

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE EKSDATİF YAŞA BAĞLI MAKULA  
DEJENERASYONUNUN YÖNETİMİ VE GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SERCAN CATE

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İSMAİL ERŞAN

Çanakkale 2023

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE EKSDATİF YAŞA BAĞLI MAKULA  
DEJENERASYONUNUN YÖNETİMİ VE GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. SERCAN CATE

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. İSMAİL ERŞAN

Çanakkale 2023

## **BEYAN**

**Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.**

Dr. Sercan Cate

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, cerrahi olarak sabırla her desteği veren ve tez yazım süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. İsmail Erşan'a, her konuda değerli katkılarını esirgemeyen ve daima yanımda olduğunu hissettiren sayın hocam Prof. Dr. Burak Turgut'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Dr. Öğr. Gör. Hakika Erdoğan'a, uzmanlık eğitimime başladığım yıllardan itibaren tüm içtenliği ile tecrübelerin, bana sunan sayın hocam Dr. Öğr. Gör. Çağlar Bektaş'a teőekkürlerimi sunarım

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve diğer sağlık personellerine teőekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan, bana her konuda sabırla destek olup fedakârlıklarını esirgemeyen çok sevdiğim annem Gülümser, babam Bülent ve eşim Ece'ye sonsuz sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

### Covid-19 Pandemisi Döneminde Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Yönetimi Ve Gerçek Yaşam Verileri

**Amaç:** Eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) Covid 19 Pandemi süresince yaşanan tedavi gecikmelerini ve uygulama zorluklarını, tedavinin etkinliğini ve hastalardaki etkisini karşılaştırmak ve değerlendirmektir.

**Gereç Ve Yöntem:**ÇOMU Göz Hastalıkları Polikliniğinde COVID-19 pandemisi öncesi yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tanısı alan ve tedavileri yapılan hastalar prospektif olarak incelenecektir.Bu hastalar hastalık açısından dosya kayıtları yeterli olan,optik kohrens tomografi (OKT) ölçümleri güvenilir olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

Glokom,oküler hipertansiyon,retinal ven okluzyonu,diyabetik retinopati,üveit kalıtsal retinal hatalık tanılı olgular ile görme azlığıyla ilişkili olabilecek sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmeyecektir.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $75,18 \pm 8,41$  (min=56-maks=90) olan 74 hasta dahil edilmiştir.Hastaların 52'si (%70,3) erkek ve 22'si (%29,7) kadındır. Hastaların 30'u (%40,5) merkezde 44'ü (%59,5) periferde yaşamaktadır.Bunun yanında hastaneye gelmeyen 33 hasta bulunmaktadır.Çalışmaya gelen hastaların yaş ortalaması gelmeyen hastaların yaş ortalamasından anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur( $p=0,046$ ).Çalışmaya gelen hastaların pandemi öncesi EİDK değeri gelmeyen hastaların değerinden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ( $p=0,011$ ). Gelenler ile gelmeyenler arasında cinsiyet ( $p=0,199$ ), konum ( $p=0,104$ ) ve diğer göz pandemi öncesi EİDK ( $p=0,116$ ) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Hastaların EİDGK değeri zaman göre anlamlı şekilde değişmiştir ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık tüm zamanlar arasındaki farktan kaynaklanmıştır ve pandemi sonrasında anlamlı şekilde azalmış enjeksiyon sonrasında da anlamlı şekilde artmıştır.

Hastaların santral makular kalınlık değeri zaman göre anlamlı şekilde değişmiştir ( $p<0,001$ ).Bu anlamlılık pandemi sonrası ile pandemi öncesi ve enjeksiyon sonrası farktan kaynaklanmıştır ve pandemi sonrasında anlamlı şekilde artmış enjeksiyon sonrasında da anlamlı şekilde düşmüştür.

**Tartışma ve Sonuç:**Aşılamanın ve korunmanın yaygınlaşmasına rağmen, COVID-19 salgını tekrar kötüleşmesi durumunda muhtemelen anti-VEGF tedavisi gerektiren retinal hastalıkları olan hastaları etkilemeye devam edecektir. Bu çalışmanın sonuçları, anti-VEGF tedavisinin geciktirilmesinin,kısa vadede retina hastalığı olan hastaların görsel ve anatomik sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.Daha kesin sonuçlara varmak için daha büyük örneklem büyüklüğü ile gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlamaları olarak,klinik şartları ve hastaların kişisel faktörleri göz önüne alındığında bizim sonuçlarımız gerçek yaşamdaki verileri göstermektedir.Gerçek yaşamda uygulanabilir optimal takip ve tedavi rejimlerinin tespit edilebilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren, farklı görme keskinliği düzeyindeki hastaların gruplandırılabilceği, daha uzun süreli takipleri olan ve alt grup analizlerinin yapılabileceği gerçek yaşamı yansıtan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaş a Ba ğ lı Makula Dejenerasyonu,Optik kohorens Tomografi,İntravitreal Enjeksiyon,Covid-19 Pandemisi.

## **ABSTRACT**

### **Management and Real-Life Data of Exudative Age-Related Macular Degeneration During the Covid-19 Pandemic Period**

**Purpose:** To collect and evaluate the heavy delays and application difficulties, components and ingredients in exudative type life-related macular degeneration (AMD) during the Covid 19 Pandemic period.

**Materials and Methods:**The patients who received age-related macular degeneration (AMD) and treated before the COVID-19 pandemic will be prospectively examined in ÇOMU Ophthalmology Outpatient Clinic.The study of patients whose disease evaluation file records were sufficient and whose optical coherence tomography (OCT) measurements were reliable were included in the study.

Cases with a diagnosis of glaucoma, ocular circulation, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy, uveitis, hereditary retinal defect, and patients with systemic diseases due to low vision will not be included in the study.

**Results:**74 patients with a mean age of  $75.18\pm 8.41$  (min=56-max=90) were included in the study.Of the patients, 52 (70.3%) were male and 22 (29.7%) were female.Thirty (40.5%) of the patients live in the center and 44 (59.5%) live in the periphery. In addition, there are 33 patients who did not come to the hospital. The mean age of the patients who attended the study was found to be significantly lower than the mean age of



the patients who did not attend the study ( $p=0.046$ ). The pre-pandemic EIDC value of the patients who came to the study was found to be significantly lower than the value of the patients who did not ( $p=0.011$ ). There was no significant difference in terms of gender ( $p=0.199$ ), location ( $p=0.104$ ) and other eye pre-pandemic EIDC ( $p=0.116$ ) between those who came and those who did not.

BCVA values of the patients changed significantly over time ( $p<0.001$ ). This significance was due to the difference between all times and decreased significantly after the pandemic and increased significantly after the injection.

The central macular thickness value of the patients changed significantly over time ( $p<0.001$ ). This significance was due to the difference between post-pandemic and pre-pandemic and post-injection, which increased significantly after the pandemic and decreased significantly after the injection.

**Discussion and Conclusion:** Despite the prevalence of vaccination and prevention, the COVID-19 outbreak will likely continue to affect patients with retinal diseases who require scheduled anti-VEGF therapy should it worsen again. The results of this study suggest that delaying anti-VEGF therapy may have an adverse effect on the visual and anatomical outcomes of patients with retinal disease in the short term. Future studies with larger sample sizes are needed to reach more definitive conclusions.

Considering the clinical conditions and personal factors of the patients as limitations of our study, our results show real-

life data. In order to determine the optimal follow-up and treatment regimens applicable in real life, there is a need for new real-life studies that include larger number of patients, group patients with different visual acuity levels, have longer follow-ups, and perform subgroup analyzes.

**Keywords:** Age-Related Macular Degeneration, Optical coherence Tomography, Intravitreal Injection, Covid-19 Pandemic.



# İÇİNDEKİLER

İç kapak	
Kabul-onay sayfası	
Beyan	
Teşekkür	
Özet	
Abstract	
İçindekiler	
Şekiller dizini	
Tablolar dizini	
<b>1- GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2- GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1 Retina Anatomisi Ve Histolojisi	
2.1.1. Retina anatomisi	
2.1.2. Retina histolojisi	
2.2. Retinal vasküler dolaşım	
2.3. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu	
2.3.1. YBMD epidemiyoloji	
2.3.2. YBMD risk faktörleri	
2.3.3. YBMD patogenezi	
2.3.4. YBMD klinik özellikler	
2.3.5. YBMD tanı ve takip	
2.3.6 YBMD tedavisi	
2.4. Covid pandemisi	
<b>3- GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>43</b>
<b>4- BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>5- TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>63</b>
<b>6- KAYNAKLAR</b>	<b>71</b>

## KISALTMALAR

YMBD	:Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
OKT	:Optik Kohorens Topografi
DRP	:Diyabetik Retinopati
RVO	:Retinal Ven Okluzyonu
FFA	:Fundus Floresein Anjiografi
OKTA	:Optik Kohorens Topografi Anjiografi
RPE	:Retina Pigment Epiteli
CA	:Coğrafik Atrofi
RSLT	:Retina Sinir Lifi Tabakası
KNVM	:Koroidal Neovaskuler Membran
VEGF	:Vaskuler Endotelial Growth Fakör
EİDGK	:En İyi Düzeltikmiş Görme Keskinliği
DMÖ	:Diyabetik Makular Ödem
SRS	:Subretinal Sıvı
SMK	:Santral Makular Kalınlık
RPE	:Retina Pigment Epiteli

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1-</b> Makula Anatomisinin Bölgelere Göre Tasviri.....	5
<b>Şekil 2-</b> Tip 1 Koroidal Neovaskülarizasyon.....	23
<b>Şekil 3-</b> Tip 2 Koroidal Neovaskülarizasyon.....	24
<b>Şekil 4-</b> Tip 3 Koroidal Neovaskülarizasyon ...	25
<b>Şekil 5-</b> Diskiform Skar.....	26
<b>Şekil 6-</b> RPE Yırtığı.....	27
<b>Şekil 7-</b> Zamana göre EİDGK(Logmar) değerinin grafiksel değişimi.....	54
<b>Şekil 8-</b> Zamana göre SMK değerinin grafiksel değişimi.....	55



## TABLolar DİZİNİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA NO.</u>
<b>Tablo 1:</b> Gelen hastalar ile gelmeyen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 2:</b> <i>Göz içi enjeksiyonlarının tekrar yapılmaya başlandığında tedaviye gelen hastalar ile gelmeyen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....</i>	51
<b>Tablo 3:</b> <i>Tedavi alan hastaların diğer özellikleri.....</i>	53
<b>Tablo 4:</b> <i>Hastaların pandemi öncesi göz içi enjeksiyon sayısı ve pandemi sonrası ilk muayene için geçen süreleri.....</i>	54
<b>Tablo 5:</b> <i>Zamana göre EİDGK ve SMK değerinin Karşılaştırılması.....</i>	55
<b>Tablo 6:</b> <i>Gelmeyen hastalarda sağlam göz ile hasta göz arasındaki EİDGK durumunun karşılaştırılması.....</i>	56
<b>Tablo 7:</b> <i>Ölçümsel verilerin korelasyonu.....</i>	59
<b>Tablo 8:</b> <i>Enjeksiyon çeşidine göre görme keskinliği ve OKT parametrelerinin karşılaştırılması.....</i>	61
<b>Tablo 9:</b> <i>Kapanma öncesi ve sonrası EİDGK kategorisinin karşılaştırılması.....</i>	63







## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD), halk arasında sarı nokta hastalığı olarak da bilinen hastalık gelişmiş ülkelerde 50 yaş üzeri kişilerde görme bozukluklarının ve görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. YBMD'li hastaların %10-15'inde ağır görme kaybı gelişmektedir. Non- neovasküler formda %20-25, neovasküler(eksudatif) formda yaklaşık%80 oranında ağır görme kaybı gelişmektedir(1).

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) anjiyogenezis ve vasküler permeabilite düzenlenmesinde önemli rol oynar. Fizyolojik rolünün yanı sıra tümörlerin anjiyogenezisinde,YBMD, diyabetik retinopati ve prematüre retinopatisi gibi neovasküler göz hastalıklarının patogenezisinde de önemli bir rol oynar (2).

Vasküler endotelyal growth faktör'ün (VEGF) neovasküler tip yaşa bağı makula dejenerasyonunda (YBMD) neovaskülarizasyondan sorumlu en önemli anjiyojenik uyaran olduğu ortaya konulmuştur. Bu tespitten sonra özellikle son 20 yılda neovasküler tip YBMD tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir.Bu gelişmelerin büyük kısmını göz içine yapılan(intravitreal) anti-Vegf enjeksiyonları oluşturmaktadır (3).

İntavitreal İnjesiyonların sıklığı ve süresi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle hem uygulama ve kontrol sayısını azaltacak, hem de tedavi etkinliğini aylık tedavideki başarıya yakın tutacak yeni tedavi şemaları arayışları ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda en az doz, en az vizit, etkin tedavi planlaması, nükslerin engellenmesi veya erken tanısını ortaya koyacak protokoller araştırılmıştır. Bu tür çalışmalar bireyselleştirilmiş tedavi protokolü olarak da isimlendirilmiştir. Bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri başlıca 3 grup altında toplanabilir.

1- 3 ay ara ile kontrol ve her kontrolde tedavi

2- Düzenli kontrol ve gerektiğinde tedavi çalışmaları(PRN (Pro Re Nata),Tedavi et ve Gözle)

3- Tedavi et ve uzat (Treat and extend)(4).

11 Mart 2020 de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Coronavirüs 2019(Covid-19) hastalığını tüm dünyada pandemi olarak ilan etti ve tüm dünya devletleri sokağa çıkma yasağı, seyahat etme yasağı ya da pandemi süresince sosyal mesafeye uymak gibi gerekli önlemleri aldı. Ansızın gelen Coronavirüs 19 (Covid-19) pandemisi YBMD hastalık gurubu için trajik olmuştur.Pandemi sürecinden itibaren tanı ve tedavi alan oftalomoloji hastaları %75 azalmıştır(5).Eksudatif YBMD hastalarının demografik olarak 60 yaş üstü hastalarda daha fazla olduğu için bu hastalık gurubunda mortalite oranları daha fazla olmuştur.70-79 yaş gurubunda Covid-19 a bağlı mortalite yüzde 8 iken,80 yaş ve üzerinde bu oran yüzde 15 e kadar çıkmaktadır(5).

Giderek sıklığı artan ve görmeyi ciddi şekilde bozan YBMD'de henüz Anti-Vegf tedavisinden başka etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut tedaviler görme keskinliğini koruma yönündedir. Tüm dünyada yeni tedavi çabaları ise hızla artmaktadır.

Tezimizin amacı eksudatif tip YBMD'de Covid 19 Pandemi süresince yaşanan tedavi gecikmelerinin süresini hesaplamak ve bu gecikmeden dolayı yaşanan görme kayıpları ve anatomik bozulmayı hesaplamak ve uygulama zorluklarının, tedavinin etkinliğini ve hastalardaki etkisini karşılaştırmak ve değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

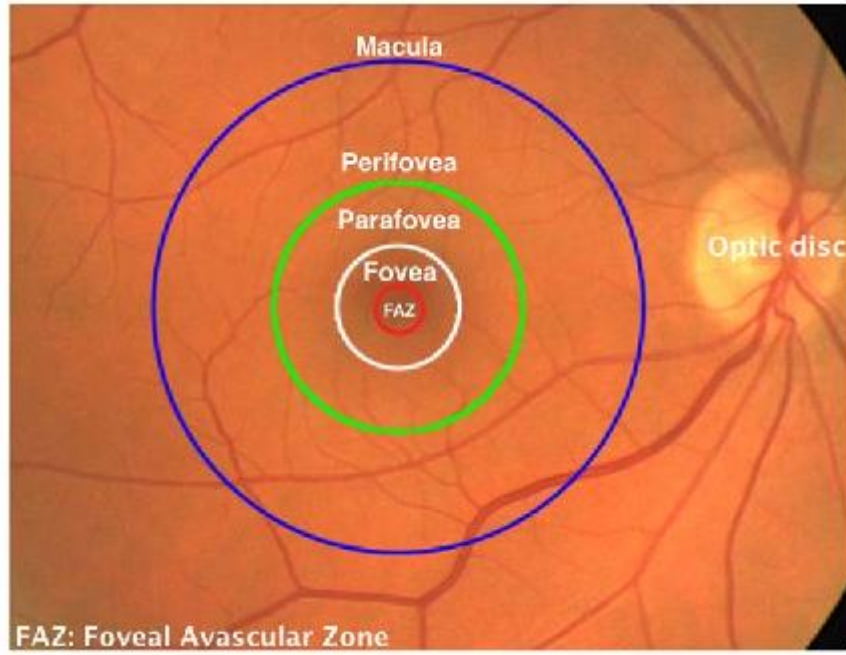
### 2.1 RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

#### 2.1.1 RETİNA ANATOMİSİ

Retina topografik olarak; periferik retina, ekvator ve arka kutup olmak üzere 3 bölüme ayrılmaktadır. Arka kutup; "makula" ya da "area santralis olarak da bilinmektedir. Vorteks venlerin skleraya giriş yerlerinin meydana getirdiği daire ile olan lokalizasyonuna göre retina iki kısımdan oluşmaktadır. Vorteks venlerinden geçen dairenin içinde kalan kısım santral (posterior) retinayı oluştururken, dairenin dışında kalan kısım ise periferik (anterior) retinayı oluşturmaktadır(6). Periferik retina, ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Ora serrata limbustan yaklaşık 6-8 mm uzaklıkta bulunmaktadır. Ekvator ile ora serrata arası mesafe; temporalde 6 mm, nazalde 5.8 mm, superiorda 5.1 mm ve inferiorda ise 4.8 mm'dir. Ora serrata genişliği temporalde 2 mm, nazalde ise 0.8 mm'dir.

Makula, 5-6 mm çapında ve temporal vaskular arkadlar arasında dikey olarak ortalanmış 2 veya daha fazla ganglion hücresi tabakası içeren alandır(7). Oksijene karotenoidlerin en önemlileri olan lutein ve zeaksantin, santral makulada birikerek bu bölgede sarı renk değişimine neden olurlar. Zeaksantin, foveal bölgede yoğun olarak bulunurken, lutein ise fovea haricinde arka kutupta daha yoğun olarak bulunmaktadır. Bu karotenoidler antioksidan özelliklere sahiptir aynı zamanda mavi dalga boylarını filtreleyerek muhtemel gelişebilecek fotik hasarı önlemektedir(8).

Makula topografik olarak 4 bölümde incelenmektedir;(Şekil 1)



**Şekil -1:**Makula Anatomisinin Bölgelere Göre Tasviri

**Fovea ve Foveola:**Fovea, santral ve renkli görmenin en iyi olduğu 1.5 mm çaplı bir bölgedir.Optik sinir başından itibaren 4 mm temporal ve 0.8 mm inferiorunda bulunur.Foveada ortalama retina kalınlığı komşu arka kutup retina kalınlığının yarısı kadar olmakla birlikte yaklaşık 0.25 mm'dir.Fovea, parafovea ve perifovea tarafından çevrelenir.

Foveola ise foveanın merkezinde ve tabanında bulunmaktadır.Fovea, görme alanının merkezindeki 5.2 derecelik alanı;foveola ise 1-1.2 derecelik alanı oluşturur.Fovea, 2. ve 3. Nöronların kenara itilmesine bağlı olarak yaklaşık 22 derecelik bir konkaviteye sahiptir.Foveada ganglion hücre tabakası, retina sinir lifi tabakası ve iç pleksiform tabaka bulunmamaktadır.İç nükleer ise tabaka fovea kenarında 2 sıra hücre şeklinde azalmaktadır.Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesinde koni yoğunluğu yüksek düzeydedir ( $164000 \pm 24000$  koni/mm<sup>2</sup>)(9).

Foveola 0.35 mm genişliğinde ve 0.25 mm derinliğinde olup, kalınlığı 108 ve 178  $\mu$ m arasında değişmektedir.Foveola merkezine "umbo" ismi verilmektedir.Bu bölgede koni hücre yoğunluğu oldukça yüksektir(385000 koni/mm<sup>2</sup>). Foveolada ganglion hücreleri, diğer hücreler ve kan damarları

bulunmamaktadır.Kapiller damarlar bir halka formasyonu oluşturarak foveolayı çevrelemektedir. Bu damarlar iç nükleer tabaka(İNT) düzeyinde olup foveal avaskular zon (FAZ) oluşturmaktadır.Foveal avaskular zon, 250-600 µm genişliğindedir. Bu bölgenin beslenmesi koryokapiller pleksus tarafından sağlanmaktadır.Foveolada dış pleksiform tabakadaki Müller hücre uzantılarının horizontal kontraksiyonu ve fotoreseptörlerin sentripedal yer değiştirmesiyle Henle lifleri oluşur(8).

**Parafovea:**Foveayı çevreleyen 0.5 mm çapında bir bölge olup, iç retinal tabakalarda özellikle de İNT ve GHT'de anlamlı bir artış görülmektedir. Parafoveada RSLT göreceli olarak papillomakuler demetin nazal kenarında daha kalın izlenmektedir. Parafoveal bölgede rodlar ve koniler yaklaşık olarak aynı sayıdadır. Parafovea; GHT, İNT ve DPT'nin en kalın olduğu yerdir.

**Perifovea:**Parafoveayı kuşatan 1.5 mm çaplı parafoveayı kuşatan bölgedir. Perifovea, fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye uzanır. Klinik makula (area sentralis) toplam 5.5 mm çapında bir alandır.Bu bölge görme alanının ortalama 18.3o lik bir bölümünü oluşturmaktadır.Perifoveanın iç sınırında ganglion hücre tabakası (GHT) 4 katlıdır.Perifoveanın dış kısmına doğru gidildikçe GHT, periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka haline geçiş yapmaktadır.Perifoveal bölgede rod ve kon hücrelerinin sayısı ve dağılımı periferik retina ile benzer özellikler göstermektedir (koni-basil oranı 1:2).

**Foveal Avaskular Zon:**Makulanın 0.4 mm çaplı geometrik merkezidir; retinal kapillerlerden yoksun olması bu bölgeye adını veren özelliğidir.Bu bölgenin net sınırları özellikle Fundus floresein anjiyografinin (FFA) erken fazlarında tespit edilebilir.Foveola, merkezindeki 350 mikron çaplı bölgedir; ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakadan yoksundur.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(10).Parafoveal bölge foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğindeki dairesel bölgedir Parafoveal bölgede 4-6 sıra ganglion hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır.Perifoveal bölge ise parafoveal alanı çevreleyen 1500 mikron genişliğindeki halkasal bölgedir.Makulanın perifer

sınırını oluşturmaktadır ve 5.5 mm çapa sahiptir.Perifoveal bölge ganglion hücre tabakasının tek sıra halinde bulunduğu bölgede sonlanır.Bu bölge, ganglion hücre, iç nükleer ve dış pleksiform tabakaların en kalın olduğu, dolayısıyla retinanın en kalın olduğu bölgedir;birkaç sıra ganglion hücre ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içermektedir.Makula bölgesinde dış pleksiform tabakaya “Henle tabakası”adı verilmektedir(11).

### 2.1.2 RETİNA HİSTOLOJİSİ

Retina,nöronlar,glial hücreler,epitel hücreleri ve damarsal hücre gruplarından oluşur.Nöron grubunda bipolar hücreler, amakrin hücreler, horizontal hücreler ve ganglion hücreleri bulunur.Nöron gruplarının gövdeleri dış nükleer tabaka (DNT), iç nükleer tabaka (İNT) ve ganglion hücre tabakasını (GHT) oluştururken, bu tabakalar arasındaki sinaptik bağlantılar da dış pleksiform tabaka (DPT) ve iç pleksiform tabakayı(İPT) meydana getirir(12).

Kalınlığı yaklaşık olarak 100 ile 300 mikron arasında değişen retina,içten dışa doğru şu tabakalardan oluşur.

1. İç limitan membran
2. Retina sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotreseptör hücre tabakası



**İç Limitan Membran (İLM):** Retina ile arka hyaloid arasında yer alan Müller hücre uzantıları ile vitreus fibrillerinden oluşan gerçek bir membran olan İLM mikroskopik olarak üç tabakadan oluşur. Bu tabakalardan içteki lamina fibroretikülaris, ortadaki lamina densa, dıştaki lamina lusida olarak isimlendirilmektedir. Lamina lusida retinanın glial elemanlarından biri olan Müller hücrelerinin bazal uzantılarından meydana gelir. Perifoveal alanda en yüksek kalınlıkta olan İLM, foveolar bölgede ise en incedir. Cerrahi esnasında brillant blue ile boyanma, retinal damarlar üzerinde İLM bütünlüğünün yer yer bozulduğunu gösterir(13).

**Retina Sinir Lifi Tabakası (Rslt):** Ganglion hücrelerinin aksonları İLM altında seyrederek RSLT'yi oluşturur. Kalınlığı optik disk çevresinden foveaya doğru giderek azalır. Sinir lifleri lamina kribrozaya kadar myelinsiz olarak seyrettikten sonra myelin kılıfa kavuşarak optik siniri meydana getirirler.

**Ganglion Hücre Tabakası (GHT):** Görme yollarının ikinci sıra nöronu olan ganglion hücre gövdeleri bu tabakayı meydana getirir. Retinal yüzeye yayılmış yaklaşık 1 milyon ganglion hücresi mevcuttur. Makula bölgesinde her bir fotoreseptör bir adet ganglion hücresi ile eşleşmiş olduğundan ganglion hücreleri en az iki kat halinde bulunurken, perifer retinada tek kat halinde bulunur. Bu hücrelerden multipolar yapıda olanlar bipolar ve amakrin hücreler ile sinaptik ilişki kurar. Parvoselüler ve magnoselüler yolağa ileti gönderen iki ana tipte ganglion hücresi vardır. Parvoselüler yolaktakiler keskin ve renkli görüşten sorumluyken, magnoselüler yolaktakiler ise kaba hareketlerin görülmesini üstlenirler. Ganglion hücrelerinin aksonal uzantıları RSLT tabakasını oluşturarak optik disk yoluyla gözden ayrılırlar(14).

**İç Pleksiform Tabaka (İPT):** Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir. Amakrin hücrelerin lateral

uzantıları da bu tabakada bulunur. İnsan retinasında, herbirinin farklı göreve sahip olduğu düşünülen otuzdan fazla amakrin hücre tipi vardır(11).

**İç Nükleer Tabaka (İNT):**Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içeren tabakadır. Amakrin hücreler, bipolar hücreler ile ganlion hücreleri arasındaki iletimde görev alır. Görme yollarının birinci sıra nöronu olan bipolar hücrelerin sinaptik iletimine glutamat aracılık eder. Basillere özel açık (on) bipolar hücreleri mevcutken koniler için açık ve kapalı (on ve off) olmak üzere iki tip bipolar hücresi vardır. Fotoreseptörlerden aldıkları uyarıları iç pleksiform tabakaya aktarırlar. Multipolar yapıdaki horizontal hücreler ise, fotoreseptörler arasında lateral bağlantılar kurarak görsel iletimin uyumunu sağlar(10).

**Dış Pleksiform Tabaka (DPT):**Retinanın birinci sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptör hücrelerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içermektedir. Makula bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir(15).

**Dış Nükleer Tabaka (DNT):**Basil ve koni hücrelerinin gövde ve nükleusları bu takayı meydana getirir. Bu tabaka retina genelinde beş katlı iken parafoveal alanda on kata kadar çıkabilmektedir.

**Dış Limitan Membran (DLM):**Gerçek bir membran yapısında olmayan bu tabaka, fotoreseptör hücre iç segmentleri ve Müller hücre lateral bağlantılarının doğrusal dizilimiyle oluşur. Makula bölgesinde, koni hücrelerinin dış segmentleri uzayarak dış limitan membranı retina iç yüzeyine doğru yükseltir ve bu yapı fovea eksterna olarak adlandırılır(15).

**Fotoreseptör Hücre Tabakası (FHT):**İki tipte fotoreseptör vardır;basil ve koni. Basiller, yaklaşık 120 µm boyunda olup rodopsin isimli bir pigment içerir ve yüksek ışık hassasiyeti ile karanlıkta görmemize yardımcı olur.Rodopsin basillerin dış segmentlerinde yer alan diskin içinde depolanır.Koni hücreleri yaklaşık 75 µm boyunda olup keskin ve renkli görüşü sağlamaktadır.İnsan retinasında yaklaşık 120 milyon basil varken konilerin sayısı 6,5 milyon civarındadır(16).

**RETİNA PİGMENT EPİTELİ (RPE):**Nörosensöriyel retina ile Bruch membranı arasında yer alan tek katlı, epitelyal tabakadır.Embriyolojik olarak nöroektodermden köken alır.Mitotik aktiviteleri olmayan pigment epitel hücrelerinin sayısı doğumdan itibaren 4-6 milyon adettir.Hücreler 10-60 µm arasında değişken boyutlardadır ve foveal bölge altında olanlar daha ince ve uzun yapıdadır.İsimlerini sitoplazmalarında bulunan melanin pigmentlerinin yoğunluğundan alırlar.Retinanın en dış tabakası olup optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır.Apikal yüzeylerindeki villuslar ile fotoreseptör dış segmentlerini çevrelerler (17).Yine apikal yüzeyde bulunan melanin pigmentleri ile ışığı absorbe ettikleri tahmin edilmektedir.Hücrelerin orta kısımlarında nükleus, metabolik faaliyetlere yönelik organeller ve sindirilememiş fotoreseptör dış segment artıklarından oluşan lipofuskin granülleri bulunur.Bu hücreler, aralarındaki zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde dış kan–retina bariyerini meydana getirir.RPE dış tarafta bazal lamina olarak adlandırılan bir membran üzerine oturur.RPE hücrelerinin fonksiyonları arasında ışık Emilimi, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, aktif transport ile makromoleküllerin taşınımı, subretinal alandan sıvı transportu yer alır.Yaş ilerledikçe retina pigment epiteli tarafından sindirilen rezidüel cisimler, fagozomlar ve diğer metabolik artıklar bazal lamina altına atılarak druzen olarak bilinen yapıları oluşturur(18).

**Retinal Glial Hücreler:**Glial hücreler, retinal nöronlara yapısal destek sağlamanın yanında, beslenmelerine de hizmet eder.Ayrıca nöronal uyarı iletimi ve sinir dokusunun tamirinde de görev alırlar.Retinada makroglial ve mikroglial olmak üzere iki ana tipte glial hücre bulunur.Nöral krest kökenli Müller hücreleri

ve astrositler makroglia sınıfındayken mezoderm kökenli perisitler mikroglia sınıfındadır. Nöronların çevresinde yerleşerek yalıtım, beslenme ve yapısal destek görevi sağlarlar(19).

Müller hücreleri retinanın yapısal bütünlüğünü sağlayan ana hücrelerdendir. Fotoreseptör tabakadan daha içerdeki tüm retina katmanlarında yer alabilmektedirler. Müller hücrelerinin sitoplazmik çıkıntıları retinal nöron gövdeleri ve uzantılarının tamamını çevrelemektedir. DLM, Müller hücreleri arasındaki zonula adherens tipi bağlantılardan meydana gelir. İLM lamina lüsida tabakası da Müller hücrelerinin bazal uzantılarından oluşmaktadır(20).

Yıldız şekilli hücreler olan astrositler, nöronlar ve vasküler yapılar arasında yerleşerek bal peteği görünümünde bir iskelet meydana getirir. Fibröz astrosit, protoplazmik astrosit ve lemosit olarak üç tiptedirler. DPT, DNT, ora serrata ve FAZ'da astrositler izlenmediğinden bu hücrelerin retinal vasküler yapılar ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.

Mikroglial hücreler astrositler gibi retinal kapiller ağları izleyerek horizontal ve amakrin hücreler çevresinde dağılım gösterir. Mikroglialar, dentritik hücrelere ve makrofajlara benzeyen iki ayrı çeşitte olabilir ve vasküler endotelial hücre geçirgenliğini etkileyebilir (21,22).

## **2.2 RETİNAL VASKÜLER DOLAŞIM**

Retina, optik diskin yakınındaki büyük dallar dışında gerçek arter ve ven içermemektedir. Retina arterleri anatomik olarak uç-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermemektedirler. Hem retina hem de koroid tabakalarının drenajı büyük oranda santral retinal ven (SRV) ve dalları ile olmaktadır (23). Retina birim ağırlık başına oksijen tüketiminin yüksekliği açısından insan vücudundaki diğer dokulardan farklıdır. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment

epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise santral retina arterinden beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamıyla farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve daha fazla oksijen sağlar. Koroid dolaşımı hem besleyici hem de soğutucu sistem olarak görev yapar (24). Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu yoktur. Özellikle CO<sub>2</sub> gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve O<sub>2</sub> ihtiyacı retina dolaşımını etkileyebilir. Retina intrauterin 4. aya kadar avaskülerdir. Retina damar sisteminin gelişimi, retinanın kendi gelişimini tamamlamasından sonra, intrauterin hayatın 4. ayında göz içinde mevcut olan hyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan başlar ve vitreus içinde tek bir damar halinde lens arkasına doğru uzanır. Hyaloid arter çıkış yerinde ve arterin etrafında birikmiş bulunan hücreler, papilla etrafında ve retina içine doğru gelişen küçük damar tomurcukları papilladan periferde doğru her yönde retina içinde gelişerek retina damarlarını meydana getirirler. İntrauterin 6. ve 7. ayda arter, ven ve kapillerler derinlemesine iç nükleer tabakaya, ekvatora kadar uzanırlar. Sekizinci ayda ise damarlar ora serrataya kadar uzanır ve bu aşamada primitif kapiller ağı gelişir. Postnatal 3. ayda retina damar yapısı erişkin düzeyine erişir. Santral retina arteri retina dolaşımı için esas kaynaktır, ancak normal gözlerin % 25'inde diskin yanındaki küçük bir alan silioretinal arter tarafından beslenir (24). Arterler İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arter, optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar, iç yana geçer ve dallanır. Santral retina arteri (SRA) globun 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve optik sinirin ortasından geçerek glob içine doğru uzanır (23). SRA lamina kribrozadan geçince retina içinde dallara ayrılır ve bu dallar genellikle sinir ağına uygun dağılım gösterir. SRA lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabaka hızla kaybolur ve kas tabakası inceliyor ortadan kalkar. SRA optik sinir başında SRV'nin nazalindedir ve optik sinire SRV ile aynı düzeyde veya önünde penetre olur. Santral retina arterinin optik sinir içindeki seyri sırasında iç çapı 200 mikron, duvar kalınlığı 35 mikrondur. Diğer musküler arterlerde olduğu gibi aterom plakları ve dev hücreli arterit, arterin sinir içindeki bölümünde kısmi veya tam tıkanma meydana getirebilirler. Ateroskleroz,

arterin hem sinir içi, hem de göz içi bölümlerinde ortaya çıkabilir. Hyalinizasyon ise arterin göz içi bölümlerinde meydana gelir. İkinci darlık olan lamina kribroza bölgesi trombosit agregasyonu yönünden önemli bir bölgedir. Retina boyunca sinir lifleri tabakasında iç limitan membranın hemen altında ve genellikle venlerin üzerinde seyrederek. Retina arterleri aralarında kapiller düzeyi dışında anastomoz bulunmayan uç arter özelliğindedir (23). Oftalmik arterin majör dalları, santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kaslarına giden dallardır. Medial ve lateral olmak üzere iki posterior siliyer arter vardır, bazen süperior posterior siliyer arter de bulunabilir (15). Posterior siliyer arterler çok sayıda kısa posterior siliyer arter ve 2 uzun posterior siliyer arterlere ayrılır. Posterior koriokapillaris kısa posterior siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris uzun posterior siliyer ve anterior siliyer arterlerden beslenir. Koroid sulama alanı her bir posterior siliyer arterin beslediği alanlar arası mesafe olarak tanımlanır. Koroid, vorteks venöz sistemi tarafından drene edilir. Bunlar genellikle 4–7 (ortalama 6) major damardır. Ekvator bölgesinde her alanda 1 veya 2 olarak bulunur. Vorteks venleri süperior ve inferior orbital venlere, oradan da kavernoöz sinüs ve pterygoid pleksusa drene olurlar. Süperior ve inferior orbital venler arasında genellikle kollateraller vardır (25). Tipik olarak optik diskten çıktıktan sonra santral retina arteri superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina arterlerinin süperior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Normal retina damarları nadiren horizontal hattı geçer. Kollaterallerin orta hattı geçmesi venöz oklüzif hastalığın bir bulgusudur. Major dal arterleri disk sınırını çaprazlarken yaklaşık 100 µm çapındadır. Arterler retinanın sinir lifi ve ganglion hücre tabakası içerisinde seyrederek. Genellikle birinci ayırmadan sonra elastik fibril ve internal limitan membran içermezler, bu yüzden de arteriol terimi daha uygundur. Retina arterleri ve arterielleri iç tabakada kalır, sadece kapillerler derinleşerek iç nükleer tabakaya geçer. Retina venöz drenajı genellikle arteriyel dallanmayı takip eder. Retina venleri (başlıca venüller) iç retinada bulunurlar, bazen eşlik ettikleri arterlerin arasında bulunurlar. Arteriovenöz çaprazlanma noktalarında genellikle arter veni önden çaprazlar. Çaprazlaşma bölgeleri en sık retina ven oklüzyon bölgeleri olduğu için önemlidir (15). Venler Optik sinir içinde arterin temporalinde

yer alan santral retina veninin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Duvarı tek tabaka endotel hücresi, subendotelyal bağ dokusu tabakası, media ve ince bir adventisyadan oluşur. Lamina kribrosa bölgesi tıkanmanın en sık rastlandığı bölgedir. Lamina kribrosa seviyesinde santral retinal arter ve ven bağ dokusu ile sarılıdır ve duvarlarının bir kısmı ortaktır, her iki damar lümeni bu noktada daralır. Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven üzerine bası yaparak azalmış arter akımı varlığında tromboz için gerekli türbülansı oluşturur. Optik diskte retina ve koroid dolaşimleri arasında potansiyel anastomozlar mevcuttur. Santral retinal ven tıkanıklığında bu anastomozlar genişleyerek oftalmoskopik olarak görülebilen optosilyer şantlar halini alırlar. Optik sinir içindeki santral retina veni pia venleriyle birleşir ve bu bölümde daha fazla sayıda potansiyel kollateral mevcuttur. Retina periferine doğru gittikçe ven duvarındaki kas hücrelerinin yerini perisitler alır ve bunlar kas hücrelerinin kasılma özelliğini göstermediklerinden akımın yavaşladığı ya da kan viskozitesinin arttığı durumlarda venöz dolgunluğa neden olurlar (26).

Venlerin çapı eşlik ettikleri arterlerin çapından daha büyüktür ve genellikle arterler daha yüzeysel seyrederek ve venleri üstten çaprazlama eğilimindedirler (23). Bu çaprazlaşma bölgelerinde arter ve ven tunika adventisya olarak adlandırılan ortak bir kılıf ile sarılır. Venler de arterler gibi perifere gittikçe daralır ve venül halini alırlar. Dallanmaları genelde ikiye ayrılma şeklinde olur. Arteriol ve venül arasında bağlantı kapillerler aracılığı ile olur (24). Retina venleri santral retina venine drene olurlar. Santral retina veni ise ya superior oftalmik ven yolu ile veya direk olarak kavernoöz sinüse drene olur. Kapillerler Arter ve ven arasında bağlantıyı sağlayan yapı kapiller damarlardır.

Retinada kapillerlerin olmadığı 3 bölge mevcuttur:

Ora serratadan 1,5 mm gerisine kadar olan bölge

Fovea santralinde ortalama 0,5 mm'lik bölge (foveal avasküler zon)

Büyük arterlere ve daha az oranda venlere komşu bölgeler.

Kapiller duvarı tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri birbirleri ile sıkı bağlantı yaparlar. Bu sıkı bağlantı iç kan-retina bariyerini oluşturur. Endotel hücrelerinin mitoz yapma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Böylece vasküler hasardan sonra kan-retina bariyerinin yeniden oluşmasına yardımcı olur. Kapiller ağ afferent arteriol, efferent venül ve arada kalan kanaldan meydana gelir. Retina dolaşımında iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapillerler iç nükleer tabakada, yüzeyel kapillerler ise sinir lifleri ve gangliyon hücre tabakaları arasında yer alırlar. Retina kapillerleri laminer ağ biçiminde düzenlenirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığı ile bağlantılı olarak arka kutupta 3 tabakadan periferde 1 tabakaya kadar değişir(23).

### **2.3 YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillaris tutan dejeneratif bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde görme kaybının başta gelen sebeplerindendir. Hastalık genellikle bilateraldir, ancak iki göz eşit olarak etkilenmeyebilir. YBMD 'nin nonneovasküler (kuru tip) ve neovasküler-eksudatif (yaş tip) olmak üzere iki alt tipi vardır. Hastaların yalnızca %10'unun neovasküler grupta olmasına rağmen YBMD'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. YBMD'de ise normal yaşlanma haricinde nonneovasküler ve neovasküler değişiklikler ortaya çıkmaktadır(9).

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

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



Grup 2: (Erken Evre YBMD):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 YBMD):En az bir gözde büyük drusen (>126 mikron), yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi

Grup 4: (İleri Evre YBMD):En az bir gözde foveayı tutan coğrafik atrofi veya koroid neovaskularizasyonu olması(27).

### 2.3.1 EPİDEMİYOLOJİ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) retinanın makula bölgesini etkileyen ve ilerleyen merkezi vizyon kaybı ile giden bir hastalıktır.İlerleyen yaş, genetik ve çevresel risk faktörlerinin karmaşık ilişkilerinden kaynaklanmaktadır(28,29).Küresel körlüğün %6 ile %9'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir(30).Küresel YBMD prevalansının 196 milyon olduğu ve bunun %40 artarak 2040 yılına kadar 288 milyona çıkacağı varsayılmaktadır.Bununla birlikte sanayileşmiş ülkelerde bu oran çok daha yüksektir.ABD'de körlüğün %54'ü ve görme bozukluklarının %23'ü YBMD sebeplidir(31).İngiltere ve Galler'de yapılan bir çalışmada bu oranlar %50 ve %53 olarak bulunmuştur.Bu nedenle hastalık prevalansını ve bunun toplum üstündekini yükünü anlamak, yeterli sağlık hizmeti sunabilmek için esastır.Çünkü ilerlemiş YBMD düşük hayat kalitesine, kişinin bağımsızlığını kaybetmesine ve hatta ağır depresyona sebep olabilmektedir(32,33).

Beaver Dam Göz Çalışması (BDES) 1987'de başlamıştır.Kırk üç ile 84 yaşında arasında yaklaşık 5000 kişinin yer aldığı bu çalışmada beşinci yılda 75 yaş üzeri insanlarda neovaskular YBMD prevalansı %5.2, coğrafik atrofi (CA) prevalansı %2 olarak bulunmuştur(34).Çalışmanın bir başka değeri de popülasyon çalışması olduğu için kardeş çalışmalarıyla beraber YBMD'nin genetik nedenli yönüne de ışık tutmasıdır(35).Bu çalışmada 564 aileden bireylerin sağ ve sol gözlerinde yaşa bağlı makulopati skorları üzerinde analiz yapılmıştır.Kardeşler arasında skorlar açısından yüksek korelasyon

bulunmuştur.Yine bu popülasyondan YBMD ve risk faktörleri (sigara kullanımı, kardiyovaskular hastalıklar gibi) ile alakalı ilk öngörüler ortaya çıkmıştır(36).Blue Mountains Goz Çalışması (BMES), YBMD epidemiyolojisi için önemli başka bir kaynaktır.49 yaş ve üzeri yaklaşık 3500 kişide gerçekleştirilen bu çalışmada YBMD prevalansı ve ileri yaş alakalı bulunmuştur.Bu popülasyonu kapsayan alt çalışmalarda yaş,sigara kullanımı, yüksek plazma fibrinojen değerleri, aile hikayesi gibi faktörler YBMD risk faktörleri olarak gösterilmiştir(37).

### **2.3.2 YBMD RİSK FAKTÖRLERİ**

#### **2.3.2.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri**

**Yaş:**YBMD hastalığının temel risk faktörüdür.Waterman çalışma grubuna göre 60 yaşından sonra görülme sıklığı her 10 yılda 2 kat artmaktadır (38). Yaşlanmayla birlikte, bilateral olgularda, tek taraflı olanlara göre hastalığın progresyonun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (39).

**Cinsiyet:**Beaver Dam çalışmasında 75 yaşına kadar erkek ve kadınlarda YBMD benzer sıklıkta ortaya çıkarken,75 yaş üzerinde kadınlarda erkeklere göre erken YBMD görülme sıklığının 2 kat, geç YBMD sıklığının ise 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir(38). YBMD'de cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur(40)

**İrk:**İspanyol kökenli ve siyah ırka mensup Amerikan popülasyonunda beyaz ırka göre YBMD prevalansının daha az olduğu gösterilmiştir(41). Bu durumun koroidal bölgede artan melanin pigmentinin antioksidan etkisi ve ışığı daha fazla absorbe ederek RPE ve fotoreseptörleri korumasıyla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (42).

**Genetik:**YBMD hastalarının yaklaşık % 20'sinin soygeçmişinde ailede YBMD mevcuttur(43).CFH genindeki Y402H varyantının YBMD riskini yaklaşık 7 kat arttırdığı saptanmıştır.Ayrıca çeşitli alternatif kompleman kaskadlarında yer alan farklıgenlerin de YBMD riskini arttırdığı düşünülmektedir(44).

#### **2.3.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

**Sigara:**Vazokonstriksiyon ve agregasyon etkisiyle koroidal kan akımını bozarak, oksidatif stres ve RPE detoksifikasyonunda bozulmaya neden olarak YBMD gelişimini agra ve edebilir.Ayrıca koroidal damarlarda ateroskleroza yol açması nedeniyle sigara kullanımı YBMD için bir risk faktörü olabilir.Sigara kullanım süresiyle coğrafik atrofi ve yaş tip YBMD gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir(45).

**Katarakt Cerrahisi:**Katarakt cerrahisinin, YBMD progresyonuna katkısı bulunduğu gösterilmiştir.Doğal lensin mavi ışığı süzerek makulayı koruduğu dolayısı ile cerrahinin geciktirilmesi gerektiğini düşünenlerin yanı sıra, cerrahinin YBMD'nin seyrini etkilemediğini düşünenler de mevcuttur(46).

**Sistemik ilaç maruziyeti:**Beş yıldan uzun süre antiasit, non steroid antienflamatuar, tiroid hormonu, beta bloker, östrojen ve progesteron kullanımının YBMD için risk teşkil ettiği gösterilmişken,aspirin ve statin kullanımının koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (47).

**Kardiyovasküler Faktörler:**Hipertansiyonun ve damarlarda aterosklerotik plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini arttırdığı gösterilmiştir.Aterosklerotik plak eğer karotis arterin dallanma yerindeyse geç YBMD riskinin 4.5 kat, herhangi bir yerdeyse 2,5 katarttığı gösterilmiştir(48)

**Diyet:**Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde bruch membranında lipid depolanmasının fazla olduğu ve buna bağlı olarak YBMD gelişim riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir(49).Omega-3 yağ asitinin YBMD gelişmesini önlemesi açısından yararlı etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur(50).

**Beden Kitle İndeksi:**Beden kitle indeksi yüksek kişilerde YBMD riskinin fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(51).

**Vitamin ve mineraller:**Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasında yüksek dozda antioksidan vitamin ve mineral takviyesinin YBMD'de progresyonu%25 oranında azalttığı bildirilmiştir(52).

**Güneş ışığı:**Güneş ışığı maruziyetinin YBMD açısından risk oluşturup oluşturmadığına dair elde edilmiş veriler değişkenlik taşımaktadırlar.Mavi ışığın RPE üzerinde toksik etkisi bulunmasından hareketle,güneşe uzun süreli maruz

kalmanın YBMD patogenezinde rol oynayabileceği öngörülmektedir. Geçmiş güneş maruziyeti (dışarıda, günde 8 saatin üzerinde) ile erken YBMD arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(53). Öte yandan, diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde AREDS çalışmasında güneş ışığına maruziyet ile ileri YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(54).

### **2.3.3 YBMD PATOGENEZİ**

YBMD'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın metabolik, fonksiyonel, genetik ve çevresel faktörler arasındaki multifaktöriyel etkileşim sonucu geliştiği düşünülmektedir. Lipofuksin içeren hücre içi artıklar yaş ilerledikçe RPE hücrelerinde birikirler(55).

Sağlıklı RPE hücreleri, normal şartlarda koryokapillaris tarafından elimine edilecek bu artıkları eksprese eder. Oksidatif stres ve buna bağlı serbest radikaller RPE fonksiyonunu bozar ve RPE'nin artıkları eksprese etme özelliği azalır. Bunun sonucunda hücresel artıklar ve debrisler bruch membranı ve RPE arasında birikerek drusen oluşumuna yol açar. Ayrıca yaş ilerledikçe koryokapillarisin incelendiği ve buna bağlı olarak ekstraselüler debrisin uzaklaştırılmasının azalması, drusen oluşumuna katkıda bulunduğu açıklanmıştır(56). Biriken hücresel debrisler kompleman sisteminin aktivasyonuna ve sitokin salınımına neden olarak inflamatuvar sürecin başlamasına ve sonuçta RPE ve fotoreseptör tabakanın dejenerasyonuna sebep olur(57). Ayrıca koroid dolaşımındaki hemodinamik değişikliklerin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir(58). Koroid dolaşımındaki aterosklerotik değişiklikler, damar rijiditesinin arttırarak postkapiller direncin ve hidrostatik basıncın artmasına sebep olur. Bunun sonucunda bazal depozitler ve drusen şeklinde ekstraselüler lipid eksudasyonu ortaya çıkar. Koryokapillarisdeki kan akımının azalması ve bruch membranındaki dejeneratif değişiklikler RPE'de hipoksiye sebep olur. Hipoksiye yanıt olarak gelişen anjiogenik uyarı, başta VEGF olmak üzere FGF, TGFβ gibi birçok büyüme faktörünün miktarında artışa neden olur. Bruch membrandaki hasar ve artan anjiogenik faktörler, anormal koroid damarlarının RPE ve retina altına doğru büyümesiyle KNV gelişimine sebep olur(56).

## 2.3.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

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

### 2.3.4.1 Non-neovasküler (kuru tip) YBMD

Non-neovasküler YBMD hastaların %90'ını oluşturmaktadır. Drusen, RPE kümelenmesi, RPE değişikliği, RPE atrofisi ve son evrede coğrafik atrofi ile karakterizedir. YBMD erken evrede genellikle asemptomatik olmakla birlikte ileri evrede bulanık görme, metamorfopsi, karanlık adaptasyonda azalma, renkli görmede bozulma ve santral skotom gibi semtomlara yol açabilir(59). Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda RPE'nin işlev bozukluğu ve atrofisi, fotoreseptör tabakasının sağlığını ve fototransdüksiyonu olumsuz etkiler. Bu tür bir işlev bozukluğu, retinadan beyine sinyal iletiminin bozulmasına ve ardından görme kaybına yol açar(60).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun en erken belirtisi drusendir. Tipik drusen RPE ve Bruch membranı arasında birikir. Çok çeşitli sayı, büyüklük, şekil ve dağılımda olabilir. Drusenlerin boyutu ve sayısı genellikle hastalığın ciddiyetinin ve ileri evre hastalığa progresyon riskinin göstergesidir. Bunun yanında RPE'nin fokal hiperpigmentasyonu kuru tip YBMD'nin bir diğer önemli klinik özelliğidir(43,59).

**Drusen:** Erken evre YBMD de esas patoloji, drusen adı verilen RPE altı birikintilerdir. Drusen, fokal RPE altı birikintiler olup, diffüz RPE altı birikintiler de vardır. Diffüz birikintiler, RPE bazal membranının iç kısmında olur ise bazal laminar depozit, dış tarafında olur ise bazal lineer depozit olarak adlandırılır. Retina pigment epiteli bazal membranı altı drusen dışında subretinal drusenoid depozitler de (SDD) mevcuttur. Optik koherens tomografi (OKT) görüntüleme, bu depozitlerin RPE ile fotoreseptörler arasında olduğunu göstermiştir(61). Oksidatif stres, immün cevap ve inflamasyona bağlı olarak RPE'de oluşan yapısal ve fonksiyonel artıklar drusen yapısını etkiler. Histolojik çalışmalar, yumuşak drusenin ana yapısını membranöz debrisin oluşturduğunu göstermiştir(62).

Sayı olarak 5 veya daha fazla drusen, 63µm'den büyük drusen ve konfluent drusen yaş tip YBMD için risk faktörü olduğu bildirilmiştir(63). Sert drusen ise 63µm'dan küçük, yuvarlak, sınırları belirgin ve düzenli, sarı-beyaz depozitlerdir. Sert drusenlerin gelişimi yaşa bağlı değildir. KNVM açısından riski artırmazlar(55). Yumuşak drusen sarı-beyaz renkte, genelde  $\geq 125$  µm capında, sınırları silik lezyonlar şeklinde tanımlanmaktadır(64). Büyük drusen olarak da adlandırılırlar. Yoğunlukla makula merkezinde yerleşim gösterir, makulanın üst ve temporal kadrantlarında da bulunabilir. Sarımsı görünüme sahip olsa da merkezi daha beyazımsı olabilmektedir. Aralıksız olarak birleşim gösterebilirler (konfluent drusen). Yetmiş yaşın üzerinde %26 oranında yumuşak drusen ve %17 oranında konfluent drusen bulunur(65). Yumuşak belirgin drusen homojen bir yoğunluğa sahipken, yumuşak belirsiz drusen bulanık kenarlı olup merkezden lezyon periferine doğru kademeli bir yoğunluğa sahiptir. Coğrafik atrofi ve koroid neovaskülarizasyonu ile karakterize olan geç evre YBMD gelişimi için risk taşır(64).

**Coğrafik Atrofi:** Coğrafik atrofi (CA), yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) ilerleyici ve geri dönüşümsüz fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillaris kaybı ile karakterize olan ileri bir formudur(66). Atrofi, birleşik olmayan benekli bir şekildeyse non coğrafik, 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 YBMD'nin son dönem lezyonudur. Büyüklüğü ile ilişkili farklı görüşler olmasına rağmen, en azından 200 mikrondan büyük olmalıdır. Coğrafik atrofi, 5-10 yıl içerisinde körlüğe yol açmaktadır ve bilateral olmaya meyillidir.(67)

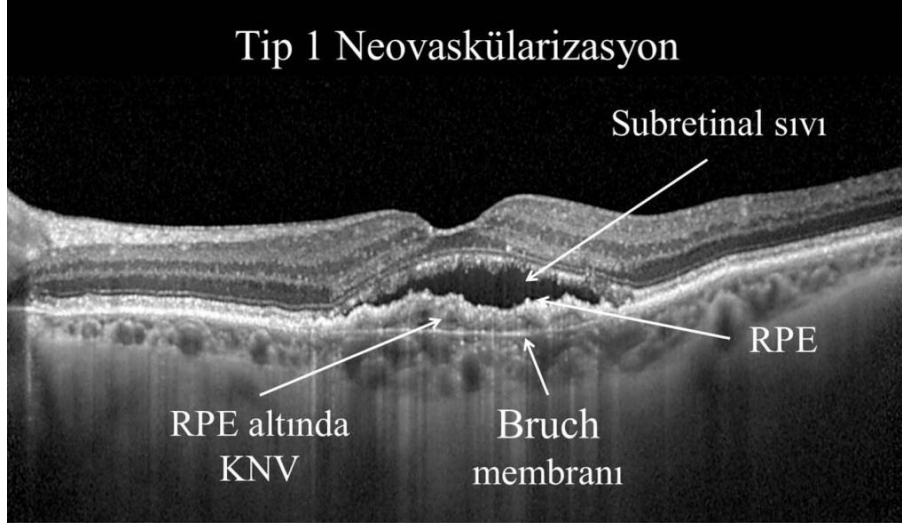
#### **2.3.4.2 Yaş tip (Neovasküler)-Eksudatif YBMD**

Neovasküler YBMD, hastaların %10'unda görülür. Neovasküler YBMD akut başlangıçlı tek taraflı az görme veya metamorfopsi gibi semptomlara yol açar. KNV için en spesifik belirti metamorfopsidir. Metamorfopsi amsler grid

kartları ile tespit edilebilir. Maküler neovaskülarizasyon (MNV), pigment epitel dekolmanı (PED), pigment epitel rüptürü, fibrovasküler diskiform skar ve vitreus hemorajisi bulguları arasındadır (68).

**Koroid Neovaskülarizasyonu:** KNVM fundus muayanesinde makula bölgesinde grimsi veya yeşilimsi subretinal membran olarak görünebilir ve beraberinde intraretinal veya subretinal sıvı eşlik edebilir. Sert eksudalar ve intraretinal/subretinal kanamalar görülebilir. PED ve RPE yırtığı eşlik edebilir. KNVM genelde koryokapillaristen kaynaklanır ve bruch membranının hücrel boşluklarından RPE altına ve subretinal alana yürür (69). Anatomik olarak koryokapillaristen köken alıp RPE altı boşluğa kadar uzanan neovasküler membran tip 1 KNVM, subretinal alana uzanan neovasküler membran tip 2 KNVM olarak adlandırılır. Tip 3 KNVM ise koryokapillaristen köken almayıp derin retinal kapillerlerden beslenir. Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak isimlendirilir (70).

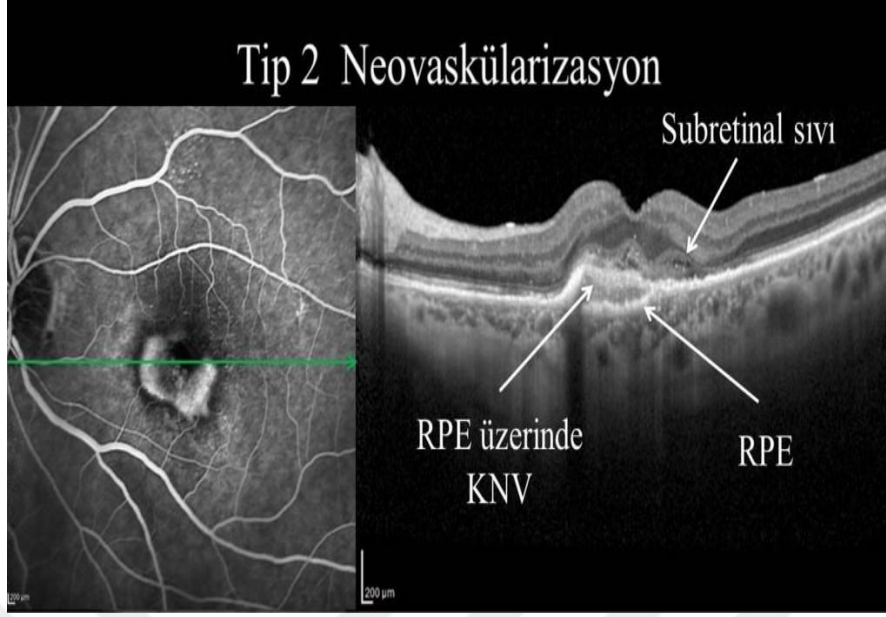
**Tip 1 (Okült-Gizli) KNVM:** Yaş tip YMBD hastalarında en sık görülen tiptir ve neovasküler yapılar RPE altında gelişmektedir. Diğer tiplerine göre aktivitesi ve sızıntı miktarı daha az görülmektedir. FFA'da geç fazda lezyon sınırları belli değildir ve granüler paternde bir boyanma görülebilir. OKT'de RPE altında sıklıkla pigment epitel dekolmanlarının eşlik ettiği hiperlektif bir membran olarak izlenir. İntraretinal sıvı (İRS) nadiren görülürken subretinal sıvı (SRS) sıklıkla eşlik etmektedir (71). (Şekil 2)



**Şekil-2:**RPE altında yer alan koroidal neovaskularizasyon ve subretinal sıvı birlikteliği

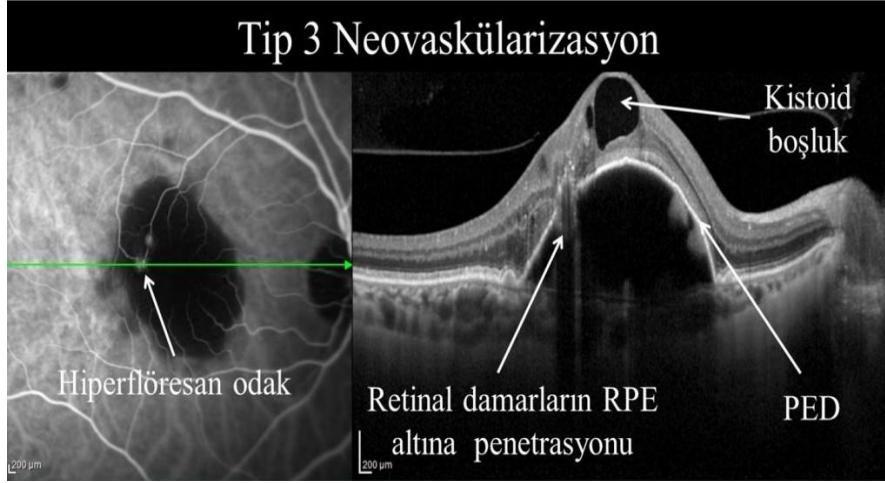
**Tip 2 (Klasik) KNVM:**Yeni tanı konulan lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır ve neovasküler yapılar RPE ile nörosensöriyel retina arasına kadar ilerlemiştir.FFA'nın erken fazında lezyon dantel şeklinde hiperfloresans verir. İlerleyen fazlarda artan sızıntıya bağlı olarak hiperfloresans artar, lezyon olduğundan daha geniş görünür.Klasik KMNV, FAZ merkezine uzaklığına göre ekstrafoveal (merkezden 200-1500 µm uzakta), jukstafoveal (merkezden 1-199 µm uzakta) ve subfoveal (FAZ altında) olmak üzere üç tipte sınıflandırılmaktadır. Lezyonun %50'den fazlasını klasik component oluşturuyorsa baskın klasik, %50'den azını oluşturuyorsa minimal klasik tip MNV olarak adlandırılır.OKT'de RPE üzerinde lineer subretinal hiperreflektif materyal olarak izlenmektedir (71).





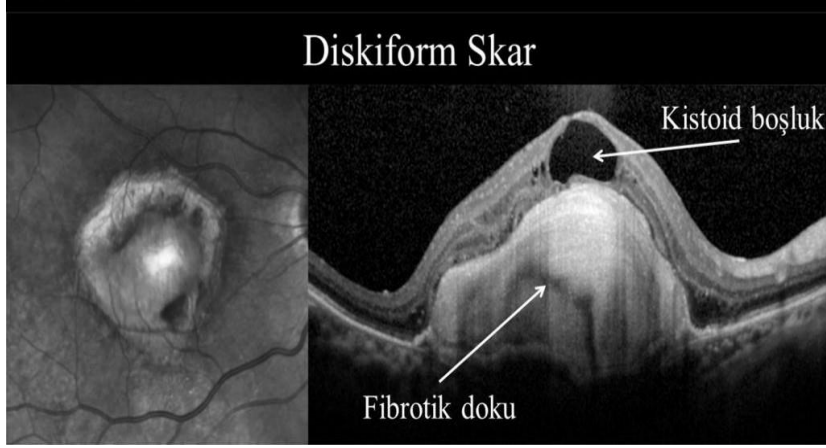
**Şekil-3:**OCT görüntülemeye klasik lezyonlar, retina pigment epiteli üzerinde artmış bir yansımaya şeklinde tespit edilir.

**Tip 3 (RAP) KNVM:**Neovasküler damarlar retinanın derin kapiller pleksusu kaynaklı olup nörosensöriyel retina içinde yerleşir, zamanla subretinal alana ve koroidal bölgeye ilerleyebilmektedir.Retinoretinal, retinokoroidal anastomoz ile besleyici ve toplayıcı damarlar bu lezyon için tipiktir.Retinal anjiomatöz proliferasyon olarak da adlandırılır.Dış retinal katmanlardaki lokalize bir bozukluk bölgesinde, fokal intraretinal hiperreflektif lezyon olarak görülür. Sıklıkla çevresinde intraretinal kistik değişimler bulunmaktadır(71).



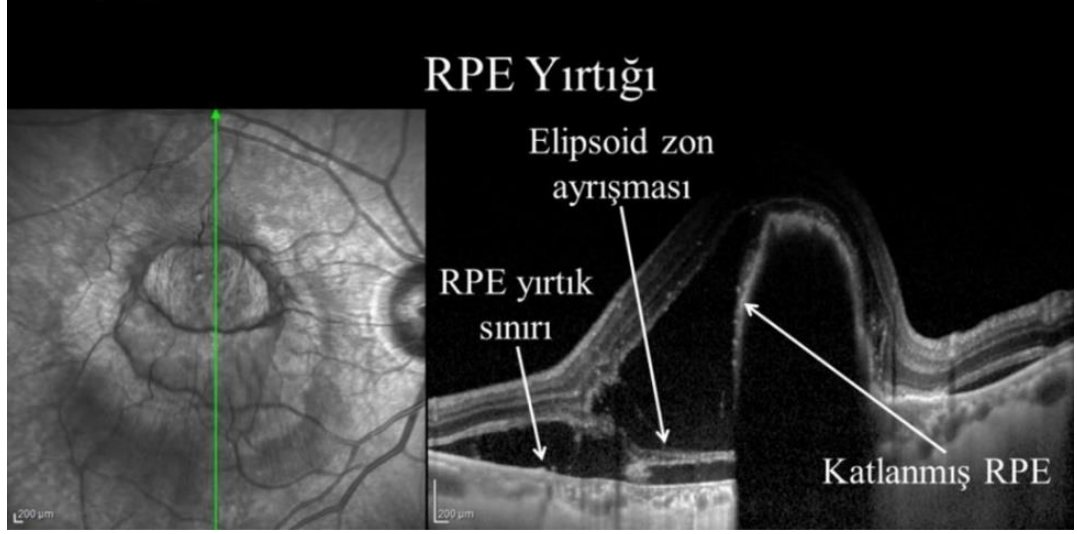
**Şekil-4:** OCT 'de vaskülarize PED, intrretinal ve subretinal sıvı ile intraretinal neovasküler oluşumlar belirlenebilir.

**Diskiform Skar:** Koroidal neovaskular membranların yapısındaki vaskular bileşenlerde oransal azalma ile birlikte fibrotik bileşenlerde artış meydana gelir ve KNV aktivitesini yitirerek fibrotik özellik kazanır. Koroidal neovaskular membranın son aşamasını temsil eden bu yapıya skar formasyonu veya diskiform skar adı verilmektedir(72). Sıklıkla anti-VEGF tedavileri sonrası oluşabileceği gibi zamanla KNV'nin spontan olarak aktivitesini yitirmesi ile de meydana gelebilir. Tomografide, nörosensöryel retinanın altında, RPE-Bruch membran kompleksi net değerlendirilemediği, düzensiz sınırları olan hiperreflektif doku olarak izlenir(73). Skar dokusu üzerindeki fotoreseptör tabakasının kaybı mevcut tabloya eşlik ederek ağır görme kaybına sebep olur. Retinal dejenerasyonun işareti olan intraretinal kistik dejenerasyon da bu yapıya eşlik edebilir(72).



**Şekil-5:**OCT'de iyi sınırlı ve yüksek reflektan özelliğe sahip diskiform skar görünümü.

**Pigment Epitel Rüptürü:**Neovasküler YBMD'nin önemli bir komplikasyonudur.Genelde vaskülarize PED'lerin gelişim sürecinde meydana gelir ve %10-13 oranlarında bildirilmektedir.PED'in taban çapı genişliği ve yüksekliği RPE yırtığı oluşumu için en önemli risk faktörleridir.RPE yırtığı tespitinde en değerli tanısal araç OKT'dir.RPE yırtığının boyutu mikroskobik defekt düzeyinde olabildiği gibi daha geniş çapta da izlenebilir.RPE'de meydana gelen katlantı altında gölgelenmeye neden olan düzensiz, yoğun hiperreflektif yapı belirlenir.Çıplak kalan koroid alanı ışınların derin penetrasyonu nedeni ile hiperreflektiftir.Yırtığın üzerini örten nörosensöryel retina intakt kalabilir veya nörosensöryel retina ayrışması görülebilir(74).



**Şekil-6:**RPE'de meydana gelen katlantı altında gölgelenmeye neden olan düzensiz, yoğun hiperreflektif yapı belirlenir.

**Pigment epitel dekolmanı:**YBMD hastalarında druzenoid birikimlere bağlı Bruch membranı kalınlaşır, RPE ile koroid arasındaki sıvı geçişine direnç oluşturur . Bunun sonucunda RPE ile Bruch membranı arasında meydana gelen birikim nedeniyle iki katman birbirinden ayrılmaktadır.Seröz, druzenoid, hemorajik ve fibrovasküler tipleri vardır(75).

**Seröz Ped:**RPE kubbe şeklinde ve keskin bir sınırla Bruch membranından ayrılmıştır.Kronikleştikçe kubbede pigment birikimleri izlenmektedir.Yaklaşık 1/3'ünde 2 yıl içinde MNV gelişebileceğinden hemoraji görülürse KNVM lehine değerlendirilmelidir(76).

**Druzenoid Ped:**Konfluent ve yumuşak druzenlerin birleşmesiyle oluşmaktadır.Tanıyı izleyen on yıl içinde %75 coğrafik atrofi, %25 KNVM gelişir. Diskiform skar gelişimine en az ilerleyen gruptur (76).

**Hemorajik PED:**Genellikle altta yatan sebep KNVM'dir ve nörosensöriyel retina ya da RPE altına kanama sonucu gelişir.Masif kanama ile seyrederse hemorajik retina dekolmanına neden olabilmektedir.Retina yüzeyden kabarık, koyu kırmızı, kubbe şeklinde izlenir. Koyu rengi nedeniyle ilk görüşte koroidal

melanom ile karışabilmektedir.KNVM veya druzen ile birlikte değilse polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ayırıcı tanı olarak düşünölmelidir(77).

**Fibrovasköler PED:**Okölt KNVM'nin bir alt koludur.İrregöler RPE kabarıklıkları şeklinde görölr.Hemorajik ve vaskularize PED birbirlerine yakın tablolar olmasına rağmen aralarındaki temel fark kanamanın yoğunluğudur(76).

### **2.3.5 Yaşaa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı ve Takip**

YBMD tanısında klinik muayene önemlidir.Ama kesin tanının konubilmesi,hastalığın ve tedavinin takibini yapabilmek için göröntöleme yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.Bu göröntöleme yöntemleri FOF,FFA,İSYA VE OKT ve OKTA 'dır.

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

Retinal dokunun yüksek çözönlökte kesitsel göröntölerinin alınmasını sağılayan hızlı, non- invaziv göröntöleme tekniğidir.Retina tomografisi ve retina histopatolojisi ile ilgili bilgiler verir.Biyolojik dokulardan mikron çözönlöğünde tomografik kesitler içeren bu yöntemin prensibi, kızılötesi ötesi bir ışığı (820 nm) retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin değerlendirilmesidir.OKT'nin çalışma prensibi B-scan ultrasonografiye benzer ancak OKT'de ses dalgaları yerine,ışık kullanılır ve daha detaylı mikron çözönlökte göröntöler elde edilir.İşık kaynağından gönderilen ışık, yansıma aynasında referans ve ölçüm ışığı olarak iki farklı ışığaa ayrılır. Referans ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze ulaşır.Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oköler yapılardan yansıyan ışık

arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti belirlenir.OKT klinik muayene veya anjiografik olarak tespit edilemeyen bazı retinal patolojilerin tanımlanmasında yardımcı bir cihazdır.KNVM' ların RPE üzerinde veya altında yerleştiği OCT yardımı ile tespit edilebilir.Yine RPE yırtıkları, kistoid makula ödemi ve drusenoid PED' ler OKT ile kolayca tanınabilir(78).OKT'de drusen; fokal RPE deformasyonları şeklinde izlenirler.OKT'de coğrafik atrofi sahaları; eksternal limitan membran ve RPE-Bruch membran kompleksinin kaybı şeklinde görülür.RPE'nin altındaki yüzeyel koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmeye bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir.OKT' de diskiform skarda KNVM'nin fibrotik komponenti fazla olduğu için RPE koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektan band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur.Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır.OKT ile YBMD seyrinde; intra ve subretinal sıvı, intraretinal kistik boşluklar,PED kantitatif olarak değerlendirilip, tedavi etkinliği takip edilebilir(79).Klasik KNVM, OKT'de RPE koriokapillaris hattında lokalize işi kalınlaşma, elevasyon ve sensoryal retinaya doğru genişleme şeklinde görülür. Beraberinde seröz ya da hemorajik PED ya da geniş intraretinal hemorajilerin olması KNVM'nin görülmesini engelleyebilir.Subretinal sıvı birikimleri nörosensöryal retina ile RPE arasında siyah bir boşluk olarak görülür.OKT' de intraretinal ya da subretinal sıvı birikimleri olması KNVM'nin aktif olduğunu gösterir.Seröz PED, genellikle yüksek ve geniş tabanlı RPE'nin lokalize elevasyonu ve dekolman altında siyah boş bir alan şeklinde görülür.Fibrovasküler PED, küçük ve sığ RPE elevasyonları, elevasyon bölgelerinde septa formasyonu ve fibrovasküler yapının mavi-kırmızı yansıması şeklinde görülür.

Hemorajik PED'de ise, dekole bölgedeki RPE sınırının hemen altında hemorajinin neden olduğu orta derecede bir yansıma mevcuttur(80).

### **2.3.5.2 Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA)**

OKTA 2006 yılında tasarlanan belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareketini değerlendirerek kontrast sağlama prensibiyle ve bunları işleyerek, retina ve koroid kan akımını değerlendirmek için geliştirilen; invaziv olmayan , intravenöz kontrast madde

kullanılmayan yeni bir görüntüleme tetkikidir.OKTA'da sızıntı saptanamazken yüzeysel ve derin retinal kapillerin değerlendirilebilmesi özelliği fundus fluocean anjiyografiye üstünlük gösterir.Görüntünün çekilmesi için FFA'da olan kontrast uygulamasından sonraki dakikalar içinde gibi bir süre limitasyonu yoktur ve ölçüm aynı gün içinde defalarca başvurulabilir.

FFA görüntüleme, sadece süperfisyal kapiller alan ile limitli olduğu için OKTA'nın derin kapiller pleksusu etkileyen hastalıkların tanısında kullanılabilmesi, FFA'ya olan diğer bir avantajıdır(81).

Tekrarlayan OKT çekimleri arasındaki değişiklikler göz hareketleri ve intravasküler kan akım hareketi ile oluşabilir.Oküler hareketler sebebiyle oluşan artefaktlar cihazdaki hareket düzeltici yazılımlar ile stabil hale getirilebilir.Üstelik PED, sert eksuda, lipofuskin, pigment granül birikimleri, RPE atrofi alanları ve projeksiyon artefaktları OKTA görüntüsünde KNVM olarak yanlış değerlendirilebilmektedir.3x3 mm , 6x6 mm ve 8x8 mm OKTA tarama büyüklükleri bulunur ve taranan alan büyüdükçe detay faktörü devreye girdiği için rezolüsyon azalır.OKTA cihazında kullanılan Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA) algoritmi sayesinde, yüzeysel ve derin pleksuslar; peripapiller bağlantı ve koryokapillaris ile bağlantılı çok detaylı ve devamlı akım görüntüleri ile vasküler dansite, akım alanları manuel ve otomatize seçim şema haritaları elde edilebilmektedir(82).

YBMD hastalarının çoğunda RPE değişiklikleri, drusen ve coğrafik atrofi gibi kuru tip değişiklikler bulunmaktadır.KNVM gelişmesi durumunda patolojinin erken tanısı ve tedavi edilmesi çok önemlidir.Noneksüdatif vakalarda da OKTA KNVM'nin tespit edilmesinde yararlı olmaktadır.OKTA'nın sensitivitesi yüksek olduğu için FFA' da sızıntı görülmeyen aynı zamanda OKT' de herhangi bir RPE değişikliği ondulasyon PED olmadığında bile KNVM' nin tespit edebildiği gösterilmiştir.Özellikle eksüdatif neovasküler tip YBMD'nin tespitinde, büyüklük ve tiplerinin belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, anti-VEGF ilaçların etkisinin değerlendirilmesinde ve tedavi protokolü planlanmasında OKTA önemli rol oynamaktadır (120).

OKTA'nın KNVM saptama gücüyle sensitivite ve spesifite açısından FFA ile kıyaslandığı çok araştırma vardır. Bir araştırmada sensitivitenin %50 olduğunu belirtilmiştir. Yine başka bir FFA'da sızıntısı mevcut vakalarda yapmış oldukları çalışmada OKTA'nın %66.8 sensitivite ve %100 spesifite göstererek neovasküler lezyonu saptadığı ortaya çıkmıştır. Tip 1 KNVM saptanmasında OKTA ile morfolojik OKT'nin kombine edilmesi sensitiviteyi %86.7'ye yükseldiği görülmüştür. Diğer bir araştırmada ise OKTA ile OKT ve FFA vasıtasıyla saptanamayan tip 1 KNVM'nin erken dönemde tespit edilebileceğini göstermişlerdir(83). Başka bir araştırmada OKTA ile saptanan aktivasyon gösteren neovasküler lezyonlar 5 özellik ile değerlendirilmektedir. Araştırmaya göre lezyon uzun filamentöz damarlar yerine yelpaze şeklinde (lacy-wheel ya da seafan şeklinde) bir morfolojiye sahipse, geniş matür damarlar yerine dallanan çok sayıda ince kapiller ağlar bulunuyorsa, bağlantılar ve kıvrımlar yapıyorlarsa, damar sonlanmaları budanmış ağaç görünümü yerine periferik arkadlar yapısında ve lezyon etrafında hipointens siyah halo görünümü varsa lezyon aktif olarak değerlendirilir.

OKTA' da saptanan KNVM lezyonları matür özellikte olanları budanmış ağaç görünümünde, immatür yapıda olanları seafan(deniz yelpazesi şeklinde), medusa, belirsiz tipte olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.

Seafan tip KNVM; genişleyici besleyici damar, ince dallar veren, çevreleyen hipointens siyah halo mevcut, medusa tip KNVM; merkez besleyici damar, periferik anastomozlar, ince filamentöz dallanmalar ve çevreleyen hipointens siyah halo tespit edilmiştir. Belirsiz tip KNVM' da genişleyici besleyici damar bulunmamıştır. Ölü ağaç görünümü olan KNVM'de ise besleyici damar görülebilmesine karşın ince dallar yoktur ve filamentöz akım içermez (84).

KNVM lezyonlarının OKTA' da olgunluğuna göre immatür, matür ve hipermatür olarak sınıflandırması yapılmıştır. Lezyon küçük mikst tek tür dallanan kapiller veya multilobül rozet şeklinde küçük tek tip kapiller bulunduruyor ise immatür, seafan veya medusa paterninde olduğu gibi genişlemiş damarlar arkadlarına sahip ise matür, uzun filamentöz doğrusal damarlardan oluşan ölü ağaç manzarası içeriyorsa hipermatür türde olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yapılan farklı araştırmalara rağmen tüm lezyonların, bu morfolojik tipler ile ayrılması olası



değildir. Diğer önemli sınıflandırmada ise patolojik KNVM'ler; dallanma tipi ve ince olan dalların yoğunluğu hesaba katılarak gevşek damar ağı, yoğun damar ağı ve miks yoğunlukta damar ağı olarak değerlendirilir. Bir çalışmada yoğun damar ağı paternini hastalığın erken dönemlerinde yani aktivasyonun daha sık olduğu sürekli ve sık aralıklarla Anti-VEGF yapıldığı dönemde fazla görülürken; gevşek damar ağı tipi ise daha uzun süreli yani artık aktivasyonun olmadığı lezyonun sıklıkla skar ve coğrafik atrofi takip edilen patoloji ile bağlantılı olduğu görülmüştür(85).

### **2.3.5.3 İndosiyenin Yeşili Anjiografisi (İSYA)**

1972'de Flower ve Hochheimer koroid dolaşımının değerlendirilmesinde İSYA'nın önemini belirtmişlerdir. Bir trikarbosiyenin boyası olan İSYA'nın özelliği emisyon ve absorpsiyon piklerinin infrarede yakın aralıkta olması ve %98 oranında proteine bağlanarak koryokapillaristen çok yavaş sızması nedeniyle, kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigment varlığında dahi retina RPE'yi geçebilmesi ve yüksek oranda serum proteinlerine bağlanarak floreseine göre normal ve anormal koroid damarlarında uzun süre kalmasıdır. Bu özellikleri İSYA'yı, fundusun derin katlarını, koroid damarlarının incelenmesinde ve gizli KNV'lerin saptanmasında daha etkin kılar. FFA'da izlenen klasik KNV'lerde İSYA'da da benzer bir hiperfloresans paternine sahiptir ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir.

Birbirlerinden farklı özellikleri nedeniyle FFA ve İSYA çeşitli koryoretinal hastalıklarda ve özellikle YBMD'de birbirlerini tamamlayan tanı yöntemleridir(86,87).

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

YBMD tanısında FFA, İSYA ve OKT'ye yardımcı teknik olarak kullanılan yöntemdir. Non-neovasküler YBMD'de sert drusen zemin otofloresansının artması veya azalmasına bağlı olarak görülemeyebilir. Yumuşak drusen ise lezyonun kenarları ortasına göre hafifçe daha hiperotofloresan görülür. CA'de RPE ve fotoreseptör kaybına bağlı lezyon hipootofloresan olarak görülür.

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

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

YBMD tanısında altın standart görüntüleme yöntemidir(88).YBMD'nin floresein paterni lezyona göre hiperfloresans ve hipofloresans olabilir.Sert drusen pencere defekti(PD) nedeniyle hiperfloresans noktalar olarak belirirken,yumuşak drusen hafif hiperfloresans olarak belirirler ve göllenme yapmazlar.

Coğrafik olmayan atrofide PD'e bağlı fokal hiperfloresans bölgeler izlenir. Coğrafik atrofide ise koryokapillaristeki atrofiye nedeniyle FFA'nın erken döneminde hiperfloresans görülmezken, geç döneminde koroid damarlarında göllenme ve boyanmaya sekonder hiperfloresans görülür(89).

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

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

Okült(Tip 1) KNVM;FFA'da ya fibrovasküler PED olarak karşımıza çıkar ya da FFA'nın geç dönemlerinde kaynağı belirsiz sızıntı olarak karşımıza çıkar(90).

### **2.3.6 YBMD TEDAVİSİ**

Günümüzde YBMD'nin patolojisini ortandan kaldıran kesin bir tedavi seçeneği bulunmamakla birlikte hastanın patolojik yolaklarına etki gösteren veya patolojinin oluşmasını baskılayan, geciktiren tedavi seçenekleri geliştirilmektedir.

#### **2.3.6.1 Noneksüdatif ve Neovasküler Olmayan YBMD Tedavisi**

Non eksüdatif tip patolojide progresyonu geciktiren, yavaşlatan koruyucu tedavi protokolleri bulunur. Eksüdatif neovasküler tipe dönüşü açısından düzenli olarak sık aralıklar ile kontrol gerekir. AREDS çalışmasına göre erken YBMD tedavi gerektiren bir patoloji değildir ve mikronütrisyon desteğinin progresyonu yavaşlattığına dair bir gerçeklik saptanamamıştır(52). Fakat hastalara patolojide progresyon olabileceği hakkında gerekli uyarılarda bulunup farkındalığın artırılması ve kontrole gelmeleri gerektiği söylenmelidir. En az 1 gözde ileri veya orta YBMD hastalığı olan kişiler ise AREDS doğrultusunda mineral, vitamin ve antioksidan gibi mikronütrisyon desteği başlanması öngörülen hastalar olup özellikle yaş tipe dönüşte önem arz eder. İlk yapılan AREDS çalışmasında formülasyonda günlük 500 mg C vitamin, 400 IU E vitamin, 2 mg okside bakır, 15 mg betakaroten, 80 mg çinko oksit içermektedir. Geliştirilmiş kapsamlı AREDS 2 çalışmasıyla ek olarak 15 mg beta karoten almak yerine 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin eklenmiştir. Beta karotenin ise aktif veya geçmiş sigara içenlerde artmış akciğer kanseri ölüm oranlarını arttırdığı için A vitamini türevi olan retinada özellikle foveada yoğun olarak mevcut olan formu olan lutein ve zeaksantin tavsiye edilmiştir(91).

### **2.3.6.2 Eksüdatif-Neovaskülarizasyon Olan Yaş Tip YBMD Tedavisi**

#### **2.3.6.2.1 Lazer fotokoagülasyon**

Ekstrafoveal yerleşimli, sınırları belirgin KNVM'lerde kullanılabilen bir yöntemdir ve anti-VEGF tedavilerin kullanıma girmesiyle beraber artık pek tercih edilmemektedir. Tedavi sonrası istenmeyen makuler termal hasara yol açabilmesi ve geç komplikasyon olarak görme kaybına neden olması yüzünden günümüzde lazer tedavisinin kullanımını sınırlıdır(92).

#### **2.3.6.2.2 Fotodinamik tedavi**

Termal lazer fotokoagülasyona kıyasla nörosensöryel retinaya daha az zarar veren bir tedavi şeklidir. Verteporfin isimli madde damar yoluyla verilir ve koroidal damarlarda birikerek onları ışığa karşı duyarlı hale getirir. Sonrasında lazer ışını uygulanan bölgede verteporfin aktive olarak endotel hücrelerinde

reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve kümelenmesine neden olarak neovasküler damarları kapatmaktadır.VEGF salınımı üzerinde bir etkisi yoktur, bu yüzden yeni damar oluşumu engellenemez.FDT ile yapılan tedavilerin etkinliği, antianjiogenik özellikte damar geçirgenliğini engelleyen triamsinolon ve anti-VEGF (bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, aflibercept) intravitreal enjeksiyonu ile arttırılabilir ve böylece uygulama sıklığı azaltılır.Günümüzde görme kazanımı sunabilen anti-VEGF tedavilerin kullanıma girmesiyle birlikte PKV gibi bazı seçilmiş olgular dışında FDT kullanılmamaktadır(93).

#### **2.3.6.2.3 Submaküler Cerrahi**

Teorik olarak submaküler cerrahide, foveadaki retinal fotoreseptörler korunarak alttaki KNV uzaklaştırılması planlanmıştır.Submaküler membranektomi 1998 yılında De Juan ve Machemer tarafından uygulanmış ancak 180 derece retinotomi uygulayarak ulaştıkları KNV'de ciddi nüks retina dekolmanı komplikasyonları gelişmiştir.Submaküler cerrahiyi sınırlandıran en önemli komplikasyon yüksek nüks veya persistan KNV'dir.

#### **2.3.6.2.4 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 oluşturarak etki eder.Fiyat ve teknik olarak uygulanabilirliği kolay olan bu tedavi yöntemi de FDT'nin gündeme gelmesinden sonra popüleritesini kaybetmiştir(94)

#### **2.3.6.2.5 Anti VEGF Tedavisi**

Intravitreal olarak uygulanabilen anti-VEGF ajanların VEGF etkinliğini baskılayabildiğinin gösterilmesi ile yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır.VEGF etkinliğinin baskılanması ile koroidal neovaskülarizasyon ve vasküler sızıntılar azalmış bunun sonucu olarak da makula bölgesinde sıvı birikimi azaltılmıştır.Yaş tip YBMD tedavisinde intravitreal anti VEGF uygulamaları günümüzde altın standart olarak kabul görmektedir.

VEGF ilk olarak 1980'li yıllarda bulunmuş bir mitojen grubudur. İlk olarak damar geçirgenliğini yüksek oranda arttırdığından vasküler permeabilite faktörü olarak, sonrasında ise vasküler proliferatif faktör olarak adlandırılmıştır. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasental büyüme faktörü (PIGF) olmak üzere yedi formu vardır. KNVM gelişimi ile en kuvvetli ilişkisi olan form kullanımdaki anti VEGF ajanların asıl hedefi olan VEGF-A'dır. VEGF-A molekülünün 9 izoformu olup bunlar içinde anjiogenezin esas sorumlusu VEGF165/164 izoformudur(95).

YBMD hastalarında koryokapillaris atrofisi, oksidatif stres ve hipoksi ile lokal inflamasyon oluşumunu takiben VEGF salınımını artar ve patolojik anjiyogenezis tetiklenir.

VEGF'in endotel hücreleri üzerindeki etkisine 5 reseptör aracılık eder. Bunlar VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2'dir. VEGFR-1 vasküler endotel canlılığı için gerekir fakat patolojik neovaskülarizasyon gelişiminde etkin görev almaz. VEGFR-2 ise patolojik neovaskülarizasyon oluşumu ve fizyolojik anjiogeneziste azalma ile ilişkili gösterilmiştir(96).

Geçmişten günümüze kadar kullanım alanı bulan anti-VEGF ajanlar sırasıyla pegaptanip sodyum, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. Bunlar içinde ekonomik sebeplerle dünya çapında en çok kullanımı olan ancak göz hastalıklarında kullanım için FDA onayı olmayan tek ajan bevacizumabdır.

**Pegaptanip Sodyum:** VEGF 165 ve daha büyük izoformlarına bağlanabilen bir RNA oligonükleotididir. Aynı zamanda FDA tarafından YBMD tedavisi için onay alan ilk anti VEGF ajandır. Bir yıllık takip sürecinde 0,3 mg pegaptanip uygulanarak, ciddi görme kaybı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak sonradan daha etkin ilaçların piyasaya çıkması ve pegaptanip tedavisi altındayken hastalarda görme kaybı izlenmesi üzerine kullanımı terk edilmiştir(97).

**Bevasizumab:** VEGF - A' nın tüm izoformlarına bağlanabilen 149 kilodalton ağırlığında hümanize rekombinant monoklonal antikordur (9). Yarı ömrü yaklaşık 20 gün olup iki antijen bağlayıcı bölgesi vardır. 2004 yılında FDA

tarafınan kolorektal kanser tedavisi için onay verilmiş olsa da KNV tedavisinde tüm dünyada ekonomik sebeplerle en çok kullanılan anti VEGF ajandır.1,25 mg ve 2,5 mg bevasizumab dozlarının karşılaştırıldığı PACORES çalışması her iki dozun da benzer etkinlikte olduğunu bildirmiştir.CATT ve IVAN çalışmalarında bevasizumab'ın etkinlik bakımından ranibizumab'dan aşağı olmadığı gösterilmiştir.Yine aynı çalışmalar ile gerektiğinde tedavi (PRN) ve aylık uygulama ile benzer görsel kazanımlar sağlandığı bildirilmiştir.Sistemik kullanımda hipertansiyon,proteinüri, inme, myokardiyal infarktüs gibi yan etkiler bildirilmiş olsa da intravitreal kullanımda diğer anti VEGF ajanlar kadar güvenlidir(98).

**Ranibizumab:**Fragmente insan monoklonal antikorudur.Molekül ağırlığı 48kDA.VEGF'nin tüm izoformlarına bağlanır ve inhibe eder.VEGF-A afinitesi daha yüksektir.Sistemik dolaşıma geçişi daha az olduğundan sistemik yan etki profiline daha az olacağına inanılmaktadır.Bakri ve arkadaşlarının yapmış oldukları hayvan deneyinde 0,5 mg ranibizumabın, bevacizumaba göre serum ve diğer gözdeki konsantrasyonunun daha düşük olduğunu öne sürmüşlerdir (99). Ranibizumab 2006 da MARINA ve ANCHOR çalışmaları sonrasında 0.5 mg intravitreal uygulama olarak FDA onayı almıştır.Yapılan çalışmalarda neovasküler büyümeyi ve sızıntıyı inhibe ettiği, intraretinal ve subretinal sıvıyı azalttığı, görme keskinliğini arttırdığı rapor edilmiştir.Husain ve arkadaşları, maymunlarda deneysel KNV üzerinde yaptıkları çalışmada ranibizumab ile kombine edilen FDT'nin sadece FDT uygulananlara kıyasla anjiyografik sızıntıda daha fazla azalmaya sebep olduğunu göstermiştir.Bu kombine tedavinin neovasküler YBMD hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir(100).

**Aflibercept:**Aflibersept VEGF reseptörü 1 ve 2 nin ekstraselüler bölümlerinin , insan immünoglobulin G1' in Fc parçasıyla füzyon yaptığı bir reseptör füzyon proteindir.Bevacizumab ve ranibizumab insan IgG-1 izotipleriyken, aflibercept VEGF reseptör 1 ve 2 ile IgG-1 kristalize fragmanının birleştirilmesiyle elde edilmiş VEGFA bağlanma afinitesi 100 kat fazla olan bir

monoklonal antikordur.Bu yüksek bağlanma afinitesine ek olarak aflibercept VEGF-B ve plasental büyüme faktörü gibi neovaskülarizasyonda etkili olan diğer faktörleri de inhibe etmektedir.Aflibercept VEGF-A VEGF-B ve PlGF in tüm izoformlarını bağlamaktadır.Farmakodinamik çalışmalar diğer mevcut ilaçlarla kıyaslandığında in vivo olarak daha uzun etki süresine sahiptir.Yaş tip YBMD si olan hastalarda intravitreal aflibercept kullanımı FDA tarafından 2011 de onaylanmıştır(101) .

Afliberceptin intravitreal yarı ömrü (4.7 gün) ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanipten daha uzundur.Afliberceptin 79. günde intravitreal VEGF bağlama kapasitesinin enjeksiyon sonrası ranibizumabın 30. gününe eşdeğer olduğunu gösterilmiştir(138).Afliberceptin VEGF izoformlarına karşı afinitesinin daha büyük oluşu, PlGF ve VEGF-B'yi inhibe etmesi, ve intravitreal yarı ömrünün uzun olması nedeniyle diğer anti VEGF moleküllerine üstünlük sağlamaktadır.Bu nedenle diğer anti-VEGF moleküllerinin tedavide başarısız olduğu durumlarda afliberceptin denenebileceği ve başarılı olabileceği düşünülmektedir(102)

**Faricimab:**Faricimab,neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan monoklonal bir antikordur. Faricimab,hem vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF),hem de anjiyopietin 2 (Ang-2) inhibitörünü hedef alan ilk bispesifik monoklonal antikordur.

Faricimab,Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak 2022'de ve Avrupa Birliği'nde Eylül 2022'de tıbbi kullanım için onaylanmıştır(103).Çalışmalarda 12 ve 16 haftalık aralıklarla uzatılmış dozda 6,0 mg faricimab'ı incelenmektedir.Güvenlik profili diğer Anti-Vegf ler ile benzer bulunmuştur.

**Port Delivery Sistem:**Geleneksel anti-VEGF tedavilerinin başarısı, daha uzun etkili bir ranibizumabın implante edilebilir bir rezervuar yoluyla verilip verilmeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir.Böylece,ranibizumabın pasif difüzyon yoluyla vitreusa sürekli salınımına izin veren Port Delivery Sistemi (PDS) geliştirilmiştir.PDS'nin intravitreal enjeksiyonların sıklığını azaltması ve potansiyel olarak YBMD'li hastaların implantın yeniden doldurulması süresi uzatılarak ziyaret sayısını azaltması amaçlanmaktadır.Cihaz, cerrahi olarak implantasyon gerektiren ve tekrar doldurulabilinen bir göz implantıdır.Şu anda PDS, 20 µL

özelleştirilmiş ranibizumab formülasyonu (100 mg/mL) içermektedir. Bu dozun, görsel ve anatomik başarısına bakıldığında, YBMD'de Faz 2 LADDER denemesinden elde edilen en etkili doz olduğu bulunmuştur. Faz 3 ARCHWAY çalışmasında ise PDS uygulanan hastalarda diğer gruba göre eşit retina kalınlığı ve görsel sonuç bildirilmiştir (104). Cerrahi olarak yerleştirilmiş bir PDS fikri ilgi çekicidir ancak potansiyel riskler taşımaktadır. VEGF'nin retinal damar sisteminin korunmasında rol oynayan önemli bir nörotrofik faktör olduğu bulunmuştur (105). Güçlü, uzun süreli inhibisyon, vasküler hücrelerin sağlığına zarar verebilir. Pro re nata tedavi edilen hastaların aksine, aylık olarak tedavi edilen hastalarda CA riskinin arttığına dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, ARCHWAY'in sonuçları umut vericidir.

### **Anti VEGF Tedavi Rejimleri**

İlk çıkan anti VEGF ajanlar ile aylık tedavi rejimleri önerilmiş olduğundan hastaların takip ve tedavi edildiği kliniklerdeki iş yükü artışından ve intravitreal enjeksiyonlara bağlı oluşabilecek endoftalmi gibi ağır komplikasyonlardan kaçınmak için tedavi rejimleri esnetilmiş ve takip sıklığı azaltılmıştır. Günümüzde genel kabul görmüş aylık tedavi, gerektiğinde tedavi (PRN) ve tedavi et uzat (TRES) olmak üzere üç tedavi rejimi vardır. Aylık tedavi rejimi ile takip edilen hastalara her ay kontrol ve intravitreal enjeksiyon uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda hasta uyumu ve uygulayıcıların motivasyonu ile bu tedavi rejiminin sebep olduğu hasta yükü tolere edilebilir olsa da gerçek yaşamda hasta yoğunluğu yükseldikçe uygulanabilirliği azalmaktadır.

PRN tedavi rejimi ile takip edilen hastalarda ilk üç yükleme enjeksiyonundan sonra hastalar aylık kontrole gelmekte, OKT' de sıvı artışı yada görme keskinliğinde azalma gibi bulgular olursa yeniden enjeksiyon kararı verilmektedir. Ancak bu tedavi rejiminde özellikle takip aralıkları bir ayı aştığında makula bölgesi sürekli kuru kalamayacağından sonuç görme keskinliği olumsuz etkilenebilmektedir (106).



TREX rejimi ile OKT takiplerinde subretinal ya da intraretinal sıvı tamamen çekilene kadar her ay enjeksiyon yapılmakta sonrasında ise OKT' de yeniden sıvı yada hemoraji saptanana kadar enjeksiyon aralıkları ikişer hafta açılmaktadır. OKT' de sıvı ya da hemoraji saptandığında enjeksiyon yapılmakta ve takip aralığı 2 hafta kısaltılarak tedaviye devam edilmektedir(141).Tüm tedavi rejimleri içerisinde en çok harf kazanımı, aylık tedavilerle elde edilmiş olsa da klinik hasta yoğunluğu ve hasta tipine göre kişiselleştirilmiş tedavi rejimi belirlemek en doğru yaklaşım olacaktır.Nitekim monooküler bir YBMD hastasında aylık enjeksiyonlar ile daha sıkı bir tedavi rejimi tercih edilirken diğer gözü sağlam olan, bilinçli bir YBMD hastasında PRN ya da TREX rejimi uygun olabilir(106).Tüm bunların dışında halen araştırılmakta olan intravitreal port sistemleri, yavaş salınımlı formülasyonlar ya da hücreleri penetre eden peptidler (CPPs) yardımı ile oluşturulan topikal anti VEGF damlaları gelecekte hasta ve doktorlar için tedavi yükünü azaltmaya aday yöntemlerdir.

## 2.4 COVID-19 PANDEMİSİ

Dünya Sağlık Örgütü, yeni koronavirüs COVID-19'un ortaya çıkışını, dünyadaki ülkelere hızla yayılmasının ardından 11 Mart 2020'de bir salgın olarak belirledi(107). Enfeksiyon kontrolünün en büyük endişe kaynağı olduğu ve düzenli klinik uygulamalarının kesintiye uğramasının muhtemel olduğu bu eşi benzeri görülmemiş zamanda, karar verme sürecine kılavuzluk etmek için oftalmoloji topluluğunun desteklenmesine büyük bir ihtiyaç vardır. Bu, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu alan retina hastaları için özellikle önemlidir.

Birçok kuruluş pandeminin ilk döneminden itibaren oftalmologlar için genel bir kılavuz hazırlamıştır. Bunlar:

- American Academy of Ophthalmology (Amerikan Oftalmoloji Akademisi [AAO])
- French Society of Ophthalmology (Fransız Oftalmoloji Topluluğu [SFO])
- German Ophthalmological Society (Alman Göz Sağlığı Topluluğu [DOG])
- Royal College of Ophthalmologists (Kraliyet Göz Uzmanları Koleji [RCOphth])

Intravitreal enjeksiyon tedavisi gerektiren hastalar çoğunlukla COVID açısından riskli gruptadır. Yayınlanan klavuzlara göre genel olarak bazı tedavi rejimleri yayınlanmıştır. Özetle bunlar:

- Hastalar COVID-19'un sağlık personeline veya diğer hastalara bulaşma potansiyelini azaltmak için maske takmalıdır.
- COVID-19-pozitif / şüpheli hastaların randevuları, semptomların veya riskin tamamen ortadan kalkana kadar ertelenmelidir.
- Körlük veya ciddi görme kaybı tehlikesi nedeniyle acil cerrahi / müdahale, uygun yeterli bir tesiste devam etmelidir.
- Acil olmayan randevular, makul bir süre içinde yeniden planlama imkanı olan durumlarda ertelenmelidir.
- YBMD ve yaşlı hastalar COVID-19 komplikasyonlarına en savunmasız gruptur ve önlenemez riske maruz bırakılmamalıdır. Bununla birlikte, geri dönüşü olmayan görme kaybını önlemek için mümkün olan durumlarda bakımın sürdürülmesi önemlidir.

- Genel olarak; YBMD hastalarına (özellikle tedavinin ilk 2 yılında),önemli görme kaybı olan yeni hastalara, yeni SRVO vakalarına, neovasküler glokom ve monoküler veya yarı monoküler hastalara (sadece bir göz >20/40) öncelik verilmelidir ve tedavi programları sürdürülmelidir.
- DMÖ ve RVDO hastalarının kısa vadede geri dönüşü olmayan görme kaybına maruz kalma olasılığı daha düşüktür ve monoküler olmayan hastalar için randevuların ertelenmesi değerlendirilmelidir.(RVO'nin akut fazı hariç)
- Uzun süreli ertelemeden (>4–6 ay) kaçınılmalıdır.
- Bu değerlendirmeler, yerel yasal / düzenleyici ortam ve salgının durumu göz önünde bulundurularak hastayla ayrıntılı olarak tartışılmalıdır (uzaktan görüşme yapılarak).Maruz kalma riskini en aza indirmek için mümkün olduğunca kontrol ziyaretleri yerine,tedavi ziyaretlerini gerçekleştirmeyi hedefleyin.Aralıkları ayarlamak için sık izlem gerektiren tedavi rejimlerinden kaçının.
- Tedavi rejimlerini değiştirmeyin (net yanıt vermeme durumları hariç)
- Mümkünse sabit doz rejimine yanıt veren YBMD hastalarında tedavi aralıklarını değiştirmeyin.
- Değişken aralıklı rejimlerin uygulandığı (T&U, PRN) YBMD'li hastalar için,etkili olan son tedavi aralığına geri dönmeyi değerlendirin ve izlem ihtiyacını en aza indirmek için sabit dozlamada bu aralığı kullanın.
- Yeni hastalarda yükleme fazı çizelgesini koruyun ve mümkünse daha uzun süre etkili ilaçlar seçin(108,109).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hazırlanırken Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uyulmuştur. 2018-2022 yılları arasında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğimizde YBMD tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Eksudatif YBMD tanısı almış ve intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanmış hastalar prospektif olarak incelendi.Çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 107 hastanın 107 gözü çalışmaya dahil edildi.

Yukardaki koşullara uygun olup çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti, yaşı, Snellen eşeline göre başlangıç EİDGK'leri (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği) ve OKT ölçümlerine göre SMK'ları (santral makülar kalınlık), SRS (subretinal sıvı) varlığı, İRS (intraretinal sıvı) varlığı, hastanın göz içi basınç değeri kaydedildi. Gerekli görülen hastalara intravitreal enjeksiyon yapıldı.Hastaların her enjeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonraki OKT tetkikleri değerlendirilerek santral makula kalınlık değerleri, subretinal ve intraretinal sıvı miktarları ölçüldü.En iyi görme keskinlikleri ve göz içi basıncı değerleri kaydedildi.Enjeksiyon sonrası kontrolünde subretinal sıvı ve intraretinal sıvı artışı ile beraber SMK'da artış izlenen hastalara tekrar enjeksiyon yapılarak 1. ay kontrolüne çağrıldı.

Takipler sırasında hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği çalışmaya dahil olmayan, deneyimli ve sabit bir asistan doktor tarafından Snellen eşeli kullanılarak saptandı.OKT (Cirrus HD-OKT model 4000, software version 5.1.1.6 Carl Zeiss Meditec, Inc) çekimleri aynı cihazlarla ve deneyimli teknisyenler tarafından yapıldı.

Çalışmamız, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde Ocak 2018 ile Mart 2022 tarihleri arasında yaş tip eksudatif YBMD tanısı alan ve subretinal sıvı, intraretinal hemoraji veya koroidal neovaskülarizasyon sebebiyle en az 1 kez intravitreal

anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma prospektif bir çalışmadır.

Çalışma protokolü Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş onaylandı. (24.11.2021/09-02)

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

1. Fundus floresein anjiyografi ve OKT tetkiklerinde retinal anjiomatöz proliferasyon ve polipoidal koroidal vaskülopatinin ekarte edildiği KNV'li hastalar,
2. Covid 19 Pandemisi sebebiyle tamamen kapanmanın yaşandığı 16 Mart 2020 tarihinden önce eksudatif yaş tip YBMD tanısı alan hastalar,
3. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu dışında görme seviyesini etkileyecek diğer göz patolojisi (glokom, korneal hastalıklar, optik atrofi vb) olmayanlar,
4. OKT'de retina içi veya retina altında sıvı bulunan hastalar,
5. Santral retinal kalınlığı (SRK) etkileyebilecek vitreomaküler çekinti olmayan gözler,
6. Daha önce başka tedavi almamış hastalar,
7. En az 1 İVR (intravitreal) anti-VEGF yükleme dozunu ve en az 6 aylık takip süresini tamamlayan hastalar
8. 50 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 SMK değerleri ölçülmüş olan hastalar
10. İV enjeksiyon protokolü başlanıp tedavi protokolüne uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

1. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları (diğer retina hastalıkları, korneal patolojiler, vb) varlığı,
2. Kontrolsüz hipertansiyon, kanama profilinde bozukluk, renal disfonksiyon, tromboembolik hastalık hikâyesi olan hastalar,
3. Optik disk patolojisinin varlığı.



Kliniğimize Ocak 2018 tarihinden sonra başvuran,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 YBMD ön tanısı konulan hastaların tümüne retina fotoğrafı çekildi ve spektral domain OKT (Cirrus HD-OKT model 4000, software version 5.1.1.6 Carl Zeiss Meditec, Inc) incelemesi yapıldı.OKT görüntülerinde retina içi ve retina altı sıvı birikimi ile SMK (santral retinal kalınlık) parametreleri değerlendirildi. Hastalarda makular hemoraji varlığı not edildi.

Çalışmada arşiv taranarak 280 hasta YBMD tanılı hasta alındı.Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 107 hasta çalışmaya devam edildi. 33 hastanın tam açılmanın sağlandığı 16 Haziran sonra takipten çıktığı izlendi.

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 İV anti- VEGF enjeksiyonu yapıldı. Snellen Eşeliyle hastaların görme keskinlikleri ölçüldü. LogMAR skalasında karşılık değeri kaydedildi.Göz içi basınçları deneyimli ve sabit bir asistan doktor tarafından applanasyon tonometrisiyle değerlendirildi.Biomikroskopik muayene sonrası tropikamid (Tropamid® %1) damla ile pupilla genişletilerek 90 D lens kullanılarak indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı.OKT' de yatay ve dikey 6 mm'lik kesitler alınak foveadan geçen yatay kesit ana değerlendirme için kullanıldı.Bu kesit üzerinden santraldeki makular kalınlık (SMK) cihazda bulunan özel yazılımla manuel olarak hesaplandı.Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerin tedavi öncesi (bazal) ve nihai EİDGK, OKT'de SMK ve subretinal sıvı kalınlığı ölçüldü.

## **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 temizlendi. Kullanılacak olan anti-VEGF ajan üst temporal kadrandan limbusun fakiklerde 4 mm, psödofaklarda 3,5 mm gerisinden (pars plana) vitreus içine enjekte edildi. Blefarosta çıkartılıp 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) ve Siprofloksasin (Ciloxan, Alcon) pomad kullanması önerildi ve çapaklanma, görme azalması veya gözde ağrı meydana gelmesi halinde hemen gelmeleri konusunda uyarıda bulunuldu.

## **İntraviteral Enjeksiyon Endikasyonları**

1. Fundus muayenesinde makulada yeni gelişen kanama alanlarının izlenmesi,
2. OKT'de makulada retina içi veya retina altı sıvı bulgusu (yeni sıvı, var olan sıvının artışı ve regrese olmaması),
3. Santral foveal kalınlıkta bir önceki vizitine göre 100 mikron ve üzerinde artış,
4. Son enjeksiyondan sonra OKT'de  $\geq$  1 ay süreyle kalıcı retina içi veya retina altı sıvı varlığıdır.



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), OKT ile ölçülen SMK'ları not edildi. Hastalar en az 6 ay süreyle takip edildi.

16 Mart 2020 tarihinden önce son ölçülen EİDGK,SMK,varsın SRS kalınlığı,tedavi alamayan gözün EDGK,hastanın gözünün fakik ya psödo fakik olma durumu,lateralitesini,intravitreal enjeksiyon etyolojisi çalışmaya dahil edildi.Hastanemizin tekrar açılma tarihi olan 10 Haziran 2020den sonra gelen hastaların aynı ölçümleri tekrar yapıldı.Intravitreal enjeksiyon sonrası ölçümler tekrar yapıldı ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırıldı.

Gelmeyen hasta grubu yaş,cinsiyet ve hastaneye uzaklık-konumuna göre sınıflandırıldı.

### 3.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $75,18 \pm 8,41$  (min=56-maks=90) olan 74 hasta dahil edilmiştir.Hastaların 52'si (%70,3) erkek ve 22'si (%29,7) kadındır. Hastaların 30'u (%40,5) merkezde 44'ü (%59,5) periferde yaşamaktadır.Bunun yanında çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ancak kapanma bittikten sonra hastaneye takiplerine gelmeyen ve çalışmadan çıkarılan 33 hasta bulunmaktadır.Gelmeyen hasta grubunun yaş ortalaması ise  $78,67 \pm 7,90$  dir. Gelmeyen 33 hastanın 19 u erkek (%57,6), 14 ü (%42,4) kadın hastadır. Çalışmaya gelen hastaların yaş ortalaması, gelmeyen hastaların yaş ortalamasından anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ( $p=0,046$ ).2 grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,199$ ). (Tablo1)

Çalışmaya gelen hastaların kapanma öncesi EİDGK değeri LogMAR cinsinden  $0,78 \pm 0,47$  bulunmuştur.Gelmeyen hastalarda ise bu değer LogMAR cinsinden  $1,01 \pm 0,46$  bulunmuştur.2 grubun görme keskinlikleri birbiriyle karşılaştırıldığında gelmeyen grubun görme keskinlikleri anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur( $p=0,011$ ).

Gelenler ile gelmeyen gruplar arasında hastaların yaşadıkları yerler uzaklık olarak karşılaştırıldığında bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,104$ ).

Hastaların tedavi almayan gözlerinin EDGK incelendiğinde gelen hasta grubunun EİDGK  $0,70 \pm 0,58$  iken, gelmeyen grupta EİDGK  $0,48 \pm 0,46$  bulunmuştur. Gelmeyen grupta tedavi almayan gözün görme keskinliği ortalama olarak daha iyi iken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır( $p=0,116$ ). (Tablo 2)

Tablo 1:Gelen hastalar ile gelmeyen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

		Gelen Hasta		Gelmeyen Hasta		p
		Sayı	%	Sayı	%	
<b>Yaş, Ort±SS</b>		75,18±8,41		78,67±7,90		<b>0,046*</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	52	70,3	19	57,6	0,199**
	Kadın	22	29,7	14	42,4	
<b>Konum</b>	Merkez	30	40,5	8	24,2	0,104**
	Perifer	44	59,5	25	75,8	
<b>Kapanma öncesi EİDGK</b>		0,78±,47		1,01±,46		<b>0,011***</b>
<b>Sağlam göz kapanma öncesi EİDGK</b>		0,70±,58		0,48±,46		0,116***

**Tablo 2:** Göz içi enjeksiyonlarının tekrar yapılmaya başlandığında tedaviye gelen hastalar ile gelmeyen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Gelen Hasta		Gelmeyen Hasta		p	
	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Yaş, Ort±SS</b>	75,18±8,41		78,67±7,90		<b>0,046*</b>	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	52	70,3	19	57,6	0,199**
	Kadın	22	29,7	14	42,4	
<b>Konum</b>	Merkez	30	40,5	8	24,2	0,104**
	Perifer	44	59,5	25	75,8	
<b>Tedavi alan gözün Kapanma öncesi EİDGK</b>	0,78±,47		1,01±,46		<b>0,011***</b>	

**Sağlam gözün  
kapanma öncesi EİDGK**

0,70±,58

0,48±,46 0,116\*\*\*

\*Student t testi, \*\*Kikare analizi, \*\*\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Çalışmaya gelen hastaların 41'inin (%55,4) sağ ve 33'ünün (%44,6) sol gözünde YBMD tanısı vardı.Hastaların YBMD tanısı olmayan diğer gözleri incelendiğinde hastaların bu gözlerin 4'ü (%5,4) normal, 40'ında (%54,1) drusen, 18'inde (%24,3) diskiform skar ve 12'sinde (%16,2) makular neovaskularizyon izlendi. Hastaların 46'sı (%62,2) fakik ve 28'i (%37,8) psödo fakik idi.

Hastaların dosyaları incelendiğinde 15'inde (%20,3) en az bir kez enjeksiyon öncesi makular hemoraji vardı izlendi.Enjeksiyon etiyojisi incelendiğinde 52'si (%70,3) Subretinal sıvı, 17'si (%23) İntraretinal kistoid ödem ve 5'i (%6,8) hemoraji şeklindedir.Subretinal sıvı kalınlıkları ölçüldüğünde ortalaması 101,45±57,65 şeklindedir.

Enjeksiyonların etken maddeleri değerlendirildiğinde 34'ünün (45,9) Ranibizumab,31'inin (%41,9) Aflibercept ve 9'unun (%12,2) Bevacizumab olduğu görüldü.Yapılan ranibizumab ve aflibercept enjeksiyon sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.(Tablo 3).

**Tablo 3:** Tedavi alan hastaların diğer özellikleri

		<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Taraf</b>	Sağ	41	55,4
	Sol	33	44,6
	Normal	4	5,4
<b>Diğer göz</b>	Drusen	40	54,1
	Diskiform skar	18	24,3
	Makular neovaskularizyon	12	16,2
<b>Ameliyat</b>	Fakik	46	62,2
	Psödo fakik	28	37,8
<b>Enjeksiyon öncesi hemoraji</b>	Var	15	20,3
	Yok	59	79,7
<b>Enjeksiyon etiyolojisi</b>	Subretinal sıvı	52	70,3
	İntraretinal ödem	17	23,0
	Hemoraji	5	6,8
<b>Subretinal sıvı kalınlığı, Ort±SS</b>		101,45±57,65	
<b>Etken madde</b>	Ranibizumab	34	45,9
	Aflibercept	31	41,9
	Bevacizumab	9	12,2

Hastaların kapanma öncesi toplam göz içi enjeksiyon sayısı ortalaması  $6,46 \pm 5,12$  bulunmuştur. Kapanma sona erdikten sonra ise ilk muayene için geçen süre ortalaması  $227,23 \pm 121,25$  gün olarak görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların pandemi öncesi göz içi enjeksiyon sayısı ve pandemi sonrası ilk muayene için geçen süreleri

	<b>Ort±SS</b>
Kapanma öncesi göz içi enjeksiyon sayısı	$6,46 \pm 5,12$
Kapanma sonrası ilk muayene için geçen süre	$227,23 \pm 121,25$

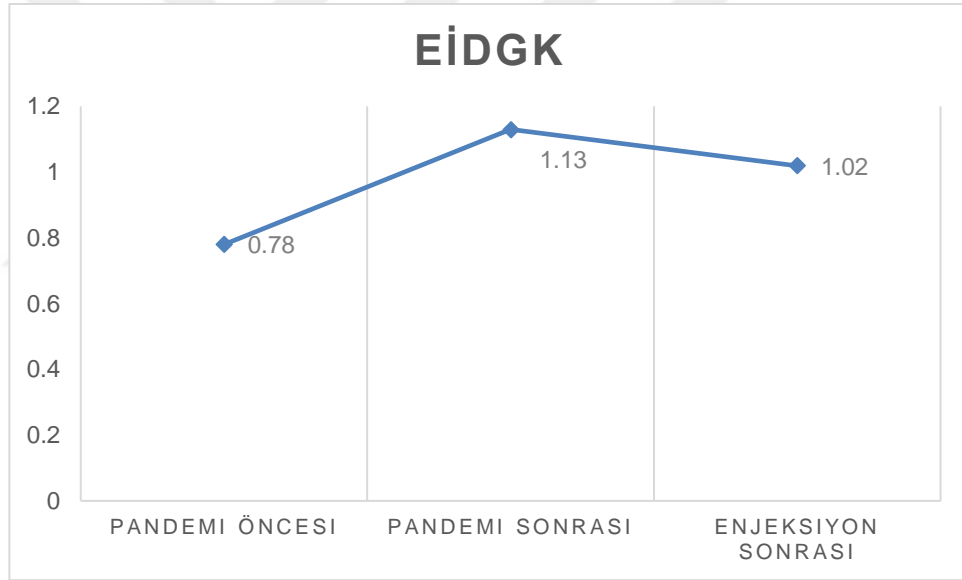
Gelen hastaların LogMar cinsinden EİDGK değeri zamana göre sırayla kapanma öncesi son kontrolde  $0,78 \pm 0,47$ , kapanma sonrası ilk kontrolde  $1,13 \pm 0,49$  intravitreal enjeksiyon sonrası ilk kontrolde ise  $1,02 \pm 0,55$  bulunmuştur. EİDGK zamana bağlı anlamlı şekilde değişmiştir ( $p < 0,001$ ). Kapanma sonrasında anlamlı şekilde azalmış enjeksiyon sonrasında da anlamlı şekilde artmıştır.

Hastaların santral makular kalınlık değeri zamana göre anlamlı şekilde değişmiştir ( $p < 0,001$ ). Kapanma öncesi son kontrolde ortalama  $255,89 \pm 70,12$ , kapanma sonrası ilk kontrolde  $315,53 \pm 104,58$ , enjeksiyon sonrası ilk kontrolde ise  $244,73 \pm 85,20$  bulunmuştur. Bu anlamlılık SMK kalınlık artışı, kapanma sonrası ile kapanma öncesi enjeksiyon yapılmasından kaynaklanmıştır. Kapanma sonrasında anlamlı şekilde artmış enjeksiyon sonrasında da anlamlı şekilde düşmüştür (Tablo 5).

**Tablo 5:**Zamana göre EİDGK ve SMK değerinin karşılaştırılması

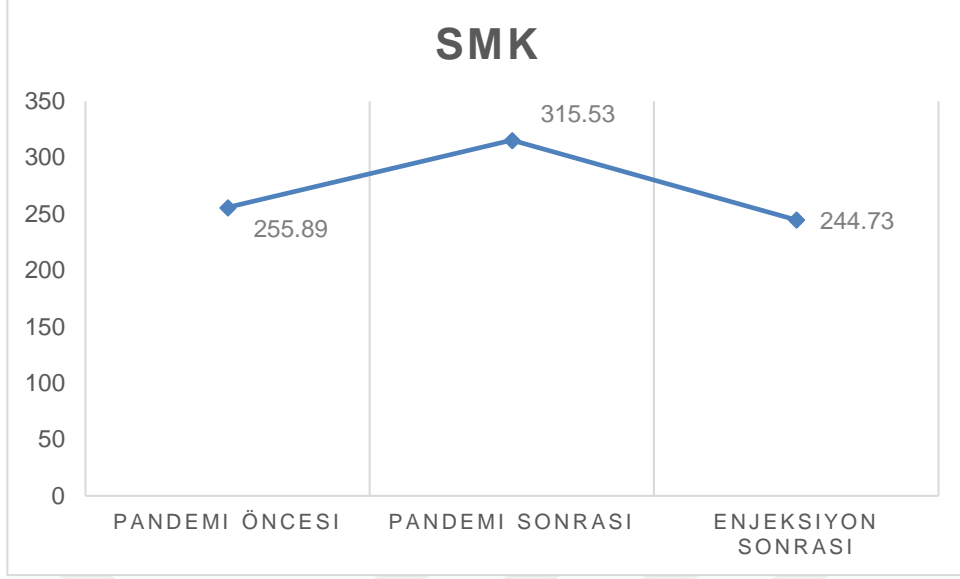
(Logmar)	Kapanma öncesi son kontrol	Kapanma sonrası ilk kontrol	Enjeksiyon sonrası ilk kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<b>EİDGK</b>	0,78±0,47 <sup>a</sup>	1,13±0,49 <sup>b</sup>	1,02±0,55 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SMK</b>	255,89±70,12 <sup>a</sup>	315,53±104,58 <sup>b</sup>	244,73±85,20 <sup>a</sup>	<b>&lt;0,001</b>

\*Friedman analizi uygulanmıştır. <sup>a,b,c</sup>Farklılığın kaynaklandığı grup



**Şekil Error! No text of specified style in document.-7:** Zamana göre EİDGK(Logmar) değerinin grafiksel değişimi.





**Şekil-8:** Zamana göre SMK değerinin grafiksel değişimi

Gelmeyen hastalarda ise hasta gözün kapanma öncesi görme keskinliği  $1,01 \pm 0,46$  iken sağlam gözün görme keskinliği ortalama  $0,48 \pm 0,46$  bulunmuştur. Aynı hastanın gözleri karşılaştırıldığında tedavi alan gözün görme keskinliği anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Gelmeyen hastalarda sağlam göz ile hasta göz arasındaki EİDGK durumunun karşılaştırılması

	Hasta göz	Sağlam göz	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>Kapanma öncesi EİDGK</b>	$1,01 \pm 0,46$	$0,48 \pm 0,46$	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Yaş ile kapanma sonrası LogMar olarak EİDGK arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür ( $r=0,230, p=0,049$ ). Yaş arttıkça kapanma sonrası ilk kontrole gelen hastaların görme keskinliğinin daha düşük olduğu istatistiksel olarak görülmüştür ( $p=0,049$ ). Kapanma öncesi EİDGK ile enjeksiyon

sonrası ilk kontroldeki EİDGK lerinin yaş ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır( $p=0,205, p=0,065$ ).

Kapanma sonrası hastaların ilk muayeneye gelme süresi ortalama olarak  $227,23 \pm 121,25$  bulunmuştur. Yaş ile bu sürenin ilişkisi karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır( $p=0,768$ ).

Kapanma öncesi hastalara yapılan toplam göz içi enjeksiyon sayısı ortalama  $6,46 \pm 5,12$  bulunmuştur. Toplam enjeksiyon sayısı ile hastaların yaşı ile karşılaştırıldığı anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır( $p=0,138$ ).

Kapanma sonrası EİDGK ile kapanma sonrası ilk muayeneye gelme süresi arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır( $p=0,939$ ). Aynı şekilde görme keskinliğinin daha önce yapılan enjeksiyon sayıları ile de anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır( $p=0,322$ ).

Kapanma öncesi hastalarda SMK ortalama  $255,89 \pm 70,12$  bulunmuştur. SMK'yı diğer parametrelerle ilişkisi karşılaştırıldığında yapılan enjeksiyon sayısı ile pozitif korelasyon bulunmuştur( $p=0,049, r=0,230$ ). Kapanma öncesi EİDGK ile kapanma öncesi SMK arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ( $p=0,444$ ) Kapanma sonrası ölçülen SMK'ın ise diğer parametrelerle istatistiksel anlamlı korelasyonu sadece başlangıç SMK ile pozitif olarak bulunmuştur( $p<0001, r=0,573$ ). Enjeksiyon sonrası SMK kapanma sonraki ilk SMK'ya anlamlı olarak azalmıştı. Bu azalma kapanma öncesi EİDGK ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır( $p=0,020, r=-0,271$ ). Aynı şekilde kapanma sonrası ölçülen ilk EİDGK ile de negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır( $p=0,040, r=-0,240$ ).

Intravitreal enjeksiyon etyolojisinin %70,3'ünü oluşturan subretinal sıvının kalınlığı ortalama olarak  $101,45 \pm 57,65$   $\mu\text{m}$  bulunmuştur. SRS kalınlığının hastaların yaşı, daha önce yapılan enjeksiyon sayısı ve tedavi gecikme süresi ile anlamlı korelasyonu saptanamamıştır. SRS kalınlığı ile kapanma öncesi ölçülen son EİDGK arasında negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür( $p=0,005, r=-0,389$ ). Aynı şekilde kapanma sonrası ilk kontrol EDGK ve enjeksiyon sonrası

EDGK ile de negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür( $p<0,05,r=0,604$ ).Kapanma öncesi ölçülen son santral makular kalınlığının kapanma sonrası ilk muayenede ölçülen SRS kalınlığına etkisi görülememiştir( $p=0,079$ ).Ancak subretinal sıvı ölçümündeki SMK ve enjesiyon sonrası ölçülen SMK ile pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir( $p<0,05,r=0,573$ )

Kapanma öncesi EİDGK ile kapanma sonrası EİDGK arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür( $p<0,05,r=0,719$ ).Enjeksiyon sonrası EİDGK ile de kapanma öncesi EİDGK arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür( $P<0,05,r=0,604$ ).Tedavi almayan gözün kapanma öncesi EİDGK ile göz kapanma sonrası EİDGK arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon belirlenmiştir( $p<0,05,r=0,903$ ).Diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyon bulunamıştır. (Tablo 7).

**Tablo 7: Ölçümsel verilerin korelasyonu**

	Yaş	Kapanma öncesi göziçi enjeksiyon sayısı	Kapanma sonrası geçen süre	Kapanma öncesi EİDGK	Kapanma sonrası EİDGK	Enjeksiyon sonrası SMK	Kapanma öncesi SMK	Kapanma sonrası SMK	Enjeksiyon sonrası SMK	Subretinal sıvı kalınlığı	Diğer göz Kapanma öncesi EİDGK
Kapanma öncesi göziçi enjeksiyon sayısı	R0,174										
	p0,138										
Kapanma sonrası geçen süre	r -0,035	-0,090									
	p0,768	0,447									
Kapanma öncesi EİDGK	R0,149	0,217	-0,086								
	p0,205	0,064	0,465								
Kapanma sonrası EİDGK	r <b>0,230</b>	0,117	-0,009	<b>0,719</b>							
	p <b>0,049</b>	0,322	0,939	<b>0,000</b>							
Enjeksiyon sonrası EİDGK	r 0,216	0,226	0,015	<b>0,604</b>	<b>0,772</b>						
	p 0,065	0,053	0,897	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>						
Kapanma öncesi SMK µm	r -0,022	<b>0,230</b>	-0,148	-0,090	-0,157	-0,093					
	p 0,855	<b>0,049</b>	0,209	0,444	0,182	0,430					
Kapanma sonrası SMK	r -0,047	0,126	-0,111	-0,060	-0,065	0,034	<b>0,573</b>				
	p 0,690	0,284	0,346	0,609	0,584	0,776	<b>0,000</b>				
	r -0,035	0,140	-0,044	<b>-0,271</b>	<b>-0,240</b>	-0,096	<b>0,620</b>	<b>0,490</b>			

Enjeksiyon sonrası SMK	p	0,764	0,234	0,711	<b>0,020</b>	<b>0,040</b>	0,415	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>			
Subretinal sıvı kalınlığı	r	-0,192	0,016	-0,048	<b>-0,389</b>	<b>-0,279</b>	<b>-0,309</b>	0,248	<b>0,500</b>	<b>0,308</b>		
	p	0,176	0,912	0,737	<b>0,005</b>	<b>0,048</b>	<b>0,027</b>	0,079	<b>0,000</b>	<b>0,028</b>		
Diğer göz Kapanma öncesi EİDGK	r	0,210	0,037	0,199	-0,059	-0,076	-0,107	0,142	-0,032	-0,057	-0,179	
	p	0,072	0,756	0,089	0,619	0,522	0,363	0,227	0,786	0,632	0,208	
Diğer göz Kapanma sonrası EİDGK	r	0,217	0,042	0,195	-0,021	-0,003	-0,046	0,095	-0,089	-0,141	-0,236	<b>0,933</b>
	p	0,063	0,722	0,097	0,860	0,982	0,696	0,423	0,453	0,230	0,095	<b>0,000</b>

Kapanma öncesi EİDGK değerleri intravitreal enjeksiyon çeşitlerine göre incelendiğinde kapanma öncesi ranibizumab hastalarında EİDGK ortalama  $0,76 \pm 0,52$ , aflibercept grubunda ortalama  $0,81 \pm 0,38$ , bevacizumab grubunda ortalama  $0,73 \pm 0,58$  bulunmuştur. Buna göre son görme keskinlikleri karşılaştırıldığında ilaç grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,690$ ). Kapanma sonrası ilk kontrolde tüm gruplarda görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardır ( $p<0,001$ ). İlaç gruplarına göre bakıldığında ranibizumab grubunda EİDGK  $1,09 \pm 0,49$ , aflibercept grubunda  $1,18 \pm 0,45$ , bevacizumab grubunda ise  $1,13 \pm 0,67$  bulunmuştur. İlaç grupları birbiri ile karşılaştırıldığında görme keskinlikleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,754$ ). Her üç ilaç grubunda da enjeksiyon sonrası görme keskinliğinde artış vardır ( $p<0,001$ ). Ranibizumab grubunda EİDGK ortalama  $1,01 \pm 0,58$ , aflibercept grubunda ortalama  $1,18 \pm 0,45$ , bevacizumab grubunda ise ortalama  $0,79 \pm 0,62$  bulunmuştur. Üç ilaç kendi aralarından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,754$ ).

Kapanma öncesi yapılan son muayenede santral makular kalınlıklar sırasıyla ranibizumab grubunda  $279,91\pm69,69$ , aflibercept grubunda  $240,52\pm67,99$ , bevacizumab grubunda ise  $218,11\pm50,22$  bulunmuştur. Makular kalınlıklar karşılaştırıldığında ranibizumab açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,015$ ). Bu farklılık Ranibizumab ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklanmıştır. Kapanma sonrası yapılan ilk OKT ölçümünde 3 ilaç grubunda da SMK'da artış izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Ranibizumab grubunda SMK  $319,12\pm99,01$ , aflibercept grubunda ortalama  $317,68\pm117,65$ , bevacizumab grubunda ise  $294,56\pm82,94$  olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında SMK artışı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,817$ ). İntravitreal enjeksiyonlar sonrası yapılan ilk OKT ölçümlerinde 3 ilaç grubunda da SMK anlamlı derecede azalmıştır ( $p<0,001$ ). Ranibizumab grubunda SMK ortalama  $262,97\pm73,15$ , aflibercept grubunda ortalama  $231,19\pm93,80$ , bevacizumab grubunda ise  $222,44\pm92,14$  olarak saptanmıştır. Enjeksiyon çeşidinin SMK kalınlığını azaltmada etkisine bakıldığında 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,230$ ) (Tablo 8).

**Tablo 7:** Enjeksiyon çeşidine göre görme keskinliği ve OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Ranibizumab</b>	<b>Aflibercept</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>p*</b>
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<b>Kapanma öncesi EİDGK</b>	0,76±0,52	0,81±0,38	0,73±0,58	0,690
<b>Kapanma sonrası EİDGK</b>	1,09±0,49	1,18±0,45	1,13±0,67	0,754
<b>Enjeksiyon sonrası EİDGK</b>	1,01±0,58	1,10±0,50	0,79±0,62	0,272

<b>Kapanma öncesi SMK</b>	279,91±69,69 <sup>a</sup>	240,52±67,99 <sup>b</sup>	218,11±50,22 <sup>b</sup> <b>0,015**</b>
<b>Kapanma sonrası SMK</b>	319,12±99,01	317,68±117,65	294,56±82,94 0,817**
<b>Enjeksiyon sonrası SMK</b>	262,97±73,15 <sup>a</sup>	231,19±93,80 <sup>b</sup>	222,44±92,14 <sup>b</sup> 0,230**
<b>Diğer göz Kapanma öncesi EİDGK</b>	0,74±0,60	0,71±,59	0,52±0,51 0,876
<b>Diğer göz kapanma sonrası EİDGK</b>	0,76±0,63	0,81±0,58	0,57±0,51 0,694

\*Kruskal Wallis analizi, \*\* One Way ANOVA analizi uygulanmıştır. <sup>a,b</sup>Farklılığın kaynaklandığı grup

Tedavi olan gözlerin kapanma öncesi görme keskinliğinin Logmar olarak 0,5 ve üzeri olma oranı %68,9 iken, kapanma sonrası yapılan ilk muayenede bu oran %90,5 olmuştur. Görme keskinliği azalmasında anlamlı farklılık görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Hastaların sağlam gözlerinde kapanma öncesi görme keskinliğinin 0,5 ve üzeri olma oranı %51,4 iken kapanma sonrası bu oran %55,4 olmuştur ve istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p = 0,453$ ) (Tablo 9).

**Tablo 8:**Kapanma öncesi ve sonrası EİDGK kategorisinin karşılaştırılması

		Kapanma öncesi		Kapanma sonrası		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Kapanma öncesi EİDGK	≥0,5	51	68,9	67	90,5	<b>&lt;0,001</b>
	<0,5	23	31,1	7	9,5	
Diğer göz kapanma öncesi EİDGK	≥0,5	38	51,4	41	55,4	0,453
	<0,5	36	48,6	33	44,6	

\*McNemar analizi uygulanmıştır.



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

YBMD tüm dünyadaki yasal körlüklerin %8,7'sini oluşturur ve özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayan 65 yaş üstü popülasyonda görme kaybının en sık nedenidir.Yaş tip eksudatif YBMD ise olguların %10'unu oluşturmasına rağmen görme kayıplarının %80'inden fazlasından sorumludur(110).Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanlarının intravitreal enjeksiyonu, neovasküler eksudatif YBMD ve diyabetik maküla ödemi (DMÖ) dahil olmak üzere retinal hastalığı olan hastalarda standart tedavi olarak kabul edilmektedir (111).COVID-19 salgınının birçok sağlık sistemini engellediği ve yayılmasını azaltmak için gereken katı önlemlerin yaygın bir şekilde uygulandığı bu benzeri görülmemiş dönemde, intravitreal enjeksiyon yapılan hastaları tedavi eden göz doktorlarının karara rehberlik etmesi için kılavuzlar oluşturulmuştur.

COVID-19 enfeksiyonunda şiddetli semptomlara sebep olan risk faktörleri, retina hastalığı olan hastalarda yaygındır ve 65 yaşından büyük olmak olmak hem YBMD hem de Covid için önemli bir risk faktörüdür.Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Fransız Oftalmoloji Derneği, Alman Oftalmoloji Derneği, Kraliyet Oftalmologlar Koleji, Japon Oftalmoloji Derneği ve diğerleri de dahil olmak üzere birçok kuruluş artık pandemi sırasında hastaların yönetimi konusunda oftalmologlar için genel kılavuzlar hazırlamışlardır(112).

Intravitreal enjeksiyonlar acil olmayan bir aktivite olsa da, enjeksiyonlar veya takip ziyaretleri arasındaki aralığın atlanması veya uzatılması, yaşa bağlı makula dejenerasyonu YBMD olan kişilerde yaygın olarak görüldüğü gibi ciddi görme kaybına yol açabilir.HORIZON, PIER, EXCITE, CATT ve SEVEN-UP dahil olmak üzere geniş ölçekli çalışmalar, enjeksiyon aralığı 1 aydan fazla uzatıldığında hastalık aktivitesinin doğal bir seyri olarak görme kaybı olduğunu göstermiştir(113).

Bressler ve arkadaşlarının yaptığı Waterman çalışma grubuna göre ise 60 yaşından sonra görülme sıklığı her dekatta 2 kat artmaktadır(38).Bizim çalışmamızda da olguların yaşları 56 - 96 arasında olup ortalaması  $75,18 \pm 8,41$  bulunmuştur ve bu hastalar YBMD açısından en riskli yaş grubunda bulunmaktadır.

Wasser ve ark. pandemi sırasında ve özellikle karantina döneminde intravitreal enjeksiyonlarda %50'lik bir düşüş ve takip kaybı olduğunu göstermiştir(114).Carnevali ve ark. 2019'un aynı dönemine kıyasla intravitreal enjeksiyonlarda %91'lik bir azalma gösterdi(115).Campos ve ark. hastaların hem tedavi hem de takip ziyaretlerine genel uyumunda %70'lik bir düşüşe tanık oldu(116).Bizim hastanemizde de tam kapanmanın olduğu dönemde pandemi hastanesi olmasından dolayı hasta takibi ve tedavisi yapılamadığından intravitreal enjeksiyon uygulanamamıştır.

CATT verilerini kullanan Ramakrishnan ve arkadaşları, randevularına 36 günden daha uzun süre devam etmeyen eksudatif YBMD hastalarının zamanında gelenlere kıyasla daha kötü görsel sonuçlara sahip olduğunu buldular.Gecikme sebebi yaş, görme bozukluğunun derecesi ve ikamet ile klinik arasındaki mesafenin artması gibi karıştırıcı değişkenlere bağlandı(117). Bununla birlikte, bu sonuçlar bizim bulgularıyla uyumludur ve tedavi gecikmesinin kötüleşen EİDGK ile korale olduğu da görülmüştür.

Romano ve arkadaşları, İtalya'daki COVID-19 ile ilgili sokağa çıkma yasağının, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarına intravitreal enjeksiyonların uygulanmasında gecikmeye yol açtığını ve bunun da bu hasta grubunda kapanma öncesine kıyasla daha yüksek komplikasyon sıklığına yol açtığını gösterdi(118).Bizim çalışmamızda da kapanma sonrası ilk kontrole gelen hastaların EİDGK lerinde son muayanelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedilmiştir ( $p < 0,001$ ).

Benzer şekilde, Narvane ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde (Minnesota), enjeksiyon randevularını 6 haftadan fazla geciktiren hastaların karantina sonrası dönemden sonra görme kaybı yaşadığı gözlemlendi.Görme keskinliği LogMar a göre ortalama 0,63 ten 0.761 e düştüğü gözlemlendi.Sonuçlara

göre görme kaybı intavitreal enjeksiyon kararı verilen döneme göre azaldı. Ve bu da dönüşümsüz görme kaybı ile ilgili endişeleri arttırdı(119). Çalışmamızda, karantinadan sonra gecikmeli de olsa enjeksiyon yapılan hastaların EİDGK karantinadan önceki son görme keskinliğine göre anlamlı derecede düşük çıktığı izlendi. Bu düşme ortalama bizde LogMar cinsinden 0,78 den 1,02 olarak ölçüldü. ( $p < 0,001$ ).

Boyd ve arkadaşları, neovasküler YBMD'nin neden olduğu görme bozukluğu olan neovasküler YBMD hastaları arasında COVID-19 enfeksiyonu ve bulaşma riskini karşılaştıran bir çalışmada, COVID-19 prevalansı çok yüksek olmadıkça, görme bozukluğundan kaçınmanın ilerde yaratacağı hastalık yükünün, COVID-19 bulaşma riskinden ve bulaştıktan sonra oluşacak morbidite ve mortaliteden daha fazla hastalık yükü oluşturacağını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak uygun koruyucu ekipmanla tedavinin yararları zararlarından ağır bastığını açıklamışlardır.(120).

CATT çalışmasının 5 yıllık takibi karşılaştırılabilir sonuçlar buldu; daha kötü başlangıç görme keskinliği, daha kötü nihai görme keskinliği'nin bir göstergesiydi. Aynı şekilde 8 haftadan daha uzun süren tedavi gecikmesinin de nihai görme keskinliğinin kötü prognoz göstergesi olarak bildirildi(121).

Tedavi süresi 3 aydan uzun olan YBMD hastalarda yaptıkları çalışma ile Greenlee ve arkadaşları ,santral maküla kalınlığı anti-VEGF tedavisine devam edildikten sonra normalleşme eğilimi gösterirken, EİDGK nin eskisi gibi olmadığı gözlemlenmiştir(122). Çalışmamızın OKT analizi kendi grubumuzda SMK'da kapanma öncesi son kontrolde ve intavitreal enjeksiyon sonrası ilk kontrolde ölçümlerde kalınlık olarak anlamlı bir değişiklik göstermezken, gecikme sonrası yapılan ilk OKT ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Hanhart ve arkadaşlarının İsrail'deki üçüncü basamak bir sevk merkezindeki tek bir retina ünitesinden elde edilen verilere dayanarak Covid Pandemisi zamanı gecikmiş intravitreal enjeksiyonun YBMD hastaları için kısa vadeli görsel ve anatomik sonuçlar üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, anti-VEGF enjeksiyonlarının verilmesindeki bir gecikmenin olumsuz sonuçlarla

ilişkili olduğunu gösterdi.Randevularını kaçıran hastaların yaklaşık yarısında EİDGK'de azalma devam ederken, OKT'de bunların %64'ünde kötüleşme özellikleri saptandı. Morfolojik kötüleşme keskinliğindeki azalma ile koreleydi, ancak zayıftı;bu bizim çalışmamız ile de tutarlıydı(123).

Ehlken ve arkadaşları, başlangıçta görme keskinliği düşük olan hastalarda uyumun azaldığını gözlemlemiştirler.Bizim çalışmamızda kapanma sonrası gelmeyen hasta grubunda da hasta gözün görme keskinliği takibe devam eden hasta grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ( $p=0,011$ ). Bu, COVID-19'dan önce de tanımlanmıştır.Covid-19 döneminde de durumun böyle olduğu görüldü.Çünkü görme bozukluğu, kişisel bakım ve tıbbi bakıma erişim gibi günlük yaşamın çeşitli yönlerinde kısıtlamalar yaratan bir engel oluşturuyor ve hastalar, görmeleri ve hastalıkları nedeniyle zaten daha fazla kendilerini geri çekiyor olabilirler.Ek olarak, tedavi görmemiş diğer gözün daha iyi görme keskinliğinin de uyumun azalmasına neden olduğu görülmüş.Bizim çalışmamızda da gelmeyen hasta grubunun diğer gözünün gelen grubun tedavi olmayan göze göre görme keskinliğinin ortalama olarak iyi olsa da istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır( $p=0,116$ ).Diğer çalışmalarda bunun sebebi olarak ,yapılan anketlere dayanarak diğer gözü iyi gören hastalarda tedavi için aciliyet hissini azaldığı, virüs kapma kaygısının arttığı cevapları ağır basmış (124).

Çalışmamızda intravitreal enjeksiyonlar birbirleri arasında değerlendirildiğinde yapılan ölçümlerde başlangıç görme keskinliği ölçümleri ile son görme düzeyindeki değişimlerinde Anti-Vegf enjeksiyonlar arasında fark görülmemiştir.Hem ranibizumab hem aflibercept hem de bevacizumab enjeksiyonlarında SMK olarak enjeksiyon sonrasında azalma sağlanmıştır.Ancak enjeksiyon çeşitleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda EİDGK ile de kapanma öncesi EİDGK arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.Görme keskinliği iyi olan hastaların tedavi gecikmesinden etkilenmesi daha az iken, Tsiropoulosa ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada görme keskinliği iyi olan grubun görme kaybının daha çok olduğu belirtilmiştir(125).

Aynı şekilde hastaların görme keskinliklerinin subretinal ve intraretinal sıvı ile ilişkisi irdelendiğinde görme keskinliğindeki artış ile intraretinal ve subretinal sıvının kaybolması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır( $p=0,048$ )

Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde belirtildiği gibi, sonuçlarımız tedaviye bağlılığın önemini göstermiştir. Uyum çeşitli şekillerde artırılabilir. Bir çalışma, teletıp yoluyla takip ziyaretleri gerçekleştirmenin hem takip ziyaretlerine hem de intravitreal enjeksiyonlara uyumu artırdığını gösterdi(126).

Planlanmış olarak yapılan, gecikme yaşanmayan, düzenli anti-VEGF intravitreal enjeksiyonları,eksudatif YBMD ile ilişkili körlük ve görme kaybı olasılığını azaltmada üstün etkinlik göstermiştir.Sonuç olarak, enjeksiyonlardaki gecikmelerin önemli ve kalıcı görme kayıplarına yol açabileceğine inanılmaktadır.Düzenli olarak planlanmış anti-VEGF intravitreal enjeksiyonları da RVT ve DMÖ'lü hastalar için gereklidir, ancak araştırmalar, RVT veya DMÖ'lü hastaların gecikmiş enjeksiyonların bir sonucu olarak kısa süreli görme kaybına daha az yatkın görüldüğünü göstermektedir(127).Raporlar, RVO ve DME ile ilişkili görme kaybının YBMD dam daha kademeli ilerlediğini göstermektedir(128).Bu yüzden COVID-19 kapanması intravitreal yapılan hastalık grubunda en çok YBMD hastalarını etkilemiştir ve tedavi önceliğinde ilk sıraya koymuştur.

COVID-19 pandemisi nedeniyle gecikmiş intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının 3 yaygın retina hastalığı olan hastalar üzerindeki etkisini araştıran ilk metaanalizi yapan James ve arkadaşları,sonraki enjeksiyonlar arasında 4 ay veya daha uzun süre (ortalama 5,1 ay) olan YBMD hastalarında görmede önemli ölçüde kötüleşme yaşandığını belirtmişlerdir(129).

Jiang ve arkadaşları, PRN tedavi rejimi alan hastalarla, T&E tedavi rejimi alan YBMD'li stabil hastaları karşılaştırdıklarında, tedavileri COVID-19 pandemisi

nedeniyle aniden kesintiye uğrayanlarda, T&E uygulananların daha iyi stabiliteyi koruyabildiği görülmüş.Sonuçlarına göre T&E rejimi yalnızca takip sayısını azaltmakla kalmaz ve hastane enfeksiyonunu önleyebilir, aynı zamanda etkili bir şekilde anti-VEGF seviyesini korur, lezyonlarının reaktivasyonunu azaltır ve stabil görüşü sürdürdüğüne görmüşlerdir.Biz kliniğimizde ve çalışmamızda PRN tedavisi uyguladık görme kazanımı ve anatomik düzeltmeyi sağladık.Ancak bu iki tedavi rejimlerini karşılaştıracak hasta grubumuzun olmaması bunu yorumlamamızı engelliyor(130).

COVID-19 pandemisinde sekonder gecikmiş tedavinin, PRN yaklaşımı altında neovasküler YBMD hastalarının kısa vadeli görsel ve anatomik sonuçları üzerindeki etkisini bildirerek literatüre ekliyoruz.Daha da önemlisi, bu gecikmenin daha kötü fonksiyonel ve anatomik kısa vadeli sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu kanıtladık.Ayrıntılı olarak, bölgemizde COVID-19 karantinası hemen sonrasında gerçekleştirilen katılım ziyaretinde, hastaların önceki ziyaretlere kıyasla daha kötü görme keskinlikleri vardı.Benzer şekilde, aynı vizitte, hastaların daha büyük bir kısmında eksüdatif hastalık aktivitesine dair OKT kanıtları vardı.

Çalışmamızda gerçek hayattaki acil bir ortamda yapılan vizitte görme keskinliğinin daha kötü olduğu bulgusu, vizitler arasındaki daha uzun zaman aralığının bu hastalarda görme keskinliğinde azalmaya neden olabileceğini gösterebilir.Aslında, bu çalışma dolaylı olarak görme keskinliğindeki düşüş ile vizitler arasındaki zaman aralığı arasındaki ayırt edici ilişkiyi de vurgulamaktadır. Vizitlerdeki görme keskinliğindeki değişimi bağımlı değişken olarak düşünürsek, zaman ile bağımlı olarak anlamlı bir şekilde kötüleştiğini gözlemledik.

Şekeroğlu ve arkadaşlarının Covid-19 kapanması sonrası yaptığı çalışmada YBMD hastaların intravitreal enjeksiyon etyolojileri karşılaştırıldığında intraretinal,subretinal sıvı 140 gözün 113'ünde (%80,7), subretinal kanama 20'sinde (%14,3) görülmüştür(131).Çalışmamızda ise 52'si (%70,3) Subretinal sıvı, 17'si (%23) İntraretinal sıvı ve 5'i (%6,8) hemoraji şeklindedir.Oranlar gerçek yaşam verileri ile kıyaslandığında iki çalışma da korelasyon izlenmektedir.

VIEW 1 ve 2 çalışmaları güvenlik ve komplikasyon açısından değerlendirildiğinde aflibercept,ranibizumab ve bevacizumab gruplarının benzer

şekilde güvenli olduğu izlenmiştir.Konjonktival hemoraji, göz ağrısı, intraoküler basınç artışı, oküler inflamasyon gibi yan etkiler %1'in altında görülmüştür.Ciddi oküler ve sistemik yan etkiler ise çok düşük oranda saptanmış ve tüm tedavi gruplarında benzer sayıda izlenmiştir(126).Bizim çalışmamızda da bu şekilde olup, enjeksiyon sonrasında görülen ciddi yan etki olarak sayılan endoftalmi, retina dekolmanı, RPE yırtığı, masif submakuler hemoraji hiçbir hastada saptanmamıştır.

COVID-19 hastalığının yayılmasını azaltmak için sosyal mesafeyi zorunlu kılan ve kişisel teması sınırlayan bu zorunlu durum, tedavi ve takip randevularına uyumu azaltmıştır.COVID-19 pandemisi, ortaya çıkan virüs varyantlarının bir sonucu olarak önceden tahmin edilenden daha fazla devam edebilir tekrardan hastanelerimizde kapanmaya yol açabilir.Bu çalışma, YBMD tanılı bireylerde COVID-19 pandemisinin olumsuz etkilerini ve intravitreal enjeksiyonlarında gecikmenin hızlı etkisini göstermiştir.COVID-19 salgını sırasında tedavisini kaçıran hastalarda nispeten kısa bir süre içinde göme keskinliğindeki düşüşü gösterebildik.Bu nedenle, sonuçlarımızın pandemi sonrasında bile planlanmış takip ziyaretlerinin önemini vurgulayacağını ve farkındalığı artıracığını umuyoruz

Sonuç olarak, pandemi sırasında anti-VEGF enjeksiyon aralığı 3 ay veya daha uzun olan YBMD hastalar, görmelerinde önemli, muhtemelen geri döndürülemez bozulma yaşadılar.Tekrar eden bir salgın olasılığında Faricimab ve Port Delivery System gibi ortaya çıkan anti-VEGF tedavileri, retina hastalığı olan hastalarda tedavi süresini uzatarak tedavi yükünün azaltılmasına yardımcı olabilir.Bu, tedavide hasta ve hekim kaynaklı olmayan süreli kesintilerin potansiyel etkilerini azaltacaktır.Bunların varlığında göz doktorları, gelecekteki acil durumlar ve sokağa çıkma kısıtlamaları durumunda YBMD hastalarının tedavisine öncelik vermeyi düşünebilir.

Aşılamanın ve korunmanın yaygınlaşmasına rağmen, COVID-19 salgını ya da kapanmaya sebep olacak benzeri bir salgın ile tekrar kötüleşmesi durumunda muhtemelen o planlanmış anti-VEGF tedavisi gerektiren retinal hastalıkları olan hastaları etkilemeye devam edecektir.Bu çalışmanın sonuçları, anti-VEGF tedavisinin geciktirilmesinin, kısa vadede retina hastalığı olan

hastaların görsel ve anatomik sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.Daha kesin sonuçlara varmak için daha büyük örneklem büyüklüğü ile gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlamaları olarak, klinik şartları ve hastaların kişisel faktörleri göz önüne alındığında bizim sonuçlarımız gerçek yaşamdaki verileri göstermektedir.Gerçek yaşamda uygulanabilir optimal takip ve tedavi rejimlerinin tespit edilebilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren, farklı görme keskinliği düzeyindeki hastaların gruplandırılabilceği, daha uzun süreli takipleri olan ve alt grup analizlerinin yapılabileceği gerçek yaşamı yansıtan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.Çalışmamızın bir diğer eksisi, tek bir merkezden küçük bir hasta grubu içeriyor olması ve kısa zaman aralığında takip edilen göz sayısının düşük olmasıdır.



## 6-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. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness... *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1900–1.
3. Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-Month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar;92(3):356–60.
4. Spitzer M. Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 Feb 15];2(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC2698673/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1698673/)
5. Cheung G, Woo J, Yi K, Teo C, Zhang H, Yang K-B, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment in China. *Front Med* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2020;7:576275. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
6. Alexander LJ. The Retinal Atlas. *Optom Vis Sci*. 2012;89(3):E365.
7. Strasburger H, Rentschler I, Jüttner M. Peripheral vision and pattern recognition: A review. *J Vis*. 2011;11(5).
8. Bringmann A, Syrbe S, Görner K, Kacza J, Francke M, Wiedemann P, et al. The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018;66:49–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.006>

9. O'Dwyer PA AY. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2015.
10. Arslan OE. Anatomy and physiology of retina and posterior segment of the eye. *Drug Deliv Retin Posterior Segm Dis* [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2022 Sep 13];3–33. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-95807-1\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-95807-1_1)
11. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. undefined. 2011;39–65.
12. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 14];55:7–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502225/>
13. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (Lond)* [Internet]. 1992 [cited 2022 Sep 14];6 (Pt 6)(6):541–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1289128/>
14. Reynolds JD, Olitsky SE. Pediatric retina. *Pediatr Retin*. 2011;1–462.
15. Book Review Ophthalmology; Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, 4th Edition, (in print and online) Yanoff M, Duker JS. (2013) ISBN 978-1455-7398-44, Elsevier. 2013;
16. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2009;28(4):289–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.05.003>
17. Remington LA, Goodwin D, Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system. :269.
18. R. Sparrow J, Hicks D, P. Hamel C. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* [Internet]. 2010 Dec 21 [cited 2022 Sep 14];10(9):802–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091424/>

19. Angevine JB, Bodian D, Coulombre AJ, Edds M V., Hamburger V, Jacobson M, et al. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. The Boulder Committee. *Anat Rec* [Internet]. 1970 [cited 2022 Sep 14];166(2):257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5414696/>
20. Halfter W, Sebag J, Cunningham ET. II.E. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. *Vitreous* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 14];165–91. Available from: [https://www.academia.edu/31867066/II\\_E\\_Vitreoretinal\\_Interface\\_and\\_Inner\\_Limiting\\_Membrane](https://www.academia.edu/31867066/II_E_Vitreoretinal_Interface_and_Inner_Limiting_Membrane)
21. The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13268556/>
22. Wolter JR. The Cells of Remak and the Astroglia of the Normal Human Retina. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;53(6):832–8.
23. Snell RS, Lemp MA, Grunther I. *Clinical anatomy of the eye*. 1998 [cited 2022 Sep 14]; Available from: <https://www.perlego.com/book/1001012/clinical-anatomy-of-the-eye-pdf>
24. Sigelman J. *Retinal diseases : pathogenesis, laser therapy, and surgery*. 1984;442.
25. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology: Tasman, William, M.D.: 9780061480010: Amazon.com: Books [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.amazon.com/Duanes-Foundations-Clinical-Ophthalmology-William/dp/0061480010>
26. Long CP, Chan AX, Bakhoun CY, Toomey CB, Madala S, Garg AK, et al. Prevalence of subclinical retinal ischemia in patients with cardiovascular disease – a hypothesis driven

- study. *EClinicalMedicine*. 2021 Mar 1;33.
27. Risk Factors Associated with Age-Related Macular Degeneration.
  28. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 [cited 2022 Sep 15];372(9652):1835–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027484/>
  29. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 15];379(9827):1728–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559899/>
  30. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Sep 15];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104651/>
  31. N C, B O, CC K, R K, B M, DS F, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Sep 15];122(4):477–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078664/>
  32. Quartilho A, Simkiss P, Zekite A, Xing W, Wormald R, Bunce C. Leading causes of certifiable visual loss in England and Wales during the year ending 31 March 2013. *Eye (Lond)* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Sep 15];30(4):602–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821759/>
  33. VR C, RJ C, BW R, V H, S S, A H. Anxiety and depression in patients with advanced macular degeneration: current perspectives. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Sep 15];2016(Issue 1):55–63. Available from: <https://doaj.org/article/21ebdbc296f44f81b394cfa0f7a9e79d>

34. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2022 Sep 16];99(6):933–43. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642092318718/fulltext>
35. Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. - UW DOVS [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.opth.wisc.edu/blog/1994/01/01/sibling-correlations-and-segregation-analysis-of-age-related-maculopathy-the-beaver-dam-eye-study/>
36. Klein R, Klein BEK, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 1993 [cited 2022 Sep 16];100(3):406–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8460013/>
37. Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *undefined*. 1998;26(3):203–6.
38. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, et al. Five-Year Incidence and Disappearance of Drusen and Retinal Pigment Epithelial Abnormalities: Waterman Study. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Sep 16];113(3):301–8. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/five-year-incidence-and-disappearance-of-drusen-and-retinal-pigme-4>
39. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep

- 16];7(1):343–54. Available from:  
<https://pure.qub.ac.uk/en/publications/potential-public-health-impact-of-age-related-eye-disease-study-r>
40. Krueger DE, Milton RC, Maunder LR. The Framingham eye study: Introduction to the monograph. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(6):614–20.
41. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 16];48(3):257–93. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12745003/>
42. Cheung CMG, Ong PG, Neelam K, Tan PC, Shi Y, Mitchell P, et al. Six-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration in Asian Malays: The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Sep 16];124(9):1305–13. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501376/>
43. Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, Hutchinson A, Atkinson A, Sharma S, et al. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;104(6):449–53.
44. Hageman GS, Anderson DH, Johnson L V., Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 May 17 [cited 2022 Sep 16];102(20):7227–32. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870199/>
45. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;13(3):171–5.
46. Klein R, Klein BEK, Wang Q, Moss SE. Is age-related maculopathy associated with cataracts? *Arch Ophthalmol*

- (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1994 [cited 2022 Sep 26];112(2):191–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8311771/>
47. WILSON H, SCHWARTZ D, BHATT H, MCCULLOCH C, DUNCAN J. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration\*1. *Am J Ophthalmol*. 2004 Apr;137(4):615–24.
  48. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]*. 2000 [cited 2022 Sep 26];118(3):351–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10721957/>
  49. Chong EWT, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]*. 2009 May [cited 2022 Sep 26];127(5):674–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433719/>
  50. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]*. 2006 [cited 2022 Sep 26];124(7):995–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832023/>
  51. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]*. 2003 Jun 1 [cited 2022 Sep 26];121(6):785–92. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796248/>
52. 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* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2001 [cited 2022 Sep 26];119(10):1417–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594942/>
  53. Schick T, Ersoy L, Lechanteur YTE, Saksens NTM, Hoyng CB, Den Hollander AI, et al. HISTORY OF SUNLIGHT EXPOSURE IS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *undefined*. 2016;36(4):787–90.
  54. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, et al. Risk of Advanced Age-Related Macular Degeneration after Cataract Surgery in the Age-Related Eye Disease Study. *AREDS Report 25. Ophthalmology* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Sep 26];116(2):297–303. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/risk-of-advanced-age-related-macular-degeneration-after-cataract--3>
  55. Okubo A, Rosa RH, Bunce C, Alexander R, Fan J, Bird A, et al. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *undefined*. 1999;
  56. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Sep 26];35(11):2562–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925811/>
  57. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic Features of



- Senile Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 1985 Jan 1 [cited 2022 Sep 26];92(5):615–27. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/pathologic-features-of-senile-macular-degeneration>
58. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Sep 26];130(5):658–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078846/>
59. The Age-Related Eye Disease Study Research Group | Request PDF [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/232426450\\_The\\_Age-Related\\_Eye\\_Disease\\_Study\\_Research\\_Group](https://www.researchgate.net/publication/232426450_The_Age-Related_Eye_Disease_Study_Research_Group)
60. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. 2004;
61. Li W. Diagnosis of age-related macular degeneration. *undefined* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 27];77–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128220610000128>
62. Marsiglia M, Boddu S, Bearely S, Xu L, Breaux BE, Freund KB, et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2022 Sep 27];54(12):7362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114542/>
63. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Oron FG, Mulder PGH, de Jong PTVM. Histologic Features of the Early Stages of Age-related Macular Degeneration: A Statistical Analysis. *Ophthalmology*. 1992;99(2):278–86.
64. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A, et al. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like

- appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Sep 27];53:70–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173377/>
65. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The Grading and Prevalence of Macular Degeneration in Chesapeake Bay Watermen. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1989 Jun 1 [cited 2022 Sep 27];107(6):847–52. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/637866>
66. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, Van Lookeren Campagne M. Geographic Atrophy: Clinical Features and Potential Therapeutic Approaches. *Ophthalmology*. 2014 May 1;121(5):1079–91.
67. 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. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1990 [cited 2022 Sep 27];108(10):1442–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1699513/>
68. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1988 [cited 2022 Sep 27];32(6):375–413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2457955/>
69. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 27];137(3):496–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15013874/>
70. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM,

- Sternberg P, Capone A, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(4):464–72.
71. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 27];158(4):769-779.e2. Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/the-incidence-of-neovascular-subtypes-in-newly-diagnosed-neovascu>
72. Daniel E, Pan W, Ying G shuang, Kim BJ, Grunwald JE, Ferris FL, et al. Development and Course of Scars in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *undefined*. 2018 Jul 1;125(7):1037–46.
73. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012 Sep;57(5):389–414.
74. Mukai R, Sato T, Kishi S. A hyporeflective space between hyperreflective materials in pigment epithelial detachment and Bruch's membrane in neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2022 Sep 27];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515712/>
75. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 27];48(3):257–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12745003/>
76. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach.

77. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Sep 27];52(3):227–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17472800/>
78. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. A method of drusen measurement based on the geometry of fundus reflectance. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 29];2(1):1–16. Available from: <https://pure.eur.nl/en/publications/a-method-of-drusen-measurement-based-on-the-geometry-of-fundus-re>
79. Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J Clin Med* 2015, Vol 4, Pages 343-359 [Internet]. 2015 Feb 12 [cited 2022 Sep 29];4(2):343–59. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/4/2/343/htm>
80. Ritter M, Elledge J, Simader C, Deak GG, Benesch T, Blodi BA, et al. Evaluation of optical coherence tomography findings in age-related macular degeneration: a reproducibility study of two independent reading centres. *undefined*. 2010 Mar;95(3):381–5.
81. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers of Neovascular Activity in Age-related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Sep 29];38(2):220–30. Available from: [https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2018/02000/BIOMARKERS\\_OF\\_NEOVASCULAR\\_ACTIVITY\\_IN\\_AGE\\_RELATED.2.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2018/02000/BIOMARKERS_OF_NEOVASCULAR_ACTIVITY_IN_AGE_RELATED.2.aspx)
82. Corvi F, Cozzi M, Invernizzi A, Pace L, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography for detection

- of macular neovascularization associated with atrophy in age-related macular degeneration. undefined. 2020 Feb 1;259(2):291–9.
83. Cennamo G, Montorio D, D'Alessandro A, Napolitano P, D'Andrea L, Tranfa F. Prospective Study of Vessel Density by Optical Coherence Tomography Angiography After Intravitreal Bevacizumab in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Sep 29];9(1):77–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673999/>
  84. Miere A, Butori P, Cohen SY, Semoun O, Capuano V, Jung C, et al. Vascular remodeling of choroidal neovascularization after anti-VEGF therapy visualized on optical coherence tomography angiography. undefined. 2018;
  85. Sulzbacher F, Pollreisz A, Kaider A, Kicking S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. undefined. 2017 Jun 1;95(4):414–20.
  86. Flower RW, Hochheimer BF. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. *Invest Ophthalmol* [Internet]. 1973 Apr 1 [cited 2022 Sep 29];12(4):248–61. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/4632821>
  87. Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol*. 1972;73(3):458–9.
  88. DEMİR G, ALKIN Z, GÜMÜŞ G. Eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonlu Hastada İntravitreal Enjeksiyon Sonrası Maküla Deliği Gelişimi. *MN Oftalmol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 29];26(2):110–3. Available from: <http://search/yayin/detay/385171>

89. Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 29];5(1):593. Available from: [/pmc/articles/PMC3102591/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22451953/)
90. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Sep 29];32 Suppl 1:416–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22451953/>
91. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, Ferris FL, Elman M, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(19):2005–15.
92. Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology* [Internet]. 1989 [cited 2022 Sep 29];96(1):96–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2919053/>
93. ÖZDEMİR H, KARAÇORLU M, KARAÇORLU S. Klasik koroid neovaskülerizasyonlu ve gizli koroid neovaskülerizasyonlu yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularındaki fotodinamik tedavi uygulamasının 12 aylık takip sonuçları. *Retina-Vitreus* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 29];11(1):13–8. Available from: <http://search/yayin/detay/21844>
94. 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* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2022 Sep 29];106(10):1908–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10519584/>

95. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Sep 29];280(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11350730/>
96. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LEH. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 29];112(1):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12840058/>
97. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Sep 29];92(12):1606–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614570/>
98. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. [Internet]. [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/16770255>
99. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Sep 29];114(12):2179–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054637/>
100. Husain D, Kim I, Gauthier D, Lane AM, Tsimbaris MK, Ezra E, et al. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Sep 29];123(4):509–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15824225/>

101. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Aug 20 [cited 2022 Sep 29];99(17):11393–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177445/>
102. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Reports* [Internet]. 2011 Aug 2 [cited 2022 Sep 29];1(1):e5–e5. Available from: <https://www.eyereports.org/index.php/eyereports/article/view/eye.2011.e5>
103. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells* [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2023 Jan 10];9(8). Available from: [/pmc/articles/PMC7464130/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444444/)
104. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantsev V, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jan 10];126(8):1141–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946888/>
105. <http://fyra.io>. Phase 3 Data Show Port Delivery System With Ranibizumab Enabled Over 98% of Patients to Go 6 Months Between Treatments for Wet AMD - Eyewire+. [cited 2023 Jan 10]; Available from: <https://eyewire.news/news/phase-3-data-show-port-delivery-system-with-ranibizumab-enabled-over-98-of-patients-to-go-6-months-between-treatments-for-wet-amd>
106. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for



- neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Sep 29];117(11):2134–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591490/>
107. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
  108. Important coronavirus updates for ophthalmologists - American Academy of Ophthalmology [Internet]. [cited 2022 Oct 3]. Available from: <https://www.aaopt.org/headline/alert-important-coronavirus-context>
  109. Antaki F, Dirani A. Treating neovascular age-related macular degeneration in the era of COVID-19. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Oct 3];258(7):1567–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-020-04693-w>
  110. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jan 5];108(4):697–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297486/>
  111. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jan 4];255(7):1259–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527040/>
  112. Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousseaume AM, Koh A, Lambrou GN, et al. Guidance for anti-VEGF intravitreal

- injections during the COVID-19 pandemic. Vol. 258, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. Springer; 2020. p. 1149–56.
113. 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* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Jan 4];120(11):2292–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642856/>
  114. Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, et al. The Impact of COVID-19 on Intravitreal Injection Compliance. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Jan 4];2(12):2546–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140037/>
  115. Carnevali A, Giannaccare G, Gatti V, Scuteri G, Randazzo G, Scordia V. Intravitreal injections during COVID-19 outbreak: Real-world experience from an Italian tertiary referral center. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];31(1):10–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32967465/>
  116. Campos A, Oliveira N, Martins J, Arruda H, Sousa J. The Paradigm Shift of Ophthalmology in the COVID-19 Era. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 4];14:2625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982155/>
  117. Ramakrishnan MS, Yu Y, VanderBeek BL. Association of Visit Adherence and Visual Acuity in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jan 6];138(3):237–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027349/>
  118. Romano F, Monteduro D, Airaldi M, Zicarelli F, Parrulli S,

- Cozzi M, et al. Increased Number of Submacular Hemorrhages as a Consequence of Coronavirus Disease 2019 Lockdown. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 4];4(12):1209–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593777/>
119. Naravane A V., Munda R, Zhou Y, Santilli C, van Kuijk FJGM, Nazari H, et al. Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: A pilot study. *PLoS One* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 5];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596257/>
120. Boyd MJ, Scott DAR, Squirrell DM, Wilson GA. Proof-of-concept calculations to determine the health-adjusted life-year trade-off between intravitreal anti-VEGF injections and transmission of COVID-19. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 4];48(9):1276–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902023/>
121. Ying G shuang, Maguire MG, Pan W, Grunwald JE, Daniel E, Jaffe GJ, et al. Baseline Predictors for Five-Year Visual Acuity Outcomes in the Comparison of AMD Treatment Trials. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jan 4];2(6):525–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29938247/>
122. Greenlee TE, Wang VY, Kang H, Ohlhausen ME, Chen AX, Hom GL, et al. CONSEQUENCES OF LAPSES IN TREATMENT WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITORS IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE. *Retina* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jan 6];41(3):581–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658164/>

123. Hanhart J, Wiener R, Totah H, Gelman E, Weill Y, Abulafia A, et al. Effects of delay in anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Mar 6];260(6):1907–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013800/>
124. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2017 Dec 20 [cited 2023 Jan 5];12:13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339917/>
125. Tsiropoulos GN, Vallee R, Gallo Castro D, Ambresin A. The importance of monitoring wet age-related macular degeneration patients during Coronavirus disease 19 pandemic: A retrospective study of assessment of functional and structural outcomes. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Mar 6];45(8):852–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908993/>
126. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C, et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 4];128(2):234–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763265/>
127. Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousseaume AM, Koh A, Lambrou GN, et al. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 6];258(6):1149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328757/>

128. Yalamanchili SP, Maatouk CM, Enwere DU, Conti TF, Hom GL, Briskin IN, et al. The Short-term Effect of a Single Lapse in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema Within Routine Clinical Practice. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jan 6];219:215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640254/>
129. Im JHB, Jin YP, Chow R, Dharia RS, Yan P. Delayed anti-VEGF injections during the COVID-19 pandemic and changes in visual acuity in patients with three common retinal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 6];67(6):1593–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35970234/>
130. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
131. Sekeroglu MA, Kilinc Hekimsoy H, Horozoglu Ceran T, Doguizi S. Treatment of neovascular age related macular degeneration during COVID-19 pandemic: The short term consequences of unintended lapses. <https://doi.org/10.1177/11206721211010613> [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2023 Jan 7];32(2):1064–72. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11206721211010613?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11206721211010613?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)