



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI OLAN REKÜRREN YAŞA
BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA
PİGMENT EPİTEL DEKOLMANININ Anti-VEGF YÜKLEME
DOZUNA YANITINI ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih ULAŞ**

**BOLU
2024**

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PİGMENT EPİTEL DEKOLMANI OLAN REKÜRREN YAŞA
BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA
PİGMENT EPİTEL DEKOLMANININ Anti-VEGF YÜKLEME
DOZUNA YANITINI ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih ULAŞ**

**BOLU
2024**

ÖZET

Ömer YILDIZ, Pigment Epitel Dekolmanı Olan Rekürren Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Olgularında Pigment Epitel Dekolmanının Anti-VEGF Yükleme Dozuna Yanıtını Etkileyen Klinik Faktörlerin Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2024

Amaç: Pigment epitel dekolmanı (PED) olan rekürren yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında yükleme dozu sonrası PED yüksekliğindeki oransal değişikliğe demografik ve klinik faktörlerin etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz retina biriminde takip ve tedavi edilen YBMD hastalarının verileri retrospektif olarak incelenmiş olup PED’i olan rekürren YBMD olgularından anti-VEGF yükleme dozu uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 151 hastanın 151 gözü, yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtı göre yanıt veren, kısmi yanıt veren ve yanıt vermeyen olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu hastaların yaş, cinsiyet, lens durumu, kullanılan anti-VEGF ajan, göz içi basınçları (GİB), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), otorefraktometre ölçümleri, vücut kitle endeksi (BMI), ortalama arteriyel basınç (MAP) değeri, merkezi kornea kalınlığı (CCT), aksiyel uzunluk (AL) ölçümleri, hemogram ve biyokimya değerlerinden nötrofil/lenfosit, AKŞ (Açlık kan şekeri), HbA1c, serum lipitleri, sedimentasyon, CRP değerleri kaydedilmiştir. Hastaların rekürrens tarihleri, rekürrens sayıları, yükleme dozu enjeksiyon sayıları ve yükleme dozunun tamamlandığı tarih belirlenerek kaydedilmiştir. Spectral domain-optik koherens tomografi (SD-OCT) ile koroid kalınlıkları (fcEDI, fnEDI, ftEDI), santral retina kalınlığı (CRT), retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL), intraretinal sıvı (IRF) varlığı, subretinal sıvı (SRF) varlığı, koroidal neovaskülarizasyon (KNV)’a en yakın olan PED’in lokalizasyonu, yüksekliği, genişliği, PED’in SD-OCT görüntüsüne dayalı olarak katı (Solid), sonolusent (Hollow) veya karışık (Mixed) PED olarak oluşturulan sınıflaması kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların % 19,2’si yanıt vermeyen, % 49,6’sı kısmi yanıt veren, % 31,2’si yanıt veren gruptadır. Klinik veriler bu 3 grup arasında karşılaştırılmış CRT, sferik ekivalan (sEq), yükleme dozu sonrası PED genişliği ve

kullanılan anti-VEGF ajan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,042, 0,019, 0,025 ve 0,009). Yükleme dozuna PED'in oransal yanıtı ile sferik ekivalan, MAP, CRT, fcEDI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $r=0,239$ $p<0,01$, $r=0,268$ $p<0,01$, $r=0,239$ $p<0,01$ ve $r=0,166$ $p<0,01$). MAP, sEq, CRT, fcEDI değerleri ve bu dört parametrenin birlikte yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinin oransal değişimine etkisi lineer regresyon analiziyle değerlendirilmiştir (r^2 değerleri sırasıyla 0,072, 0,057, 0,057, 0,028 ve 0,080). Nagelkerke'nin r^2 değerlerinin MAP, sEq, CRT ve fcEDI için gösterdiği değerler, bu parametrelerin PED yüksekliğinde yükleme dozu sonrası oluşabilecek oransal değişimi tahmin ettirme etkisinin düşük olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen sonuçlar rekürren YBMD olgularında PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın, hastalara ait klinik ve demografik parametrelerden etkilendiğini göstermiş olup anti-VEGF yükleme dozu sonrası PED'in yüksekliğinde oransal azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu oransal yanıtın seviyesinin sEq, CRT, yükleme dozu sonrası PED genişliği, kullanılan anti-VEGF ajan ile ilişkili olduğu belirlenmekle birlikte bu parametrelerle değişikliğin tamamının açıklanamadığı belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Koroidal neovaskülarizasyon, Pigment epitel dekolmanı, Optik koherens tomografi, Tedavi et ve uzat.

ABSTRACT

Ömer YILDIZ, Evaluation of Clinical Factors Affecting the Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-VEGF Loading Dose in Cases of Recurrent Age-Related Macular Degeneration with Pigment Epithelial Detachment, Medical Speciality Thesis, 2024

Objective: To investigate the effect of demographic and clinical factors on the proportional change in PED height after loading dose in recurrent age-related macular degeneration (AMD) patients with pigment epithelial detachment (PED).

Materials and Methods: The data of AMD patients who were followed and treated in the retina unit of our clinic were retrospectively analysed. 151 eyes of 151 patients with recurrent AMD with PED who received anti-VEGF loading dose and met the inclusion criteria were divided into 3 groups as responders, partial responders and non-responders according to the proportional response of PED height after loading dose. Age, gender, lens status, anti-VEGF agent used, intraocular pressure (IOP), best corrected visual acuity (BCVA), autorefractometer measurements, body mass index (BMI), mean arterial pressure (MAP), central corneal thickness (CCT), axial length (AL) measurements, hemogram and biochemistry values including neutrophil/lymphocyte, FBS (fasting blood glucose), HbA1c, serum lipids, sedimentation and CRP values were recorded. Recurrence dates, number of recurrences, number of loading dose injections and the date of completion of the loading dose were determined and recorded. Choroidal thickness (fcEDI, fnEDI, ftEDI), central retinal thickness (CRT), retinal nerve fibre layer thickness (RNFL), presence of intraretinal fluid (IRF), presence of subretinal fluid (SRF) were determined by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), The localisation, height, width of the PED closest to the choroidal neovascularisation (CNV), and the classification of the PED as solid, hollow or mixed PED based on the SD-OCT image were recorded.

Results: Of the patients, 19.2 % were non-responders, 49.6 % were partial responders and 31.2 % were responders. Clinical data were compared between these 3 groups and statistically significant differences were found in CRT, spherical equivalent (sEq), PED width after loading dose and anti-VEGF agent parameters

(p values 0.042, 0.019, 0.025 and 0.009, respectively). There was a statistically significant positive weak correlation between the proportional response of PED to loading dose and spherical equivalent, MAP, CRT, fcEDI ($r=0.239$ $p<0.01$, $r=0.268$ $p<0.01$, $r=0.239$ $p<0.01$ and $r=0.166$ $p<0.01$, respectively). The effect of MAP, sEq, CRT, fcEDI values and these four parameters together on the proportional change of PED height after loading dose was evaluated by linear regression analysis (r^2 values 0,072, 0,057, 0,057, 0,028 and 0,080, respectively). Nagelkerke's r^2 values for MAP, sEq, CRT and fcEDI indicate that the effect of these parameters in predicting the proportional change in PED height after loading dose is low.

Conclusion: The results obtained in this study showed that the proportional response of PED to loading dose in patients with recurrent AMD was affected by the clinical and demographic parameters of the patients and it was determined that a proportional decrease in the height of PED occurred after anti-VEGF loading dose. Although it was determined that the level of this proportional response was related with sEq, CRT, PED width after loading dose and anti-VEGF agent used, it was determined that these parameters could not explain the entire change.

Keywords: Age-related macular degeneration, Choroidal neovascularisation, Pigment epithelial detachment, Optical coherence tomography, Treat and extend.

TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD’de uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Fatih ULAŞ hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve mesleki eğitimime büyük katkıları olan değerli anabilim dalı başkanımız, Prof. Dr. Serdal ÇELEBİ’ye, eğitimim süresince değerli tecrübelerini esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları bulunan hocalarım Doç. Dr. Ümit DOĞAN’a, Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ’a, Doç. Dr. Adem SOYDAN’a bu süreçte birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniği çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Her türlü desteğini esirgemeyen ve beni yetiştiren sevgili aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Ömer YILDIZ

BOLU, 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Retina Anatomi, Histoloji, Embriyoloji ve Fizyolojisi	4
2.1.1 Makula	8
2.2. Koroid	9
2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)	10
2.3.1. YBMD Epidemiyolojisi	10
2.3.2. YBMD Risk Faktörleri	10
2.3.3. Semptom ve Bulgular	14
2.3.4. YBMD Patogenezi.....	14
2.3.5. YBMD Sınıflaması	14
2.3.6. YBMD Tipleri	15
2.3.6.1. Kuru Tip YBMD	16
2.3.6.1.1. Drusen	16
2.3.6.1.2. Coğrafik Atrofi (GA)	17
2.3.6.2. Yaş Tip YBMD	17
2.3.6.2.1. Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV)	17
2.3.6.2.2. Pigment Epitel Dekolmanı (PED)	18

2.3.6.2.3. Pigment Epitel Rüptürü.....	19
2.3.7. YBMD Ayırıcı Tanısı	19
2.3.8. YBMD Görüntüleme, Tanı ve Takip Yöntemleri	20
2.3.8.1. Optik Koherens Tomografi (OCT)	21
2.3.8.2. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OCTA)	22
2.3.8.3. Fundus Flöresein Anjiografi (FFA)	22
2.3.8.4. İndosiyanın Yeşili Anjiografi (ICGA)	23
2.3.8.5. Fundus Otoflöresans (FAF).....	23
2.3.9. YBMD Tedavisi	23
2.3.9.1. Lazer Fotokoagülasyon.....	24
2.3.9.2. Fotodinamik Tedavi (PDT)	24
2.3.9.3. Anti-VEGF Tedavisi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi.....	27
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	27
3.3. Dışlanma Kriterleri	27
3.4. Klinik Veriler.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	45
KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

- AL:** Aksiyel Uzunluk
AA: Araşidonik Asit
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AREDS: Age Related Eye Disease Study
ALA: Alfa Linoleik Asit
Anti-VEGF: Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Antikoru
BM: Bruch Membranı
BMI: Vücut Kitle İndeksi
CAM: Classification of Atrophy Meeting
CCT: Merkezi Korneal Kalınlık
CRT: Merkezi Retinal Kalınlık
CFP: Colour Fundus Photography
DM: Diyabetes Mellitus
DNT: Dış Nükleer Tabaka
DPT: Dış Pleksiform Tabaka
DHA: Dokzahekzaenoik Asit
dB: Desibel
EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EZ: Elipsoid Zon
EDI: Enhanced Depth Imaging
ELM: Eksternal Limitan Membran
EPA: Eikozapentaenoik Asit
FAZ: Foveal Avasküler Zon
fcEDI: Subfoveal EDI
fnEDI: Fovea Santralinin 1500 µm Nazali EDI
ftEDI: Fovea Santralinin 1500 µm Temporalı EDI
FFA: Fundus Flöresein Anjiyografi
FAF: Fundus Otoflöresans
FHT: Fotoreseptör Hücre Tabakası
FT4: Serbest Tiroksin

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FDA: U.S. Food and Drug Administration
GİB: Göz İçi Basıncı
GHT: Gangliyon Hücre Tabakası
GA: Coğrafik Atrofi
HT: Hipertansyon
IRF: İntraretinal Sıvı
ICGA: İndosiyanin Yeşili Anjiografi
ILM: İnternal Limitan Membran
ICC: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
İPT: İç Pleksiform Tabaka
İNT: İç Nükleer Tabaka
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KNV: Koroidal Neovaskülarizasyon
LA: Linoleik Asit
Mm: Milimetre
Nm: Nanometre
ORT: Ortalama
OCT: Optik Koherens Tomografi
OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi
OAP: Gözlemle ve Planla
PED: Pigment Epitel Dekolmanı
PRN: İhtiyaca Bağlı Dozlama
PDT: Fotodinamik Tedavi
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEDF: Pigment Epitel Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
PIGF: Plasental Büyüme Faktörü
RNA: Ribonükleik Asit
RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
RPE: Retina Pigment Epiteli
RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası
ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri
RNS: Reaktif Azot Ürünleri

RPD: Retiküler Psödodrusen
RAP: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
STD: Standart Deviasyon
SRF: Subretinal Sıvı
SSKR: Santral Seröz Koryoretinopati
SD-OCT: Spectral Domain- Optik Koherens Tomografi
SS-OCT: Swept Source-Optik Koherens Tomografi
T&E: Tedavi Et ve Uzat
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TD-OCT: Time Domain- Optik Koherens Tomografi
VIEW: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
YDO: Yükleme Dozu Öncesi
YDS: Yükleme Dozu Sonrası
YD: Yükleme Dozu
YBMD: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
µm: Mikrometre

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Yanıt veren grupta ilaç kullanım dağılımı

Şekil 4.2. CRT ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği

Şekil 4.3. MAP ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği

Şekil 4.4. fcEDI ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Age Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre YBMD erken, orta, ileri evre kuru tip YBMD ve ileri evre yaş tip YBMD olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik (Gözle alakalı) Parametrik Özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların Klinik (Sistemik) Parametrik Özellikleri

Tablo 4.3. Hastaların Klinik Parametrik Olmayan Özellikleri

Tablo 4.4. Hastaların Klinik (OCT) Parametrik Olmayan Özellikleri



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Retina Katmanları

Resim 2.2. Makula Anatomisi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağı makula dejenerasyonu (YBMD); retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı (BM) ve koryokapillaris yapılarının ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır. (1)

Gelişmiş ülkelerde 50 yaş veya daha üzerindeki bireylerde görme kaybının başlıca nedenidir ve >65 yaşındakilerin neredeyse % 10'unu, >75 yaşındakilerin % 25'inden fazlasını etkilemektedir. (2)

Hastalık ilk defa 1885'te Otto Haab tarafından 50 yaş üzeri olgularda santral görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerle giden bir klinik tablo olarak tarif edilmiştir. (3) YBMD için demografik ve çevresel risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BMI, diyet, sedanter yaşam, eğitim seviyesi, güneş ışığına maruz kalmak ve etnik köken sayılabilir. (4) Hipertansiyon (HT), diyabet (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertiroidizm, katarakt gibi hastalıklar da YBMD gelişimi ve progresyonuyla alakalı risk faktörü olarak değerlendirilebilmektedir. (4) Ayrıca genetik, anjiojenik faktörler, immun faktörler, oksidatif stres faktörleri, antioksidan faktörler, vitaminler, karotenoidler ve lipitlerin (kolesterol, trigliseritler, lipoproteinler, apolipoproteinler, yağ asitleri) de hastalık üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. (4)

YBMD multifaktöryel bir hastalıktır. (5) Patogenezinde kompleman faktörlerinde, lipid seviyelerinde, vasküler, enflamatuar ve ekstrasellüler matriks yollarında meydana gelen disregülasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. (5) Birçok çalışmaya göre vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), koroidal neovaskülarizasyon (KNV) oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır ve yaş tip YBMD hastalarının gözlerinde görme kaybına neden olan ana patolojik faktördür. (6) YBMD klinik olarak kuru (Non-neovasküler) ve yaş (Neovasküler) tip olarak sınıflandırılmaktadır. Kuru tip YBMD, olguların yaklaşık % 85-90'ını oluşturmaktadır. (7) Yaş tip YBMD ise % 10-15 sıklıkta görülmekte olup, YBMD'ye bağı görme kayıplarının çoğunluğundan bu tip sorumlu tutulmaktadır. (7) Yaş tip YBMD retinal düzeyde, subretinal düzeyde ve RPE düzeyinde bir dizi morfolojik değişikliklerle seyretmekte olup bu değişiklikler KNV, SRF, IRF ve PED'den meydana gelmektedir. (8-10)

PED'ler yaş tip YBMD'de sıklıkla görülen ve RPE'nin BM'den ayrılmasıyla meydana gelen lezyonlar olup KNV'yle ilişkilidir ve daha ileri YBMD formlarında görme keskinliğinde kötüleşme ve hastalık progresyonunun bir belirtisi olduğu düşünülmektedir. (6, 11-13) YBMD'deki PED, RPE altındaki materyale göre seröz PED, hemorajik PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde sınıflandırılmaktadır. (14)

Erken evre YBMD'nin yaş tip YBMD'ye dönüşümünü tanımlayabilecek görüntüleme yöntemleri renkli fundus fotoğrafı (CFP), optik koherens tomografi (OCT), fundus floressein anjiyografi (FFA), indosiyanin yeşili anjiyografi (ICGA) ve OCT anjiyografisidir (OCTA). (15) Son yıllarda, invaziv olmayan görüntüleme tekniklerinden olan OCT, yaş tip YBMD'li hastaların tansı ve tedavisinin yönetimi için önemli bir tanı aracı haline gelmiştir. (16-19) Hastaların başlangıç değerlendirmesinde ve tedavi takibi sırasında, tedavi yanıtını öngörmek, değerlendirmek ve aynı zamanda tedaviyi yönlendirmek için kullanılmaktadır. (17, 20-25) Yaş tip YBMD'li hastalar için şu anda tercih edilen tedavi, anti-VEGF tedavisidir. (18, 26-30) Bu tedavinin ana amacı, KNV'nin aktivitesini bastırmak ve bunu mümkün olan en az nüks ile sürdürmektir. (18, 26-30) Uzun süreli görme kazançları elde etmek ve KNV regresyonunu tam olarak sağlayabilmek amacıyla tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bunlar, aylık veya iki aylık sabit aralıklı tedavi, ihtiyaca bağlı dozlama (PRN), tedavi et ve uzat (T&E) veya gözlemler ve planlar (OAP) stratejisinden oluşmaktadır. (18, 26-30) Tedavi protokolü seçimi genellikle hasta demografisinden veya temel klinik özelliklerden bağımsızdır. (31) Hastaların tedaviye verdiği yanıt genellikle görme keskinliği, anatomik iyileşmeler ve dolaylı olarak enjeksiyon sıklığındaki iyileşmelerle değerlendirilmektedir. (31) Şu an için yaş tip YBMD hastalarında ana tedavi stratejisi bizim de kliniğimizde uyguladığımız T&E protokolüdür. (32) Yaş tip YBMD'nin temel tedavisi olarak kullanılan intravitreal anti-VEGF ajanları olan bevacizumab (AVASTİN® 1.25mg/0,05ml, Genentech US South San Francisco), ranibizumab (LUCENTIS® 0.5mg/0.05ml, Genentech US South San Francisco) ve aflibercept (EYLEA®2mg/0.05ml, Bayer HealthCare, Berlin, Germany) üzerinde hastalığın bu ajanlara verdiği fonksiyonel, anatomik yanıtlar ve bu ajanlar arasındaki tedavi değişiminin hastalığa etkisi araştırılmaktadır. (33, 34) Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, KNV'nin tedavisi için yapılan fotodinamik tedavi (PDT) ve

intravitreal anti-VEGF tedavisine PED'lerin yanıtının değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir. (35-37)

PED yüksekliğini etkileyen klinik faktörlerle alakalı daha önceden yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte bu çalışma rekürren YBMD olgularında PED'in anti-VEGF yükleme dozuna yanıtıyla alakalı literatürün taranabildiği kadarıyla yapılmış ilk çalışmadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomi, Histoloji, Embriyoloji ve Fizyolojisi

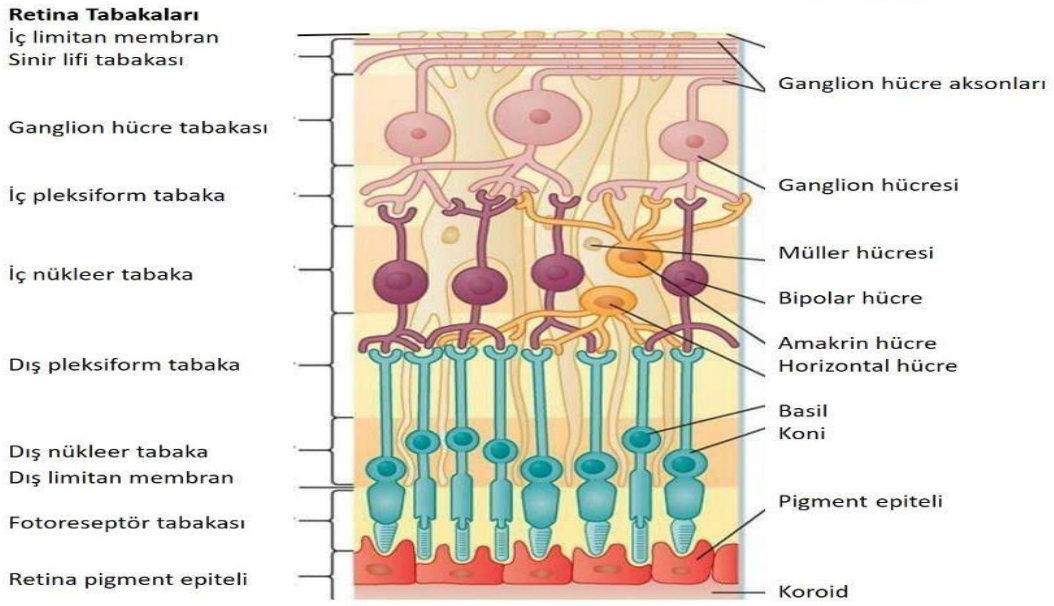
Retina gözün en iç kısmını oluşturmakta olup optik diskten ora serrataya kadar uzanmaktadır. (38) Ekvatoryal düzlemde yer alan bölge ekvatoryal retina olarak adlandırılırken bu düzlemin önünde kalan alan periferik retina olarak adlandırılmaktadır. (38) Retina ile pars plana arasındaki kısım ise ora serrata olarak isimlendirilmektedir. (38) Temporal üst ve alt vasküler arkadlar arasındaki alan makula olarak adlandırılmaktadır. (38) Retinal kalınlığın en fazla olduğu kısım optik disk çevresi olup yaklaşık 560 µm'dir. (38) Retinal kalınlık ekvatoryal düzlemden perifere doğru gidildikçe azalmaktadır. (38) Retina, iç kısımda vitreus jeli ile dış kısımdaysa BM ile komşudur. (38)

Retina, merkezi sinir sisteminin devamı olarak ön beyinden gelişen optik vezikülden oluşmaktadır. (39) Nörosensoriyel retina ve RPE nöroektodermden, vitreus ve koroid ise mezenkimden köken almaktadır. (39) İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül kendi içine gömülerek optik çanağı meydana getirmektedir. (39) Bu çanağın dış yaprağı RPE'yi iç yaprağı ise nörosensoriyel retinayı oluşturmaktadır. (39) İkinci ayında ganglion hücre aksonları oluşmaktadır bunlar sonradan sinir lifi tabakasını meydana getirecektir. (39) Ayrıca ileride astrogliaları oluşturmak üzere glioblastların göçü meydana gelir. (39) Üçüncü ayında ilk olarak ganglion hücresi en son fotoreseptör hücresi farklılaşmasıyla retina tabakaları oluşmaya başlamaktadır. (39) Müller hücrelerinin dış tabakaya uzanmasıyla eksternal limitan membran (ELM) oluşmaktadır. (39) Bipolar ve horizontal hücrelerin oluşmasını sağlayacak migrasyon süreci başlamaktadır. (39) Dördüncü ayında santral retinal arter ve ven, optik sinir içinde görünür hale gelmektedir ve ora serrata perifer retinada belirmeye başlamaktadır. (39) Yedinci ayında rod ve kon hücreleri farklılaşmaktadır. Dokuzuncu ayında ise fovea refleksi oluşmaktadır. (39)

Retina içten dışa doğru 10 farklı tabakadan oluşmaktadır. (40) Bu tabakalar şu şekilde sıralanmaktadır:

1. İnternal limitan membran (ILM)
2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT)

3. Ganglion hücre tabakası (GHT)
4. İç pleksiform tabaka (İPT)
5. İç nükleer tabaka (İNT)
6. Dış pleksiform tabaka (DPT)
7. Dış nükleer tabaka (DNT)
8. Eksternal limitan membran (ELM)
9. Fotoreseptör hücre tabakası (FHT)
10. Retina pigment epiteli (RPE)



Resim 2.1. Retina Katmanları (41)

1- İnternal limitan membran (ILM): Retinada tüm tabakalara yayılan, Müller hücrelerinin arka hyaloid membran bağlantılarıyla ve vitreus fibrilleriyle oluşturduğu gerçek ve dayanıklı bir membrandır. (42)

2-Retina sinir lifi tabakası (RSLT): Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır. (42) Ganglion hücre aksonları retina içindeki seyirleri boyunca optik disk lamina kribrosasına kadar miyelinsizdir. (42) Optik disk lamina kribrosasından sonra miyelin kılıf ile sarılmaktadır. (42)

3-Ganglion hücre tabakası (GHT): Gangliyon hücrelerinin gövdelerinden oluşmaktadır. (42)

4-İç pleksiform tabaka (İPT): Bipolar ve amakrin hücre aksonlarıyla ganglion hücre dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır. (42)

5-İç nükleer tabaka (İNT): Müller hücreleri, bipolar hücreler, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleusları bu tabakada bulunmaktadır. (42)

6-Dış pleksiform tabaka (DPT): Bipolar hücre ve fotoreseptör hücre sinapslarını ve horizontal hücre yapılarını içermektedir. (42) Makulada daha kalın ve fibrözdür burası henle tabakası olarak adlandırılmaktadır. (43)

7-Dış nükleer tabaka (DNT): Fotoreseptör hücreleri olan rod ve kon hücrelerinin nükleuslarından meydana gelmektedir. (42)

8-Eksternal limitan membran (ELM): Fotoreseptör hücreleriyle Müller hücreleri arasındaki bağlantıyla oluşmuş olan gerçek olmayan bir membrandır. (42)

9-Fotoreseptör hücre tabakası (FHT): Rodlar ve konlardan oluşmuş olan tabakadır. (42) Rodlar tüm fotoreseptörlerin % 95'ini oluşturmuş olup karanlık veya loş ışıktaki yüksek duyarlılık gösterirken konlar tüm fotoreseptörlerin % 5'ini oluşturmuş olup gün ışığındaki görme keskinliğinden ve renkli görmeden sorumludurlar. (42)

Elipsoid zon (EZ) fotoreseptörlerin iç ve dış segment bağlantı yerlerine verilmiş olan isimdir. Mitokondri içeriği yoğun olan bir bölge olması nedeniyle fotoreseptör sağlığı ve fonksiyonu açısından önemlidir. (44, 45)

10-Retina pigment epiteli (RPE): BM ile nörosensoryel retina dokusu arasında bulunan tek sıra halinde dizilmiş hegzagonal pigmentli hücrelerden oluşan tabakadır. (46) RPE hücrelerinin mitotik aktiviteleri yoktur ve doğumdan itibaren 4- 6 milyon adettir. Hücreler 10- 60 µm arasında değişken boyutlarda olup subfoveal olanlar daha ince ve uzun yapıdadır. (47) RPE hücreleri isimlerini sitoplazmalarında bulunan melanin pigmentlerinin yoğunluğundan almıştır ve optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanmaktadır. (47) Bu hücreler apikal yüzeylerindeki villuslar ile fotoreseptör dış segmentlerini çevrelemektedirler. (47) RPE hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan melanin pigmentleri ile ışığı absorbe ettikleri düşünülmektedir. (48) Hücrelerin orta kısımlarında nükleus, metabolik faaliyetlere yönelik organeller ve sindirilememiş fotoreseptör dış segment artıklarından oluşan lipofuskin granülleri bulunmaktadır. (48) RPE hücreleri dış tarafta bazal lamina olarak adlandırılan bir membran üzerine oturmuştur. (48)

Normal retina fizyolojisi için gerekli fonksiyonları RPE tabakası sağlamaktadır. (46) Bunlar; ışığın absorbe edilmesi, görme siklusunun yenilenmesi

ve sürdürülmesi, kan-retina bariyerinin oluşumu, rod dış segmentlerinin fagositozu ve yenilenmesi, retinanın oksidatif hasardan korunması, retinanın adezyonu, iyonların ve metabolik artıkların transportu, büyüme faktörlerinin sentezidir [(Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü (PEDF), Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve Transforme edici büyüme faktörü (TGF)]. (46) Majör körlük sebeplerinden YBMD’de temel patoloji RPE tabakasıdır. (46) RPE tarafından sindirilen rezidüel cisimler, fagozomlar ve diğer metabolik artıklar yaş ilerledikçe bazal lamina altında birikerek druzenleri oluşturmaktadır. (49) Retina tabakaları OCT ile neredeyse histolojik düzeyde görüntülenebilmektedir. (38) İnsan retinasında yaklaşık 120 milyon basil ve yaklaşık 6,5 milyon koni fotoreseptörü bulunmaktadır. (49)

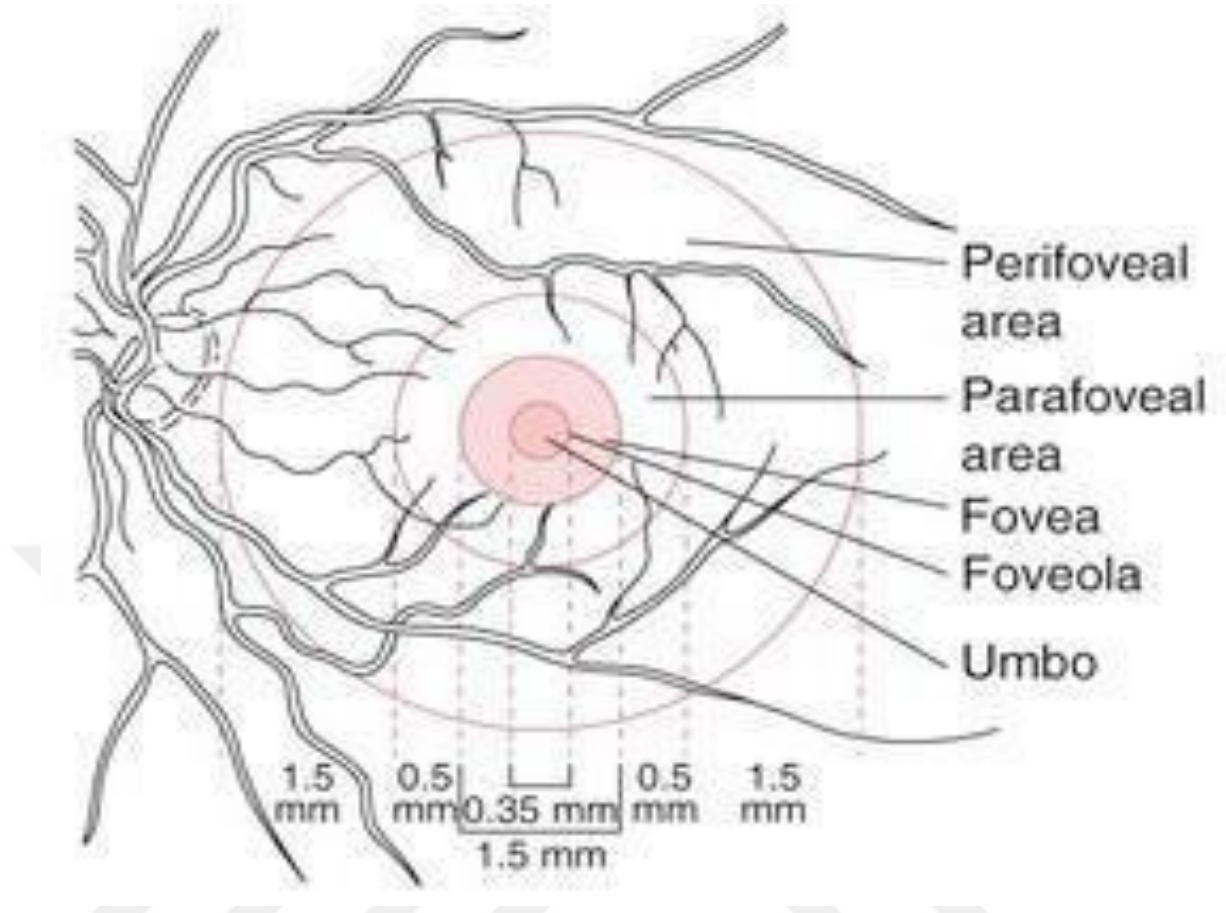
Glial hücreler, retinal nöronlara yapısal destek sağlamaktadır, beslenmelerine hizmet etmektedir, nöronal uyarı iletimi ve sinir dokusunun tamirinde görev almaktadırlar. (49) Makroglia ve mikroglia olmak üzere iki tipi vardır. (49) Müller hücreleri ve astrositler, makroglia sınıfındayken perisitler, mikroglia sınıfında bulunmaktadır. (43) ELM, Müller hücreleri arasında bulunan zonula adherens tipi bağlantılardan meydana gelmektedir. (43) ILM lamina lusida tabakasını da Müller hücreleri oluşturmaktadır. (43) Yıldız şekilli hücreler olan astrositler, nöronlar ve vasküler yapılar arasında yerleşmiştir. (50, 51) Fibröz astrosit, protoplazmik astrosit ve lemmosit olmak üzere üç tipi vardır. (50, 51)

Retinal dolaşımın ana kaynağı oftalmik arterin dalı olan santral retinal arterdir. (43, 51) Optik sinirden çıkmadan önce superior ve inferior papiller artere sonrasında nazal ve temporal dallara ayrılmaktadır. (43, 51) Toplumda % 20 oranında bulunduğu belirtilen silyoretinal arter makulanın bir bölümünü beslemekte olup posterior silyer arter kaynaklıdır. (43, 51) Retinanın iç 2/3 kısmı santral retinal arterden beslenirken dış 1/3 kısmı koroidal dolaşımdan beslenmektedir. (43, 51) Retinal arter ve venler RSLT, GHT, İNT’de seyrederek retinada 3 tabaka halinde bulunan kapiller ağırları beslemektedir. (43, 51) FAZ (Foveal avasküler zon), ora serrata ve retina arteriyollerinin çevresi avasküler özelliktedir. Retinal venler, arterlerle benzer seyretmekte olup çaprazlaştıkları yerlerde arterler daha önde seyretmektedir ve aynı adventisya kılıfını paylaşmaktadırlar. (43, 51)

İç kan retina bariyeri vasküler endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan meydana gelmişken, dış kan retina bariyeri RPE hücreleri arasındaki zonula okludensten oluşan sıkı bağlantılardan meydana gelmiştir. (49) Kandan retina hücrelerine protein ve lipidlerin geçişi bu bariyerler sebebiyle sınırlanmakla birlikte glial hücreler difüzyon yoluyla geçiş yapamayan makromoleküllerin geçişini selektif aktif transportla sağlayarak denge oluşturmaktadır. (49)

2.1.1. Makula

Retina arka kutbunda üst ve alt temporal arkadlar arasında kalan merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yer alan 5- 6 mm çaptaki bölge makula olarak adlandırılmaktadır. (40, 52) Makulada, periferik retinadan histolojik açıdan farklı olarak birden fazla ganglion hücre tabakası bulunmaktadır. (40) Arka kutbun dışında kalan retina periferik retina olarak adlandırılmış olup pars plana, ora serrata, vitreus tabanı olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. (52) Makula merkezindeki 1,5 mm çaplı alan fovea olarak adlandırılmaktadır. (40, 53) Ortalama retina kalınlığı foveada 250 µm olup yoğun koni ve Müller hücrelerinden oluşmuştur. (40, 53) Foveola ise fovea merkezindeki 0,35 mm çaplı kısım olup retinanın en ince kısmıdır gangliyon hücresi içermez, Müller hücreleri ve koni fotoreseptörlerinden oluşmuştur. (40) Umbo 150 µm- 200 µm çapında foveolanın merkezinde belirgin depresyon gösteren ve retinanın en keskin görmeyi sağlayan kısmıdır. (40, 44) Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki alan parafovea, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğindeki alan ise perifovea olarak adlandırılmaktadır. (44) FAZ ortalama çapı 0,6 mm olan kan damarı içermeyip kapiller ağ ile devam eden foveola ve fovea arasındaki alandır. (40)



Resim 2.2. Makula Anatomisi (54)

2.2. Koroid

Koroid damar, sinir, bağ doku ve melanositlerden oluşmuş olan tabakadır. (55, 56) Vasküler dolaşımını anterior ve posterior silier arterler sağlamakta olup optik disk ile pars plana arasında uzanmaktadır. (55, 56) Retinanın 1/3 dış kısmının ısı regülasyonunu sağlamaktadır, oksijen ve besin ihtiyacını sağlamaktadır ve ışık absorpsiyonunda da görev almaktadır. (55, 56) İçten dışa doğru BM, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroideadan meydana gelen 5 tabakadan oluşmakta olup yaklaşık 200 μm kalınlığındadır. (55, 56)

1-Bruch membranı: RPE ve koryokapillaris arasında bulunan bu yapı içten dışa doğru RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik doku tabakası, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olmak üzere 5 katmandan oluşmaktadır. (55, 56) İç ve dış kollajen tabaka penceresiz özellikteyken elastik doku tabakası pencereci özelliktedir. (55, 56) BM kalınlığı optik diskten periferde

doğru gidildikçe azalmaktadır. Ayrıca YBMD'nin ilk bulgularından olan druzenler bu tabakadaki birikimler sonucu oluşmaktadır. (57, 58)

2-Koryokapillaris: BM komşuluğunda bulunan yoğun kapiller ağlardan oluşmuş olan tabakadır. (57, 58) Pencere yapıda olup proteinlere karşı geçirgendir. Bu sayede koroidal bölgede yüksek onkotik basınç sağlanmış olup retina ve subretinal alandan koroide sıvı akışı sağlanmaktadır. (57, 58)

3-Sattler tabakası: Koryokapillarisin beslenmesini sağlayan küçük ve orta boy arterlerden oluşmaktadır. (57, 58)

4-Haller tabakası: Koryokapillarisin beslenmesini sağlayan büyük boy arterlerden oluşmaktadır. (57, 58)

5-Suprakoroidea: Sklera ve koroid arasında bulunan potansiyel boşluktur. (57, 58)

2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD); retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı (BM) ve koryokapillaris yapılarının ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır. (1)

2.3.1. YBMD Epidemiyolojisi

Dünya genelindeki tüm körlüklerin % 8,7'sini oluşturmaktadır. (59) Gelişmiş ülkelerde 50 yaş veya daha üzerindeki bireylerde görme kaybının başlıca nedeni olup >65 yaşındakilerin neredeyse % 10'unu etkiler ve >75 yaşındakilerin % 25'inden fazlasını etkilemektedir. (2)

2.3.2. YBMD Risk Faktörleri

YBMD için yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BMI, diyet, sedanter yaşam, eğitim seviyesi, etnik kökenin demografik risk faktörleri arasında yer aldığı düşünülmektedir. (4) Ayrıca katarakt, HT, KBH, DM, hipertiroidizm gibi hastalıkların YBMD oluşumu ve progresyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. (4) Bunların dışında genetik faktörler, oksidatif stres faktörleri, antioksidan faktörler, vitaminler, immun faktörler, beyaz kan hücre sayısı ve

lipitlerin YBMD için risk faktörleri arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (4)

Yaş: Yaş tip YBMD insidansı ile ileri yaş arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. (60) YBMD’de ilerleyen yaş, diğer patolojik risk faktörlerinin etkilerini arttırarak retina yapı ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmesine sebep olur bu nedenle en önemli demografik risk faktörüdür. (4, 61)

Cinsiyet: YBMD, erkek ve kadın her iki cinsiyette de yaygın olarak görülse de bazı çalışmalarda kadınlarda erken YBMD’nin, geç YBMD’ye veya yaş tip YBMD’ye ilerleme hızının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. (4)

Sigara kullanımı: Oksidatif stres birikimi ve koroid kan akışının azalması yoluyla RPE ve BM’nin dejenerasyonuna yol açabilen birçok kimyasal içermektedir. (62-64) YBMD için bildirilen değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür. (4) Erken YBMD ve geç YBMD dahil olmak üzere herhangi bir YBMD formunun yaş tip YBMD veya coğrafik atrofi (GA)’ye ilerleme riskini 2- 4 kat arttırdığı düşünülmektedir. (4)

Alkol kullanımı: 20 gram/gün’den fazla alkol kullanımıyla YBMD gelişiminin ilişkili olduğu düşünülmektedir. (65)

BMI: BMI arttıkça YBMD gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir. (4) Normal kilolu bireylerle (BMI 20–25) kıyaslandığında obez bireylerde (BMI >30) geç YBMD gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir. (4)

Diyet: Antioksidan açısından zengin ve genellikle meyve, sebze, baklagiller, tahıllar, kuruyemişlerin yüksek tüketimi; balık, tavuk ve süt ürünlerinin orta düzeyde tüketimi ve kırmızı etin sınırlı tüketimini içeren ayrıca tereyağı yerine doymamış yağ asitleri açısından zengin zeytinyağı tüketilen Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren hastalarda geç YBMD gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (4) Yüksek glisemik indeksli diyetin ise YBMD gelişimi ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. (4)

Düzenli egzersiz: Düzenli egzersiz yapan hastalarda antioksidan enzim aktivitesinin artması nedeniyle erken ve geç YBMD gelişme ihtimalinin düşük olduğu düşünülmektedir. (4)

Eğitim seviyesi: Eğitim seviyesinin YBMD’ye etkisi bazı uzun vadeli kohort çalışmalarında ters orantılı gibi değerlendirilmiş olup lise veya daha yüksek bir eğitim seviyesine sahip olanlarda erken ve geç YBMD gelişimi için riskin daha düşük olduğu düşünülmektedir. (4)

Güneş ışığına maruziyet: Güneş ışığına maruziyetin retinada daha fazla oksidatif strese neden olması sebebiyle YBMD gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir. (4)

Etnik köken: YBMD'nin siyahi ırkta daha fazla görüldüğü ancak yol açtığı ileri derecede görme kaybının ise beyaz ırkta daha fazla olduğu düşünülmektedir. (66)

Hipertansiyon: YBMD gelişimi için olası risk faktörleri arasında değerlendirilmekle birlikte her zaman ilişkili olduğu düşünülmemektedir. (4)

Kronik böbrek hastalığı: >65 yaş bireylerde glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın beş yıl içinde erken YBMD gelişme olasılığını arttırabileceği düşünülmektedir. (4)

Hipertiroidizm: Hipertiroidizme neden olan tiroid hastalığının geç YBMD gelişme riskini arttırdığı ve serum serbest tiroksin (FT4) seviyelerinin YBMD gelişme riski ile korele olduğu düşünülmektedir. (4)

DM: Hiperglisemi ve dislipideminin, retina homeostazını bozarak retinal doku içinde inflamatuvar yanıtları tetiklediği düşünülmekte olup birçok çalışma YBMD gelişimi açısından bu iki hastalık arasında pozitif korelasyon göstermektedir. (4)

Genetik faktörler: YBMD gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve etkili olan genetik lokusların kompleman sistemine, hücre dışı matriks remodellemesine ve lipid metabolizmasına dahil olanlar arasında olduğu düşünülmektedir. (4)

Oksidatif faktörler: Makula, yüksek metabolik aktivitesi ve fotoreseptörlerdeki doymamış yağ asitlerinin yüksek içeriği nedeniyle oksidasyona karşı hassastır. (4) Artan oksidatif stres, hücre bileşenlerini hasara uğratan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (4) Bu reaktif ara ürünleri detoksifiye etme yeteneği zayıfsa dengesizlik meydana gelmekte ve bu durumun, YBMD'nin ortaya çıkmasındaki temel faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. (4)

Antioksidanlar: Antioksidanlar, vitaminler, karotenoidler ve çinko gibi esansiyel iz elementler ROS ve RNS'nin temizlenmesini sağlayarak oksidatif stres kaynaklı retinal hücre hasarını önlemektedir. (4) Yapılan çalışmalarda antioksidanların YBMD gelişimi ve progresyonu üzerine olumlu etkisi olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcutken etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. (4) Karotenoid (alfa karoten, beta karoten, beta kriptoksantin, likopen,

lutein, zeaksantin), C, D, E, A, B12 ve B9 (folat) vitamini alımı ile YBMD gelişim ve ilerlemesinin yavaşladığını belirten çalışmalar mevcutken etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. (4) Birçok uzun vadeli çalışma ve AREDS 1 (Age Related Eye Disease Study 1) çalışması, diyetle çinko takviyesi kullanan hastalarda ilerleyen süreçte geç YBMD gelişme oranının daha düşük olduğunu göstermiştir. (4)

Beyaz kan hücresi: Beyaz kan hücresi sayısı ile YBMD progresyonu arasında birçok çalışmada ilişki bulunamamıştır. (4)

Kolesterol: Çoğu çalışmada sistemik kolesterol düzeyleri ile erken YBMD, GA veya yaş tip YBMD'ye ilerleme arasında herhangi bir ilişki bulunamamakla birlikte birkaç çalışmada serum kolesterolü ile geç YBMD gelişimi arasında bir ilişki mevcut olduğu görülmüştür. (4)

Trigliserit: Sistemik trigliserit düzeyleri ile YBMD progresyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır ancak, birkaç çalışmada etkili olduğu düşünülmüştür. (4)

LDL: Sistemik LDL düzeyleri ile YBMD gelişimi arasındaki ilişki farklı takip sürelerinde incelenmiş, erken ve geç YBMD gelişimi ile LDL arasında bir ilişki olduğu düşünülmemiştir. (4)

Doymamış yağ asitleri: Hiçbir popülasyon çalışmasında, diyetdeki doymamış yağ asitleri düzeyleriyle erken YBMD gelişimi veya geç YBMD'ye progresyon ile aralarında bir ilişki görülmemiştir. (4) Alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) gibi omega-3 yağ asitleri ve bunların çeşitli metabolitlerinin YBMD'ye etkisinin incelendiği birkaç çalışmada YBMD gelişme riskini azalttığı düşünülmektedir. (4) Diyet alımı veya sistemik düzeylerdeki linoleik asit (LA) ve araşidonik asit (AA) gibi omega-6 yağ asitleriyle YBMD gelişimi arasında herhangi bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. (4)

Refraktif kusurlar: Bazı çalışmalarda yaş tip YBMD'nin hipermetropik refraktif kusuru olan hastalarda daha fazla görülebileceği belirtilmiş olup refraktif kusurun erken YBMD ile ilişkili olabileceğini geç YBMD ile ilişkisiz olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. (67, 68)

İris rengi: Açık iris rengi özellikle mavi iris rengiyle ileri YBMD gelişimi arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar mevcutken bu durumu risk faktörü olarak görmeyen çalışmalar da mevcuttur. (69, 70)

Katarakt: Katarakt gelişimi ile YBMD arasında ilişki olduğu ve katarakt ameliyatının geç YBMD gelişme riskini arttıran risk faktörleri arasında olduğu düşünülmektedir. (4)

2.3.3. Semptom ve Bulgular

YBMD genellikle bilateral görülen, asimetrik seyreden bir hastalıktır. (71) Görme keskinliğinde azalma, metamorfopsi ve santral skotomla seyredebilmektedir. (71) Hastalarda renkli görmede zayıflık, kontrast duyarlılığında azalma ve ışık hassasiyeti görülebilmektedir. (71)

2.3.4. YBMD Patogenezi

YBMD multifaktöryel bir hastalık olup patogenezinde kompleman faktörleri, lipid seviyesi, vasküler, enflamatuar ve ekstrasellüler matrikste disregülasyon sonucu oluşan lipofuskin birikimi, kronik enflamasyon, angiogenezis, kronik oksidatif hasar ve apoptozis etkili olmaktadır. (5, 72)

Yaş tip YBMD patogenezinde VEGF'in etkili olduğu neovaskülarizasyon nedeniyle vasküler permeabilite artışı meydana gelebilmekte bunun sonucu olarak intraretinal ve subretinal sıvı oluşabilmektedir. (73)

2.3.5. YBMD Sınıflaması

Derecelendirme protokollerinin çoğunda, erken evre YBMD klinik olarak pigment anormallikleri olan küçük ($<63 \mu\text{m}$) veya orta büyüklükte (63 ila $125 \mu\text{m}$ arasında) druzen birikimi ile karakterize edilmektedir. (74) Genellikle asemptomatik seyretmektedir. (74)

Orta büyüklükte druzen ve pigmentasyon anormallikleri beraberliğine veya sadece büyük druzenlere ($>125\mu\text{m}$) sahip olgular orta evre YBMD olarak değerlendirilmektedir. (74)

Pigmentasyon anormalliklerinin varlığı veya yokluğuna bağlı olarak, orta büyüklükte druzenlere sahip hastaların beş yıl içinde ileri YBMD geliştirme olasılığı % 2 ile % 20 arasında değişirken, büyük druzenlere sahip hastaların beş yıl içinde ileri YBMD geliştirme olasılığı % 13 ile % 47 arasında değişmektedir. (74)

Erken Evre YBMD	Orta Evre YBMD	İleri Evre Kuru Tip YBMD	İleri Evre Yaş Tip YBMD
Bir veya her iki gözde küçük drusen veya birkaç orta büyüklükte drusen varlığı Pigment değişiklikleri mevcudiyeti	Çok sayıda orta büyüklükte drusen varlığı Bir büyük drusen ve/veya merkezi makulayı içermeyen coğrafi atrofî varlığı	Santral makulayı veya foveayı tutan coğrafi atrofî varlığı	Bir gözde koroidal neovaskülarizasyon varlığı

Tablo 2.1. Age Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre YBMD erken, orta, ileri evre kuru tip YBMD ve ileri evre yaş tip YBMD olarak sınıflandırılmaktadır. (75)

İleri evre kuru tip YBMD'de (Coğrafi atrofî), RPE hücrelerinde ve bunlara karşılık gelen fotoreseptör hücrelerinde ilerleyici bir kayıp mevcuttur. (76) Yaş tip YBMD'de, koroid kılcal damarları anormal şekilde proliferasyon olup intraretinal, subretinal ve sub-RPE alanda sıvı birikmesine hatta kanamalara sebep olabilir. Progresyonu atrofik YBMD'den daha hızlıdır ve tedavi edilmeme durumunda ciddi ve kalıcı görme bozukluğuna neden olabilmektedir. (76) Günümüzde atrofik YBMD için mikronutrisyon tedavisinin klinik seyri hafiflettiği düşünülmekte olup yaş tip YBMD için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun YBMD progresyonunu yavaşlatabilme veya durdurabilme etkisine sahip olduğu düşünülmektedir. (76) Ayrıca kompleman sisteminin YBMD'deki enflamatuvar yanıtta sahip olduğu önemli rol nedeniyle tedavi için C3 ve C5'i hedefleyen kompleman inhibitörleri geliştirilmektedir. (77)

2.3.6. YBMD Tipleri

YBMD klinik olarak kuru (Non-neovasküler, Non-eksudatif) ve yaş (Neovasküler, Eksudatif) tip olarak ikiye ayrılmaktadır. (7) Olguların yaklaşık % 85- 90'ını kuru tip meydana getirirken % 10- 15'ini yaş tip meydana getirmektedir. (7)

2.3.6.1. Kuru Tip YBMD

YBMD olgularının büyük çoğunluğunu oluşturan kuru tip YBMD, makulada drusen, RPE değişikliği, lipofuskin birikimi, RPE atrofi, fotoreseptörlerde fonksiyon kaybı ve koryokapillarisde dejenerasyon ile seyretmektedir. (7)

2.3.6.1.1. Drusen

Drusen, RPE ile BM arasında kalan hücre dışı kalıntı birikimlerine verilen isimdir. (78) Normal yaşlanma sürecinde de ortaya çıkabilmektedir sayısına, boyutuna, şekline, dağılımına ve morfolojisine bağlı olarak YBMD'nin erken bir belirtisi de olabilmektedir. (78) Küçük drusenler RPE ve BM arasında bulunan net tanımlı kenarlara sahip diskret sarı-beyaz birikimler olarak sınıflandırılmaktadır. (78) YBMD genellikle küçük drusenlerle başlamakta ve zamanla sayılarında artış olabilmektedir. (78) Orta büyüklükteki drusenler ve büyük drusenler ise merkezi makula bölgesinde RPE ve BM arasında belirsiz sınırlara sahip büyük odaklı sarı-beyaz birikimler olarak sınıflandırılmaktadırlar. (78)

Drusenler uzun bir süre var olduğunda kalsifikasyona uğrayabilmekte ve bu kalsifiye drusenler CFP'de parıldayan bir görünüm, OCT'de heterojen hiperreflektif bir görünüm oluşturabilmektedirler. (78)

RPE ve fotoreseptör tabakası arasındaki nokta benzeri subretinal birikimler retiküler psödodrusen (RPD) olarak adlandırılmaktadır ve genellikle ilk olarak retina üst kısmında görünmekte olup zamanla makulaya doğru uzanarak örme ağlar oluşturmaktadır. (78)

RPE ve BM tabakası arasında kümeleşebilen çok sayıda küçük drusen, kutiküler drusen oluşturabilmektedir. (78) Kutiküler drusen genellikle ilk olarak perifer retinada daha sonra makulada görünmektedir. (78) Kutiküler drusenlerin FFA'da oluşturdukları karakteristik hiperfloresans görüntüsü yıldızlı gökyüzü görünümü olarak adlandırılmaktadır. (79) OCT'de ise sferoid veya üçgen şekilleri sayesinde testere dişi görünümü oluşturmaktadırlar. (79)

2.3.6.1.2. Coğrafik Atrofi (GA)

Coğrafik atrofi kuru tip YBMD'de fotoreseptör, RPE ve koriokapillaris kaybı ile karakterize olup zamanla görmenin kademeli olarak kaybına neden olmaktadır. (80) GA'nın tespitini sağlayan üç ana görüntüleme yöntemi mevcut olup bunlar: CFP, OCT, FAF'tır. (81)

Atrofi sınıflandırma toplantıları (CAM) programı, OCT'yi GA'yı teşhis etmek ve aşamalandırmak için temel görüntüleme yöntemi olarak önermiştir. (82) Ayrıca GA lezyonlarının sınırlarını tanımlamak için OCT standart referans olarak önerilmiştir. (82)

2.3.6.2. Yaş Tip YBMD

Yaş tip YBMD, koroid kılcal damarlarından meydana gelen yeni ve zayıf damarların oluşumu ile karakterizedir. (83) Bu yeni damarlar retina içine doğru büyüyerek sızıntı ve/veya kanama ile beraber seröz RPE ayrılmasına, hızlı görme kaybına ve nihayetinde makulada görmeyi tehdit eden bir skara neden olabilmektedir. (83) Aktif yaş tip YBMD SRF, IRF ve PED ile kendini gösterebilmektedir. (13) Kronik yaş tip YBMD aktif eksudasyon bulgusu varlığına bakılmaksızın subretinal fibrozis ile belirlenmektedir. (84-86) Yaş tip YBMD'nin geç bulgusu diskiform skar olup ilerleyen dönemlerde coğrafik atrofi de gelişebilmektedir. (84-86)

2.3.6.2.1. Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV)

Koroid kaynaklı anormal kan damarlarının BM'yi geçerek nörosensoriyel retina altına ve içerisine ilerlemesi ve buralarda gelişmesi KNV olarak tanımlanmaktadır. (87) KNV'ler FFA görüntülerine göre klasik ve okült olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. (87)

Tip 1 (Okült, Gizli) KNV: Yaş tip YBMD hastalarında en sık görülen KNV tipidir. (87) Neovasküler doku RPE altındadır. (87) FFA'da granüler patternde bir boyanma göstermekte olup geç fazda lezyon sınırları belirgin değildir. (87)

Tip 2 (Klasik) KNV: Neovasküler doku RPE ve nörosensoryel retinaya kadar ilerlemiştir. (88) FFA erken fazında lezyon alanında dantel şeklinde hiperfloresans mevcutken ilerleyen fazlarda hiperflöresans artmakta ve lezyon alanı

olduğundan daha büyük görünmektedir. (89) Klasik KNV, FAZ merkezine uzaklığına göre üçe ayrılmaktadır. Bunlar:

1-Subfoveal: FAZ merkezinin altında olan KNV. (89)

2-Jukstafoveal: FAZ merkezine 1-199 µm mesafede olan KNV. (89)

3-Ekstrafoveal: FAZ merkezine 200-1500 µm mesafede olan KNV. (89)

Ayrıca Klasik KNV, klasik komponent lezyonun %50'den fazlasını oluşturuyorsa baskın klasik KNV, %50'den azını oluşturuyorsa minimal klasik KNV olarak adlandırılmaktadır. (89)

Tip 3 (RAP) KNV: Retinanın derin kapiller pleksusundan kaynaklanan neovasküler doku, zamanla nörosensoriyel retina içinden subretinal alana ve koroide doğru ilerlemektedir. (89) Retinokoroidal ve retinoretinal anastomozlar ile besleyici ve toplayıcı damarlar bu lezyon için tipik olup retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) olarak da adlandırılmaktadır. (89)

2.3.6.2.2. Pigment Epitel Dekolmanı (PED)

Retinal PED, RPE'nin BM'nin iç kollajen tabakasından ayrılması olarak tanımlanması olup kuru ve yaş tip YBMD'de görülebilmektedir. (90)

YBMD'deki PED, RPE altındaki materyale göre seröz PED, hemorajik PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED şeklinde sınıflandırılmaktadır. (14) Seröz PED, düzgün kenarlı kubbe şeklinde RPE elevasyon alanı olarak görünmektedir. (14) Hemorajik PED, KNV'nin RPE ve nörosensoriyel retina arasına kanaması sonucu oluşmaktadır. (14) Drusenoid PED yumuşak ve konfluent drusenlerin birleşimiyle meydana gelmektedir. (14) Fibrovasküler PED, okült KNV'nin formlarından biri olarak değerlendirilmektedir. (14) Ayrıca yaş tip YBMD son evrede diskiform skar şeklinde gözükabilmektedir. (14)

PED'ler, KNV'yle, kötüleşen görme kaybıyla ve YBMD progresyonuyla ilişkilidir. (6, 11, 12) Vasküler PED'ler, tip 1 KNV ile birlikte, PED içinde fibrovasküler materyalin veya kanamanın birikmesi ile ortaya çıkmaktadır. (91) Bu lezyonlar, diskiform skar oluşturarak kötü görsel sonuçlara neden olabilmektedir ayrıca vasküler PED'ler, RPE yırtıkları ile komplike olabilmektedir. (92, 93) Drusenlerin birleşmesiyle drusenoid PED'ler oluşmaktadır. (4) Drusenoid PED'ler GA, yaş tip YBMD, kalsifiye drusen ve pigment değişiklikleri ile ilişkilidir. (4) SD-OCT'de IRF, SRF, subretinal hiperreflektif materyal ve PED varlığı aktif KNV'nin

morfolojik özelliklerini meydana getirmektedir. (94) SRF'nin tekrarlayan hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (95) Fibrovasküler PED lezyonlarının, diğer KNV lezyon alt tiplerine göre anti-VEGF tedavisine daha az morfolojik ve fonksiyonel yanıt verdiği bildirilmiştir. (96-100) PED lezyonlarının tedavisinde lazer, fotodinamik tedavi, intravitreal triamsinolon gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmış ve genellikle tatmin edici bir tedavi yanıtı elde edilememiştir. (101-103)

2.3.6.2.3. Pigment Epitel Rüptürü

RPE yırtıklarının KNV ile ilişkili bir komplikasyon olduğu düşünülmekte olup çoğunlukla seröz veya fibrovasküler PED olan gözde meydana gelmektedir. (92, 104) Ayrıca pigment epitel rüptürünü anti-VEGF tedavi ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. (105)

2.3.7. YBMD Ayırıcı Tanısı

Gizli membranların önemli bir bileşeni olan PED, YBMD alt grupları olan RAP ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV)'de de sıklıkla görülebilen bir bulgu olup bu alt grupların ayrımının sağlanmasında FFA ve ICGA etkili iki tanı yöntemidir. (84-86) PED'ler kendiliğinden düzelseler bile doğal seyirleri kötü olup sonuç görme keskinliği üzerine olumsuz etki göstermektedir. (84-86)

YBMD, miyopik KNV, santral seröz koryoretinopati (SSKR), yetişkin başlangıçlı maküler vitelliform distrofi, pakikoroid neovaskülopati, PKV, maküler talenjiyektazi, idiyopatik KNV, anjiyoid streaks gibi hastalıklarla ayırıcı tanıya girmektedir.

Miyopik KNV: 50 yaşın üzerinde yüksek miyopisi olan hastalarda görülen KNV tipi olup YBMD ile karışabilmektedir. (106) Ayrımı sağlamada lacquer çatlaklarının bulunması önemlidir. (106)

Santral seröz koryoretinopati (SSKR): Genellikle genç hastalarda görülen ve stres, kronik hastalık, gebelik gibi steroid düzeyinde artış görülen durumlarda ortaya çıkan bu hastalık YBMD ile karıştırılabilmektedir. (107) Çoğunlukla tekrarlayan ve sebat eden seröz makula dekolmanları ile seyretmektedir. (107)

Yetişkin başlangıçlı maküler vitelliform distrofi: Yaş tip YBMD ile

sıklıkla karışabilen bir patern distrofi formudur. (108) Foveada çeşitli derecelerde RPE atrofisi ve subretinal, düzgün sınırlı, lipofuskin birikimi ile ortaya çıkmaktadır. (108)

Pakikoroid neovaskülopati: Koroid kalınlığının artışı, altta yatan hastalık durumuna bağlı olarak KNV ve RPE değişiklikleri ile seyredebilmektedir. (106) Bu durum ilerleyen yaşla birlikte yaş tip YBMD ile karışabilmesine sebep olmaktadır. (106)

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV): Uzak doğu ülkelerinde daha sık görülen bu hastalık sakküler ve polipoidal yapılar içeren koroid kaynaklı bir hastalık olup YBMD alt tiplerinden biri olarak değerlendirilmektedir. (106)

Retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP): Genellikle bilateral görülen ve prognozu kötü olan yaş tip YBMD alt tiplerinden biridir. (14) Tedaviye iyi yanıt vermeyen sızıntı oluşturmaktadır. (14)

Makuler talenjiektazi: Foveada mikroanevrizmalar ve kistik boşluklarla seyreden bu hastalığın bilateral formu YBMD ile karışabilmekte olup ayrımı sağlamada SRF olmaması önemlidir. (109)

İdiopatik KNV: Genç hastalarda altta yatan inflamatuvar bir duruma sekonder geliştiği düşünülen fakat kesin nedeni belirlenememiş olan KNV tipidir. (110)

Anjioid streaks: Optik diskten periferde doğru radyal olarak uzanan ve üstündeki RPE dokusunda atrofik dejenere alanlar oluşturan BM çatlaklarıdır. (111) Bu hastalıkta KNV gelişebilmekte olup ayrımı sağlamada BM çatlaklarının mevcudiyeti önemlidir. (111)

2.3.8. YBMD Görüntüleme, Tanı ve Takip Yöntemleri

Erken evre YBMD'nin yaş tip YBMD'ye dönüşümünü tanımlayabilmekte olan görüntüleme yöntemleri CFP, OCT, FFA, ICGA ve OCT anjiyografisi (OCTA) 'dir. (15) CFP, OCT ve FFA, sıvı sızıntısı ve kanama varlığında yaş tip YBMD'yi tanımlayabilirken, bazı durumlarda sızıntı meydana gelmeden önce ICGA ve OCTA ile KNV tespit edilebilmektedir. (15)

2.3.8.1. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT infrared ve koherensli laser ışık kaynağıyla gönderilen ışığın gecikme zamanına göre retina tabakalarını yüksek çözünürlüklü bir şekilde enine kesit halinde gösteren görüntüleme yöntemidir. (112) Retina tabakalarından RSLT ve RPE yüksek yansıtıcı özellikte olan tabakalar olup fotoreseptörlerin yansıtıcılığı minimal düzeydedir. (113) Fotoreseptör tabakası üzerinde orta/düşük dereceli yansıtıcı tabakaların bulunması OCT ile retinanın çok katlı yapısıyla birlikte görüntülenmesini sağlamaktadır. (113)

Göz hastalıklarında görüntülemeye kullanılan üç tip OCT sistemi mevcut olup bunlar: zamana bağlı (Time Domain, TD-OCT), fourier bağımlı (Spectral Domain, SD-OCT), swept source (SS-OCT)'dur. (114) SD-OCT, TD-OCT'ye göre 50 kat daha hızlı olup SD-OCT ile 1 saniyeden az zamanda 5 µm'ye kadar aksiyel rezolüsyon elde edilebilmektedir. (114) SS-OCT 1050 nm dalga boyu gibi geniş bir dalga boyu spektrumunu tarayan tek ve ayarlanabilir bir lazer ışığı kullanmakta olup bu dalga boyu SD-OCT'de kullanılan ışıktan daha fazla doku penetrasyonu göstermektedir böylece derin dokularda SD-OCT'lerde görülen sinyal kaybı, SS-OCT'de çok düşük düzeyde kalmaktadır. (115)

OCT ile KNV, PED, RPE yırtığı, SRF, IRF, drusen, diskiform skar, atrofi görüntülenebilmektedir. (115)

SD-OCT, yüksek çözünürlüklü hacim taramaları sağlayarak, retinal ve subretinal alanlarda detaylı kalitatif ve kantitatif analiz yapılabilmesini sağlamakta ve fotoreseptör tabakası, RPE gibi retinal katmanların histoloji benzeri görüntülenmesini sağlayabildiği için YBMD'nin tanısında, tedavisinde ve yeniden tedavi kararlarında önemli bir rol oynamaktadır. (94, 95, 116-119)

YBMD tanısı ve takibi, OCT'nin hastalık yönetimine dahil edilmesiyle devrim geçirmiştir. (120) Yaş tip YBMD'nin anti-VEGF ile tedavisinde, sıvı birikimi ve dejeneratif değişiklikler OCT ile takip edilmektedir. (121) Aktif yaş tip YBMD'de IRF, SRF ve PED varlığı görsel fonksiyonun devamı ve tedavi endikasyonu için değerli olan başlıca patomorfolojik bileşenler olarak değerlendirilmektedir. (122) IRF varlığının zayıf görsel sonuçlarla, SRF varlığının daha olumlu bir görsel prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. (123)

Yapılan bazı çalışmalarda, PED'lerin SD-OCT'deki yansıtıcı özelliklerinin anti-VEGF tedavisine vereceği yanıtı tahmin ettirebileceği öne sürülmüştür. (124)

Yansıtıcı özelliklerin, temel neovasküler kompleksin özelliklerindeki farklılara bağlı olabileceği düşünülmüş olup yansıtıcılığı az olan PED'lerin, anti-VEGF tedavisine daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. (125) Ayrıca PED'in yeri, ile görme düzeyi arasında ilişki olduğu düşünülmüş olup subfoveal PED varlığı daha kötü görme ile ilişkilendirilmiştir. (126)

OCT'de fibrovasküler PED'ler, gizli bir KNV'yle ilişkili düzleştirilmiş veya çıkıntılı bir kenarı olan RPE ayrılmaları olarak, seröz PED'ler ise altta yatan KNV'den gelen artmış hidrostatik basıncın etkisiyle RPE'nin büyük bir kubbe şeklinde ayrılması olarak görünmektedir. (127)

2.3.8.2. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OCTA)

OCTA, boya enjeksiyonu olmaksızın retina ve koroidde çeşitli derinliklerde kan damarlarının görüntülenebilmesini sağlayan invaziv olmayan yüksek frekanslı bir tarama yöntemidir. (128) Derinlik çözme yeteneğinden dolayı KNV'nin nitel ve nicel analizlerinin gerçekleştirilmesini sağlamaktadır. (128) OCTA'da KNV avasküler dış retinada ise tip 2 KNV, RPE altındaysa tip 1 KNV olarak adlandırılmakta olup tortuozitesi artmış, dilate ve dallanma gösteren vasküler ağ şeklinde gözükmemektedir. (129-132) KNV görüntülemesinde OCTA'nın spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olup görüntüde "Medusa başı" ya da "Seafan (Deniz yelpazesi)" şeklinde görülebilmektedir. (129-132)

2.3.8.3. Fundus Flöresein Anjiografi (FFA)

Flöresein sodyum % 60- 80 oranında serum proteinlerine bağlanan turuncu bir boyadır. (133) Geri kalan kısmı dolaşımında serbest olup flöresans etkisi bu form tarafından sağlanmaktadır. (133) Spektrumun mavi kısmında bulunan 490 nm dalga boyundaki ışık ile uyarıldığında spekturumun yeşil kısmında bulunan 530 nm dalga boyunda ışık yayabilmektedir. (133) Retinal damarlar normalse flöresin sızıntısı olmaz fakat kan retina bariyeri bozulmuş retinal damarlardan sızıntı meydana gelmektedir. (133) FFA, KNV şüphesi olan olgularda lezyonun sınırını, boyutunu, akitliğini belirlemede ayrıca bu hastalarda lezyonun sınıflamasında, takibinde ve tedavi planını yönlendirme açısından faydalı bulunmaktadır. (14, 94, 134)

2.3.8.4. İndosiyanin Yeşili Anjiografi (ICGA)

İndosiyanin yeşili, sistemik dolaşımında % 98 gibi yüksek bir oranda proteinlere bağlanmaktadır. (135) Bu nedenle koryokapillaris fenestralarından difüzyonu kısıtlı olup KNV’de birikmektedir. (135) İndosiyanin yeşili, dalga boyu 790-805 nm aralığındaki ışığı absorbe edip dalga boyu 770- 880 nm aralığındaki kızılötesi spekturuma denk gelen ışığı yaymaktadır. (136) Kızılötesi ışık RPE’den floresein boyaya oranla daha fazla geçmekte ve bu sayede koroid dolaşımı ICGA’da daha iyi görüntülenmektedir. (136) FFA ve ICGA intravenöz boya enjeksiyonu gerektiren, YBMD tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemleridir. (128) Ayrıca okült KNV, RAP ve PKV gibi YBMD formlarının teşhisinde faydalıdır. (137)

2.3.8.5. Fundus Otoflöresans (FAF)

Temel olarak RPE’deki lipofuskin ve nörosensoryel retina altındaki floroforların oluşturduğu otofloresansın, non invaziv olarak modifiye fundus kameraları ile görüntülenmesidir. (138) RPE hücrelerindeki lipofuskin 488 nm dalga boyunda ışık ile uyarılırken 750 nm dalga boyunda ışık yaymaktadır bu otofloresansın ana kaynağıdır. (138) Fakat makula bölgesinde yoğun olarak bulunan lutein ve zeaksantin pigmentleri 488 nm dalga boyundaki ışığı absorbe etmekte ve foveal bölgedeki RPE otofloresansını maskeleymektedir. (138) FAF, YBMD gibi RPE fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görüntüleme açısından işlevsel yöntemlerden biri olarak değerlendirilmektedir. (139)

2.3.9. YBMD Tedavisi

Anti-VEGF tedavisinin gelişiminden önce YBMD, endüstrileşmiş dünyada 60 yaşından büyük hastalar için yasal körlüğün önde gelen nedeni olarak bilinmekteydi. (140, 141)

Günümüz tedavi protokolünde yaş tip YBMD’de membran aktif ise anti-VEGF tedavisi çok önemlidir. Hastalığın bazı alt tiplerinde ve anti-VEGF’e dirençli olgularda PDT ile kombine olarak kullanılabilir. (73) Ayrıca kuru tip YBMD’de mikronutrisyon tedavisinin klinik seyri hafiflettiği düşünülmekte olup günümüzde sıklıkla kullanılmakla birlikte kompleman sisteminin YBMD’ye verilen

enflamatuvar yanıtındaki önemli rolü nedeniyle, tedavi için C3 ve C5'i hedefleyen kompleman inhibitörleri geliştirilmektedir. (73, 77) Kuru tip YBMD'nin tedavisine yönelik acil ihtiyaç göz önüne alındığında, bu klinik çalışmaların çoğu GA'ya odaklanmıştır. (77) C5'i hedef alan şimdiye kadar araştırılmış üç terapötik ilaç bulunmakta olup bunlar: FDA onaylı ilk kompleman inhibitörü olan eculizumab, monoklonal C5 inhibitörü olan LFG316 (tesidolumab), C5'in spesifik ve güçlü bir inhibitörü ve pegile bir RNA aptameri olan avacincaptad pegol olarak da bilinen zimuradır. C3'ü hedef alanlar ise AL-78898A olarak da adlandırılan POT-4, pegcetacoplan olarak da bilinen APL-2'dir. (77)

PED lezyonlarının tedavisinde lazer, PDT, intravitreal triamsinolon gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmış ve genellikle tatmin edici bir edavi yanıtı elde edilememiştir. (101-103)

2.3.9.1. Lazer Fotokoagülasyon

Alan olarak küçük, ektrafoveal yerleşimli ve iyi sınırlı klasik KNV'lerde yararı gösterilmiş olup anti-VEGF ajanların kullanıma girmesiyle ve maküler termal hasara yol açabilmesi nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir. (142, 143)

2.3.9.2. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Fotodinamik tedavide ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılan verteporfirin, benzoporfirin türevi olup LDL ile taşınmakta ve bu nedenle LDL reseptör sayısı fazla olan KNV gibi neovasküler damarlarda etkisi daha fazla olmaktadır. (144) Damar yoluyla verilen verteporfirin bu sayede KNV'de birikmektedir. Tedavinin uygulandığı bölgede 690 nm kızılötesi ışığı absorbe eden verteporfirin aktive olup endotel hücrelerinin reaktif oksijen radikalleri üretmesine sebep olmakta ve bunların neovasküler damarlara zarar vermesi sonucu bu damarların kapanmasına neden olmaktadır. (145, 146)

2.3.9.3. Anti-VEGF Tedavisi

Yapılan çalışmalara göre, VEGF, KNV oluşumunda temel rol oynamakta olup yaş tip YBMD hastalarının gözlerinde görme kaybına neden olan ana patolojik faktördür. Anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonları, etkilenen gözlerin görme yeteneğini iyileştirebilmekte ve görme kaybı oranlarını azaltabilmektedir. (6) Şu anda yaş tip YBMD'nin birinci basamak tedavisi anti-VEGF ilaçlarının intravitreal enjeksiyonudur. (6, 147, 148)

Yaş tip YBMD'nin ülkemizde ana tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEGF ajanları bevacizumab (AVASTİN® 1.25mg/0.05ml, Genentech US South San Francisco), ranibizumab (LUCENTIS® 0.5mg/0.05ml, Genentech US South San Francisco) ve aflibercept (EYLEA®2mg/0.05ml, Bayer HealthCare, Berlin, Germany)'tir. (33, 34)

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eden bir insanlaştırılmış monoklonal antikor antijen bağlama fragmenti olup yaş tip YBMD için onay alarak 2006'da ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. (29) Aflibercept ise VEGF reseptörü (VEGFR) 1 ve 2'nin bileşenlerinin rekombinant bir füzyon proteini olup VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörü (PlGF) antagonistidir. (149) VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) 1 ve 2 çalışmaları, bu iki ilacın fonksiyonel ve anatomik etkinliğinin benzer olduğunu göstermiştir. (29)

Aflibercept'in VEGF-A'ya daha yüksek bağlanma yeteneği ve daha uzun ligand bağlama süresine sahip olması nedeniyle farmakolojik olarak avantajlı olduğu gösterilmiştir. (150) Aflibercept, ranibizumab ve bevacizumabdan daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahip olup üç başlangıç aylık enjeksiyondan sonra daha az sıklıkta dozlama olanağı sağlamaktadır (her 8 haftada bir). (149) VIEW 1 ve 2 çalışmalarında üç ardışık aylık yükleme dozunu takiben iki ayda bir yapılan intravitreal afliberceptin, daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD hastalarında görme sonuçları açısından aylık uygulanan ranibizumab ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. (29)

Yaş tip YBMD'de ranibizumab veya aflibercept intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile yapılan tedavinin, yaş tip YBMD'de görme keskinliği sonuçlarında iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. (6, 29, 151, 152) Persistan PED ve subretinal veya sub-RPE boşluğundaki sıvının tedavisinde, intravitreal

afliberceptin diğer tedavi ajanlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.(153, 154) Ayrıca yapılan bazı çalışmalar, PED'in YBMD için anti-VEGF tedavisinden sonra kötü bir prognostik faktör olduğunu ve bazı hastalarda zamanla suboptimal yanıt geliştiğini rapor etmiştir. (155) İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile KNV'nin tam regresyonunun sağlanamaması ve tedavi yükünü azaltmak için tedavi rejimleri (aylık sabit tedavi, PRN, T&E, OAP) geliştirilmiştir.(18, 26-30) İhtiyaca bağlı dozlama (PRN) tedavi planını bireyselleştirmeye olanak tanımakta, enjeksiyon sayısında azalmayı sağlamakta fakat takip edilen merkeze kontrol sıklığının aylık olarak devam etmesini gerektirmektedir. (156) Aylık enjeksiyonlarla takip edilen hastalarda zaman içinde birden fazla neovasküler aktivite tekrarı gelişebilmektedir ve daha fazla tedaviye rağmen tekrarlayan IRF, SRF retina nöronlarında progresif ve kümülatif işlev bozukluğuna neden olarak retina iyileşme yeteneğini azaltabilmektedir. (156) Tedavi et ve uzat (T&E) rejimiyle tedavi edilen hastalar eksudasyon belirtileri ortadan kalkana kadar her ay enjeksiyon olmaktadır. (156) OCT görüntülemelerinde rekürren eksudasyon belirtisi olmadığı sürece takip ziyaretlerinde enjeksiyon aralığı önceki aralığa göre arttırılmaktadır eğer rekürren eksudasyon saptanırsa tedavi aralığı önceki aralığa göre azaltılmaktadır. (156) Tedavi her ziyarette uygulanmakla birlikte ziyaretler arasındaki sürenin hastanın tedaviye verdiği yanıtı dayalı olarak bireyselleştirilmesi sağlanmıştır. (156) T&E yaklaşımı yıllık ziyaret ve enjeksiyon sayısını azaltmayı, eksudasyonu olmayan makula elde etmeyi amaçlamaktadır. (157-160) Bazı çalışmalarda T&E protokolünde maksimum tedavi aralığının genellikle 12 hafta olduğu belirtilse de tedavi aralığının gözün ihtiyacına göre maksimum 16 haftaya kadar uzatılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. (157, 161, 162) Reaktivasyon ve önlenabilir görme kaybı riskinde artış ihtimali nedeniyle tedavi aralığının 16 haftanın üzerine çıkarılması önerilmemektedir. (157, 161, 162) T&E yaklaşımıyla daha az enjeksiyon yapılıyor olsa da 24 ay süreyle uygulanan aylık enjeksiyon rejimi kadar etkili olduğu bildirilmiş olup T&E rejimi şu anda yaş tip YBMD'li hastalar için temel tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. (163) Tedavi protokolü seçimi hasta demografisinden ve temel klinik özelliklerden bağımsız olup tedaviye yanıt genellikle görme keskinliği, anatomik iyileşmeler ve dolaylı olarak enjeksiyon sıklığındaki değişmelerle değerlendirilmektedir. (31) KNV'nin tedavisi için yapılan PDT ve intravitreal anti-VEGF tedavisine PED'lerin yanıtının değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. (35-37)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.02.2023 tarihli ve 2023/37 no'u sayı ile onay alınmış olup Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur.

Çalışmada Mayıs 2020- Aralık 2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takip ve tedavi edilmekte olan 14465 YBMD tanılı hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiş olup merkezimizde anti-VEGF tedavisi almakta olan 4006 yaş tip YBMD olgusundan dahil edilme kriterlerine uyan 151 hastanın 151 gözü dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya yaş tip YBMD tanısıyla takip edilen SD-OCT görüntülemesinde görüntü kalitesi ≥ 20 dB ve başlangıç yüksekliği minimum 100 μ m PED'i olan, takip süresi içerisinde T&E rejimi dahilinde veya bu tedavi rejimi tamamlandıktan sonra rekürrens gösteren, akabinde en az 3 defa aylık anti-VEGF yükleme dozu uygulanan erkek ve kadın hastalardan dosya bilgilerine tam olarak erişilebilen ve kontrol ziyaret tarihinin en fazla 3 ay öncesi veya sonrasında içine alan süreçte yapılmış hemogram ve biyokimya tetkik sonuçlarına ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan anti-VEGF ile tedavi edilen bilateral >100 μ m PED'i olan yaş tip YBMD hastalarında PED yüksekliği daha fazla olan göz değerlendirmeye alınmıştır.

3.3. Dışlanma Kriterleri

SD-OCT görüntülemesinde görüntü kalitesi <20 dB olan, PED'i olmayan veya rekürrens gösterdiği dönemde PED yüksekliği <100 μ m olan hastalar, T&E rejimi uygulanmamış hastalar, rekürrens göstermeyen hastalar, rekürrens sonrası anti-VEGF yükleme dozu uygulanmamış hastalar, dosya bilgilerine tam olarak erişilemeyen hastalar, komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında göz içi cerrahisi geçiren hastalar, refraktif kusuru >5 D olan hastalar ve kontrol ziyaret tarihinin en

fazla 3 ay öncesi veya sonrasını içine alan süreçte yapılmış hemogram ve biyokimya tetkikine ulaşamayan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

3.4. Klinik Veriler

Yükleme dozu enjeksiyon sayısı tüm hastalar için aylık yapılmaya devam edilen enjeksiyon sayısı olarak kabul edilmiş ancak aylık yükleme dozu 3'ten fazla olanlar da dahil olmak üzere tüm hastaların 3. enjeksiyon sonrasına ait verileri değerlendirilmiştir. Hastalar yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinde meydana gelen oransal değişime göre 3 gruba ayrılmıştır. PED yüksekliğinde $\geq$ % 25 azalma olan grup yanıt verenler, % 0- % 25 arası azalma olan grup kısmi yanıt verenler, değişim olmayan veya PED yüksekliğinde artış meydana gelenler ise yanıt vermeyenler olarak adlandırılmıştır. (11)

Hastaların yaş, cinsiyet, lens durumu, kullanılan anti-VEGF ajan [Aflibercept (EYLEA®2mg/0.05ml, Bayer HealthCare, Berlin, Germany), Ranibizumab (LUCENTIS® 0.5mg/0.05ml, Genentech Inc, South San Francisco, California, USA)], enjeksiyon sayıları, takip ve hastalık süreleri, nonkontakt tonometre (Canon TX-20P, Amstelveen, Netherlands) ile ölçülmüş göz içi basınçları (GİB), Snellen eşeliyle tespit edilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), otorefraktometre (Nidek ARK-510A, Nidek Co Ltd. Middle East&Africa) ölçümleri rutin poliklinik muayenemiz içerisinde olup dosya kayıtlarından elde edilmiştir. EİDGK, logMAR'a çevrilerek ve otorefraktometre ölçümleri sferik ekivalana çevrilerek kaydedilmiştir.

Hastaların kontrol vizitlerinde kilo, boy ölçümü alınmış vücut kitle endeksi (BMI) hesaplanmıştır. Tansiyon ölçümü alınarak sistolik, diyastolik kan basıncı elde edilmiş ortalama arteriyel basınç (MAP) hesaplanmıştır. Biyometri cihazıyla (Howdy Haag-Streit Diagnostic LS900, Switzerland) merkezi kornea kalınlığı (CCT), aksiyel uzunluk (AL) ölçümü alınmış ve hastane sağlık bilgi yönetim sisteminden kontrol ziyaret tarihinin en fazla 3 ay öncesi veya sonrasına kadar olan sürede yapılmış olan hemogram ve biyokimya değerlerinden nötrofil/lenfosit, AKŞ (Açlık kan şekeri), HbA1c, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, sedimentasyon, CRP değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların dosyasından ve eş zamanlı olarak hastane sağlık bilgi yönetim sistemindeki reçete ve raporlama tarihlerinden yola çıkılarak rekürrens tarihi,

rekürrens sayıları, yükleme dozu sayıları ve yükleme dozunun tamamlandığı tarih belirlenmiştir. Böylece yükleme dozu öncesi ve sonrası EİDGK elde edilmiştir. SD-OCT’de (Heidelberg Spectralis 6.7.13.0, Heidelberg Engineering, Germany) manuel ölçümle anti-VEGF yükleme dozu öncesi ve sonrası PED yüksekliğinin oransal değişimi belirlenmiştir.

SD-OCT ile santral retina kalınlığı (CRT), retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL) ve fovea santraline denk gelen subfoveal koroid kalınlığı (fcEDI) fovea santralinden 1500 µm nazale (fnEDI) ve 1500 µm temporale (ftEDI) düz bir çizgi çekilerek bu çizgilerin bitim noktasına denk gelen yerlerdeki koroid kalınlıkları ölçülmüştür. IRF varlığı, SRF varlığı belirlenmiştir. KNV’ye en yakın olan PED’in lokalizasyonu foveayı merkez alan 500 µm yarıçaplı alandaysa subfoveal, dışındaysa ekstrafoveal PED olarak değerlendirilip kaydedilmiştir. PED’in OCT yansıtıcılığına göre sınıflaması da yapılarak katı (Solid), sonolusent (Hollow) veya karışık (Mixed) PED olarak kaydedilmiştir. (124)

Manuel yapılan OCT ölçümleri ayrı seanslarda birinci operatör tarafından iki ölçüm, ikinci operatör tarafından bir ölçüm yapılarak değerlendirilmiştir. Her ölçüm sonrası manuel olarak yapılan ölçümler silinmiştir. Böylece bir önceki ölçümden etkilenme olasılığı ortadan kaldırılmıştır. Çalışmada manuel yapılan ölçümlerin (koroid kalınlığı, PED yüksekliği ve genişliği) uyumluluğu sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak belirlenmiştir. Her iki operatörün ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini gösteren ICC değerleri PED yüksekliği, PED genişliği, fcEDI, fnEDI, ftEDI için 0,908- 978 aralığında olup hem birinci operatörün kendi ölçümleri arasında hem de ikinci operatörün ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında yüksek ölçüm uyumluluğu saptanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmada bu verilerin birinci operatör tarafından yapılan iki ölçümünün ortalaması hesaplanarak istatistiksel analizleri yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi için IBM SPSS 29.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma olarak, parametrik olmayan veriler yüzde olarak verilmiştir. Elde edilen parametrik veriler dağılımın normalliği ve homojenitesinin değerlendirilmesi için sırasıyla

Kolmogorov-Smirnov, Kaiser-Meyer Olkin ve Bartlett sferisite testleriyle SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Varsayım karşılandığında gruplar parametrik varyans analiz testiyle (bağımsız örneklem tek yönlü ANOVA testi ve post hoc Tukey) analiz edilmiştir. Parametrik testlere ait ön koşullar sağlanmadığında ise veriler, parametrik olmayan testler kullanılarak analiz edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi ile AKŞ, HbA1c, sedimentasyon, CRP ve nötrofil/lenfosit oranı dışındaki parametreler normal dağılım göstermekteydi (p değer aralığı 0,067-0,200). Bunun için çoklu karşılaştırma amacıyla Kruskal Wallis testi (nonparametrik ANOVA), post hoc analiz için Bonferroni düzeltmesi olarak Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Gerektiğinde parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve parametrik verilerin ikili karşılaştırmaları için bağımsız örneklem t-testi kullanılmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İkili (Binary) değişkenler ile parametrik veriler arasındaki ilişki “Point Biserial” korelasyon katsayısı ile parametrik veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Yükleme dozu sonrası PED yüksekliğindeki oransal değişim üzerine etkisi olan faktörlerin değerlendirilmesi ise lineer regresyon analizi ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

PED’i olan rekürren YBMD nedeniyle takip ve tedavi edilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 151 hastanın 151 gözü incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 55’i erkek % 45’i kadındır. Hastaların % 19,2’si yanıt vermeyen, % 49,6’sı kısmi yanıt veren, % 31,2’si yanıt veren gruptadır. Hastaların %30’u bilateral olgulardan oluşmaktadır.

KLİNİK (GÖZLE ALAKALI) PARAMET RİK VERİLER	YANIT VERMEYEN		KİSMİ YANIT VEREN		YANIT VEREN	
	ORT	STD	ORT	STD	ORT	STD
sEq	-0,55	2,04	0	1,38	0,55	1,67
GİB	13,59	3,33	13,59	3,99	13,7	3,76
ydoEİDGK (logMAR)	0,68	0,47	0,76	0,5	0,78	0,47
ydsEİDGK (logMAR)	0,91	0,47	0,88	0,51	0,87	0,45
ydENJs	3,72	2,15	4,04	2,1	3,91	2,28
Rekürrens Sayısı	3,62	2,54	3,2	2,33	3,15	1,85
CRT	315,48	93,61	334,32	92,77	372,49	121,25
RNFL	98,6	10,84	97,6	14,86	94,63	15,37
ydoPEDy	222,75	135,35	214,73	101,1	248,91	153,07
ydsPEDy	261,51	159,37	193,56	98,92	134,18	77,67
ydoPEDg	1679,72	984,75	1366,36	786,99	1488,45	748,91
ydsPEDg	1668,41	949,4	1274,42	793,38	1132,47	835,45
fcEDI	218,67	72,4	233,47	68,75	243,25	57,89
fnEDI	190,94	60,55	208,42	65,87	206,91	58,01
ftEDI	235,96	130,6	224,51	62,39	246,26	170,87
CCT	545,62	31,58	540,79	26,62	539,29	46,97
AL	23,36	0,93	36,54	82,38	23,17	0,98
ORT: ortalama, STD: standart deviasyon, GİB: göz içi basıncı, PED: pigment epitel dekolmanı, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, yd: yükleme dozu, ydo: yükleme dozu öncesi, yds: yükleme dozu sonrası, CRT: santral retinal kalınlık, RNFL: retina sinir lifi tabakası kalınlığı, EDI: enhanced depth imaging, fc: subfoveal, fn: fovea santralinin 1500 µm nazali, ft: fovea santralinin 1500 µm temporalı, CCT: merkezi korneal kalınlık, AL: axial length ENJ: enjeksiyon, y: yüksekliği, g: genişliği						

Tablo 4.1. Hastaların Klinik (Gözle alakalı) Parametrik Özellikleri

KLİNİK (SİSTEMİK) PARAMETRİK VERİLER	YANIT VERMEYEN		KİSMİ YANIT VEREN		YANIT VEREN	
	ORT	STD	ORT	STD	ORT	STD
Yaş	75,1	10,08	74,67	6,93	76,83	6,59
BMI	25,56	3,55	28,22	4,57	29,22	5,29
Nabız	89,17	13,58	77,4	17,62	81,5	7,31
MAP	100,1	10,35	101,9	12,62	106,89	11,65
LDL	119,85	35,37	114,66	36,06	111,8	25,44
HDL	55,11	17,42	51,59	13,47	50,05	11,94
Total kolesterol	182,12	58,59	195,2	48,26	187,84	33,6
Trigliserit	129,1	107,42	148,45	83,53	135,89	80,43
AKŞ	97,43	17,33	108,08	33,11	101,59	32,45
HbA1c	5,85	0,58	6,17	0,89	6,07	1,12
Sedimentasyon	24,44	16,58	23,4	15,87	23,7	14,49
CRP	4,66	6,03	5,03	7,1	6,35	7,69
Nötrofil/Lenfosit	2,56	1,4	2,82	2,37	2,93	1,82
BMI: vücut kitle endeksi, MAP: ortalama arteryel basınç, AKŞ: açlık kan şekeri						

Tablo 4.2. Hastaların Klinik (Sistemik) Parametrik Özellikleri

Klinik parametrik verilerin ortalama ve standart sapmaları tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1. ve 4.2.). Bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ile yapılan değerlendirmede yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtı göre ayrılan 3 grup karşılaştırıldığında CRT, sferik ekivalan ve yükleme dozu sonrası PED genişliği verilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (sırasıyla p değerleri 0,042, 0,019 ve 0,025). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p değer aralığı 0,144-0,986).

Anlamlı fark saptanan parametrelerin ikili gruplar halinde karşılaştırıldığı post hoc Tukey testinde yanıt veren-yanıt vermeyen grupların karşılaştırılmasında sferik ekivalan, yükleme dozu sonrası PED genişliği parametrelerinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmüş olup CRT’de istatistiksel anlamlılığa çok yaklaşılmakla birlikte anlamlı seviyede farklılık görülmemiştir (sırasıyla p değerleri 0,016, 0,021 ve 0,052).

Kısmi yanıt veren-yanıt veren grupların post hoc Tukey testi ile karşılaştırılmasında sferik ekivalan, yükleme dozu sonrası PED genişliği ve CRT parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla p değerleri 0,182, 0,635 ve 0,116).

Kısmi yanıt veren-yanıt vermeyen grupların post hoc Tukey testi ile karşılaştırılmasında sferik ekivalan, yükleme dozu sonrası PED genişliği ve CRT parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla p değerleri 0,312, 0,083 ve 0,679).

Parametrik verilerden normal dağılım gösterenlere bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ile yapılan değerlendirmede yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtı göre ayrılan 3 grup karşılaştırıldığında GİB, yükleme dozu öncesi EİDGK, yükleme dozu sonrası EİDGK, yükleme dozu enjeksiyon sayısı, rekürrens sayısı, yükleme dozu öncesi PED yüksekliği, yükleme dozu öncesi PED genişliği, fcEDI, fnEDI, ftEDI, CCT, AL, yaş, BMI, nabız, MAP, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p değer aralığı 0,144- 0,986).

Parametrik verilerden normal dağılım göstermeyenlere Kruskal Wallis testi ile yapılan değerlendirmede yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtı göre ayrılan 3 grup karşılaştırıldığında AKŞ, HbA1c, sedimentasyon, CRP, nötrofil/lenfosit verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p değer aralığı 0,208- 0,973).

KLİNİK PARAMETRİK OLMAYAN VERİLER		YANIT VERMEYEN		KİSMİ YANIT VEREN		YANIT VEREN	
		SAYI	ORAN	SAYI	ORAN	SAYI	ORAN
KULLANILAN ANTI-VEGF AJAN	Ranibizumab	14	46,6	41	55,4	13	27,7
	Aflibercept	16	53,4	33	44,6	34	72,3
CİNSİYET	Erkek	19	65,5	42	56	22	46,8
	Kadın	10	34,5	33	44	25	53,2
GÖZ TARAF	Sağ	12	41,4	40	53,3	24	51,1
	Sol	17	58,6	35	46,7	23	48,9
LENS DURUMU	Fakik	20	64,5	51	68	32	71
	Psödo fakik	11	35,5	24	32	13	29

Tablo 4.3. Hastaların Klinik Parametrik Olmayan Özellikleri

KLİNİK (OCT) PARAMETRİK OLMAYAN VERİLER		YANIT VERMEYEN		KİSMİ YANIT VEREN		YANIT VEREN	
		SAYI	ORAN	SAYI	ORAN	SAYI	ORAN
IRF	Var	29	100	74	98,7	47	100
	Yok	0	0	1	1,3	0	0
SRF	Var	28	96,6	69	92	46	97,9
	Yok	1	3,4	6	8	1	2,1
PED'in OCT GÖRÜ NTÜSÜ	Katı (Solid)	11	37,9	29	38,7	18	38,3
	Sonolusent (Hollow)	8	27,6	13	17,3	12	25,5
	Karışık (Mixed)	10	34,5	33	44	17	36,2
PED'in YERİ	Subfoveal	19	65,5	46	61,3	22	46,8
	Ekstrafoveal	10	34,5	29	38,7	25	53,2
IRF: intraretinal sıvı, SRF: subretinal sıvı, KNV: koroidal neovaskülerizasyon, PED: pigment epitel dekolmanı, OCT: optik koherens tomografi							

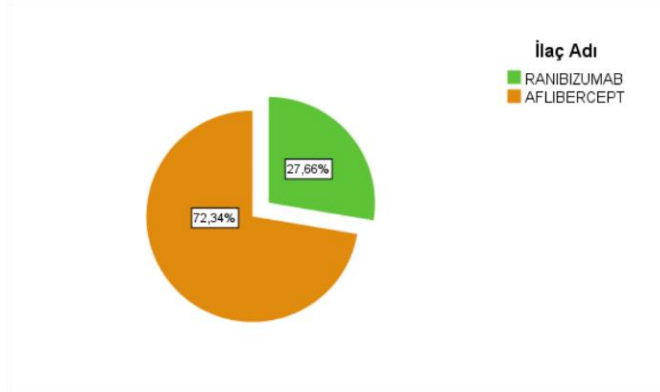
Tablo 4.4. Hastaların Klinik (OCT) Parametrik Olmayan Özellikleri

Klinik parametrik olmayan verilerin sayı ve oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.3. ve 4.4.). Parametrik olmayan klinik verilerin çoklu karşılaştırması için Ki kare veya Kruskal-Wallis testi uygulanmış akabinde Bonferroni düzeltmesi olarak Mann Whitney U testi yapılmıştır. Kruskal-Wallis testi ile yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtı göre ayrılan 3 grup karşılaştırıldığında sadece kullanılan anti-VEGF ajanda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,009$).

Mann Whitney U testi ile yapılan post hoc analizde ise sadece yanıt veren grup ile kısmi yanıt veren grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,002$). Yanıt vermeyen grup ile kısmi yanıt veren grubun karşılaştırılmasında ve yanıt vermeyen grup ile yanıt veren grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla p değerleri 0,303 ve 0,128).

Diğer verilerin Ki kare testiyle (cinsiyet, göz taraf, lens durumu, IRF varlığı, SRF varlığı, PED'in OCT görüntüsü, PED'in yeri) değerlendirilmesinde ise gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p değeri aralığı 0,183-0,924).



Şekil 4.1. Yanıt veren grupta ilaç kullanım dağılımı

Yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla sferik ekivalan, MAP, CRT ve fcEDI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür (sırasıyla $r=0,239$ $p<0,01$, $r=0,268$ $p<0,01$, $r=0,239$ $p<0,01$ ve $r=0,166$ $p<0,01$).

Yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla yükleme dozu enjeksiyon sayısı, BMI, CRP, nötrofil/lenfosit oranı, PED'in yeri, PED'in OCT görüntüsü ve kullanılan anti-VEGF ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,043$ $p=0,597$, $r=0,224$ $p=0,075$, $r=0,101$ $p=0,276$, $r=0,013$ $p=0,891$, $r=0,146$ $p=0,073$, $r=0,024$ $p=0,772$ ve $r=0,124$ $p=0,131$).

Yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla rekürrens sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,039$ $p=0,634$).

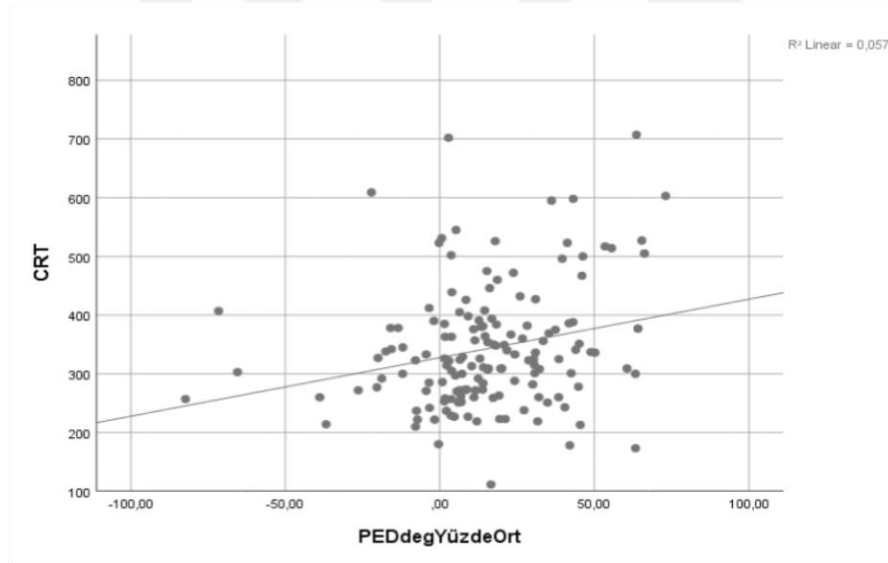
Yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla yükleme dozu sonrası EİDGK arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,060$ $p=0,482$).

Rekürrens sayısı ile yükleme dozu enjeksiyon sayısı, PED'in OCT görüntüsü ve PED'in yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,060$ $p=0,465$, $r=0,096$ $p=0,242$ ve $r=0,109$ $p=0,184$). Rekürrens sayısı ile kullanılan anti-VEGF ajan ve CRT arasında

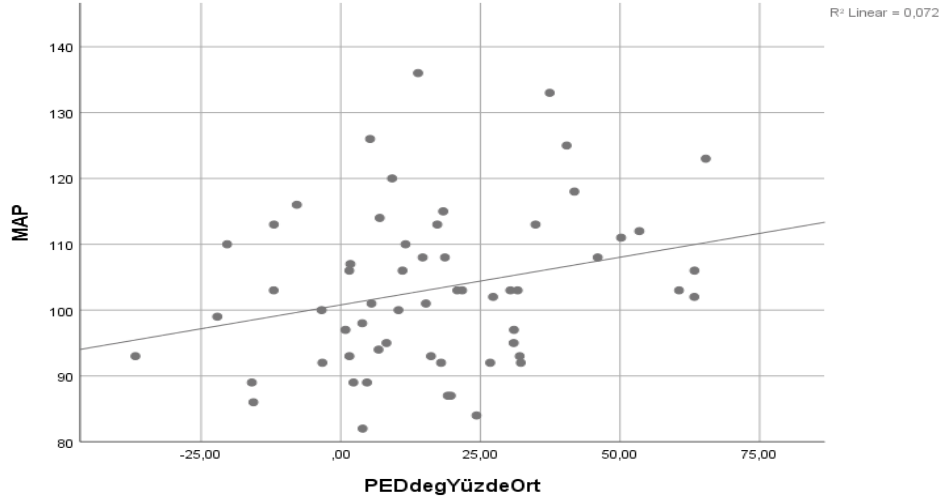
istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,091$ $p=0,268$, $r=-0,023$ $p=0,780$).

Yükleme dozu enjeksiyon sayısı ile PED'in OCT görüntüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü zayıf korelasyon görülmüştür ($r=-0,014$ $p=0,869$). Yükleme dozu enjeksiyon sayısı ile rekürrens sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,06$ $p=0,465$). Yükleme dozu enjeksiyon sayısı ile CRT arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür. ($r=0,132$ $p=0,107$).

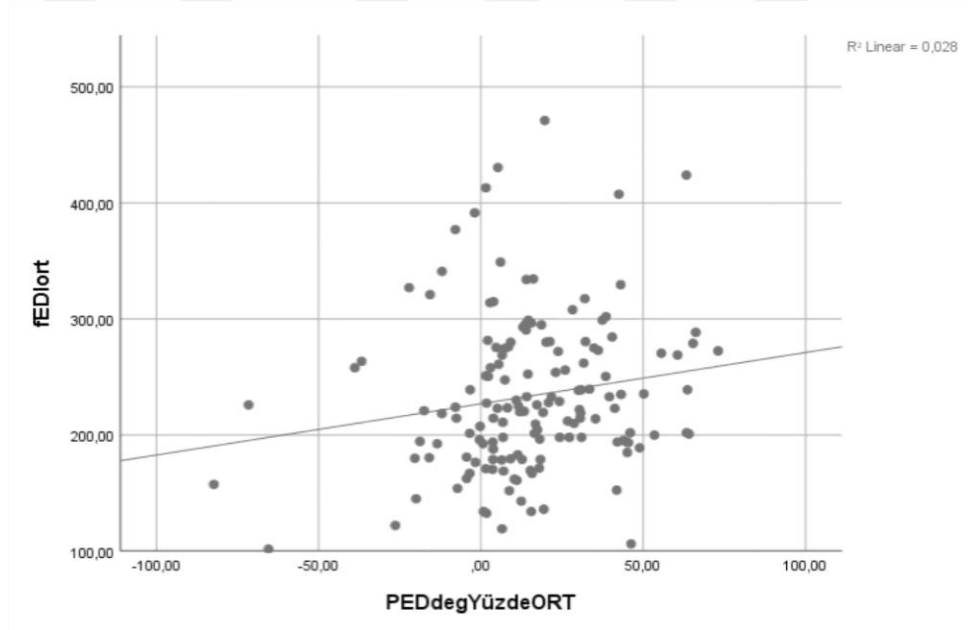
PED'in yeri ile yükleme dozu enjeksiyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,206$ $p=0,011$). PED'in yeri ile PED'in OCT görüntüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,017$ $p=0,831$).



Şekil 4.2. CRT ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği



Şekil 4.3. MAP ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği



Şekil 4.4. fEDI ile PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtın korelasyon grafiği

Parametrik verilerin, yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla ilişkisini ortaya koymak üzere Pearson korelasyon katsayısıyla yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan MAP, sferik ekivalan, CRT ve fEDI parametrelerinin yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinin oransal değişimine etkisi lineer regresyon analiziyle değerlendirilmiş ve elde edilen r^2 değerleri sırasıyla 0,072, 0,057, 0,057 ve 0,028 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuş bu dört parametrenin birlikte etkisinin r^2 değeri

ise 0,080 olarak bulunmuştur. Nagelkerke'nin r^2 değerlerinin MAP, sferik ekivalan, CRT ve fcEDI için gösterdiği değerler, bu parametrelerin PED yüksekliğinde yükleme dozu sonrası oluşabilecek oransal değişimi tahmin ettirme etkisinin düşük olduğunu göstermektedir.

MAP, sEq, CRT ve fcEDI parametreleri için lineer regresyon analiz formülleri sırasıyla $0,494 \times \text{MAP} - 30,705$, $1,235 \times \text{sEq} - 30,705$, $0,001 \times \text{CRT} - 30,705$ ve $0,015 \times \text{fcEDI} - 30,705$ şeklindedir.



5. TARTIŞMA

PED'ler yaş tip YBMD'de yaygın görülen lezyonlardır ve YBMD'li gözlerin % 62'sinde mevcut olduğu bildirilmiştir. (164). PED'ler, KNV'yle, kötüleşen görme kaybıyla ve YBMD progresyonuyla ilişkilidir. (6, 11, 12) Bu nedenle YBMD tedavisinde PED'in takibi ve tedavisi önem taşımaktadır. Bu çalışmada rekürren YBMD olgularında PED'in anti-VEGF yükleme dozuna yanıtını etkileyebilecek demografik ve klinik özellikler, bazı hemogram ve biyokimya değerleri, OCT bulguları değerlendirilmiş olup elde edilen sonuçlarda PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtla göre ayrılan 3 grup arasında sferik ekivalan, CRT, yükleme dozu sonrası PED genişliği ve kullanılan anti-VEGF ajan verilerinde anlamlı farklılık olduğu görülmüş diğer klinik verilerde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Grupların ikili karşılaştırmalarında yanıt veren- yanıt vermeyen gruplar arasında sferik ekivalan, yükleme dozu sonrası PED genişliği parametrelerinde anlamlı farklılık görülmüştür. Ayrıca yanıt veren- kısmi yanıt veren gruplar arasında kullanılan anti-VEGF ajan parametresinde anlamlı farklılık görülmüş diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu sonuçların haricinde yükleme dozuna PED yüksekliğinin verdiği oransal yanıtla sferik ekivalan, MAP, CRT ve fEDI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür. Anlamlı çıkan bu verilerin PED yüksekliğinde yükleme dozu sonrası oluşabilecek oransal değişimi tahmin ettirme etkisinin düşük olduğu belirlenmiştir.

Broadhead ve ark. (153) tedaviye dirençli YBMD olgularında aylık olarak 3 yükleme dozu ardından 2 ayda bir sabit doz aflibercept tedavisi uygulamışlar 12 aylık takip sonrası PED yükseklik ve genişliğinde başlangıca göre azalma saptamışlardır. PED yüksekliğindeki değişiklik ile CRT'deki azalma arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir. (153) PED lokalizasyonu ile PED'in yüksekliğindeki azalma arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. (153) Doğruzi ve ark. (165) vaskülarize PED'i olan daha önce anti-VEGF tedavisi almış YBMD olgularında 3 yükleme dozu sonrası PRN protokolüyle bevacizumab veya ranibizumab tedavisi uygulamışlar, 20-35 aylık takip sonrasında CRT'de, PED yüksekliği ve genişliğinde anlamlı azalma olduğunu belirlemişlerdir. Diaconita ve ark. (11) naif YBMD olgularında aylık olarak 3 yükleme dozu sonrası 2 ayda bir

sabit enjeksiyonla aflibercept tedavisi uygulamışlar, 12 ay sonrasında PED'in yüksekliğinde ve CRT'de anlamlı azalma olduğunu belirlemişlerdir. (11) Balaskas ve ark. (166) naif YBMD olgularında aflibercept uygulanan gruba aylık 3 yükleme dozu sonrası 2 ayda bir sabit enjeksiyonla, ranibizumab uygulanan gruba aylık 3 yükleme dozu sonrası PRN protokolüyle tedavi uygulamışlar, PED yüksekliği ve hacminde hem 3. ay sonrasında hem de 12. ay sonrasında azalma olduğunu belirlemişlerdir. PED yüksekliğindeki oransal değişimin 3.ay sonrasında, 12.ay sonrasına göre daha fazla olduğunu saptamışlardır. (166) Ayrıca çalışmada PED yanıtı ile CRT ve SRF varlığı arasında da ilişki olduğunu belirlemişlerdir. (166) Cho ve ark. (167) naif YBMD olgularında aflibercept veya ranibizumabla aylık olarak 3 yükleme dozu sonrasında PRN protokolüyle tedavi uygulamışlar, 12 ay sonrasında hastaların % 19,3'ünde PED rezolüsyonu, % 11,4'ünde PED yüksekliğinde % 50'den az azalma, % 51,5'inde % 50'den fazla azalma, % 17,8'inde PED yüksekliğinde artış saptamışlardır. Dirani ve ark. (168) naif YBMD olgularında aflibercept veya ranibizumabla aylık 3 yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinde azalma olduğunu belirlemişler, bu azalmanın sonolusent ve karışık grupta katı gruba göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Punjabi ve ark. (124) PED'i olan YBMD, PKV ve KNV'si olan SSKR gibi olgulara ranibizumab veya bevacizumabla göz başına ortalama 7 enjeksiyon ile 8-18 ay arasında tedavi uygulamışlardır. Tedavi sonrasında PED'in OCT görüntüsüne göre ayrılan gruplarda genel olarak PED yüksekliğinde azalma olduğunu saptamakla birlikte PED yüksekliğinde artış gösteren olguların da olduğunu belirlemişlerdir. (124)

Punjabi ve ark. (124) yaş tip YBMD'nin görüntüleme karakteristiklerini ve bunların anti-VEGF tedaviye yanıtını incelemiştir. OCT'de RPE altındaki materyalin yansıtıcılığına göre PED'ler katı (Solid), sonolusent (Hollow), karışık (Mixed) olarak 3 grupta sınıflandırılmıştır. (124) Sonolusent PED'lerin anti-VEGF tedavisine verdiği yanıtın daha iyi olduğu katı PED'lerin yanıtının daha kötü olduğu gözlemlenmiştir. (124) Cho ve ark. (167) hiporeflektif olan PED'lerin hiperreflektif PED'lere göre daha iyi yanıt verdiğini belirlemiş olup bu durumun hiporeflektif PED'lerdeki vaskülarizasyon sonucu meydana geldiğini belirtmişlerdir. Broadhead ve ark. (153) tedavi sonrası hiporeflektif PED'lerin hiperreflektif PED'lere göre daha iyi yanıt verdiğini katı PED'lerin tedaviye yanıtının sonolusent ve karışık PED'lere göre daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Balaskas ve ark. (166) diğer çalışmalardan farklı olarak PED'in anti-VEGF tedaviye yanıtını OCT görüntü

analiziyle kantitatif olarak (Piksel) değerlendirmişler ve başlangıçta daha hiporeflektif olan PED'lerin tedaviye daha iyi yanıt verdiğini belirlemişlerdir. Diaconita ve ark. (11) sonolüsent PED'i olan hastalarda, karışık ve katı PED'i olan hastalara göre EİDGK'de daha fazla artış ve PED yüksekliğinde daha fazla azalma olduğunu belirlemişlerdir.

Punjabi ve ark. (124) kullanılan anti-VEGF ajana göre PED'in verdiği yanıtın belirgin farklılık göstermediğini, ranibizumab veya bevacizumabın PED'in düzleşmesine olan etkisinin benzer olduğunu belirlemişlerdir. Dirani ve ark. (168) afliberceptin ranibizumaba göre PED yüksekliğini daha fazla azalttığını belirlemişlerdir. Cho ve ark. (167) PED'in anti-VEGF tedavisine anatomik ve fonksiyonel olarak iyi yanıt verdiğini belirlemişler, aflibercept ile ranibizumaba göre daha fazla PED yanıtı elde edildiğini tespit etmişlerdir. View 1 ve 2 çalışmaları aflibercept ile tedavi edilen hastaların ranibizumab ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek PED düzleşme oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. (152)

Punjabi ve ark. (124) ranibizumab veya bevacizumab tedavisi sonrası EİDGK ile PED tipi veya PED'in düzleşmesi arasında ilişki bulamamıştır. Takip edilen 72 gözün 60'ında EİDGK'nin arttığını 12'sinde kötüleştiğini tespit etmişlerdir. (124) EİDGK kötüleşen gözlerde IRF ve/veya SRF varlığının sebat ettiğini veya progrese olduğunu belirlemiş olup EİDGK'deki iyileşmenin SRF ve/veya IRF'deki azalmayla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. (124) Dirani ve ark. (168) aflibercept veya ranibizumab ile tedavi sonrası EİDGK'de iyileşme olduğunu belirlemişler fakat bu durumun PED yüksekliğindeki değişimle ilişkisinin olmadığını eşlik eden SRF ve/veya IRF iyileşmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Cho ve ark. (167) EİDGK'yi logMAR cinsinden değerlendirmişler, tedavinin sonrasında başlangıca göre EİDGK'de artış saptamışlardır. PED rezolüsyonu sağlanan hastalarda sağlanamayanlara göre daha iyi EİDGK yanıtı elde edildiğini belirlemişlerdir. (167) Broadhead ve ark. (153) PED yüksekliğindeki azalma ile görme keskinliği arasında anlamlı ilişki olmamasını görsel fonksiyonun PED'den daha çok IRF ve/veya SRF'nin tedavisinden kaynaklandığı şeklinde yorumlamışlardır. PED'lerle ilişkili görme kaybının lezyonun yapısal olarak azaltılmasıyla bile geri döndürülemez olduğu düşünülmektedir. (153) PED yüksekliğindeki azalmayla görme arasındaki bu korelasyon eksikliğinin, genel tedavi yanıtını değerlendirmede PED boyutundaki değişikliklerin klinik belirteç olarak kullanılamayabileceğini bildirmişlerdir. (153) Doğruizi ve ark. (165)

ranibizumab veya bevacizumab ile tedavi sonrası EİDGK'de başlangıca göre logMAR cinsinden belirgin farklılık saptamamış olup görme keskinliğinin PED yüksekliği ve çapındaki azalmayla da ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca vaskülarize PED'in anatomik yanıtının görsel sonuçlarla ilişkili olmayabileceğini belirtmişlerdir. (165) Giansanti ve ark. (169) PED yüksekliğine göre görme keskinliği değişiminde bir etki görülmediğini, PED yüksekliğinde ve çapındaki değişimin tedaviye yanıtı etkilediğine dair sınırdaki bir eğilim olduğunu göstermişlerdir. Diaconita ve ark. (11) anti-VEGF tedavisine PED yüksekliğinin verdiği yanıtla göre hastaları yanıt verenler ve kısmi yanıt verenler olarak iki gruba ayırıp incelemişler, her iki grupta da tedavi sonrası EİDGK'de artış olduğunu belirlemişlerdir. Tedavinin yanıt veren grupta 14 harf, kısmi yanıt veren grupta 0,5 harf, tüm katılımcılarda ise ortalama 10,1 harf kazancı sağladığı görülmüştür. (11) Böylece hem PED yüksekliğinde azalma elde edilmiş hem de EİDGK'de artış elde edilmiştir fakat görme keskinliğindeki artışın PED yüksekliğindeki azalma kaynaklı olmayabileceği, IRF rezolüsyonu sonucu meydana gelmiş olabileceği belirtilmiştir. (11) Balaskas ve ark. (166) tedavi sonrası EİDGK'de, hem 3. ayda hem de 12. ayda harf kazanımı sağlandığını belirlemişler fakat bunun sadece başlangıç EİDGK ile ilişkili olduğunu PED yükseklik ve hacmindeki değişimle ilişkisinin minimal olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde PED yüksekliğini etkileyen klinik faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışma literatürün taranabildiği kadarıyla rekürren YBMD olgularında PED'in anti-VEGF yükleme dozuna yanıtını etkileyen klinik faktörlerin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Bu çalışmada toplamda hastaların % 45'i ranibizumab, % 55'i aflibercept tedavisi almıştır. Özellikle yanıt veren grupta aflibercept oranı yüksekliği literatürle uyumlu olup PED'in aflibercept ile tedaviye daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Bu durumun afliberceptin VEGF-A'ya daha yüksek bağlanma afinitesiyle, daha uzun ligand bağlama aktivitesiyle, VEGF-A, VEGF-B ve KNV oluşum sürecinde rol oynayan PlGF'yi de bloke edebilmesiyle açıklanabileceği düşünülmektedir. (149, 150, 170, 171) Bu noktayı desteklemek üzere, yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada, ranibizumab tedavisinden aflibercept tedavisine geçildikten sonra PED'in hızla düzeldiği bildirilmiştir ve afliberceptin PED üzerinde ranibizumaba göre daha güçlü etki gösterme eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur. (36, 153)

Bu çalışmada PED'in OCT görüntüsü ile yükleme dozu sonrası PED'in oransal yükseklik değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte literatürden farklı olarak yanıt veren grupta en fazla katı, kısmi yanıt veren grupta en fazla karışık, yanıt vermeyen grupta en fazla katı OCT görüntüsüne sahip PED'in mevcut olduğu görülmüştür. Bu durumun hastaların rekürren YBMD olgusu olması, hasta popülasyonunun farklı olması, hastaların T&E protokolüyle tedavi ediliyor olması, başlangıç CRT'lerinin ve başlangıç PED yüksekliklerinin daha düşük olmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinde azalma olmasına rağmen EİDGK'de tedavi öncesine göre anlamlı olmayan azalma meydana gelmiştir. Bu durum vaskülarize PED'lerin, RPE tabakasının altında yer alan tip 1 membranlar olması ve bu nedenle oluşturabileceği RPE altı sıvı ve lezyonların görme keskinliğini IRF, SRF, intraretinal lezyon veya subretinal lezyona göre daha az etkileme olasılığıyla açıklanabileceği düşünülmektedir. (165)

Cho ve ark. (167) yaptığı çalışmada hastaların % 82,2'sinde PED yüksekliğinde azalma, % 17,8'inde PED yüksekliğinde artış saptamışlardır. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak hastaların % 80,8'inde yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinde azalma meydana gelmiş % 19,2'sinde yanıt alınamamıştır. Ayrıca yükleme dozuna PED'in oransal yanıtı ile CRT arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür.

Li ve ark. (68) erken YBMD riskini emetrop gözlere kıyasla hipermetropi olan gözlerde % 13 daha yüksek, miyopi olan gözlerde ise % 25 daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Sferik ekivalandaki hipermetropi lehine her 1 diyoptri değişikliğin erken YBMD insidansını ve prevalansını arttırdığını ayrıca AL'deki her 1 mm'lik artış ile erken YBMD prevalansının ters orantılı olduğunu saptamışlardır. (68) Sferik ekivalan ve AL ile geç YBMD arasında anlamlı ilişki bildirmemişlerdir. (68)

Günümüzde inflamasyon, YBMD patogenezinde kilit bir süreç olarak kabul edilmektedir. (172) Kurtul ve ark. (173) artmış nötrofil/lenfosit oranının yaş tip YBMD ile ilişkili olduğunu ve inflamasyon biyobelirteci olan artmış CRP seviyelerinin de yaş tip YBMD ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Seddon ve ark. (174) AREDS çalışmasına katılan hastaları analiz etmişler ve CRP seviyelerinin ileri evre YBMD'li katılımcılarda YBMD'si olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak yüksek CRP düzeylerinin YBMD

için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve inflamasyonun YBMD patogenezindeki rolüne işaret edebileceğini bildirmişlerdir. (174) Ulaş ve ark. (175) eksüdatif YBMD hastalarında BMI, CRP, total kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada gruplar arasında sferik ekivalanda anlamlı farklılık saptanmıştır. Yükleme dozuna PED'in verdiği oransal yanıt ile sferik ekivalan arasında anlamlı pozitif yönlü ilişki görülmüş olup AL ile anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. Ayrıca yükleme dozuna PED'in oransal yanıtıyla nötrofil/lenfosit oranı, CRP, BMI, total kolesterol arasında pozitif yönlü zayıf ilişki; LDL, HDL, trigliserit arasında negatif yönlü zayıf ilişki bulunmuş olup elde edilen bu veriler literatürdeki bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bazı verilerin SD-OCT cihazından manuel ölçüm ile elde edilmesi düşünülebilir fakat ilk ölçüm sonrası ölçüm yerleri silinmiş birinci operatör farklı bir zamanda ikinci kez ölçüm almış sonrasında alınan ölçüm alanları tekrar silinerek farklı zamanda ikinci bir operatör tarafından tekrar ölçüm alınmış ICC değeri manuel ölçümler için 0,908- 978 aralığında elde edilerek yüksek ölçüm uyumluluğu olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması sınırlandırıcı bir faktör olarak düşünülmeyle birlikte 151 hastanın 151 gözünün incelendiği bu çalışma taranabildiği kadarıyla literatürde bu konuyla alakalı yapılmış çok sayıda hastayı içeren çalışmalardan biridir. Çalışmada kullanılan görme keskinliği değerlerinin Snellen eşeliyle elde edilmiş olması, harf kazanımı veya kaybı özelinde görmeyi değerlendirememiş olmak, kısıtlılık olarak değerlendirilmekle beraber elde edilen değerler logMAR'a çevrilerek veri olarak kullanılmıştır. Çalışmamızın retrospektif yapısı bu durumdan kaynaklanan sınırlılıklara sahiptir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar; rekürren YBMD olgularında PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıtla göre gruplandırıldığında, hastalara ait klinik ve demografik parametrelerden sferik ekivalan, CRT, yükleme dozu sonrası PED genişliği ve kullanılan anti-VEGF ajan gibi parametrelerin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca PED'in yükleme dozuna verdiği oransal yanıt ile sferik ekivalan, MAP, CRT ve fcEDI arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiş fakat bu parametrelerin tedavi sonrası PED yüksekliği oransal değişimini öngörme etkisinin zayıf olduğu belirlenmiştir.

Ayrıca bu çalışmada literatürle uyumlu olarak PED yüksekliğinin anti-VEGF ile tedavi sonrası çoğunlukla azaldığı belirlenmiştir. Kullanılan anti-VEGF ajana bağlı olarak yükleme dozu sonrası PED yüksekliğinin oransal değişiminin farklılaştığı belirlenmiştir. Tedavi sonrası PED yüksekliği, genişliği gibi parametrelerde değişiklik meydana gelmekle birlikte bu değişikliklerin fonksiyonel yanıtla etkisinin sınırlı olduğu tespit edilmiştir.

PED'in yeri, PED'in OCT görüntüsü, rekürrens sayısı, yükleme dozu enjeksiyon sayısı, CRP, nötrofil/ lenfosit oranı ile yükleme dozuna PED'in oransal yanıtının ilişkili olduğu görülmüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır.

Elde edilen bu sonuçlar rekürren YBMD olgularında PED'in anti-VEGF yükleme dozuna yanıtını etkileyebilecek klinik faktörlerin bir kısmının ilişkisini belirlemiş olup bu oransal yanıtın tamamını açıklayamamaktadır. Bu nedenle rekürren YBMD olgularında tedavi sonrası PED morfolojisindeki değişiklikleri ve buna bağlı oluşabilecek fonksiyonel değişiklikleri inceleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment. 1997;158-65.
2. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
3. Akkoyun İ. Age-related macular degeneration: classification and pathogenesis/Yasa bagli makula dejenerasyonu siniflandirma ve patogenezi. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2014;44(6):476-81.
4. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YT, den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2020;40(2):140-70.
5. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2018;392(10153):1147-59.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1419-31.
7. Papadopoulos Z. Recent developments in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Current medical science*. 2020;40:851-7.
8. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(3):407-18.
9. Committee E. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: three-year results from randomized clinical trials. *Archives of ophthalmology*. 1986;104(5):694-701.
10. Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina*. 2005;25(8):1065-84.

11. Diaconita V, Li B, Pal L, Bahnacy F, Gonder JR. Prospective evaluation of aflibercept in pigment epithelial detachments secondary to neovascular age related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2019;54(5):626-34.
12. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1897-908.
13. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(3):227-43.
14. Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;49(4):601-16.
15. Treister AD, Nesper PL, Fayed AE, Gill MK, Mirza RG, Fawzi AA. Prevalence of subclinical CNV and choriocapillaris nonperfusion in fellow eyes of unilateral exudative AMD on OCT angiography. *Translational Vision Science & Technology*. 2018;7(5):19-.
16. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(6):850-7. e4.
17. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):566-83. e2.
18. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(1):43-58. e1.
19. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(5):389-414.
20. FG H. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118:663-71.
21. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic

- therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1237-45.
22. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak G-G, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):822-32.
23. Bolz M, Simader C, Ritter M, Ahlers C, Benesch T, Prunte C, Schmidt-Erfurth UM. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular AMD. *British journal of ophthalmology*. 2009;bjo. 2008.143974.
24. Bloch SB, la Cour M, Sander B, Hansen LK, Fuchs J, Lund-Andersen H, Larsen M. Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(1):42-7.
25. Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1521-9.
26. Mantel I, Niderprim S-A, Gianniou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *British journal of ophthalmology*. 2014.
27. Martin DF, Maguire MG, Ying Ga, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908.
28. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology*. 2016;123(1):51-9.
29. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.

30. Morimoto M, Matsumoto H, Mimura K, Akiyama H. Two-year results of a treat-and-extend regimen with aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255:1891-7.
31. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(2):120-33.
32. Mitra R, Jumper J. American Society of Retina Specialist PAT Survey. American Society of Retina Specialists. 2008.
33. Colquitt J, Jones J, Tan S, Takeda A, Clegg A, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2008;12(16):1-222.
34. Health Nif, . CE. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. Final appraisal determination. 2013.
35. Keane PA, Heussen FM, Ouyang Y, Mokwa N, Walsh AC, Tufail A, et al. Assessment of differential pharmacodynamic effects using optical coherence tomography in neovascular age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1152-61.
36. Patel K, Chow C, Rathod R, Mieler W, Lim J, Ulanski L, et al. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye*. 2013;27(5):663-8.
37. Parodi MB, Iacono P, Papayannis A, Kontadakis SD, Cascavilla M, Pierro L, et al. Intravitreal ranibizumab for pigment epithelium detachment with subfoveal occult choroidal neovascularization: a prospective 24-month case series. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(1):103-8. e2.
38. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan C-C. Retinal anatomy and pathology. *Retinal Pharmacotherapeutics*. 2016;55:7-17.
39. Barishak Y, Spierer AHartnett M. Embryology of the posterior segment and developmental disorders. *Pediatric Retina*. 2005:3-12.
40. Salmon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach: Elsevier Health Sciences; 2019.
41. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology: First South Asia Edition-E-Book: Elsevier India; 2017.

42. Ahnelt PK, Kolb H. The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Progress in retinal and eye research*. 2000;19(6):711-77.
43. Rumelt S. *Ophthalmology*, (in print and online) Yanoff M, Duker JS.(2013) ISBN 978-1455-7398-44, Elsevier. Springer; 2017.
44. Hoang Q, Linsenmeier R, Chung C, Curcio C. Photoreceptor inner segments in monkey and human retina: mitochondrial density, optics, and regional variation. *Visual neuroscience*. 2002;19(4):395-407.
45. Miller D, Kocaoglu O, Wang Q, Lee S. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye*. 2011;25(3):321-30.
46. Kirchhof B. *Ryan's Retina, 3 Volume Set 7th Edition*. SPRINGER ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, NY, UNITED STATES; 2023.
47. Remington LA. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, ; Remington. Butterworth-Heinemann: Boston, MA, USA; 2012.
48. R Sparrow J, Hicks D, P Hamel C. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Current molecular medicine*. 2010;10(9):802-23.
49. Angevine Jr JB, Bodian D, Coulombre AJ, Edds Jr MV, Hamburger V, Jacobson M, et al. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. *The Anatomical Record*. 1970;166(2):257-61.
50. Wolter JR. The astroglia of the human retina: And other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. *American Journal of Ophthalmology*. 1955;40(5):88-100.
51. Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M. *Understanding glial cells*: Springer Science & Business Media; 2012.
52. Hogan MJ. *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. (No Title). 1971:187.
53. Hildebrand GD, Fielder AR. *Anatomy and physiology of the retina*. Pediatric retina. 2011:39-65.
54. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology: a text and atlas*. (No Title). 1979.
55. Newell FW. *Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook*| Michael J. Hogan, Jorge A. Alvarado, Joan E. Weddell, *Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook*, WB Saunders, Philadelphia (1971), p. 687, Clothbound, 687 pages, table of contents, index, 503 black and white figures. \$34.00 Sir Stewart Duke-Elder and Kenneth C. Elsevier; 1972.

56. WOLTER JR. Histologic character of connection between Bruch's membrane and choriocapillaris of human eye: A study with silver carbonate technique. *AMA Archives of Ophthalmology*. 1955;53(2):208-10.
57. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research*. 2010;29(2):144-68.
58. Krebs W. *Primate retina and choroid*. 1991.
59. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-e16.
60. Kamao H, Goto K, Mito Y, Miki A, Kiryu J. Effects of smoking on outcomes of antivascular endothelial growth factor therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration smoking and anti-VEGF therapy in nAMD. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018.
61. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirotko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(3):473-82.
62. Smith CJ, Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38(7):637-46.
63. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Survey of ophthalmology*. 1998;42(6):535-47.
64. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. 2000;45(2):115-34.
65. Adams MK, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, et al. 20/20—Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2012;176(4):289-98.
66. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7-21.
67. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia E-M, Smith W, Cumming RG, Mitchell P. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):92-8.

68. Li Y, Wang J, Zhong X, Tian Z, Wu P, Zhao W, Jin C. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90897.
69. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2010;10:1-13.
70. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1359-63.
71. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(11):1640-2.
72. Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Quiroz-Mercado H, Mandava N. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: genetics, epidemiology, and prevention. *Retina*. 2014;34(3):423-41.
73. Study TA-RED. The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1. Controlled clinical trials. 1999;20(6):573-600.
74. Ferris III FL, Wilkinson C, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
75. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang G-H. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767-79.
76. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.
77. Qin S, Dong N, Yang M, Wang J, Feng X, Wang Y. Complement inhibitors in age-related macular degeneration: a potential therapeutic option. *Journal of immunology research*. 2021;2021:1-15.
78. 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. *Progress in retinal and eye research*. 2016;53:70-106.
79. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(9):1441.

80. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurenghi G, Chew EY, Fleckenstein M, Holz FG. "Geographic atrophy": semantic considerations and literature review. *Retina* (Philadelphia, Pa). 2016;36(12):2250.
81. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. *Optometry and Vision Science*. 2017;94(2):246.
82. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-48.
83. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5(11):34-8.
84. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1986;93(2):224-30.
85. Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1986;93(5):543-51.
86. AC B. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1986;105:674-82.
87. Mathew R, Pefkianaki M, Kopsachilis N, Brar M, Richardson M, Sivaprasad S. Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2014;231(3):153-9.
88. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonini Filho MA, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2015;160(4):739-48. e2.
89. Jung J, Xu L, Gallego-Pinazo R, Mrejen S, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. The Incidence of Neovascular Subtypes in Newly Diagnosed Wet Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(15):4095-.

90. Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology and Therapy*. 2020;9:739-56.
91. Mrejen S. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina*. 2013;33(9):1735-62.
92. Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(6):1156-62.
93. Au A, Hou K, Dávila JP, Gunnemann F, Fragiotta S, Arya M, et al. Volumetric analysis of vascularized serous pigment epithelial detachment progression in neovascular age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(10):3310-9.
94. Liakopoulos S, Ongchin S, Bansal A, Msutta S, Walsh AC, Updike PG, Sadda SR. Quantitative optical coherence tomography findings in various subtypes of neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(11):5048-54.
95. Golbaz I, Ahlers C, Stock G, Schütze C, Schriefl S, Schlanitz F, et al. Quantification of the therapeutic response of intraretinal, subretinal, and subpigment epithelial compartments in exudative AMD during anti-VEGF therapy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(3):1599-605.
96. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Ma'an AN, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-72. e5.
97. Spaide RF, Laud K, Fine HF, JAMES M KLANCNIK J, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(4):383-90.
98. Js H. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113:" 633 e1"- " e4".
99. Freeman WR, Kozak I, Yuson RMS, Nigam N, Cheng L, Mojana F. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-

treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31(9):1812-8.

100. Veritti D, Macor S, Menchini F, Lanzetta P. Effects of VEGF inhibition on retinal morphology, neovascular network size, and visual acuity in patients with vascularized pigment epithelium detachment because of occult choroidal neovascularization. *Retina*. 2013;33(5):982-9.

101. Gross-Jendroska M, Flaxel CJ, Schwartz SD, Holz FG, Fitzke FW, Gabel VP, Bird AC. Treatment of pigment epithelial detachments due to age-related macular degeneration with intra-ocular C3F8 injection. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1998;26(4):311-7.

102. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Photodynamic Therapy for Occult Choroidal Neovascularization With Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122(4):453-9.

103. Nicolö M, Ghiglione D, Lai S, Calabria G. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous pigment epithelial detachment and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2005.

104. Chuang E, Bird A. Repair after tears of the retinal pigment epithelium. *Eye*. 1988;2(1):106-13.

105. Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina*. 2008;28(9):1265-9.

106. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(7):3721-5.

107. Alkin Z, Perente I, Ozkaya A, Alp D, Agca A, Aygit ED, et al. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2014:685-90.

108. Benhamou N, Messas-Kaplan A, Cohen Y, Gaudric A, Souied EH, Soubrane G, Avni I. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with OCT 3. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(2):294-6.

109. Christakis PG, Wiley HE, Fine HF. The diagnosis and management of macular telangiectasia. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2019;50(3):139-44.
110. Zhang H, Liu Z-L, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: results of a 1-year prospective trial. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(2):300-6. e1.
111. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, Ladas I. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;81-9.
112. Secretariat MA. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2009;9(13):1.
113. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
114. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Marshall J. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(3):593-9.
115. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(6):775-81.
116. Joeres S, Tsong JW, Updike PG, Collins AT, Dustin L, Walsh AC, et al. Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(9):4300-7.
117. Witkin AJ, Vuong LN, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Reichel E, Bauman CR, et al. High-speed ultrahigh resolution optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(5):956-63.
118. Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, Heussen FM, Msutta S, Chang KT, et al. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with

ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(7):3115-20.

119. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, Roberts P, Munk M, Kroh ME, et al. Correlation of OCT characteristics and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration in the course of monthly ranibizumab treatment. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(2):1310-5.

120. Kanagasingam Y, Bhuiyan A, Abramoff MD, Smith RT, Goldschmidt L, Wong TY. Progress on retinal image analysis for age related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2014;38:20-42.

121. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(9):1144.

122. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and eye Research*. 2016;50:1-24.

123. Klimscha S, Waldstein SM, Schlegl T, Bogunović H, Sadeghipour A, Philip A-M, et al. Spatial correspondence between intraretinal fluid, subretinal fluid, and pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(10):4039-48.

124. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2013.

125. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(4):644-52.

126. Ying G-s, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):122-9.

127. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 2003;23(6):741-51.

128. Choi M, Kim S-W, Yun C, Oh J. OCT angiography features of neovascularization as predictive factors for frequent recurrence in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;213:109-19.
129. Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B. OCT angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(11):2260.
130. Muakkassa NW, Chin AT, De Carlo T, Klein KA, Bauman CR, Witkin AJ, et al. Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2252-9.
131. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina*. 2015;35(11):2219-28.
132. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, François C, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic research*. 2015;54(2):57-63.
133. Parving H-H. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1991;14(3):260-9.
134. NM B. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207.
135. Nakajima M, Shimada H, Sato M, Asayama N, Yuzawa M. Indocyanine green angiography and histopathology of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Japanese journal of ophthalmology*. 2000;44(4):360-7.
136. Boyd S, Boyd BF. THE SANKARA NETHRALAYA ATLAS OF FUNDUS FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY. 2013.

137. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1995;15(2):100-10.
138. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigmentin vivo andin vitro. *Vision research*. 1992;32(1):105-10.
139. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1995;36(3):718-29.
140. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris 3rd FL, Friedman DS, Klein R, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2003;121(11):1621-4.
141. Shah AR, Del Priore LV. Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1901-7.
142. Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology*. 1989;96(1):96-103.
143. Photocoagulation L. Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1220-31.
144. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1998;236:365-74.
145. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Koroid neovaskülerizasyonları ve fotodinamik tedavi. *Yelken basım, İstanbul*. 2006:1-86.
146. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. 2000;45(3):195-214.
147. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(2).
148. Heier J. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration (vol 119, pg 2537, 2012). *Ophthalmology: Journal of The American Academy of Ophthalmology*. 2013;120(1):209-10.

149. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15:171-85.
150. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology*. 2008.
151. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65. e5.
152. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
153. Broadhead GK, Hong T, Zhu M, Li H, Schlub TE, Wijeyakumar W, Chang AA. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(5):975-81.
154. He L, Silva RA, Moshfeghi DM, Blumenkranz MS, Leng T. Aflibercept for the treatment of retinal pigment epithelial detachments. *Retina*. 2016;36(3):492-8.
155. Kim K, Kim ES, Kim Y, Yang JH, Yu S-Y, Kwak HW. Outcome of intravitreal aflibercept for refractory pigment epithelial detachment with or without subretinal fluid and secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2019;39(2):303-13.
156. Hörster R, Ristau T, Sadda SR, Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249:645-52.
157. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134-40.
158. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):627-37. e2.

159. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):679-80.
160. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. “Treat and extend” dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009;29(10):1424-31.
161. Garweg JG, Traine PG, Garweg RA, Wons J, Gerhardt C, Pfister IB. Continued anti-VEGF treatment does not prevent recurrences in eyes with stable neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: a retrospective case series. *Eye*. 2022;36(4):862-8.
162. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-22.
163. Aslanis S, Amrén U, Lindberg C, Epstein D. Recurrent neovascular age-related macular degeneration after discontinuation of vascular endothelial growth factor inhibitors managed in a treat-and-extend regimen. *Ophthalmology Retina*. 2022;6(1):15-20.
164. Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):592-9. e2.
165. DOĞUİZİ S, ÖZDEK Ş, YÜKSEL S, GÜRELİK G, HASANREİSOĞLU B. Intravitreal Ranibizumab and Bevacizumab Treatment for Pigment Epithelium Detachment with Exudative Age Related Macular Degeneration: Long-Term Visual and Anatomical Results. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2016;24(2).
166. Balaskas K, Karampelas M, Horani M, Hotu O, Keane P, Aslam T. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina*. 2017;37(7):1297-304.
167. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2016;166:112-9.

168. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors influencing the treatment response of pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2015;160(4):732-8. e2.
169. Giansanti F, Bacherini D, Giacomelli G, Virgili G, Finocchio L, Fiore T, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for vascularized pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *European Journal of Ophthalmology*. 2014;24(3):402-8.
170. Rakic J-M, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(7):3186-93.
171. Bottomley M, Webb N, Watson C, Holt L, Bukhari M, Denton J, et al. Placenta growth factor (PlGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;119(1):182-8.
172. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(3):411-31.
173. Kurtul BE, Ozer PA. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and age-related macular degeneration. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*. 2016;30(5):377.
174. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *Jama*. 2004;291(6):704-10.
175. Ulaş F, Balbaba M, Özmen S, Çelebi S, Doğan Ü. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *International ophthalmology*. 2013;33:485-91.