanılarak yapılmaktadır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea hep birlikte makulayı meydana getirirler (3) (Şekil 1).



*Şekil 1: Makula Anatomisi*

#### **2.1.1.1.Foveola**

Daha baskın olarak konilerin yer aldığı 350  $\mu\text{m}$  çaplı ve 150  $\mu\text{m}$  kalınlığındaki fovea çukurluğudur. Foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600  $\mu\text{m}$  genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar (8). Umbo ya da clivus ise fundus muayenesi sırasında ışık reflexinin alınmasını sağlayan küçük çukurluktur. Makulanın merkez noktası olarak da adlandırılabilir. Yaklaşık 150-200 mikron çapa sahiptir. En yüksek görme keskinliğine karşılık gelen noktadır (3).



### **2.1.1.2.Fovea**

Makula merkezindeki yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. Foveada kon ve müller hücreleri yoğun şekilde bulunurken, rod hücreleri bulunmamaktadır. Santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveanın kenarı (margo fovea) biyomikroskopik olarak; çapı 1,5 mm (1500 µm) genişliğinde ve kalınlığı 0,55 mm olan iç limitan membranın halka benzeri bir yansıması olarak görülür. Foveal avasküler zon makulanın 0,4 mm çaplı geometrik merkezidir. Retinal kapillerlerden yoksun olması bu bölgeye adını veren özelliğidir. Bu bölgenin net sınırları özellikle FFA (floresin fundus anjigrafi)'nin erken fazlarında tespit edilebilir(3,9).

### **2.1.1.3.Parafovea**

Foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğindeki dairesel bölgedir. Bu bölgede 4-6 sıra ganglion hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır(3).

### **2.1.1.4.Perifovea**

Parafoveal alanı çevreleyen 1500 mikron genişliğindeki halkasal bölgedir. Makulanın perifer sınırını oluşturmaktadır. 5,5 mm çapa sahiptir. Perifoveal bölge ganglion hücre tabakasının tek sıra halinde bulunduğu bölgede sonlanır. Birkaç sıra ganglion hücresi ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içermektedir. (3).

## **2.1.2. Periferik Retina**

Ekvator; ortalama 4 disk çapı genişliğinde olup, bunun yarısı anatomik ekvatorun arkasında yer alır. Burada karanlık adaptasyonunu sağlayan basiller çoğunluktadır. Perifere doğru ora serrataya kadar devam eder.

### 2.1.3. Ora Serrata

Ora serrata; ekvatoryal bölgenin daha periferinde kalan yaklaşık 3 disk alanı genişliğindeki retina bölgesidir. Retinanın dairesel olarak ön sınırını oluşturur. İnce ve damarsız oluşu, vitreus tabanı ve zonül lifleriyle olan ilişkisinden dolayı özellikli bir bölgedir. Duyusal retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği, retinanın en periferindeki bölgedir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Retina katlarında çoğunlukla Blessig-Ivanof kistleri vardır (7). Limbustan ora serrataya uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir (10).

### 2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ARMD retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillarisini tutan dejeneratif bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde görme kaybının başta gelen sebeplerindendir. Hastalık genellikle bilateraldir, ancak iki göz eşit olarak etkilenmeyebilir. ARMD 'nin nonneovasküler (kuru tip) ve neovasküler (yaş tip) olmak üzere iki alt tipi vardır. Hastaların yalnızca %10'unun neovasküler grupta olmasına rağmen ARMD'ye bağlı legal körlüklerin yaklaşık %85'i buna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Yaşla birlikte makulada birtakım değişiklikler olmakta, ancak bunların büyük kısmı klinik olarak farkedilememektedir. Fotoreseptörlerin sayısı ve yoğunluğu azalmakta, pigment epitelinde hiperpigmentasyon meydana gelmekte, ayrıca koroid damarlarında retina beslenmesini etkileyen değişiklikler oluşmaktadır. ARMD'de ise normal yaşlanma haricinde nonneovasküler ve neovasküler değişiklikler ortaya çıkmaktadır(7).

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre de ARMD bulgularına bağlı olarak çeşitli evrelerde/ gruplarda incelenebilir (11):

Grup 1: Bilateral yaygın olmayan küçük (<63 mikron) drusen

Grup 2: (Erken Evre ARMD): En az bir gözde yaygın küçük drusen (<63 mikron), 20'den az sayıda orta büyüklükte drusen (63-126 mikron) veya pigment anomalileri

Grup 3: (Orta Evre ARMD): En az bir gözde büyük drusen (>126 mikron), yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi

Grup 4: (İleri Evre ARMD): En az bir gözde foveayı tutan coğrafik atrofi veya koroid neovaskularizasyonu olması

### 2.2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Epidemiyolojisi

**Prevalans:** Prevalans yaşa bağlı olarak farklılık gösterir, 65 yaşın üzerinde görmesi etkilenen olgular dikkate alındığında %1,2-3,8 arasında değişir, ancak görme keskinliği göz önüne alınmazsa bu oran %14,4'e kadar çıkabilir. 75 yaşın üzerinde prevalans %19,7-36,8 arasında değişmektedir(7).

**İnsidans:** ARMD'de yaşla birlikte hastalık insidansı da artmaktadır. Beaver Dam Eye çalışmasında geç dönem ARMD'nin 5 yıllık insidansı tüm yaş gruplarında %0,9 iken 75 yaş ve üzerinde %5,4; erken dönem ARMD'nin 5 yıllık insidansı ise 43-54 yaşları arasında %3,9 iken 75 yaş ve üzerinde %22,8 olarak tespit edilmiştir (12).

### 2.2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri

**Yaş:** ARMD prevalansı ve insidansı yaşla birlikte artmakta olup klinik yaşla birlikte progresif olarak ilerlemektedir. ARMD'nin bilinen tek kesin risk faktörüdür (7).

**Cinsiyet:** Framingham Eye çalışmasında ARMD'nin kadınlarda daha sık olduğu bulunmuştur (13). Beaver Dam çalışmasında da erken ARMD insidansının 75 yaş üzeri kadınlarda erkeklerden 2,2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (14).

**İrk:** Erken ve geç ARMD'nin beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık olduğu bildirilmiştir (15).

**İris Rengi:** Açık renk irisli kişilerin ARMD gelişimine daha yatkın oldukları bilinmektedir. Ancak sebebine dair kesin bir bulgu yoktur. Klein ve ark. yapmış olduğu 3684 olguluk geniş bir çalışma grubunda elde ettiği sonuçlarda iris renginin ARMD ile anlamlı bir ilişkisi kurulamamıştır (16).

**Kırma Kusuru:** Erken ARMD ile hipermetropi arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğu düşünülmektedir (17).

**Katarakt Cerrahisi:** Katarakt cerrahisinin, ARMD progresyonuna katkısı bulunduğu gösterilmiştir. Doğal lensin mavi ışığı süzerek makulayı koruduğu dolayısı ile cerrahinin geciktirilmesi gerektiğini düşünenlerin yanı sıra, cerrahinin ARMD'nin seyrini etkilemediğini düşünenler de mevcuttur (18). Yine yazarlar katarakt cerrahisi sonrası oluşan inflamasyonun, ARMD'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir(18).

**Sigara:** Sigara içme ile ARMD arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Makula, ışığa ve oksijene fazla miktarda maruz kalması nedeniyle oksidatif hasara karşı duyarlıdır(19). Sigaranın antioksidan kapasiteyi düşürmesi ile makuladaki oksidatif hasar artmaktadır. Ayrıca koroidal damarlarda aterosklerozaya yol açması nedeniyle sigara kullanımı ARMD için bir risk faktörü olabilir(20). Smith ve ark. sigara kullanımının, geç dönem ARMD riskini daha fazla arttırdığını bildirmişlerdir. ARMD görülme sıklığının sigara içme süresi ile ilişkili olduğunu, içilen sigara miktarıyla değişmediğini bildirmişlerdir(21).Bu görüşün tersine bazı yayınlarda yılda içilen sigara sayısı arttıkça geç dönem ARMD riskinin arttığı belirtilmiştir. Delcourt ve ark., yılda 40 paket veya daha fazla içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre ARMD riskinin 5.2 kez daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(22).

**Beslenme bozukluğu:** Hastalığın tedavi yöntemi kesin olarak bilinmemekle beraber, insanlar üzerinde yapılan prospektif çalışmalarda lutein/zeaksantin (karotenoidler), omega-3 yağ asidi, çinko, vitamin C, vitamin E, selenyum gibi bazı spesifik besin veya bileşiklerin hastalığın önlenmesinde pozitif etkilerinin olduğu ve genç yaşta bu besin ögesi veya bileşiklerin yeterli alımının hastalığın gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir(14).

**Kardiyovasküler Faktörler:** Karotis arter bifurkasyon noktasında aterom plağı varlığı iler evre ARMD riskini 4,5 kat; ana karotis arterde aterom plağı varlığı ise 2 kat artırmaktadır (23). Yüksek kan basıncı ile ARMD arasında hafif-orta düzeyde bir ilişki olduğu ve hipertansiyonun süresinin değerlendirilmesinin gerektiği gösterilmiştir (24).

**Hormonal Faktörler:** Östrojen tedavisi alan postmenapozal kadınlarda neovasküler ARMD riskinin düşük olduğu görülmüştür(25).

**Lökosit Sayısı:** Beaver Dam çalışmasında lökosit sayısının yüksek olması, neovasküler ARMD riskinde artışı desteklemektedir (26).

**Vücut Kitle İndeksi (BMI):**Beaver Dam çalışmasında erkeklerde BMI'nin fazla olması, ARMD sıklığında artışa neden olduğunu göstermiştir(27,28).

**Fibrinojen seviyesi:** Smith ve ark. yaptığı çalışmada plazma fibrinojen seviyesi ile geç dönem ARMD ile anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (29).

**Genetik faktörler:** ARMD'den sorumlu genetik risk faktörlerini ortaya çıkarmak için çok sayıda kromozomal lokasyon çalışılmıştır. Son yıllarda kompleman sistemi ile ilgili ve kromozom 10q26 yakınında yerleşmiş tek nükleotid polimorfizmlerin ARMD'na duyarlılıkta güçlü predispozisyon oluşturdukları belirlenmiştir(30). Monozigot ikiz çalışmaları fenotipik korelasyonlar olduğunu da göstermiştir. Monozigot ikizlerde dizigotlardan daha fazla geçişkenlik gösterilmiştir. Erken ARMD için genetik geçişkenlik monozigotlarda %37, dizigotlarda ise %19 olarak saptanmıştır. Erken ARMD'nda en sık fenotipik geçişkenliğin yumuşak druzen için söz konusu olduğu gözlenmiştir(31). ARMD ile ilişkisi gösterilmiş olan diğer bir genetik bölge kromozom 19q üzerinde bulunan APOE genidir. Apolipoproteinler sinir sisteminde lipidler ve kolesterolün transportunda görevlidirler. ApoE geninin  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  olmak üzere 3 baskın alleli vardır. ARMD ile ilişkisinde farklı sonuçlar bildirilmiştir(32).

### 2.2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi

Yaygınlığına ve önemine rağmen ARMD patogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. RPE'nin fotoreseptörlerce üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri üzerinde durulmaktadır. Koroid dolaşımı da patogeneзде önemlidir. Müşterek risk faktörlerinin patofizyolojik etkisinden dolayı ileri evre ARMD olan CA (coğrafik atrofi) ve neovasküler ARMD aynı gözde yan yana

görülebılır. Orta evreden ileri evre ARMD'ye geçişı tetikleyen patolojik/patofizyolojik etkenler halen incelenmektedirler (33).

İnsanlarında dahil olduğu memelilerde retinanın dış segmenti ve RPE, koroidde bulunan vasküler yapıdan beslenmektedir. Koriokapillaris olarak bilinen çok sayıda anastomozları ve pencerele kapillerleri olan vasküler tabaka hemen Bruch membranının dış kollajen zonun dış bölgesinde yer almaktadır ve koroidin orta segmentinde "Sattler Tabakası" olarak adlandırılan ve venül ve arteriollerden oluşan bir ağ tabakasına bağlantı kurmaktadır. Bu mikrovasküler yapılar koroidin dış segmentinde bulunan ve "Haller tabakası" olarak adlandırılan arter ve venlerle bağlantılıdır (34–39).

Koroidal yapı çeşitli spesifik fonksiyonel ve yapısal özellikler göstermektedir. Koroidal mikrovasküler yapıda kapiller çap, kan akımı ve oksijen basıncı, retina ve beyin vasküler yapısına göre daha yüksek bulunmuştur (40–42). Maküler koryokapillaris perisit içeriği yaklaşık yalnızca %11 iken retinalkapillerde bu oran %94 olarak verilmektedir (43).

Bu özellikli damarsal yapı koroiddeki mikro damarları stres ortamında yapısal değişimlere daha yatkın kılmaktadır. Makulanın altındaki koroidal vasküler yapıda gelişen patolojik gelişmelerin neovasküler ARMD'ye neden olduğu ileri sürülmektedir. Neovasküler ARMD'de koroidal damarlarda gelişen anjiogenez ve ödem üstünde bulunan Bruch membran, RPE ve fotoreseptörlerde hasara yol açarak görme kaybına neden olmaktadır. Yaş tip ARMD'de koroidal neovaskülarizasyonun daha uzun soluklu geriye dönük farklı patolojilerin dürtüsüyle oluştuğu düşünölmektedir. Hücrelel stres ve/ veya RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun pro-anjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünölmektedir (44). Koroidal vasküler yapıda oluşan dejeneratif farklılıklar patolojik anjiogenez için ayrıca bir neden teşkil eder. Erken evre ARMD olgularında yapılan çalışmalarda vasküler kayıp ve/veya koryokapillaris ve Sattler tabakasındaki perfüzyon basıncının azalmasının patolojik vasküler yapının oluşmasında öncü olduğu ve vasküler kayıpla birlikte makrofaj ve dev hücre yığılması anjiogenezin belirtisi olan endotel hücre ve perisit aktivasyonu görölmektedir(38,45–49). Bu tür asemptomatik patolojik vasküler oluşumlar

koroidde hipoksi ve anjiojenik faktörlerin yüksek regülasyonu ve patolojik düzeyde vasküler yapı gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Anjiojenik faktörler incelendiğinde, hayvan modelinde ve ARMD hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF-A) anahtar pozisyonda rol aldığı görülmüştür(49–54).

CA'da ise ana patoloji fotoreseptör ve koroid arasına yerleşmiş olan filamenter epitelyal hücre tabakasından oluşan RPE'de görülen fonksiyon kaybıdır. RPE, lipidden zengin olan fotoreseptör dış segment disklerinin geri dönüşümünde önemli rol almaktadır. RPE hücrelerinin normal fizyolojik gücünün azalması sitotoksik boyutlarda lipofuksin, lipidden zengin pigment granüllerinin oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan sitotoksik yapılar fundus otofloresans görüntülerinde belirginleşmektedirler. CA'da fotoreseptör kaybından önce dış retina bölgesinde Bruch membran kalınlaşması, hücre artığı ürünleri, RPE'de lipofuksin yığılması, RPE hipopigmentasyonu ve tek tabakadan oluşan RPE'nin altında drusen oluşumu gerçekleşmektedir. RPE hücre kaybı ve akabinde hipopigmentasyona neden olan büyük ve birleşik drusen CA için anlamlı risk faktörü oluşturmaktadır. Bunu takiben fotoreseptör dejenerasyonu ve retina incelmeye gelişmektedir. CA'nın patofizyolojisi tam netlik kazanmamış olsa da biyokimyasal, histolojik ve genetik çalışmalar, oksidatif hasar, kronik inflamasyon, yoğun lipofuksin birikimi gibi faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Kuru tip ARMD'nin anlamlı belirtisi olan drusen, apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri, akut faz proteinleri, IgG, kompleman faktörleri gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörler içermektedir ve lokal inflamasyon ARMD'nin erken patogenezinin oluşturmaktadır. Kompleman aktivasyonu iki kolda incelenmektedir; klasik ve alternatif kol (AK) Mannoza bağlı-lektin kolu klasik kolu (KK) oluşturmaktadır. AK ve KK komplemanın antikora veya mannoza bağlı lektine yapışması ile başlatılır. AK ile kompleman aktivasyonu C3-convertase enzim kompleksini oluşturmak için kompleman komponenti C3'ü hidrolize ederek spontan başlayabilir. Genetik analizler kuru tip ARMD ile AK'nın negatif regülasyonu ve kompleman faktör H, I B ve C3'ü kodlayan genler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu bulgular AK ile ARMD arasında anlamlı bağlantı olduğunu düşündürmektedir (55–58).

ARMD için ayrıca “Advanced lipid peroxidation end products” (ALEs) olarak adlandırılan ürünlerinin birikmesi önemli rol oynamaktadır. ALEs protein stabilitesine müdahale ederek fotoreseptör ve RPE’de apoptozise neden olmaktadır. ALEs ARMD’nin patogenezinde önemli rol almaktadır (59,60). Lipofuksinin önemli komponenti ve all-trans retinalin (atRAL) kondensasyon ürünü olan N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2E) NADPH oksidaz yolu ile toksik hale gelerek RPE hücre ölümüne neden olmaktadır(61).

#### **2.2.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Koroid Neovaskülarizasyonu İlişkisi**

Koroid neovaskülarizasyonu (CNV), retina altında yeni damarların oluşumudur. Bu damarlar koroid ile retina pigment epiteli (RPE) veya RPE ile retina duyu tabakası arasında bulunur(62).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir(1). Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferensiasyonunu sağlar (2). VEGF hem gelişim sırasında hem de yetişkinlerde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir.

Vasküler endotelial büyüme faktörünün retinadaki ana kaynağı RPE, Müller hücreleri, ganglion hücreleri ve perisitlerdir. VEGF gen ailesi içinde 7 üye tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörüdür. VEGF-A, anjiogenezis ile en güçlü ilişkisi olan ve hipoksi ile aktive olabilen tek VEGF üyesidir. VEGF-A geni, kromozom 6p21.3’teki lokalizasyonda kodlanmıştır. 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir(63).

RPE, kompleman aktivasyonuna ve oksidatif strese cevap olarak iki farklı mekanizma ile, VEGF-A üretir ve salgılar (64). Oksidatif stres hücrel makromoleküllerin oksidasyonunu içerirken, kompleman sistemi en az 30 doğal proteinden oluşarak immün reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar (65). Regülasyon gerçekleşmediği takdirde ev sahibi dokuya hasar veren kompleman protein

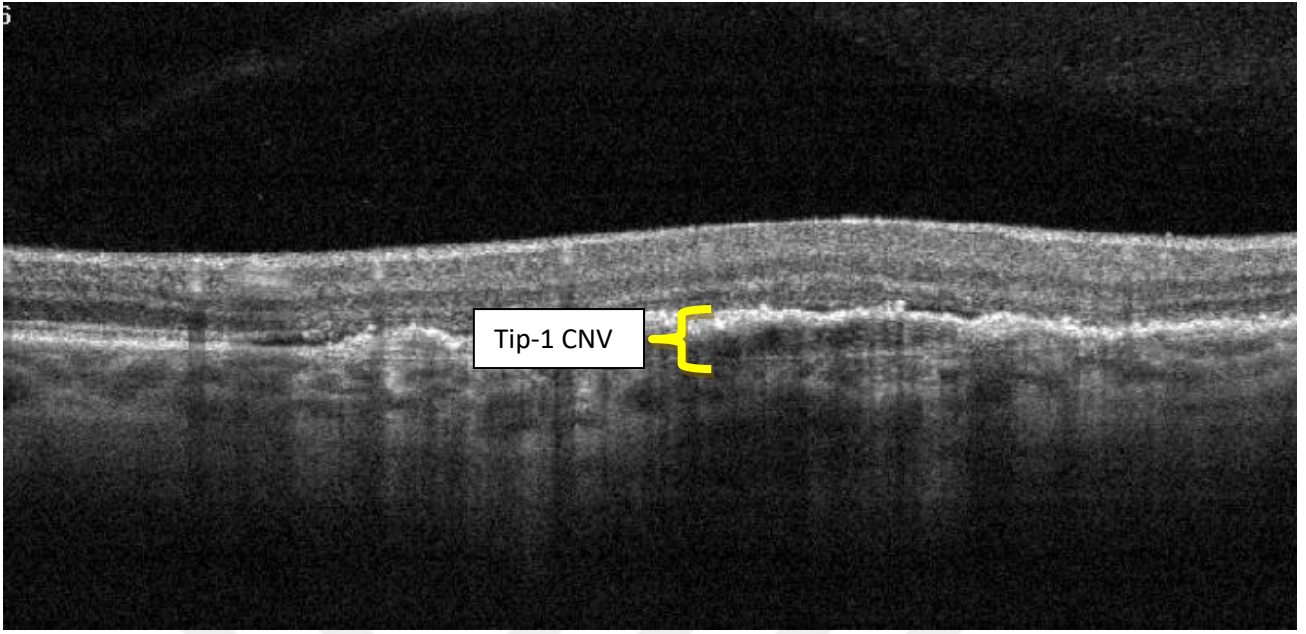


aktivasyonu gelişir. Bu tür stres anjiogenezi indükleyebilir veya dokuda sinerjik hareket oluşmasına neden olabilir. Örneğin, oksidatif stres RPE’de kompleman- endükte VEGF-A salgılanmasını arttırmaktadır (66). Kompleman aktivasyonu ve oksidatif strese cevap olarak RPE tarafından VEGF’nin dışında vaskülojenik moleküller salgılanmaktadır. Bu kapsamda insan ve hayvan neovasküler dokusunda sitokinler bulunmuştur (61). Koroidal neovaskülarizasyonda (CNV) makrofajlar hasta retinaya afinitesi olan vasküler modifiye edici immun hücrelerin başında gelmektedir. Makrofajlar CNV’de yüksek sayıda bulunmaktadır. Ancak CNV’nin oluşumunda ve progresyonunda makrofajların rolü henüz yeterince açıklık kazanmamıştır (56).

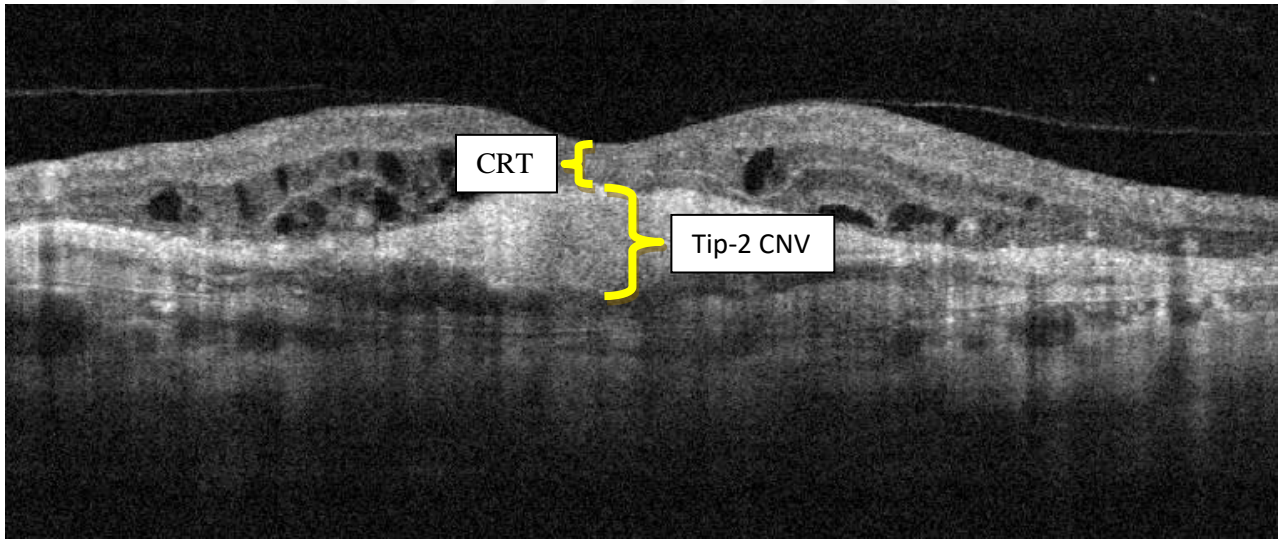
Normal RPE bariyer görevi görmektedir. Bunun yokluğunda koroid damar hücreleri CNV gelişimini uyaran mitojenik ve kemotaksik retina etkenlerine maruz kalmaktadır. RPE, Bruch membranı ve koryokapillarisin herhangi bir nedenle bozulması CNV oluşumuyla sonuçlanabilir. Bruch membranında çatlaklar, buna komşu alandaki koroidde histolojik olarak dejeneratif, kalsifiye, inflamatuvar veya neoplastik değişimler gözlenmiştir. Bruch membranındaki bu çatlak yoluyla koryokapilleristen RPE altına NV ilerlemektedir. Ancak CNV oluşması için Bruch membranında mutlaka çatlak olması gerekmez. Lazer uygulanması sırasında hafif inflamasyon, makrofaj göçü ve RPE proliferasyonu gelişmesine bağlı olarak, Bruch membranında çatlak oluşmadan da CNV meydana gelebilir(63,67,68).

Fundus muayenesinde üzerindeki sensöryel retina dekolmanı ile retinanın derinliğinde hiperplastik RPE’nin yol açtığı gri-yeşil bir elevasyon görülebilir. Kanama ve lipit sızıntıları da neovaskülarizasyona işaret eder.

Gass 1997 yılında histopatolojik ve anjiografik görünümüne göre RPE altında büyüyen neovaskülarizasyonların (Tip-1) daha az sızıntı ile daha az aktif (Şekil-2), buna karşılık RPE üzerinde ve nörosensöryel retina altında büyüyen neovaskülarizasyonların (Tip-2) ise yoğun sızıntı ile daha aktif bir özellik gösterdiklerine işaret etmiştir (Şekil-3) (3).



*Şekil-2: Tip-1 CNV*



*Şekil-3: Tip-2 CNV ve CRT*

## 2.2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Klinik Tipleri

### 2.2.5.1.Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ARMD'li olguların %85-90'ını kuru tip oluşturmaktadır. Kuru tip ARMD; druzen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi ile karakterizedir.

#### 2.2.5.1.1. Druzen

ARMD'de makulada görülen ilk morfolojik bulgu retina pigment epitelinin altında hücre dışı materyal birikimidir. Sarı-beyaz retina pigment epiteli düzeyindeki hafifçe kabarık değişik büyüklükteki lezyonlar druzen olarak adlandırılır. Druzen terimi Almanca geode (kist şeklindeki boşluk) anlamındaki “drüse” kelimesinden veya Yunanca tepe anlamındaki druos kelimesinden gelmektedir. Çoğul bir kelimedir.

Druzen RPE altında ekstraselüler materyal birikintileridir, progresif bir gelişme gösterir ve aynı hastada zaman içerisinde değişik formlarda druzen gelişebilir. Druzen klinikopatolojik olarak sert, yumuşak ve subretinal druzenoid birikintiler olarak ayrılmaktadır. Üzerindeki pigment epiteli bozulduğunda druzen geriler, beyaz ve sert bir hal alır, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon oluşur, kenarları düzensizleşir, içerisinde kalsifikasyon odakları belirir ve sonunda pigment epitel atrofisi gelişir(7).

**Druzen Tipi:** Sert druzen 60 mikron civarında keskin sınırlı sarı-gri nodüllerdir. Histolojik olarak hiyalin materyalden oluşmuş RPE altı çıkıntılıdır. Yumuşak druzen sarı, sınırları belirsiz birikintilerdir. Histolojik olarak Bruch membranının iç yüzeyinin anormal kalınlaşması ile ilişkilidir (7). Subretinal druzenoid birikintiler; sert druzene benzer noktasal lezyonlar şeklinde, yumuşak druzenden daha soluk olarak belirlenebilir. En sık makula üst temporalinde yer almasına rağmen makulanın her yerinde olabilir. Sarımsı, birbiriyle dantel gibi birleşik birikintilerdir(3).

**Druzen Boyutu:** Çapı 63 µm'den az olanlar küçük druzenlerdir ve genellikle sert druzen olarak düşünülür. Çapı 125 µm'den fazla olanlar büyük druzenlerdir ve genellikle yumuşak druzen olarak düşünülür. Çapı 63-125 µm arasında olanlar

yumuşak veya sert olabilir. Subretinal druzenoid birikintiler birbirleriyle bağlantılı olabildiklerinden büyüklükleri de değişkendir(3).

**Druzen Floresansı:** Sert druzenler, floresein anjiografide pencere defekti olarak görülür. Ayrıca Fluoresein ve indosiyenin yeşili anjiografinin (İSYA) geç fazına kadar hiperfloresan noktalar olarak tespit edilir. Yumuşak druzenler, fundus floresein anjiografide (FFA) erken dönemde hiperfloresans, geç dönemde ise solabilir veya boyanın devam etmesi olarak görülebilir. İSYA'da ise tüm çekim boyunca hipofloresan kalır ve alttaki koroid damarlarını maskeler. Subretinal druzenoid birikintiler, FFA'da genellikle bulgu vermez, İSYA 'da ise hipofloresan noktalar şeklinde belirir.

### **Kliniko-Patolojik Sınıflama**

**1-Küçük, Sert Druzen:** Keskin sınırlı, yuvarlak, sarı-beyaz birikintilerdir. CNV gelişimi için risk oluşturmadıkları düşünülmektedir(69). Sert druzenler, OCT'de (Optik Koherens Tomografi) RPE'nin sivri tepeli kabarıklıkları olarak görülürler(7).

**2-Sert Druzen Kümeleri (Yalancı Yumuşak Druzen):** Sert druzen birikimlerinin sıkı bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan ve yumuşak druzeni andıran lezyonlardır. Sert druzenin varlığı ve sayısı ARMD'de progresyon açısından risk faktörü değildir (69).

**3-Yumuşak Druzen:** Sınırları belirsiz olup genellikle 63  $\mu$ 'dan büyüktürler. 500 $\mu$ 'dan büyük yumuşak druzen, drusenoid pigment epitel dekolmanı (PED) olarak değerlendirilir. Konfluent ve büyük yumuşak druzende coğrafik atrofi ve CNV gelişme riski oldukça yüksektir(69). Yumuşak druzenler, OCT'de RPE'nin kubbe şeklinde düzensizlikleri şeklinde izlenirler(7).

**4-Retiküler Psödodruzen (Subretinaldruzenoid birikintiler):** Gerçek druzen değildir. Koroid perfüzyonunda azalmayı gösterirler. CNV oluşması için yüksek risklidir (69).OCT'de RPE'nin üzerinde yassı veya konik şekilli birikintiler olarak izlenirler(7).

**5-Gerileyen Druzen:** Zamanla RPE incilmesi veya atrofisinin takip ettiği lezyonlar olup FFA’da hiperfloresans verirler. Geç dönem ARMD için düşük risklidir (69).

#### **2.2.5.1.2. Retina Pigment Epitel Değişiklikleri:**

Druzenin yanı sıra retina pigment epitelinin diğer değişiklikleri depigmentasyon, hipertrofi, selüler hiperplazi, pigment epitelinin incilmesi ve ağır atrofidir. Fokal hiperpigmentasyon, RPE’nin fokal hipertrofisi ile karakterizedir ve FFA’da hipofloresansa yol açar. Tek taraflı neovasküler ARMD gelişen hastaların diğer gözlerinde yumuşak druzen ve fokal RPE hiperpigmentasyonu varlığında 5 yıllık CNV gelişim riski %58-73 olarak bulunmuştur (70).

#### **2.2.5.1.3. Coğrafik Atrofi**

Atrofi, birleşik olmayan benekli bir şekildeyse noncoğrafik, birleşik ise coğrafik atrofi olarak tanımlanır. Bazı gözlerde ortaya çıkan coğrafik atrofide fovea kurtulabilir. Ancak bu gözlerin büyük kısmında sonradan fovea da tutularak görme düşmektedir. Coğrafik atrofi gerileyen druzenin birleşmesiyle veya PED’lerin spontan gerilemesiyle ortaya çıkabilir. Coğrafik atrofi, kuru tip ARMD’nin son dönem lezyonudur. Büyüklüğü ile ilişkili farklı görüşler olmasına rağmen, en azından 200 mikrondan büyük olmalıdır. Coğrafik atrofide nörosensoriyel tabaka incelmış olup RPE ve fotoreseptör kaybı mevcuttur. Koryokapiller vasküler yetmezlik oluşur. Atrofik alanlar içinde büyük koroidal damarlar belirgin hale gelir, önceden var olan druzenler kaybolur. ARMD ile ilgili legal körlüklerin %12-21’i atrofiye bağlıdır. Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir (70). OCT’de RPE’nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE’nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için belirginleşir (71).

#### **2.2.5.2.Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu**

ARMD hastalarının yaklaşık %10’unda görülen yaş tip, yeni damar oluşumu ve bununla beraber PED, RPE yırtığı, diskiform skar ile retina ve vitreus kanaması

gibi komplikasyonları içermektedir. ARMD'ye bağlı ağır görme kaybı gözlenen olguların yarısından fazlasında neovasküler form hastalık izlenir(3).

Koryokapillaristen kaynaklanan koroidal yeni damarlanma Bruch membranını geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilir. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar bir kompleks oluşturur ve bu da koryokapillaris, Bruch membranı ve pigment epitelinin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, küçük görme, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar(7).

#### **2.2.5.2.1. Retina Pigment Epitel Dekolmanı**

RPE altında fibrovasküler doku, hemoraji, seröz mayi ya da drusen birikimiyle PED (pigment epitelyum dekolmanı) oluşur. RPE dekolmanı, altta yatan bir CNV'nin habercisi olabilir. PED, hücrelerin pompa fonksiyonunun bozulmasından ya da RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıların kopmasından kaynaklanabilir. ARMD'deki PED, pigment epiteli altındaki materyalin özelliklerine göre farklılık gösterir. Fibrovasküler PED, hemorajik PED, seröz PED veya druzenoid PED olabilir.

**a)Fibrovasküler pigment epitel dekolmanı:** Gizli koroid neovaskülarizasyonlarıdır. FFA'da fibrovasküler PED'in dolması yavaş ve lekelidir. Seröz dekolmanların tersine daha küçük, daha sık retina ve RPE elevasyonuna sebep olur. Buna ek olarak orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. Dekole RPE altında kalan koroid yansımaları, gölgelenme etkisi nedeniyle kaybolmuştur(7).

**b)Hemorajik pigment epitel dekolmanı:** Neovaskülarizasyon, pigment epiteli veya nörosensöryel retina altındaki boşluğa kanayabilir. Bazen bu kanama çok masif hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitre hemorajisine yol açabilir. ARMD'deki vitre hemorajisi insidansı %6,7'dir. Hemorajik PED başlangıçta çok koyu renklidir ve koroid melanomuyla karışabilir. Zamanla rengi açılır, sarılaşır. Hem floresein hem de indosiyanın yeşili anjiyografide

koroidal floresansı bloke eder. OCT’de tipik bir görünüm söz konusudur. Dekole pigment epiteli altında orta derecede yansıma görülürken, dekolmanın derinlerine doğru yansıma azalır(7).

**c)Seröz pigment epitel dekolmanı:** Seröz PED’leri oftalmoskopik olarak sarı renkli, yuvarlak, oval veya fasulye tanesi şeklinde, düzgün sınırlı, konveks yüzeylidir. FFA’daerken fazda hipofloresans görülür, orta ve geç fazda boyanın yoğunlaşmasına bağlı olarak uniform bir hiperfloresans mevcuttur, sınırları belirgindir. İSYA’da ise tüm fazlarda hipofloresans söz konusudur. OCT’de genellikle kubbe şeklindeki kabarıklık yüksek ve geniş tabanlıdır, dekolman altındaki bölge mutlak hiporeflektan olduğundan siyah boşluk şeklinde görülür.

**d)Drusenoid pigment epitel dekolmanı:** Bir veya daha fazla büyük yumuşak drusen veya yaygın birleşik drusenden oluşan RPE elevasyonu şeklinde fundusta sınırları belirgin soluk sonradan beyaza kadar değişen renklerde görülür; çapı 500 mikrondan büyüktür. Genellikle görme keskinliği iyidir, çok büyük olanlar distorsiyona neden olabilir. FFA’da erken fazda hafif bir hiperfloresans şeklinde başlar, giderek floresans artar, ancak sızıntı olmaz (lezyon büyüklüğü değişmez). İSYA’da tüm fazlarda hipofloresandır. Drusenoid PED, birkaç yılda kollabe olarak yerinde atrofik bir lezyon oluşturabilir, CNV gelişmesi daha nadirdir(7).

#### **2.2.5.2.2. Retina Pigment Epitel Yırtığı**

Koroid neovaskülarizasyonu olan gözlerde, fibrovasküler veya seröz PED varlığında ya da lazer fotokoagülasyon ve anti VEGF uygulamasından sonra ortaya çıkabilir. Yırtık, RPE’nin alttaki sıvının veya fibrovasküler dokunun gerilme gücüne dayanamaması sonucu gelişmektedir. Yırtık oluştuktan sonra, serbest RPE kenarı retrakte olur ve kendi üzerine katlanır. Açığa çıkan koryokapillaristen sızan sıvı nedeniyle dekolmanda gelişebilir.

#### **2.2.5.2.3. Koroidal Neovaskülarizasyon**

Yaş tip ARMD’nin en tipik ve önemli lezyonudur. Koryokapillaristen kaynaklanan koroidal yeni damarlanma Bruch membranını geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilir. FFA’daki görünümüne göre CNV; klasik ve gizli olarak ikiye ayrılır. Bazen klasik ve gizli CNV birlikte

olabilir. FFA'da lezyonun en az %50'si klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon baskın klasik, %50'den azı klasik bileşenden oluşuyorsa lezyon minimal klasik, tamamı gizli bileşenden oluşuyorsa lezyon gizli olarak tanımlanır(72). OCT'de klasik CNV, RPE üzerinde artmış bir yansıma şeklinde farkedilebilir. İntraretinal sıvı, intraretinal kistler ve subretinal sıvı görülebilir. Retina içinde ya da retina altında sıvı birikimi hemen her zaman hastalığın aktif olduğuna işaret eden bulgulardır. Kanama ve lipid farklı tabakalarda yine yansıma artışlarına yol açar. Lezyon büyüdükçe kalınlaşan IS/OS bandı RPE önündeki bu hiperreflektif yapıyı sınırlar ve geride bir gölgelenme olur. İntravitreal enjeksiyonlarla gerileyen klasik CNV bölgesinde bazen sadece RPE önünde hiperreflektif bir bant kalabilir ve bu progresif fibrozise işaret eder.

Gizli CNV; OCT 'de RPE'nin öne doğru elevasyonu şeklinde görülür, içerisindeki fibrovasküler komponent düşük yoğunlukta bir yansımaya yol açar. Klasik CNV gibi CNV'nin sınırlarını tam seçmek mümkün değildir. Hatta çoğu olguda gizli CNV, PED altında gizlendiği için OCT'de görüntülenemez. CNV'nin üzerinde görülebilen subretinal sıvı hiporeflektiftir ve aktif neovaskülarizasyon bulgusudur. Benzer şekilde intraretinal sıvı retina tabakalarında kalınlaşmaya ve bazen kistik oluşumlara neden olabilir. Gizli CNV'lerin hemorajik komplikasyonları retinal veya subretinal olabilir. Subretinal hematomlar OCT'de yoğun hiperreflektiftir ve altındaki dokularda blokaja yol açar. Seröz veya hemorajik PED'lerde RPE yırtığı gelişebilir. OCT görüntülerinde CNV 'nin aktivitesi hakkında bilgi veren 3 temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve CNV'deki fibrozistir. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır(3).

**1-Klasik CNV;** Tanımlanabilir, iyi sınırlı CNV genellikle ilk olarak koroid fazında belirlenir, boya geçişinin erken fazında dantel gibi dolar, giderek floresansı artar, 1-2 dakika içinde yeni damarların sıkı endotelial bağlantılarının olmaması nedeniyle sıvı subretinal sahaya sızar. Bu tip CNV, FAZ merkezine olan uzaklığına göre üçe ayrılır.

FAZ merkezine 200 mikrondan uzak olanlar ektrafoveal, fovea merkezinde olanlar subfoveal, FAZ merkeziyle 1-199 mikron mesafede olanlar ise jukstafoveal olarak adlandırılır.



İSYA'da klasik CNV, FFA'da olduğu gibi keskin sınırlı dantela şeklinde anjiogramın erken fazında izlenir, floresans FFA'dan daha az parlaktır. Geç fazda bu bölgede zemin floresansa göre hiperfloresan bir plak ortaya çıkabilir.

**2-Gizli CNV:** FFA'da düzensiz hiperfloresan noktalar şeklinde ortaya çıkar, geç fazda membran boyanabilir veya boya sızdırabilir, sınırları belirli veya belirsiz olabilir. RPE'nin düzensiz elevasyonu ile birlikte erken fazlarda FFA'daki floresans hafiftir, 1-2 dk sonra lekeli bir floresans mevcut olup, gittikçe artan hiperfloresans görülür. Sınırları klasik CNV kadar keskin sınırlı ve parlak değildir, geç fazlarda boyanma, kaçak olabilir (73).

#### **2.2.5.2.4. Diskiform Skar**

ARMD'nin doğal seyri, diskiform skar ile sonlanır. Klasik veya gizli CNV'den hemoraji; pigment epiteli altına, nörosensöryel retina altına veya daha az oranda retina veya vitreus içine olabilir. Zamanla CNV'de fibröz doku gelişir ve diskiform skar olarak tanımlanır. Diskiform skarlar, sarı-beyaz renktedir. Skar dokusundaki RPE hiperplazisinin derecesine göre hiperpigmentasyon görülür. Skar çevresinde veya üzerinde hemoraji ya da lipid bulunabilir. Çoğu zaman foveayı tutar ancak bazen kurtulan fotoreseptör adacıkları nedeniyle iyi bir görme düzeyi olabilmektedir. Diskiform skarın üzerinde retina atrofiktir(7).

Optik koherens tomografi (OCT), biyolojik dokuların mikro yapılarının yüksek rezolüsyonlu tomografik kesitlerini değerlendirmemizi sağlayan yeni bir görüntüleme sistemidir. Genellikle arka segment hastalıklarında objektif, noninvaziv bir muayene yöntemidir. Özellikle CNV'nin yeri, uzanımı, yaygınlığı ve CNV'ye sekonder gelişen hemoraji, subretinal-intraretinal sıvı, eksüdasyon, kistoid makular ödem, PED ve subretinal fibrozisin yaygınlığı ve tam lokalizasyonunun yapılmasında yeri önemlidir. Ayrıca tedaviye cevabın değerlendirilmesinde çok faydalı bir yöntemdir (74,75). OCT'de saptanan koroid neovaskülarizasyonun (CNV) kalınlığı, foveal kalınlık ve retina kalınlığı gibi kantitatif parametrelerin görme fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,77).

## 2.2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi Seçenekleri

### 2.2.6.1.Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Antioksidanların, fotooksidasyon ve lipid peroksidasyonu nedeniyle ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumunu azaltarak fotoreseptör ve RPE hasarına yol açan oksidasyon ürünlerinin bu hücrelerde birikiminin engellenebileceği düşünülmüştür. Son dekat ARMD'deki tedavi olanaklarının büyük bir hızla geliştiği bir dönem olmuştur. Coğrafik atrofi fovea merkezini tuttuğunda santral skotom gelişir ve ne yazık ki bu olgularda etkinliği gösterilmiş bir tedavi yoktur. Bazı çalışmalarda yumuşak druzenin lazer fotokoagülasyon tedavisi ile gerilediği ileri sürülmüştür(7). Ancak diğer bazı çalışmalara göre de druzenin lazer tedavisi ile coğrafik atrofiye gidişi hızlanmakta ve hatta koroidal neovasküler membrana neden olmaktadır(7).

Hastalığın genetik ve biyolojik özellikleri birçok çalışmada araştırılmıştır. Beyaz ırkta daha siktir. Genetik nedenin tanımlanarak çalışmaların bu genetik anomaliye yönelmesiyle ARMD'nin daha etkili tedavisi mümkün olacaktır. Diğer herediter ve biyolojik faktörler açık iris rengi ve serum lipitleridir. Ayrıca birçok dış etken, sigara, kardiyovasküler hastalıklar, UV ve beslenme faktörleriyle ilişki de araştırılmıştır. AREDS 1 ve 2 çalışmaları (Age Related Eye Disease Study), vitamin (500 mg vitamin C, 400 IU vitamin E ve 15 mg beta karoten), mineral (80 mg çinko oksit ve 2 mg bakır oksit) ve antioksidandan zengin bileşikler ile ARMD'li hastalardaki görme kaybı riskinin kısmen azaldığı gösterilmiştir(7). Bu tedavi ile 5 yıllık takipte tek taraflı orta derecede veya ileri ARMD'de ilerleyişi %25, orta derecede (3 sıra veya daha çok) görme kaybı riskini %19 azalttığını bildirmektedir. ARMD olmayanlarda veya erken ARMD'deki faydası izlenmemiştir(78).

**Rheopheresis:** İlerlemiş kuru tip ARMD için araştırılan bu yöntemde, patogeneşte etkili olduğu bilinen retina ile koroid arasındaki dolaşımı bozduğu düşünülen yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, fibrinojen, LDL-kolesterol kompleksi ve immün komplekslerin filtrasyon yoluyla kandan uzaklaştırılması esastır.

## **2.2.6.2.Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi**

### **2.2.6.2.1. Lazer Fotokoagulasyon**

Lazer ışığı, RPE ve koroiddeki pigment hücreleri tarafından emilmekte ve ısı enerjisine çevrilerek etki etmektedir. Amaç neovaskülarizasyonu, koagülasyon nekrozu oluşturarak önlemektir. Bu tedavi bugün için ancak foveadan oldukça uzak, sınırları belirgin neovasküler lezyonlarda seyrek olarak kullanılmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler yetersiz tedavi ve nüks oranının yüksekliğidir (6).

### **2.2.6.2.2. Fotodinamik tedavi (FDT)**

Fotodinamik tedavide kullanılan verteporfin, sentetik bir benzoporfirin türevidir. Verteporfin %5 dekstroz solüsyonu içinde sulandırılmakta 30 ml'ye tamamlanmaktadır. Hastaya, 6 mg/m<sup>2</sup> dozunda verteporfin, içinde filtre bulunan bir pompa yardımı ile dakikada 3 ml'yi geçmeyecek şekilde 10 dakikada infüze edilmektedir. Lazer uygulaması, enjeksiyonun başlamasından 15 dakika sonra 689 nm boyunda 83 saniye süresince yapılmaktadır. Verteporfinin yarılanma ömrü yaklaşık 5-6 saattir. Tamamına yakını fekal yoldan, %0,01'den azı idrar yoluyla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfin metabolizması yavaşlamaktadır ve yarı ömrü %20 oranında uzamaktadır(79). Yaş tip ARMD'nin bazı lezyon tiplerinde ümit verici etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, görme artışı sağlamaktan çok görme kaybını yavaşlatmaktadır. Işığa karşı hassaslaştırıcı verteporfin, intravenöz verilmesinden sonra lazer ışını ile uyarılmakta, böylece koroid damarlarında toplanan verteporfinin aktive olarak reaktif oksijen molekülleri meydana getirmekte ve bunların endotel hücrelerinde agregasyonuna yol açmaktadır. Böylece mevcut yeni damarların kapatılması mümkün olmakta, ancak VEGF ekspresyonunun devam etmesi nedeniyle yeni damarların oluşumuna engel olamamaktadır (7).

### **2.2.6.2.3. Antianjiogenik Ajanlar**

Bugün için neovaskülarizasyon tedavisinde kullanılan mevcut VEGF inhibitörleri:

### **Selektifvaskülerendotelyal büyüme faktörü inhibitörü**

- Pegaptanib (Macugen®)

### **Vaskülerendotelyal büyüme faktörü inhibitörü antikor**

- Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®)

- Ranibizumab (Lucentis®)

-Aflibercept (Eylea, Regeneron)

**Pegaptanip Sodyum (Macugen®):** İlk kullanıma giren ve intravitreal olarak verilen pegaptanib sodyum (Macugen) VEGF'nin selektif antagonistidir. VEGF 165'i bloke eden bir VEGF aptemeridir. VEGF 165'in birçok patolojik VEGF-A izomerlerinden yalnızca biri olması Macugen'in diğer tüm VEGF-A izomerlerini bloke eden ajanlardan daha az etkili olmasını açıklamaktadır. VEGF'in inhibisyonuyla, anjiogenezisi ve vasküler permeabilityi azaltarak etkinliğini gösterir. Önerilen tedavi şekli 0,3 mg pegaptanip sodyumun 6 hafta aralıklarla intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmasıdır (80).

**Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®):** Esas olarak kolorektal kanserlerde metastatik anjiogenezis inhibisyonunda kullanılan ve oküler kullanım için onayı bulunmayan bevacizumab (Avastin,Altuzan), tam uzunlukta humanize antiklonal antikordur ve etkisi biyolojik olarak aktif VEGF-A izoformlarının hepsine yöneliktir.Kolon kanseri nedeniyle sistemik bevacizumab tedavisi alan hastalarda ARMD bulgularında belirgin bir düzelmeye fark edilmesi üzerine Mayıs 2005 tarihinden beri intravitreal off-label olarak kullanılmaktadır. Molekül ağırlığı yaklaşık 150 kDa'dır(7,81). Bevacizumabın bu amaçla sistemik kullanımı sonrası miyokard enfarktüsü, serobrovasküler atak gibi tromboembolik olaylar yanısıra hipertansiyon ve proteinüri gibi ciddi yan etkilere neden olması sebebiyle sistemik kullanımı sınırlanmıştır (82).

**Ranibizumab (Lucentis®):** Oküler kullanım için oluşturulmuş ranibizumabın (Lucentis) ise bevacizumabın üçte bir moleküler ağırlığı ile VEGF bağlanma özelliğinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. 2006 yılında FDA onayı almıştır. Tüm VEGF-A izoformlarını inhibe etmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-

10 kat daha fazladır (83). VEGF inhibitörlerinin yarı ömrü kısadır ve ömür boyunca kullanılması gerekebilir. MARINA, ANCHOR, FOCUS, PIER ve EXCITE çalışmaları aylık uygulanan ranibizumab ile en iyi görsel sonuçlar alındığını işaret etmektedir. Ancak pratikte bu pek mümkün görünmemektedir.

Ranibizumab ve Bevacizumab'ı birebir karşılaştıran CATT ve IVAN çalışmaları özellikle aylık kullanımlarda bu iki ilaç arasında belirgin bir üstünlük olmadığını işaret etmektedir(7).

**Aflibercept (Eylea, Regeneron):** Bir füzyon protein olarak tüm VEGF izoformlarını ve plasental büyüme faktörünü inhibe etmektedir. VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarında aylık uygulanan 0,5 mg ile iki ayda bir uygulanan 2 mg (üç kez aylık uygulamadan sonra) aylık ranibizumab ile benzer görsel sonuçlar vermiştir. Yan etkiler de daha fazla değildir. 2011 yılında Amerika'da FDA tarafından yaş tip ARMD tedavisi için kabul edilmiştir(7). FDT ile kombine anti-VEGF tedavisi PROTECT, DENALI ve MONT BLANC çalışmalarında intravitreal anti-VEGF enjeksiyon sıklığını azaltmak için denenmiş, ancak rutin kullanım için uygun bulunmamıştır. Ancak ağır olgularda ve sık enjeksiyon yapılamayacak durumlarda kombine tedavi denenebilir.

#### **2.2.6.2.4. Transpupiller Termoterapi**

Transpupiller termoterapide biyomikroskoba monte edilmiş 810 nm bir diod lazer kullanılarak ısı, pupil alanından koroid ve retina pigment epiteline iletilir. Uygulanan alanda nekroz oluşturur. FDT'nin gündeme gelmesinden sonra popüleritesini kaybetmiştir (84).

#### **2.2.6.2.5. Radyoterapi**

Radyasyon tedavisi, direk iyonizan radyasyon patolojik bölgeye verilerek uygulanır. Teleterapi (eksternal ışın tedavisi) ve brakiterapi (episklral radyoaktif plak tedavisi) olmak üzere 2 teknik mevcuttur. Radyasyonun etki mekanizması; in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda antianjiyojenik etki, vasküler tümör ve endotel hücrelerine toksik etki olarak tespit edilmiştir. CNV tedavisinde amaç neovaskülarizasyonu baskılayarak görme kaybını azaltmak ya da durdurmaaktır. Ancak tedavinin tekrarlanabilirliği olası yan etkileri nedeniyle sınırlıdır(85).

### 2.2.6.2.6. Makula Translokasyonu

Foveayı koroid neovasküler membranlı alandan sağlıklı RPE, Bruch membranı ve koroid dokusu içeren bölgeye kaydırmak amaçlanır. 360 derece periferik retinotomi ile veya sınırlı makular translokasyon şeklinde uygulanabilir (86).

### 2.2.6.2.7. Submaküler Cerrahi

Submaküler cerrahide, foveadaki retinalfotoresptörler korunarak alttaki CNV uzaklaştırılması planlanmıştır. Submaküler membranektomi, CNV’de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir. Submaküler cerrahiye sınırlandıran en önemli komplikasyon yüksek nüks veya persistan CNV’dir(87).

### 2.2.6.2.8. Steroidler

- Triamsinolon (Kenacort®, Sinekort®)
- Deksametazon (Dekort®; Onadron®)
- Anekortav asetat (Retaane®)

**TriamsinolonAsetonid (Kenacort®, Sinekort®):** İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA), intraoküler proliferatif, ödematöz ve neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir steroiddir. Proinflamatuvar ve anjiojenik sitokinlerin salınımını, VEGF salınımını ve enflamatuvar hücre göçünü azaltırken, hücre membran stabilitesini arttırarak VEGF’e bağlı permeabilite artışını da inhibe eder(88). İVTA yaş tip ARMD tedavisinde monoterapi olarak önerilmemekte olup, İVTA ile kombine edilen FDT çalışmalarında daha olumlu sonuçlar alınmıştır (89,90).

**Deksametazon (Dekort®; Onadron®):** Hidrokortizondan 25 kat daha yüksek antiinflamatuvar özelliğe sahip bir kortikosteroiddir. Tüm kortikosteroidler gibi prostoglandin ve lökotrienlerin öncüsü olan araziidonik asit salınımını engelleyerek etki gösterir. Antifibrotik, antimigratuvar, antiproliferatif özelliklere sahiptir. Deksametazon inflamasyonu baskılayarak retinal ödemi ve hemorajiyi azaltırken, enflamasyonla ilişkili VEGF üretimini de sınırlı olarak baskılar. CNV’li ARMD

tedavisinde düşük dozda yapılan FDT'ye kombine intravitreal deksametazon ve intravitreal bevacizumab üçlü olarak kullanılmış, deksametazonun FDT'nin etkisini arttırdığı belirtilmiştir (91).

**Anekortav asetat (Retaane®):** Anecortave, yaşa bağlı maküler dejenerasyonun yaş tipinin tedavisinde kullanılan yeni bir anjiyogenez inhibitörüdür. Kimyasal yapıdaki kortikosteroid hidrokortizon asetat ile benzer olmasına rağmen, glukokortikoid aktivitesine sahip değildir. Anekortav asetat anjiyostatik bir steroiddir. Kortikosteroid olan kortizol asetatın modifikasyonu ile elde edilir(92).



### 3. YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Ocak 2013 ile Aralık 2019 tarihleri arasında yaş tip ARMD tanısı alan ve makula ödemi, intraretinal hemoraji, koroidal neovaskülarizasyon sebebiyle en az 3 kez ardışık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır.

Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunularak 2017/138 protokol numarası ile onaylandı.

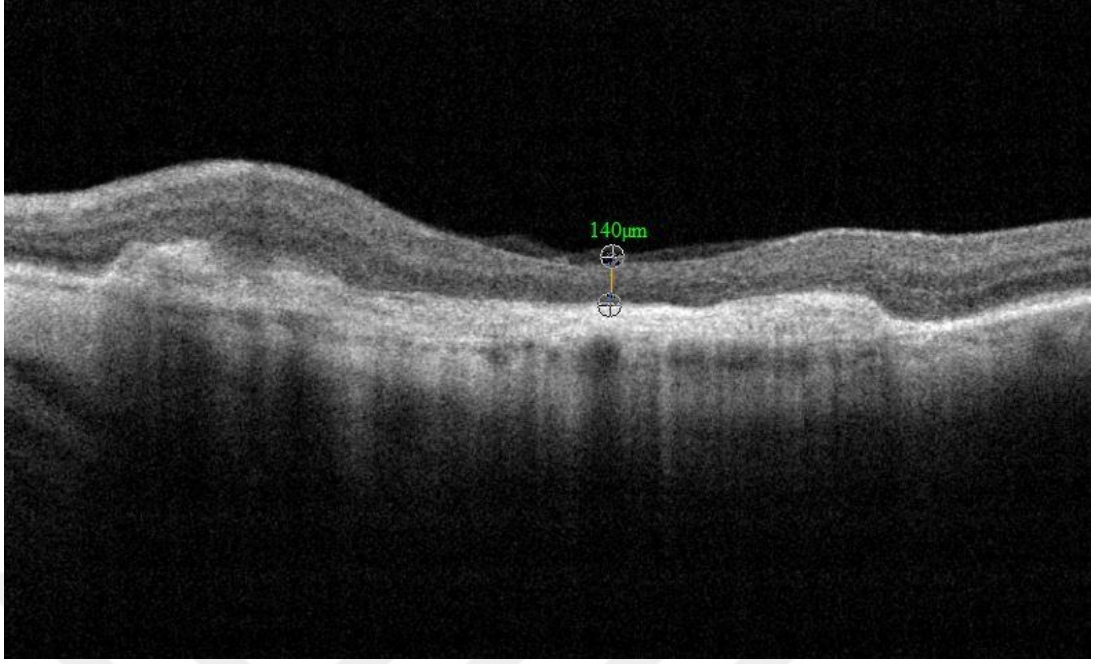
#### **Çalışma için dahil etme kriterleri;**

1. Fundus floresein anjiografi ve OCT tetkiklerinde retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskülopatinin ekarte edildiği CNV'li hastalar,
2. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu dışında görme seviyesini etkileyecek diğer göz patolojisi (katarakt, glokom, korneal hastaıklar, optik atrofi vb) olmayanlar,
3. FFA'da subretinal fibrozisi (diskiform skar) olmayan ve OCT'de retina içi veya retina altında sıvı bulunan hastalar,
4. Santral retinal kalınlığı (CRT) etkileyebilecek vitreomaküler çekinti olmayan gözler,
5. Daha önce başka tedavi almamış hastalar,
6. En az 3 İVR (intravitreal) anti-VEGF yükleme dozunu ve en az 6 aylık takip süresini tamamlayan hastalar
7. Sistemik hastalık olarak sadece DM ve HT'u olan hastalar
8. 60 yaşın üzerindeki hastalar
9. Dosya kayıtlarında tedavi öncesinde ve her kontrol muayenesinde Snellen Eşeliyle 5 metre mesafeden görme keskinliği alınmış, biomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapılmış, göz içi basıncı ve CRT değerleri ölçülmüş olan hastalar
10. İVR protokolü başlanıp tedavi protokolüne uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

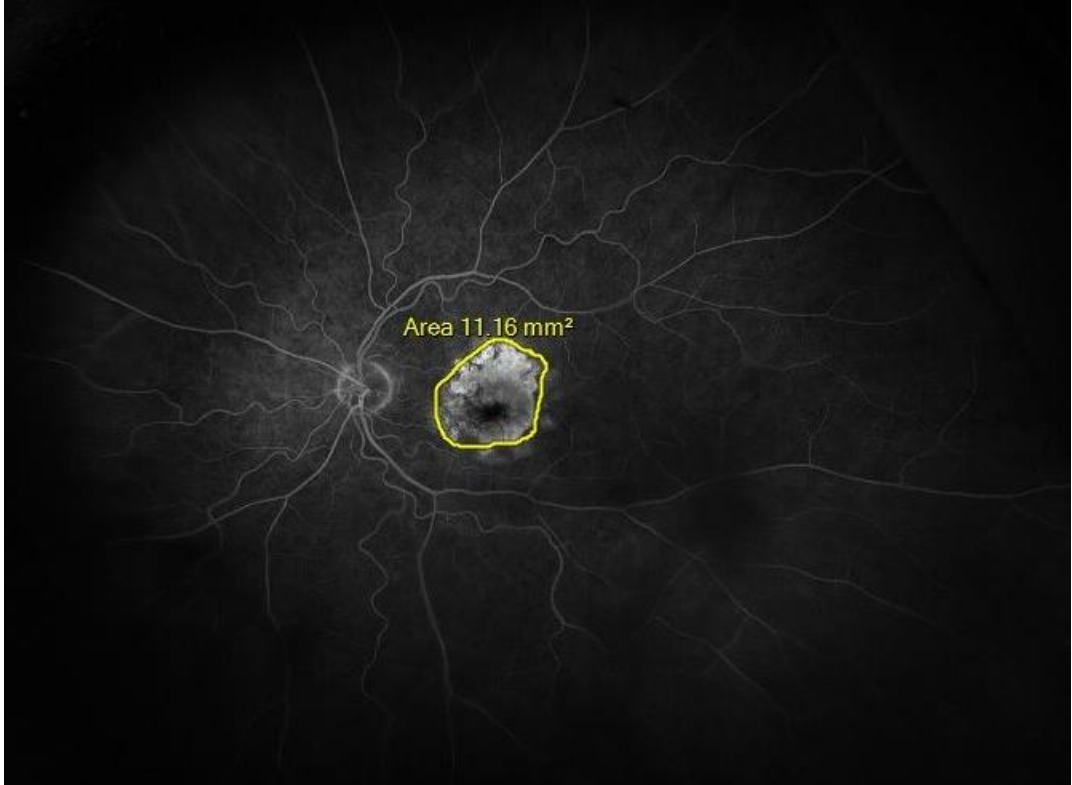


Kliniğimize merkezi görme azalması veya metamorfopsi şikâyeti ile başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenede makülada RPE değişikliği, RPE dekolmanı, diskiform skar, retina içinde veya retina altında kanama, lipid eksudasyonu, sıvı birikmesi saptanarak yaş tip ARMD ön tanısı konulan hastaların tümüne retina fotoğrafı çekildi ve spektral domain OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, CA) ve FFA (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) incelemesi yapıldı. OCT görüntülerinde retina içi ve retina altı sıvı birikimi ile CRT (santral retinal kalınlık) parametreleri değerlendirildi. Hastalarda seöz PED varlığı not edildi. Anjiyografide ise fluoresein kaçığına sebep olan CNV odağının boyutu değerlendirilerek, saptanan CNV'ler klasik (Tip 1) ve gizli (Tip 2) olarak 2 alt grupta sınıflandırıldı. Olgulara en az 3 yükleme dozu İVR anti-VEGF enjeksiyonu planlandı.

Tüm olgulara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve göz içi enjeksiyon için aydınlatılmış onamları alındı. Hastalara bazal muayeneden sonra ilk enjeksiyon 2 hafta içinde olacak şekilde ardışık olarak ayda bir olmak üzere en az 3 kez İVR anti-VEGF enjeksiyonu yapıldı. Her enjeksiyondan önce Snellen Eşeliyle hastaların görme keskinlikleri ölçüldü. LogMAR skalasında karşılık değeri kaydedildi. GİB'leri pnömotik tonometreyle (NIDEK NT-530P Nonkontakt Tono/Pachymeter) ölçüldü. Biomikroskopik muayene sonrası tropikamid (Tropamid® %1) damla ile pupilla genişletilerek 90 D lens kullanılarak indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı. OCT' de yatay ve dikey 6 mm'lik kesitler alınak foveadan geçen yatay kesit ana değerlendirme için kullanıldı. Bu kesit üzerinden santraldeki retinal kalınlık (CRT) cihazda bulunan özel yazılımla manuel olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerin tedavi öncesi (bazal) ve nihai EİDGK, ilaç değişimi öncesi EİDGK, OCT'de CRT ve CNV kalınlığı ölçüldü (Şekil-4). CNV ölçülürken OCT'de tespit edilebilen artmış yansıma şeklindeki tabakanın en yüksek seviyesi baz alınmıştır. FFA'da sızıntı alanı bilgisayar yazılımı ile (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) manuel olarak hesaplandı (Şekil-5).



Şekil-4: Santral Retinal Kalınlık Ölçümü



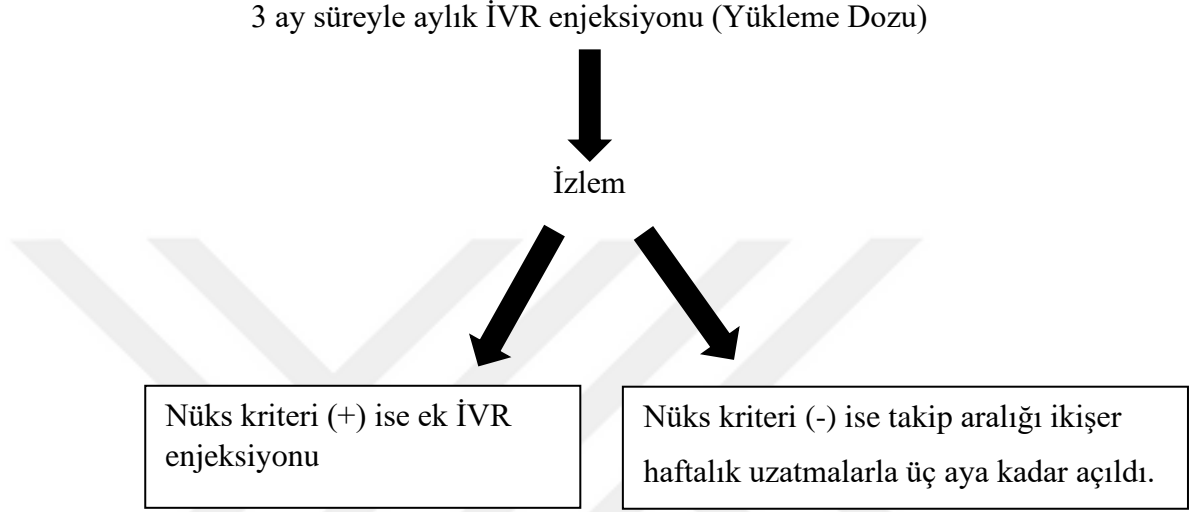
Şekil-5: FFA 'da Sızıntı Alanı Ölçümü

## **İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon Uygulaması**

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında steril ortamda gerçekleştirildi. Hastaların enjeksiyon yapılacak olan gözlerine lokal anestezi olarak %0,5 proparakain (Alcaine®, Alcon) damlatıldı. Enjeksiyon yapılacak olan tarafın konjonktival kese, göz kapağı ve çevresi povidon-iyot (Batticon solüsyon %5) ile temizlendi. Blefarosta takılıp yaklaşık 1 dakika bekledikten sonra %0,9 izotonik sodyum klorür ile povidon-iyot temizleninceye kadar yıkandı. Kullanılacak olan anti-VEGF ajan üst temporal kadrandan limbusun fakiklerde 4 mm, psödo-faklarda 3,5 mm gerisinden (pars plana) vitreus içine enjekte edildi. Blefarosta çıkartılıp oksitetrasiklin içeren göz merhemi (Terramycine) sürülerek göz bandaj ile kapatıldı ve olgulara eve gidince gözlerini açmaları önerildi. Tüm vakalarda enjeksiyondan sonra bir hafta süreyle günde 8 kez %0,3 Ofloksasin (Exocin®, Alcon) göz damlası kullanması önerildi ve çapaklanma, görme azalması veya gözde ağrı meydana gelmesi halinde hemen gelmeleri konusunda uyarıda bulunuldu.

## Tedavi Protokolü

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle İVR endikasyonu konulan olguların tedavileri aşağıdaki şekilde yapıldı:



### Nüks Kriterleri:

1. Fundus fotoğraflarında makulada yeni gelişen kanama ve eksüdasyon alanlarının izlenmesi
2. logMAR'a göre görme keskinliğinde en az 1 sıra azalma ile OCT'de makulada retina içi veya retina altı sıvı bulgusu (yeni sıvı, varolan sıvının artışı ve regrese olmaması)
3. Santral foveal kalınlıkta bir önceki vizitine göre 100 mikron ve üzerinde artış
4. Son enjeksiyondan sonra OCT'de  $\geq$  1ay süreyle kalıcı retina içi veya retina altı sıvı varlığı (3)

Çalışmanın primer sonuçları;

- 1- Görme keskinliği
- 2- CRT değişimleri (bazal muayeneye göre)
- 3- FFA alan değişikliği (bazal muayeneye göre)

Dosya kayıtları tam olan hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalık varlığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin logMAR'a göre başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), OCT ile ölçülen CRT'ları, FFA tetkikindeki CNV lezyonunun tipi not edildi. Hastalar en az 6 ay süreyle takip edildi. İlk enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1.ay, 2.ay, 3.ay ve sonraki 3 aylık periyotlarda görme keskinlikleri ve 1.5, 2, 2.5 aylık periyotlarda OCT ile saptanan CRT'leri, nüks eden olgularda toplam enjeksiyon sayısı ve nüks zamanı, ilaç değişimi gereksinimi, kaydedildi. Bazal FFA verileri ve nüks durumundaki FFA verileri kaydedildi. Snellen Eşeli ile alınan görme keskinlik değerleri istatistiksel analizler için Logarithm of Minimum Angle of Resolution (LogMAR) ölçeğine çevrildi.

Hastalar tedavi başlangıcında ve takip sonunda ölçülen FFA sızıntı alanında meydana gelen değişime göre 2 gruba ayrıldı. %5'ten fazla azalma yönünde olan değişimler FFA sızıntı alanı azalanlar grubunu, %5'ten az değişenler ve %5'ten fazla artanlar ise FFA sızıntı alanı azalmayanlar grubunu oluşturdu.

Tedavi verilen gözler tedavi sırasında ilaç değişimi ihtiyacı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastalar CNV tiplerine göre iki gruba ayrıldı ve tedavi öncesi ile sonrası son muayene ölçümleri karşılaştırıldı.

Çalışmada izlenen gözlerin tedavi sonrası görme keskinlikleri logMAR eşeli ile değerlendirildi. LogMAR'a göre görme keskinliğinde bir sıra düzeyinde artma ve azalma yaşanan gözler gruplandırıldı. En az bir üst basamağa çıkması ve sabit kalması durumuna görmede iyileşme, bir alt basamağa inme durumuna ise görmede kötüleşme adı verildi ve bu iki grup karşılaştırıldı.

Ayrıca tedavi öncesi bazal olarak ölçülen EİDGK değerlerine göre logMAR 0,5 ve altı görme düzeyine sahip gözler ile logMAR>0,5 görme düzeyine sahip olan gözler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası muayene ölçüm ve değerleri karşılaştırıldı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 22 (Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası

farklılıkların değerlendirilmesinde kesikli değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için normal dağılıma uygun olanlarda t testi, uygun olmayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uygun olanlar için eşleştirilmiş örnekler t testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama ( $\pm$ ) standart sapma (minimum-maksimum) verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 59 hastanın 95 gözü dahil edildi. Hastaların 39'u (%66,1) erkek, 20'si kadın (%33,9) olup, yaş ortalaması  $70 \pm 5,62$  (64-81) idi. Hastalar ortalama olarak  $24,93 \pm 17,75$  (6-72) ay takip edildi. Hastaların 26'sında (%44,1) HT (hipertansiyon), 6'sında DM (Diabetes Mellitus) ve 3'ünde (%5) her ikisi bulunmakta idi.

İncelenen gözlerin 82'sinde (%86,3) seröz PED varlığı izlenmişken, 13'ünde (%13,7) PED izlenmedi. Gözlerin 65 (%68,4) tanesinde OCT ile tespit edilebilen CNV vardı ve 33 (%34,7) tanesi Tip-1 CNV iken, 32 (33,7) tanesi Tip-2 CNV idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de gösterildi.

**Tablo-1: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle tedavi ettiğimiz hastaların Klinik Özellikleri**

Klinik Özellikler	n (%)
PED	
Var	82 (86,3)
Yok	13 (13,7)
CNV	
Tip-1	33 (%34,7)
Tip-2	32 (%33,7)
İntraretinal sıvı (IRF)	
Var	62 (%65,3)
Yok	33 (%34,7)
İntraretinal Kist	
Var	37 (%38,9)
Yok	58 (%61,1)

Yaş tip ARMD sebebi ile tedavi edilen gözlerin 17 tanesinde ilaç değişimi gereksinimi duyuldu. İlaç değişimi kararı verilen gözlerin 5'i sağ göz, 2'si sol göz iken 5 hastanın her iki gözünde de ilaç değişimi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerin tedavi öncesi (bazal) ve nihai EİDGK, ilaç değişimi öncesi EİDGK, OCT'de CRT ve CNV kalınlığı ölçüldü. (Tablo-2). Bu sonuçlara göre tüm hastalarda EİDGK tedavi öncesi ortalama  $0,91 \pm 0,72$  logMAR iken nihai görme keskinliği  $1,22 \pm 0,81$  olarak bulundu

**Tablo-2: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu nedeniyle kliniğimizde tedavi edilen hastaların tedavi öncesi göz muayene bulguları ve tedavi sonrası ortaya çıkan değişiklikler**

Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri (Wilcoxon)
EİDGK LogMAR	0,91±0,72	1,22±0,81	<0,001
FFA Sızıntı Alanı (mm <sup>2</sup> )	14,18±17,81	11,87±14,79	<0,001
CRT (µm)	324,8±197,74	250,15±108,86	<0,001
CNV Kalınlığı (µm)	96,96±83,07	75,2±66,19	0,002

Çalışmaya dahil edilen gözlerde tedavi sonrası görme keskinlikleri anlamlı derecede azalırken ( $p<0,001$ ), CRT, CNV kalınlığı ve Sızıntı alanında anlamlı düzelme saptandı (Tablo-2).

Tedavi verilen gözler ilaç değişimi ihtiyacına göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grup tedavi öncesi ve nihai durumda alınan ölçüm parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo-3). İlaç değişimi yapılmayan gruptaki gözlerin tedavi öncesi EİDGK değerleri, tedavi sonrası EİDGK değerlerinden daha iyi idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Her iki grupta FFA sızıntı alanı ölçümlerinde tedavi öncesine göre son muayenede azalma olduğu tespit edildi. İlaç değişimi yapılmayan grupta CRT ölçümlerinde tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda bir azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). İlaç değişimi yapılmayan grupta tedavi öncesi CNV kalınlığının nihai durumdaki CNV kalınlığına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ( $p=0,002$ ). İlaç değişimi yapılan grubun tedavi öncesi değerleri ve tedavi sonrası değerleri ile ilaç değişimi yapılmayan grupta yapılan ölçümlerin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-3).



**Tablo-3: Kliniğimizdeki yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında ilaç değişimi yapılan ve yapılmayan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası muayene bulguları**

Parametre	İlaç değişimi Yapılanlar (n=17)			İlaç değişimi Yapılmayanlar (n=78)		
	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)
<b>EİDGK</b>	0,88 ±	1 ±	0,461	0,91 ±	1,27 ±	<0,001
<b>LogMAR</b>	0,84	0,62		0,7	0,84	
<b>FFA Sızıntı Alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	20,96 ±	16,41 ±	<0,001	12,7 ±	10,88 ±	<0,001
	26,68	21,3		15,06	12,93	
<b>CRT (µm)</b>	284,7 ±	264,23 ±	0,569	333,53 ±	247,08 ±	<0,001
	151,79	117,17		206,188	107,53	
<b>CNV Kalınlığı (µm)</b>	92 ±	87,05±	0,47	98,5 ±	72,61±	0,002
	92,27	73,84		81,52	64,64	

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tedavi edilen gözlerde tespit edilen CNV tipi ile takip sırasında ilaç değişimi ihtiyacı olup olmaması arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilmedi (ki-kare p=0,783). Tip-1 CNV ve Tip-2 CNV olan gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen parametreler ile bunların CNV tipine göre karşılaştırmaları Tablo-4'de gösterildi. Tip-1 CNV ile takip edilen gözlerde tedavi sonrası görme keskinlik değerleri giderek kötüleşti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001 Wilcoxon). Tip-1 ve Tip-2 CNV ile takip edilen gözlerde FFA sızıntı alanınının tedavi sonrası ölçümlerinin tedavi öncesine göre daha az olduğu görüldü ve bu durum da istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001 Wilcoxon). Tip-2 CNV grubunda tedavi sonrası CRT ölçümlerinde, tedavi öncesine göre azalma olduğu görüldü (p=0,001 wilcoxon). Ayrıca yine bu grupta CNV kalınlığı tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldı (p=0,002 Wilcoxon) (Tablo-4).

Tip-2 CNV grubundaki gözlerin başlangıç EİDGK değerlerinin Tip-1 CNV'li gruba göre hem tedavi öncesi (p<0,001 MWU) hem de tedavi sonrasına (p=0,001 MWU) göre daha kötü olduğu görüldü. Tip-2 CNV olan gruptaki gözlerin tedavi öncesi CNV kalınlıkları Tip-1 CNV grubuna göre daha fazla idi (p= 0,032 MWU).

**Tablo-4: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında CNV tipine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası muayene bulguları ve karşılaştırmaları**

Parametre	CNV Tip-1 (n=33)			CNV Tip-2 (n=32)		
	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)
EİDGK	0,49 ±	1,01 ±	0,001	1,42 ±	1,69 ±	0,102
LogMAR	0,55	0,73		0,64	0,73	
FFA Sızıntı Alanı (mm <sup>2</sup> )	13,33 ± 16,73	11,53 ± 14,13	<0,001	19,48 ± 21,61	16,08 ± 19,05	<0,001
CRT (µm)	279,54 ± 121,76	235,36 ± 87,02	0,88	382,56 ± 271	244,65 ± 121,84	0,001
CNV Kalınlığı (µm)	86,12 ± 64,79	74,6± 51,41	0,304	130,47 ± 76,4	94,78± 71,66	0,002

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

FFA sızıntı alanındaki değişim oranı Tip-1 CNV olan gözlerde ortalama %13,93 iken, Tip-2 CNV olan gözlerde ortalama %4,74 idi.

Uygulanan tedavi sonrası görme düzeyi kötüleşenler ve sabit kalıp artanlar olarak iki gruba ayrılan gözlerin, tedavi öncesi ile tedavi sonrası ölçüm parametreleri karşılaştırıldı (Tablo-5). Tedavi sonucunda hem görmesi kötüleşen hemde sabit kalıp-artan grupta FFA sızıntı alanı anlamlı şekilde azalmıştır (sırasıyla p=0,001 ve 0,001). Yine bu iki grupta CRT ve CNV kalınlıklarının tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası nihai ölçümleri karşılaştırıldığında her iki parametre de giderek azalmış olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-5). Görmesi kötüleşen grubun tedavi öncesi bazal görme keskinliği ortalama 0,68 ± 0,61 logMAR iken, tedavi sonrası nihai durumda 1,57±0,75 logMAR olarak hesaplandı. Görmesi değişmeyen ve artan grupta ise tedavi öncesi bazal görme keskinliği ortalama 1,13 ± 0,76 logMAR iken, tedavi sonrası nihai durumda 0,87 ± 0,72 logMAR olarak hesaplandı (Tablo-5). Görmesi kötüleşen gruptaki gözler ve diğerleri arasında yapılan ikili grup karşılaştırmalarında (MWU) EİDGK değerleri haricinde anlamlı fark tespit edilmedi. CRT ve CNV kalınlığında anlamlı değişiklik olmazken, değişmeyen ve artan grupta bu parametrelerde anlamlı değişiklik saptandı.

**Tablo-5: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında görmesi kötüleşen gözler ile görmesi sabit kalıp artan gözlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası muayene ölçüm bulguları**

Parametre	Görmesi Kötüleşenler (n=48)		P değeri (Wilcoxon)	Görmesi değişmeyenler ve artanlar (n=47)		P değeri (Wilcoxon)
	TÖ	TS		TÖ	TS	
<b>EİDGK</b>	0,68 ±	1,57±	<0,001	1,13 ±	0,87 ±	<0,001
<b>LogMAR</b>	0,61	0,75		0,76	0,72	
<b>FFA Sızıntı Alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	13,06 ±	11,19 ±	<0,001	15,32 ±	12,57 ±	<0,001
	14,95	12,71		20,43	16,76	
<b>CRT (µm)</b>	311,39 ±	253,16±	0,93	338,48 ±	247,08±	<0,001
	229,98	125,1		159,62	90,6	
<b>CNV Kalınlığı (µm)</b>	86,66 ±	82,72±	0,57	107,26 ±	67,51±	<0,001
	80,96	62,37		84,73	69,71	

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Yaş tip ARMD nedeniyle tedavi edilen gözler, tedavi öncesi bazal olarak ölçülen EİDGK 0,5 logMAR ve altında olan gözler ile 0,5 logMAR üzerinde olan gözler karşılaştırıldığında başlangıç EİDGK değeri 0,5 logMAR ve altı olan gözlerin tedavi sonrasındaki EİDGK değerlerinde belirgin kötüleşme görüldü (p<0,001 Wilcoxon) Buna karşın başlangıçta 0,5<logMAR olan gözlerde tedavi sonrası EİDGK değerlerinde daha az oranda kötüleşme olup bu gruptaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,245 Wilcoxon). Yani tedaviye rağmen görme keskinliği azalmıştı. Bu grupta CRT ve CNV kalınlığında anlamlı değişiklik olmadı (Tablo-6).

**Tablo-6: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında başlangıç EİDGK 0.5 logMAR ve altı ile üzerindeki gözlerde muayene ölçüm ortalamaları ve karşılaştırmalar**

Parametre	Başlangıç EİDGK 0.5≥logMAR (n=45)		P değeri (Wilcoxon)	Başlangıç EİDGK 0.5<logMAR (n=50)		P değeri (Wilcoxon)
	TÖ	TS		TÖ	TS	
<b>EİDGK</b>	0,28 ±	0,78 ±	<0,001	1,48 ±	1,62 ±	0,245
<b>LogMAR</b>	0,16	0,7		0,53	0,69	
<b>FFA Sızıntı Alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	9,15 ±	7,92 ±	0,002	18,71 ±	15,42 ±	<0,001
	13,65	11,29		24,37	16,68	
<b>CRT (µm)</b>	245,77 ±	238,31 ±	0,648	395,92 ±	260,82 ±	0,001
	101,36	103,01		234,28	113,85	
<b>CNV Kalınlığı (µm)</b>	64,77 ±	58,15±	0,567	125,28 ±	90,54±	<0,001
	60,7	54,70		90,08	72,19	

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Her iki grupta da tedavi sonrası ölçülen FFA sızıntı alanı tedavi öncesi bazal değerlerine göre anlamlı oranda azaldı (VA  $0,5 \geq \log\text{MAR}$   $p=0,002$ , VA  $0,5 < \log\text{MAR} > 0,5$   $p < 0,001$  Wilcoxon). Başlangıç EİDGK  $0,5 \geq \log\text{MAR}$  grubunda tedavi öncesi CRT ölçümlerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde değişmedi ( $p=0,648$ ). EİDGK  $0,5 < \log\text{MAR}$  olan grubun tedavi sonrası ölçülen CRT değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir azalma meydana gelmiştir (Wilcoxon  $p=0,001$ ). EİDGK  $0,5 < \log\text{MAR}$  olan gözlerde, CNV kalınlığı tedavi sonrası belirgin düzeyde azaldı ( $p < 0,001$  Wilcoxon) (Tablo-6).

EİDGK  $0,5 \geq \log\text{MAR}$  olan gözlerin tedavi öncesi FFA sızıntı alanı diğer gruba göre daha az iken, başlangıç görme keskinliği  $0,5 < \log\text{MAR}$  olan gözlerin FFA sızıntı alanı daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,001$  MWU). Aynı şekilde tedavi öncesi CRT ve CNV kalınlığı EİDGK  $0,5 \geq \log\text{MAR}$  olan gözlerde diğer gruba göre daha düşüktür ( $p < 0,001$  CRT MWU,  $p=0,001$  CNV MWU) (Tablo-6).

**Tablo-7: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası FFA sızıntı alanı azalan gözler ile değişmeyen ve artan gözlerin muayene bulguları Ortalamaları ve Karşılaştırmaları**

Parametre	FFA Sızıntı Alanı Azalanlar (n=74)			FFA Sızıntı Alanı Artan veya Değişmeyenler (n=21)		
	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)	TÖ	TS	P değeri (Wilcoxon)
EİDGK	0,98 ±	1,34 ±	$<0,001$	0,65 ±	0,93 ±	0,244
LogMar	0,75	0,81		0,53	0,69	
FFA Sızıntı Alanı (mm <sup>2</sup> )	15,62 ± 18,75	12,32 ± 15,18	$<0,001$	11,98 ± 13,96	13,52 ± 14,12	0,003
CRT (µm)	329,79 ± 203,97	252,89 ± 109,89	0,002	356,68 ± 194,09	238,56 ± 118,20	0,01
CNV Kalınlığı (µm)	101,86 ± 75,41	79,93± 62,56	0,012	104,88 ± 110,333	74,43± 81,85	0,034

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen FFA sızıntı alanında meydana gelen değişime göre gözler iki gruba ayrıldı. Tedavi sonrası FFA sızıntı alanı %5'ten fazla azalanlar FFA sızıntı alanı azalanlar grubunu; FFA sızıntı alanı %5'ten az değişenler

ve artanlar ise diğer grubu oluşturdu. FFA sızıntı alanında azalma olan gruptaki gözlerde tedavi sonrası EİDGK LogMAR anlamlı düzeyde artmıştı ( $p<0,001$  Wilcoxon). FFA sızıntı alanı artan veya değişmeyen gözlerde son görme keskinliği kötüleşme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0,244$  Wilcoxon). Her iki grupta tedavi sonrası OCT ile ölçülen CRT ölçümleri tedavi öncesine göre azalmıştı ( $p=0,002$ ,  $p=0,01$  Wilcoxon). Aynı şekilde her iki grupta CNV kalınlıkları tedavi sonrası tedavi öncesine göre azalmıştı ( $p=0,012$ ,  $p=0,034$ ) (Tablo-7).

Yaş tip ARMD nedeniyle kliniğimizde tedavi edilen gözlerde tespit edilen CNV Tipleri ile PED varlığı arasında yapılan karşılaştırılmada anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,11$ ). Yine gözlerde PED varlığı ile ilaç değişimi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,799$ ) (Tablo-8).

**Tablo-8: Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında PED Varlığına Göre CNV Tipi ve İlaç Değişimi Gerekliliğinin Karşılaştırılması**

Parametre		PED Var	PED Yok	P değeri (Ki Kare)
CNV Tipi	Tip-1	25	8	0,11
	Tip-2	29	3	
İlaç Değişimi Durumu	Var	15	2	0,799
	Yok	67	11	

## 5. TARTIŞMA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (ARMD) 65 yaşı üzerinde santral görme kaybı ve körlüğün en sık görülen sebebidir. Günümüzde ARMD tedavisinde fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF ve anjiostatik steroidler kullanılmaktadır (93).

Son yıllarda ARMD tedavisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlar altın standart haline gelmiştir. Aylık tedavi rejimleri ve farklı protokollerle uygulanan tedavi rejimleri çok ve tek merkezli prospektif, randomize çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çok merkezli çalışmalardan çıkan sonuçlarda görme artışının özellikle ilk 3 aylık dönemde zirve yaptığı, sonraki dönemde ise hafifçe bir artış veya sabit seyretme eğiliminde olduğu görüldü. Takip süresi uzadıkça, hastalığın progresif seyri nedeniyle azalmaya meyilli olduğu tespit edildi. Bu bulgular ışığında aylık enjeksiyonları azaltmak için esnek tedavi yöntemleri denenmiş ve günümüzdeki çalışmalar en iyi tedavi rejimini bulmak üzerine yoğunlaşmıştır(94–98). Bizim çalışmamıza dahil olan gözlerin nihai görme keskinliği azınlık bir grupta artmış ve sabit kalmış olup büyük çoğunluğunda azalmıştır.

ARMD de anti-VEGF uygulanması, görme kaybının azaltılması üzerine önemli etkisi vardır. Farklı moleküler konfigürasyonlara sahip ajanların mevcudiyeti ile daha karmaşık hale gelen Anti-VEGF tedavisine yanıtın çeşitli faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur. Bir anti-VEGF ajanına yanıtta bireysel farklılıklar önemli role sahiptir. Bunlar arasında hastanın yaşı, lezyon özellikleri, lezyon süresi, başlangıç görme keskinliği sayılabilir. Bu hastalar, tedaviye rağmen görme keskinliğinde düşüş ve morfolojik özelliklerde kötüleşme gösterebilir ve genellikle yeniden tedavi gerektirir. Günümüzde bu tedavilerle optimal yanıtın veya eksikliğinin nasıl sınıflandırılacağına dair bir fikir birliği yoktur(99). Bizim çalışmamızda başlangıç görme keskinliği daha düşük olan gözlerin nispeten daha iyi gören diğer gözlere göre anti-VEGF tedaviye daha iyi yanıt verdiği, makula kalınlığının daha çok azaldığı görülmüştür. Buna rağmen görme düzeyleri kötüleşen hastalara yeniden tedavi gerekmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gözler ileri evre yaş tip ARMD hastalarıdır.

ANCHOR ve MARINA çalışmalarında, gözlerin %8-14'ü 4-12. aylarda 15 harfin üzerinde bir kazanç göstermiştir. Hariprasad ve arkadaşları tedavinin başlangıçta görme keskinliği iyi olan gözlerde tedavinin daha etkin olduğunu ve mevcut görme keskinliğinin daha uzun süre korunduğu görüşüne sahiptiler. Optimum tedaviye yetersiz ve zayıf morfolojik yanıt, lezyon morfolojisinin bozulması ile açıklanabilmektedir. IRF, CRT ve total retina kalınlığının başlangıç değerlerinin %25 ile %75 oranında düşürülmesi ve lezyon aktivitesinin olmaması tedaviye yeterli yanıt olarak görülmüş, bölgede bulunan sıvıların tamamen rezolüsyonu hastalığın doğal süreci nedeniyle beklenmemektedir (99). Bizim çalışmamızda başlangıç görme keskinliği  $0,5 < \log\text{MAR}$  hastaların CRT ölçümü ortalama 395 mikrondan 260 mikrona düşerken;  $0,5 \geq \log\text{MAR}$  ve üzeri olan hastaların CRT ölçümü ortalama 245 mikrondan 238 mikrona düşmüştür. Yine nispeten daha iyi gören göz grubunda görme keskinliği 0,28 logMAR'dan 0,78 logMAR'a gerilemiştir.  $0,5 < \log\text{MAR}$  olan grupta ise görme keskinliği logMAR'a göre 1,48'den 1,62'ye gerilemiştir.

Kaiser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, CNV genişliğinin İVR tedavisinin sonuçlarını etkilediği yönündedir. Ayrıca semptom/hastalık başlangıcından tedaviye başlama süresi arasındaki gecikmenin yine İVR üzerine olumsuz etkiye yol açtığı düşünülmektedir. Morfolojik değişiklikler görsel fonksiyon kaybından önce meydana gelir. Bu nedenle ideal olan, görme keskinliği üzerinde herhangi bir etki yapmadan önce neovasküler hastalığın başlangıcının saptanması olacaktır. Başlangıç görme keskinliği daha iyi olan gözlerde daha iyi nihai görme keskinliği elde edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda, başlangıç görme keskinliği daha kötü olan hastaların tedaviye yanıtı daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu arada çalışmamızdaki hastaların başlangıç görme keskinliği de oldukça düşük seviyede idi ve çalışma grubunda başlangıç görme keskinliği daha kötü olanların tedaviye nisbeten daha iyi yanıt verdiklerini gözledik. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gözlerin hepsi geç tanı almış ileri evre ARMD hastaları idi. Bu durum uyguladığımız İVR tedavisine cevabı oldukça düşürmüştür.

Ayrıca SUSTAIN çalışmasında tekrarlayan CNV için tedavi verildiğinde, %2 oranında bir taşiflaksi olduğu görülmüştür. Aslında bunu taşiflaksi gibi tanımlamak yerine yetersiz yanıt lehine yorumlamak daha doğru olabilir. Çünkü tek bir anti-

VEGF enjeksiyonunun optimum tepki vermesi olası değildir. Bu sebeple, bir anti-VEGF tedavisinden diğerine geçişin (ilaç değişimi) yanıtta artışla sonuçlanabileceğine dair yeni kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle ARMD hastalarının, kişiselleştirilmiş bir tedavi planıyla yönetilmesi gerektiği önerilmektedir. Bazı klinisyenler, tedavi başlangıcından itibaren 6 ay sonra, uzatılmış aralıklarla, örneğin 2-3 ay aralıklarla sabit dozlamayı tercih etmektedirler(99).

Barakat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARMD hastalarının 2 yıllık takibi sonucunda yapılan değerlendirmede şu sonuçlar ortaya çıkmıştır. Başlangıca göre 1 yılda görme keskinliğinde ortalama 5,2 harflik bir kazanç elde edilmiş ve görme keskinliği %94,3 gözde korunmuştur. 2 yılın sonunda CRT'nin üçte bir oranında azaldığı ve PED yüksekliğinin anlamlı derecede düzeldiği görülmüştür(100). Bizim çalışmamızda hastalar 6 aydan 8 yıla kadar uzayan bir yelpazede tedavi edilmiş olup son görme keskinlikleri maalesef azalma lehine anlamlı bulunmuştur. Bunun, hastalığın progresif bir hastalık olması ve takip süremizin uzun olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Her ne kadar görme keskinliği azalsa da CRT ölçümleri tüm hastalarda gerilemiştir.

VIEW1 ve VIEW2 çalışmalarında; iki ayda bir aflibercept, aylık ranibizumab ile eşdeğer olduğu ifade edilmiştir. Bu sabit rejim; Birleşik Krallık, Japonya ve Fransa'da afliberceptile tedavi edilen ARMD'de önerilmektedir. VIEW2 çalışması ortalama EİDGK'nin başlangıçtan itibaren 52. Haftada 8,9 harf iyileşme gösterdiğini görme keskinliğinin %95,4 oranında korunduğunu göstermiştir. 2. Yılda görme keskinliğinde kazanç 7,6 harf olmuştur. Toplam enjeksiyon sayısı 52 haftada 7,5 ve 96 haftada 11,2 idi.

ARMD tedavisinde dikkat edilecek hususların başında hangi tedavi rejiminin uygulanacağı gelmektedir. Neovasküler hastalık aktivitesine bağlı değişken tedavi rejimi uygulanabilir. Hastalara 3 farklı rejim mevcuttur. Prorenata (PRN), tedavi et ve uzat (T&E), gözlemlene-planlama. PRN ve T&E yaygın olarak kullanılır. PRN, CNV reaktivitesinin gözlemlendiği durumlarda anti-VEGF tedavisinin verildiği yaklaşımdır. Oysa T&E, CNV aktivitesine bakılmaksızın, tedaviyi gerektiren fakat aşamalı olarak tedavi aralıklarının açılması ile karakterize bir yaklaşımdır.



T&E'nin amacı, sık ziyaretlerin yükünü azaltırken CNV'nin yeniden aktifleştirilmesine izin vermeden tedaviler arasındaki aralığı uzatmaktır(100). Çalışmamızdaki gözlere PRN rejimi uygulanmıştır.

Barthelmes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplam 384 gözde, ortalama 39,8 ay sonra Ranibizumab'tan Aflibercept tedavisine geçilmiştir. Gözlerin %10'u ilk 12 ayda 10 veya daha fazla harf kazanmıştır. %13 göz ise aynı miktarda harf kaybetmiştir. Ortalama enjeksiyon sayısı, geçişten sonraki 12 ayda yaklaşık bir enjeksiyon azalmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aktif CNV lezyonlarının oranında azalma olmuştur. Tekrar Ranibizumab'a geri dönen gözlerin küçük bir kısmı (%6,9), ortalama 5,2 harf kaybetmiş ve en az 6 ay boyunca benzer bir oranda görme kaybına devam etmiştir. Ranibizumab ile karşılaştırıldığında Aflibercept'in daha uzun yarı ömre sahip olması ve daha yüksek bağlanma afinitesi olması nedeniyle, hastalarda görmeyi iyileştirmesi veya en azından tedavi aralıklarını artırması bekleniyordu. Ancak ilaç değişiminden 12 ay sonra görme keskinliklerinde anlamlı bir artma bulunmamıştır. Bu duruma skar oluşumu ve coğrafik atrofi gelişimi sebep sebep olabileceği ifade edilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da ilaç değişimi sonrası makula kalınlığı azalmış olmasına rağmen, görme keskinliğinde anlamlı bir artış olmamıştır. İlaç değişimi yapılan grupta görme keskinliği ortalama 0,88 logMAR'dan 1 logMAR'a gerilemiş olup; ilaç değişimi yapılmayan grupta ise ortalama 0,91 logMAR'dan 1,27 logMAR'a gerilemiştir. Yine iki grup arasında fark olmaksızın tüm gözlerde FFA sızıntı alanı azalmıştır.

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının, yapılan randomize çok merkezli çalışmalarda ARMD için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır, ancak bu çalışmaların çoğu çalışma hastalarını 2 yıldan fazla takip edecek şekilde tasarlanmamıştır. Berg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastalar 8 yıla kadar takip edilmiştir. Bu çalışmada başlangıçtan itibaren ilk 4 yılda en iyi görme keskinliği belirgin şekilde iyileşme olduğu ve özellikle ilk 2 yılda maksimum düzeye ulaştığı (8,7 harf) görüldü. Ancak devam eden takiplerde başlangıç seviyesinin altında bir seviyeye gerileme olduğu gösterilmiştir. 8 yıllık takipten sonra, başlangıç seviyesine kıyasla yaklaşık 2,1 harflik anlamlı bir kayıp vardı. SEVENUP çalışması, MARINA ve ANCHOR çalışmalarında tedavi edilen hastaların 7,8 yıllık sonuçlarını

değerlendirmiş olup, başlangıç ölçümleriyle karşılaştırıldığında, toplam EİDGK'de 8,6 harf kaybı olduğu görülmüştür. Çeşitli çalışmalardan elde edilen uzun süreli sonuçlar intravitreal anti-VEGF tedavisinin ilk yıllarında kazanılan vizyonu koruma zorluğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte, ARMD için anti-VEGF tedavisinin yararı tartışılmazdır. MARINA çalışmasında tedavi edilmemiş ARMD'nin görme üzerine olan yıkıcı etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kontrol grubunda (tedavi uygulanmayan hasta grubu) 2 yıllık bir takip sonunda başlangıç düzeyinden 10,4 harflik bir kayıp olduğu saptanmıştır(102). Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere 8 yıllık takip sonunda hastaların görme keskinliği azalmış ama bu azalma yıkıcı düzeyde olmamıştır.

Uzun süreli takipte görmenin azalması; rezidüel makuler ödem, enjeksiyon sayısı, makuler atrofi veya skar oluşumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Yeterli sayıda intravitreal enjeksiyonun iyi görsel sonuçlar elde etmede önemli bir etmen olduğu bilinmektedir (98). Artan enjeksiyon sayısı, coğrafik atrofinin ilerlemesi ile de ilişkilendirilmiştir. CATT çalışmasının sonuçları, aylık olarak tedavi edilen gözlerde, PRN ile tedavi edilen gözlere kıyasla 2 yıl boyunca coğrafik atrofi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (103,104). Ancak coğrafik atrofi hastalığın doğal sürecinde de olabileceğinden ilaca bağlamak çok da mümkün değildir. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerde makula kalınlığı azalmış ancak gözlerin bir kısmında bir miktar rezidüel makuler ödem sebat etmiştir. Gözlerin bir kısmında ise atrofi ve skar gelişmiş ve bu durum tedrici görme azalmasını açıklamaktadır.

Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ilk 6 yıl boyunca yılda 6-7 enjeksiyon yapılırken, çalışmanın son yılında yılda ortalama 5-6 enjeksiyon yapılmıştır. 5 yıllık tedaviden sonra gözlerin yaklaşık yarısında OCT'de hala sıvı mevcut olduğu görüldü. Kalıcı ödemi olan gözlerde 6. yıldan itibaren Aflibercept'e geçildi. Buna rağmen görme düzeyinde bazal seviyenin altına belirgin bir düşüş olmuştur. 8 yılın sonunda gözlerin büyük çoğunluğunda (%87,5) OCT'de sıvı saptanmamış olsa da yoğunlaştırılmış tedavi ile nihai görsel sonucu iyileştirmedi. Bu görsel düşüşün makuler atrofinin gelişmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (110). Ayrıca bu çalışmada 8 yılda, klasik CNV (tip 1)'ye sahip olan gözler, yaklaşık 6 harf kadar görme kaybı yaşamıştır. Buna karşılık, gizli CNV (tip 2) lezyonları olan hastalarda

başlangıç çizgisine kıyasla 5 harf düzeyinde bir görme iyileşmesi görülmüştür. Klasik CNV'nin, CATT çalışmasında, 2 yılda skar için önemli bir belirleyici olduğu vurgulanmıştır (104,105). Ancak bizim çalışmamızda bu sonucun tersine tip 2 CNV'ye sahip hastalarda, görme keskinliği sonuçları daha kötü bulunmuştur. CATT çalışmasında her düzeyde görme keskinliğine sahip hastalar vardı. Bu sebeple görme keskinlikleri açısından geniş bir yelpazesi bulunmaktadır. Bu sebeple CATT çalışması daha güvenilir bir değerlendirme yapmış olabilir. Bizim hasta grubumuzdaki hastalardaki görme keskinliği, bu çalışmadaki hastaların aksine daha düşük görme keskinliği olan ve birbirine yakın düzeyde görme keskinlikleri olan hastalardan oluşuyordu. Bizim hastalarımız, kliniğimize başvurduğunda ileri seviyede görme kaybına uğramış ve hastalığı morfolojik olarak ileri düzeyde hastalardı. Bu sebeple hastalarımızda görme kazancı sağlayamamış ve diğer çalışmalarla benzer sonuçlar alamamış olabiliriz.

10 yıla kadar takip süresine sahip çalışmalarda genel olarak gözlerin çoğunda stabil bir vizyonun elde edilebileceği gösterilmiştir. Tedavi uygulanmayan gözlerin büyük çoğunluğunun, hastalıktan birkaç yıl sonra görme yetilerini kaybedecekleri göz önüne alındığında bu durum büyük bir başarı olduğu kabul edilmektedir(106). Tedavi sonrası EİDGK'de başlangıçta artış olup, ardından kademeli bir düşüş olduğu yapılan çalışmalarda sıklıkla belirtilmiştir. Bu durumun ARMD'nin doğal seyrine bağlı oluşan atrofi kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür(107). SEVEN-UP çalışması, ARMD için Ranibizumab onayı alındıktan sonra 65 hastayı 7 yıl boyunca takip etmiştir. İlk 2 yıl boyunca aylık enjeksiyon yapılan bu gruba 2 yıldan sonra yılda ortalama 1,6 enjeksiyon yapılmıştır. İlk 2 yıldan sonra EİDGK'da başlangıca göre 8,6 harflik bir düşüş olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, tedavi aralığının uzatıldığı bu yıllardaki görme kaybının, yetersiz tedavi ve atrofi oluşumuna bağlı olduğu düşünülmüştür(108). Bressler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tedavi görmeyen kontrol grubunun 24 ayda görme keskinliğinde 22,6 harf kayıp olduğu tespit edilmiştir(109). Yetersiz tedavi edilen veya tedavi edilmeyen hastalarda görme kaybı kaçınılmazdır.

Boyer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre, başlangıç görme keskinliği daha kötü ve daha genç olan hastalar, takiplerinin sonunda EİDGK'de daha büyük bir artış yakalamaktadır(110). Başlangıçtaki en iyi görme keskinliği

düzeıı, uzun vadeli takipte son görme keskinliği değeri için önem arz eder. İlk görme keskinliği iyi olan hastalar uzun vadede bu görme düzeylerini koruma hususunda daha savunmasızdırlar (117). Bizim alışmamızda ilk görme keskinliği iyi olan grupta görme keskinliği azalmış olmakla birlikte, nihai durumda diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeni görme keskinliği kötü olan gruptaki hastaların çok uzun bir hastalık süresine sahip olmaları ve hastalığın doğal seyri nedeniyle görme düzeylerinin artmaması olabilir. Hastalık süresince hastalarda atrofinin de gelişmesi morfolojik bozulmanın bu sonucu doğurabileceği ifade edilir. Görme keskinliği düşük olan hastalarda uzun süreli kanama bulgusu olabilir ve bu hastaların bu sebeple tedaviye cevap vermemesi de söz konusu olabilir. Coğrafik atrofi, diskiform skar gelişimine bağlı az gören gözlerde tedaviye yanıt beklenmemektedir. Ancak başlangıçta iyi gören gözlerde hastalık süresinin daha kısa olması ve dolayısıyla tahribatın az olması varsayılarak daha iyi bir yanıt almak beklenen bir bulgudur.

Sonuç olarak, hastalarımıza uyguladığımız tedaviler sonucunda, bir grup hastada görme keskinliklerinde stabilizasyon sağlandığı, bir grup hastada ise azalma olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi görme keskinliği ortalama 0,91 logMAR iken, tedavi sonrası logmar'a göre ortalama 1,22 logMAR olduğu görülmüştür. ARMD tedavisinde yanıtı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler bize hastalıkta tedaviye alınan cevap prognozunu tahmin etmede bilgi verebilir.

## 6. SONUÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniği Retina birimine Ocak 2013 ile Aralık 2019 tarihleri arasındaki 7 yıllık süre içerisinde yaş tip ARMD tanısı ile başvurup; makula ödemi, intraretinal hemoraji, koroidal neovaskülarizasyon varlığında en az 3 kez intravitreal enjeksiyon yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1-Görme keskinlik değerleri tedavi öncesi ortalama  $0,91 \pm 0,72$  LogMAR iken tedavi sonrası  $1,22 \pm 0,81$  LogMAR olduğu saptandı. Tedavi öncesi EİDGK'leri ve tedavi sonrası EİDGK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü.

2-Tedavi öncesi FFA sızıntı alanı ortalama  $14,18 \pm 17,81$  mm<sup>2</sup> iken tedavi sonrası  $11,87 \pm 14,79$  mm<sup>2</sup>'ye geriledi. Tedavi öncesi OCT ile ölçülen CRT ortalama  $324,8 \pm 197,74$  mikron iken tedavi sonrası  $250,15 \pm 108,86$  mikron'a geriledi.

3- Gözler FFA sızıntı alanında meydana gelen değişime göre gözler iki gruba ayrıldı. Her iki grupta FFA sızıntı alanından bağımsız olarak tedavi sonrası OCT ile ölçülen CRT ölçümleri tedavi öncesine göre azalmıştı ( $p=0,002$ ,  $p=0,01$  Wilcoxon). Aynı şekilde her iki grupta CNV kalınlıkları tedavi sonrası tedavi öncesine göre azalmıştı ( $p=0,012$ ,  $p=0,034$ )

4- Tedavi verilen gözler ilaç değişimi ihtiyacına göre iki gruba ayrıldı. İlaç değişimi yapılmayan gruptaki gözlerin tedavi öncesi EİDGK değerleri, nihai EİDGK değerlerinden daha iyi idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki grupta FFA sızıntı alanında tedavi öncesine göre son vizitte azalma olduğu tespit edildi. Yine her iki grupta CRT ölçümleri ve CNV kalınlıkları, son vizitte başlangıç ölçümlerine göre azalmıştı.

5-Tip-1 CNV (EİDGK ortalama  $0,49 \pm 0,55$  LogMAR) olan gözler, Tip-2 CNV (EİDGK ortalama  $1,42 \pm 0,64$  LogMAR) olan gözlere göre tedavi öncesi daha iyi görmektedir ( $p < 0,001$  MWU). Tedavi öncesi ölçülen CNV kalınlığı ve CRT ölçümleri Tip-2 CNV olan gözlerde daha fazladır ( $P=0,032$  MWU). Tedavi sonrası da yine Tip-2 CNV olan gözlerde CNV kalınlığı, CRT ölçümleri daha fazla olup, görme keskinlikleri daha düşüktür.

6-Başlangıç EİDGK daha iyi olan gözlerin tedavi sonrasındaki EİDGK değerlerinde belirgin kötüleşme gözlemlendi. Bu gözlerde FFA sızıntı alanı daha az iken, daha kötü gören gözlerde FFA sızıntı alanı daha fazla idi. Aynı şekilde CRT ve CNV kalınlığı başlangıç görme keskinliği daha iyi olan gözlerde daha düşük iken diğer grupta daha yüksekti. Tedavi sonrası nihai FFA sızıntı alanı tedavi öncesi bazal değerlerine göre tüm gözlerde anlamlı oranda azaldı. Yine tüm gözlerde CRT değerleri ve CNV kalınlığı azaldı. Ancak bu durum başlangıçta daha iyi gören gözlerde istatistiksel olarak anlamlı değilken, daha kötü gören gözlerde anlamlı idi.

7- Çalışmaya dahil edilen gözler, CNV tipi ve ilaç değişimi ihtiyacı açısından karşılaştırıldı. CNV Tipi ve ilaç değişimi ihtiyacı açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p=0,783$ ).

8- Çalışmaya dahil edilen gözlerde tespit edilen CNV Tipleri ile PED varlığı arasında yapılan karşılaştırılmada anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p=0,11$ ). Yine gözlerde PED varlığı ile ilaç değişimi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,799$ ).

Sonuç olarak yaş tip ARMD tedavisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Her hasta, risk faktörleri ve diğer belirteçler yönünden ayrıntılı değerlendirilip tedavi planması ve prognozu açısından değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-Related Macular Degeneration and Blindness Due to Neovascular Maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1640–2.
2. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, de Jong PTVM. Epidemiology of Age-related Maculopathy. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2020 Feb 26];17(2):347–60. Available from: <https://academic.oup.com/epirev/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036198>
3. Özdemir H, Arf, S MK. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografisi. *Güneş Tıp Kitabevleri*; 2015. 7–32 p.
4. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness... Vol. 291, *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2004. p. 1900–1.
5. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995 Mar 1;39(5):367–74.
6. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, Eglow M, Kaufman F, Mehu M, et al. 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):1417–36.
7. C Apaydın AB. *Temel Göz Hastalıkları*, 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. 3-25–682 p.
8. Akar S. Retina embriogenezi. In: Aydın P, Akova Y, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. p. 289–96.
9. Schubert HD. Structure and function of the neural retina. In: Yanoff M DJ, editor. *Ophthalmology*. 2nd ed. Mosby; 2004. p. 771–5.
10. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998. 161–208 p.

11. Ardourel JE. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology*. 2000 Dec 1;107(12):2224–32.
12. Schütt F, Pauleikhoff D, Holz FG. Vitamine und spuren-elemente bei altersabhängiger makuladegeneration: Aktuelle empfehlungen, basierend auf den resultaten der AREDS-studie. *Ophthalmologe [Internet]*. 2002 Apr 1 [cited 2020 Feb 27];99(4):301–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12058509>
13. 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 May 1;24(Suppl):335–610.
14. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 1997 Jan 1;104(1):7–21.
15. Bressler S, Munoz B, Solomon S, Ophthalmol SW-A. Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team 2008 Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. *The salisbury eye evaluation*.
16. Klein R, Klein BEK, Jemen SC, Cruichshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998 Apr 1;116(4):506–13.
17. Ikram MK, Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: The Rotterdam study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep 1;44(9):3778–82.
18. Klein R, Klein BEK, Wang Q, Moss SE. Is Age-Related Maculopathy Associated With Cataracts? *Arch Ophthalmol*. 1994 Feb 1;112(2):191–6.
19. Gerster H. Review: Antioxidant Protection of The Ageing Macula. *Age Ageing*. 1991;20(1):60–9.
20. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong



- PTVM. Age-related Macular Degeneration Is Associated with Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1995 Aug 15 [cited 2020 Feb 27];142(4):404–9. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a117648>
21. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy: The blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol*. 1996 Dec 1;114(12):1518–23.
  22. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration: The POLA study. *Arch Ophthalmol*. 1998 Aug 1;116(8):1031–5.
  23. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2001 Sep 1;119(9):1354–9.
  24. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5- year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1804–12.
  25. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, Hyperglycemia, and Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Oct 1;99(10):1527–34.
  26. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ. Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003 May 1;121(5):674–8.
  27. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol*. 2001 Sep 1;119(9):1259–65.
  28. Klein BEK, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8(4):251–62.
  29. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age- related maculopathy: The blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol*. 1998 May 1;116(5):583–7.
  30. Klaver CCW, Wolfs RCW, Assink JJM, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PTVM. Genetic risk of age-related maculopathy: Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 Dec 1;116(12):1646–51.

31. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: A twin study. *Ophthalmology*. 2002 Apr 1;109(4):730–6.
32. Schmidt S, Klaver CCW, Saunders AM, Postel EA, De La Paz MA, Agarwal A, et al. A pooled case-control study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age-related maculopathy. *Ophthalmic Genet*. 2002 Dec;23(4):209–23.
33. Blaauwgeers HGT, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris: Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol*. 1999 Aug 1;155(2):421–8.
34. Garron LK. The Ultrastructure of the Retinal Pigment Epithelium with Observations on the Choriocapillaris and Bruch's Membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1963 [cited 2020 Feb 27];61:545–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16693628>
35. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol*. 1975 Nov 1;59(11):631–48.
36. Ohkuma H, Ryan SJ. Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1983 Apr [cited 2020 Feb 27];24(4):481–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6187706>
37. Kohler T, L&#middot;eiser R. Blood Vessels of the Bovine Chorioidea. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 1983 [cited 2020 Feb 27];116(1):55–61. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/145725>
38. Mcleod DS, Lutty GA. High-Resolution Histologic Analysis of the Human Choroidal Vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1994 [cited 2020 Feb 27];35(11):3799–811. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2179369>
39. Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 1;53(4):2337–43.

40. Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*. 1983 Feb;6(2):101–7.
41. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Vol. 29, *Progress in Retinal and Eye Research*. Pergamon; 2010. p. 144–68.
42. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Vol. 31, *Progress in Retinal and Eye Research*. Pergamon; 2012. p. 377–406.
43. Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, Dahlstrom JE, Bean E, Adamson S, et al. Role of CD44+ stem cells in mural cell formation in the human choroid: Evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jan 1;52(1):399–410.
44. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. Vol. 75, *Neuron*. Cell Press; 2012. p. 26–39.
45. Killingsworth MC. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Jun;233(6):313–23.
46. Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, Skeie JM, Huang J. Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 1;52(3):1606–12.
47. Kornzweig AL. Changes in the choriocapillaris associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol* [Internet]. 1977 Jun 1 [cited 2020 Feb 27];9(6):753–6, 759–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/911118>
48. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: Correlation with activity. *Eye*. 1997;11(4):515–22.
49. Kwak N, Okamoto N, Wood J, Campochiaro P. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Retin Cell Biol* [Internet]. 2000 [cited 2020 Feb 27];41(10):3158–64. Available from: <https://arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123593>

50. Campa C, Kasman I, Ye W, Lee WP, Fuh G, Ferrara N. Effects of an Anti-VEGF-A monoclonal antibody on laser-induced choroidal neovascularization in mice: Optimizing methods to quantify vascular changes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar 1;49(3):1178–83.
51. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, Tong P, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2006 Jan 1;82(1):99–110.
52. Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1996 Sep 1;122(3):393–403.
53. Kvanta A, Algvere P, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1996 [cited 2020 Feb 27];37(9):1929–34. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2161821>
54. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Investigative Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(5):855–68.
55. Sparrow JR, Zhou J, Cai B. DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May 1;44(5):2245–51.
56. Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, Sarks SH. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jul 1;94(7):918–25.
57. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, Lipoproteins, and Age-Related Macular Degeneration. *J Lipids*. 2011;2011:1–14.
58. Heurich M, Martínez-Barricarte R, Francis NJ, Roberts DL, Rodríguez De Córdoba S, Morgan BP, et al. Common polymorphisms in C3, factor B, and

- factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 24;108(21):8761–6.
59. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res*. 2003 Dec 1;43(28):2983–90.
  60. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 31;103(44):16182–7.
  61. Suter M, Remé C, Grimm C, Wenzel A, Jäätela M, Esser P, et al. Age-related macular degeneration: The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *J Biol Chem*. 2000 Dec 15;275(50):39625–30.
  62. Ryar S. Subretinal neovascularization. In: *Retina*. 1th ed. St. Louis: The CS Mosby Company; 1989. p. 107–25.
  63. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: Clinical implications for ocular treatments. Vol. 90, *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006. p. 1542–7.
  64. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14;103(7):2328–33.
  65. Bradley DT, Zipfel PF, Hughes AE. Complement in age-related macular degeneration: A focus on function. Vol. 25, *Eye*. Nature Publishing Group; 2011. p. 683–93.
  66. Higgins GT, Huai Wang J, Dockery P, Cleary PE, Paul Redmond H. Induction of angiogenic cytokine expression in cultured RPE by ingestion of oxidized photoreceptor outer segments. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr 1;44(4):1775–82.
  67. Amore PAD. Mechanisms of Retinal and Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(12):3974–9.
  68. Atmaca L, Ozmert E. Dégénérescence maculaire liée à l'âge et neovascularisation choroidienne. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;6:320–2.

69. Sarks S. Age-related maculopathy : Nonneovascular age-related macular degeneration and the evolution of geographic atrophy. In: *Retina*. Mosby; 2001. p. 1064–99.
70. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of Drusen and Abnormalities of the Retinal Pigment Epithelium to the Prognosis of Neovascular Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1990 Oct 1;108(10):1442–7.
71. Krebs I, Binder S, Stolba U, Schmid K, Glittenberg C, Brannath W, et al. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005 Sep 1;89(9):1184–7.
72. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997 Oct 1;104(10):1677–91.
73. Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Evaluation and Treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242–57.
74. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2020 Feb 27];121(9):1253–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963608>
75. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Vol. 137, *American Journal of Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2004. p. 156–69.
76. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996 Aug 1;103(8):1260–70.
77. Salinas-Alamán A, García-Layana A, Maldonado MJ, Sainz-Gómez C, Álvarez-Vidal A. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*.

- 2005 Jul 1;140(1):23.e1-23.e7.
78. Sahni J, Stanga P, Wong D, Harding S. Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration: A cross sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2005 Mar 1;89(3):316–20.
  79. Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: Five-Year Results From Randomized Clinical Trials. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1109–14.
  80. Van Den Berg H, Ballini J. Principle of Photodynamic Therapy. In: *Photodynamictherapy of Ocular Diseases*. 1st ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p. 520–36.
  81. Fraunfelder FW. Pegaptanib for wet macular degeneration [Internet]. Vol. 41, *Drugs of Today*. 2005 [cited 2020 Feb 27]. p. 703–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395411>
  82. RICH RM, ROSENFELD PJ, PULIAFITO CA, DUBOVY SR, DAVIS JL, FLYNN HW, et al. SHORT-TERM SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB (AVASTIN) FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Feb 27];26(5):495–511. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-200605000-00002>
  83. 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* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Feb 27];112(6):1035-1047.e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936441>
  84. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005 Jun 1;112(6):1048-1053.e4.
  85. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal

- neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999 Oct 1;106(10):1908–14.
86. Holz FG. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD study). *Ophthalmology*. 1999 Dec 1;106(12):2239–47.
  87. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Apr;237(4):313–25.
  88. de Juan E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1988 Jan 15 [cited 2020 Feb 27];105(1):25–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3337190>
  89. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003 Apr 1;87(4):462–8.
  90. Nicolò M, Ghiglione D, Lai S, Nasciuti F, Cicinelli S, Calabria G. Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Feb 27];26(1):58–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395140>
  91. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor ABL, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: One-year results. *Arch Ophthalmol*. 2003 May 1;121(5):667–73.
  92. AUGUSTIN AJ, PULS S, OFFERMANN I. TRIPLE THERAPY FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Feb 27];27(2):133–40. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-200702000-00001>
  93. Clark AF. AL-3789: A novel ophthalmic angiostatic steroid. *Expert Opin Investig Drugs*. 1997;6(12):1867–77.
  94. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al.



- Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2020 Feb 27];355(14):1432–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa062655>
95. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2020 Feb 27];355(14):1419–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054481>
  96. 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 Apr 1;143(4):566-583.e2.
  97. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: The EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May 1;118(5):831–9.
  98. 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 Jul 1;119(7):1388–98.
  99. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*. 2015 Jun 12;29(6):721–31.
  100. Barakat A, Rufin V, Tran THC. Two year outcome in treatment-naive patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) using an individualized regimen of Aflibercept. *J Fr Ophtalmol*. 2018 Sep 1;41(7):603–10.
  101. Barthelmes D, Campain A, Nguyen P, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, et al. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016 Dec 1;100(12):1640–5.
  102. Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-

- vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Feb 27];95(8):796–802. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.13522>
103. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015 Apr 1;122(4):809–16.
  104. 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 Mar 1;121(3):656–66.
  105. Daniel E, Shaffer J, Ying GS, Grunwald JE, Martin DF, Jaffe GJ, et al. Outcomes in eyes with retinal angiomatous proliferation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2016 Mar 1;123(3):609–16.
  106. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, 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 Jan 1;115(1):116-126.e1.
  107. Brynskov T, Munch IC, Larsen TM, Erngaard L, Sørensen TL. Real-world 10-year experiences with intravitreal treatment with ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jul 8 [cited 2020 Feb 27];aos.14183. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.14183>
  108. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013 Nov 1;120(11):2292–9.
  109. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1329–45.
  110. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR.

Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Feb 27];114(2):246–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270674>

