



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

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLGULARINDA
REKÜRRENSİ ETKİLEYEN KLİNİK BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYSEL NASİBLİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FATİH ULAŞ**

**BOLU
2025**

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

YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLGULARINDA
REKÜRRENSİ ETKİLEYEN KLİNİK BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYSEL NASİBLİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FATİH ULAŞ

BOLU

ÖZET

YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU OLGULARINDA REKÜRRENSİ ETKİLEYEN KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olgularında rekürrensi etkileyen klinik faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Haziran 2020- Mayıs 2024 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran tedavi et ve uzat (T&E) yaklaşımı uygulanmış 193 YBMD hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışma kapsamına alınan hastalara tam oftalmolojik muayene yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle endeksi, sigara ve alkol kullanım durumu, lens durumu, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri, ek hastalıkları, kullanılan antiVEGF tedavisi (aflibercept, ranibizumab), enjeksiyon sayıları, yükleme dozu sayısı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bilgiler dosya kayıtlarından elde edilerek çalışma kapsamında analiz edildi. İntraretinal sıvı (İRF), subretinal sıvı (SRF) ve retina pigment epitel dekolmanının (PED) varlığı, KNV tipi, koroid kalınlığı, santral retina kalınlığı (CRT), retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL) spektral-domain optik koherens tomografi ve tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. Biyometri cihazından merkezi kornea kalınlığı (CCT), aksiyel uzunluk (AL) ölçümleri elde edilmiştir. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların yakın tarihli trigliserid, total kolesterol, açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, glukoz, sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı değerleri elde edildi. Aynı zamanda hastane KARMED sisteminden yükleme dozu enjeksiyon sayıları, yükleme dozu tarihi, rekürrens sayıları, rekürrens tarihi belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya rekürren YBMD nedeniyle tedavi almakta olan en az 3 defa anti-VEGF yükleme dozu uygulanmış 193 hastanın 193 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 83'ü kadın 110'u erkektir. CRT ile ydObcva arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü ($r=0,156$, $p=0,036$) ilişki, IRF (Var/Yok) ile rekürrens sayısı arasında negatif yönlü ilişki ($r=-0,195$, $p=0,007$) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşmakla beraber nüks haftası ile OAB ve EDI nasal verileri arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (sırasıyla

p deęerlerii 0,057 ve 0,051, r değerleri 0,238 ve 0,146'dır).

Yapılan lineer regresyon analizinde nüks haftası ile aralarında anlamlı ilişki saptanan ftEDI, CRP, ydoEİDGK'nin R kare değerleri 0,093 ve düzeltilmiş R kare değerleri 0,073'tür.

Sonuç: Bu çalışmada, IRF'nin anti-VEGF tedavisine yanıtın bir göstergesi olabileceğini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca yaş, vücut kitle indeksi (VKI) ve merkezi retina kalınlığı (CRT) gibi faktörlerin de hastalığın seyrini etkileyebileceği gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, YBMD'nin multifaktöryel yapısı gereği hem oftalmik, hem sistemik faktörlerin dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Optik koherens tomografi, Tedavi et ve uzat, Rekürrens, Koroidal neovaskülarizasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL FINDINGS AFFECTING RECURRENCE IN CASES WITH WET TYPE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Purpose: In this study, we aimed to investigate the clinical factors affecting recurrence in age-related macular degeneration (AMD) cases.

Materials and Methods: Materials and Methods: In this study, the data of 193 AMD patients who applied the treat-and-extend (T&E) approach and applied to the Ophthalmology Clinic of Abant İzzet Baysal University İzzet Baysal Training and Research Hospital between June 2020 and May 2024 were retrospectively reviewed.

The patients included in the study underwent a full ophthalmological examination. Age, gender, height, weight, body mass index, smoking and alcohol use status, lens status, systolic and diastolic blood pressure measurements, additional diseases, antiVEGF treatment used (aflibercept, ranibizumab), injection numbers, loading dose number, best corrected visual acuity (BCVA) information were obtained from file records and analyzed within the scope of the study. The presence of intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF) and retinal pigment epithelial detachment (PED), CNV type, choroidal thickness, central retinal thickness (CRT), retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), spectral domain optical coherence tomography (SD OCT) and medical records were obtained. Central corneal thickness (CCT), axial length (AL) measurements were obtained from the biometry device. Recent triglyceride, total cholesterol, fasting blood sugar (FBS), HbA1c, glucose, sedimentation, C-Reactive Protein (CRP), neutrophil/lymphocyte ratio values of the patients were obtained from the hospital information management system (KARMED). At the same time, loading dose injection numbers, loading dose date, recurrence numbers, recurrence date were determined from the hospital KARMED system. The relationship between basic clinical and systemic parameters was examined with Pearson correlation analysis.

Findings: The study included 193 eyes of 193 patients who were receiving treatment for recurrent AMD and who had received at least 3 anti-VEGF loading doses. Of the patients included in the study, 83 were women and 110 were men. A low-moderate positive correlation ($r=0.156$, $p=0.036$) was found between CRT and ydObcva, and a negative correlation ($r=-0.195$, $p=0.007$) was found between IRF (Present/None) and the number of recurrences. Although approaching statistical significance, a weak positive correlation was found between the week of recurrence and MAP and EDI nasal data (p values were 0.057 and 0.051, r values were 0.238 and 0.146, respectively). In the linear regression analysis, the R square values of ftEDI, CRP, ydoBCVA, which were found to have a significant relationship with the recurrence week, were 0.093 and the adjusted R square values were 0.073.

Conclusion: This study shows that IRF may be an indicator of response to anti-VEGF treatment and may play an important role in determining treatment strategies. It was also observed that factors such as age, body mass index (BMI), and central retinal thickness (CRT) may also affect the course of the disease. The results of the study emphasize that both ophthalmic and systemic factors should be carefully monitored due to the multifactorial structure of AMD.

Key words: Age-Related Macular Degeneration, Optical coherence tomography, Treat and extend , Recurrence, Choroidal neovascularization

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan, klinik ve cerrahi eğitimim için emek veren değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serdal ÇELEBİ'ye, eğitimim süresince tecrübelerini esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları bulunan hocalarım Prof. Dr. Fatih ULAŞ'a, Doç.Dr. Ümit DOĞAN'a, Doç.Dr. Abdulgani KAYMAZ'a, Doç.Dr. Adem SOYDAN'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar bana destek veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. Fatih ULAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire, tekniker, personel ve sekreterlerimize,

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olup sadece eğitim hayatım değil tüm hayatım boyunca türlü fedakarlıklarla bugüne gelmemde emeği olan aileme,

Doktor olmamda büyük emeği olan manevi babam Prof.Dr.Uğur FİLİZCAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Olgar BAYSERKE'ye,

Ayrıca benden desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan, hayatı paylaşmaktan büyük mutluluk duyacağım sevgili eşim Murat CAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. AYSEL NASİBLİ

BOLU ,2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
RESİMLER DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Makula	14
2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)	15
2.2.1. YBMD epidemiyolojisi.....	15
2.2.2. YBMD Risk Faktörleri	16
2.2.3. Bulgular ve Semptom	19
2.2.4. YBMD Patogenezi.....	19
2.2.5. YBMD Sınıflaması	19
2.2.6. YBMD Tipleri.....	23
2.2.6.1.Kuru tip YBMD.....	23
2.2.6.2.Yaş tip YBMD.....	24
2.2.6.2.1.Koroidal Neovaskülerizasyon (KNV).....	25
2.2.6.2.2.Pigment Epitel Dekolmanı (PED).....	26

2.2.6.2.3.Pigment Epitel Rüptürü.....	27
2.2.7. YBMD Ayırıcı Tanısı	27
2.2.8. YBMD Görüntüleme, Tanı ve Takip Yöntemleri.....	28
2.2.8.1.Optik Koherens Tomografi (OCT).....	28
2.2.8.2. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OCTA).....	30
2.2.8.3.Fundus Floresein Anjiografi (FFA).....	30
2.2.8.4.İndosiyenin Yeşili Anjiografi (İCGA).....	31
2.2.8.5.Fundus Otofloresans (FAF).....	32
2.2.9. YBMD Tedavisi.....	32
2.2.9.1.Lazer Fotokoagülasyon.....	33
2.2.9.2.Fotodinamik Tedavi (PDT).....	33
2.2.9.3. Anti-VEGF Tedavisi.....	34
3. YÖNTEM	37
3.1.Hasta seçimi.....	37
3.2.Dahil edilme kriterleri.....	37
3.3.Dışlanma kriterleri.....	37
3.4.Klinik veriler.....	38
3.5.İstatiksel analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIşMA	44
6. SONUÇ.....	51
7.KAYNAKLAR.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

PED:	Pigment epitel dekolmanı
YBMD:	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
OCT:	Optik koherens tomografi
GA:	Coğrafik Atrofi
T&E:	Treat and Extend
GİB:	Göz içi basıncı
MAP:	Ortalama Arteriyel Basıncı
CCT:	Santral kornea kalınlığı
AL:	Axial length
VKI:	Vücut kitle indeksi
KNV:	Koroid neovaskülarizasyon
RNFL:	Retina sinir lifi tabakası kalınlığı
IRF:	İntraretinal sıvı
SRF:	Subretinal sıvı
CRT:	Santral retinal kalınlık
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diyabetes Mellitus
GİB:	Göz İçi Basıncı
EİDGK:	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
SEq:	Sferik Ekvivalan
RNFL:	Retina Sinir Lifi Tabakası
RPE:	Retina Pigment Epiteli
BM:	Bruch Membranı
ydo:	Yükleme Dozu Öncesi
yds:	Yükleme Dozu Sonrası
AREDS:	Age Related Eye Disease Study
VIEW:	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
FAZ:	Foveal Avasküler Zon
EZ:	Elipsoid Zon
ORT:	Ortalama

STD: Standart Deviasyon
yd: Yükleme Dozu
RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
EDI: Enhanced Depth Imaging
CT: Koroid Kalınlığı
fcEDI: Subfoveal
fnEDI: Fovea santralinin 1500µm nazali
ftEDI: Fovea santralinin 1500µm temporalı
PDT: Fotodinamik Tedavi
VEGF: Vascular Endothelial Büyüme Faktörü
PGF: Plasental Growth Factor
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEDF: Pigment Epitel Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
CFP: Colour Fundus Photography
FFA: Fundus Flöresein Anjiografi
ICGA: İndosiyanin Yeşili Anjiografi
OCTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi
RAP: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon
PKV: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
FAF: Fundus Otoflöresans
DHA: Dokzahekzaenoik Asit
EPA: Eikozapentaenoik Asit
LA: Linoleik Asit
AA: Araşidonik Asit
ALA: Alfa Linoleik Asit
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri
RNS: Reaktif Azot Ürünleri
RPD: Retiküler Psödodrusen

TABLÖLAR DİZİNİ

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

Tablo 4.1: Çalışma Grubunun Temel Parametrik Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 4.2: Klinik parametrik olmayan verilerin frekans dağılımları

Tablo 4.3: Lineer regresyon analizi özet tablosu



RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: Maküla anatomisi



YAŞ TİP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA REKURRENSİ ETKİLEYEN KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Makula

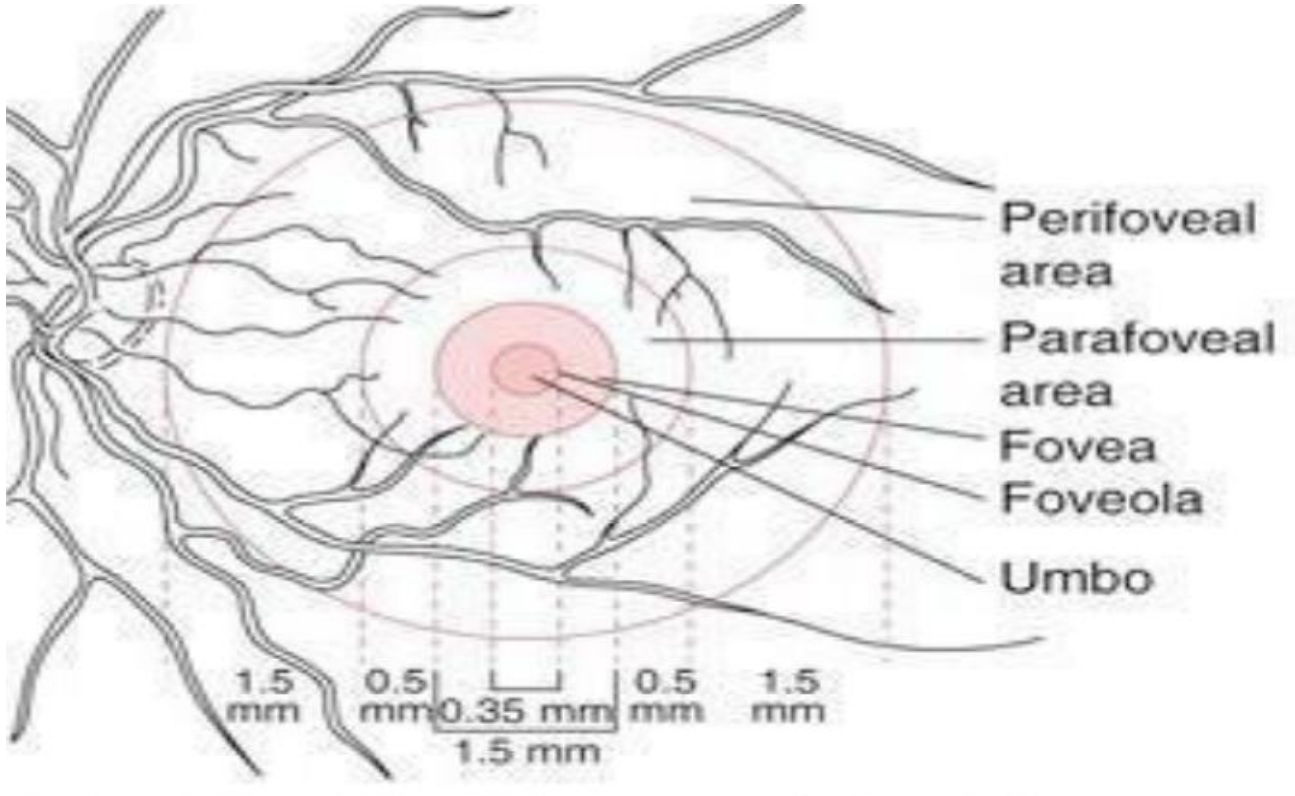
Retina, gözün iç kısmını kaplayan ve ışığı algılayan bir tabakadır. Retinanın arka kutbunda, merkezi optik diskten yaklaşık 4 mm uzakta ve 0,8 mm aşağıda yer alan, 5-6 mm çapındaki özel bir bölge bulunmaktadır; bu alana makula adı verilir (1). Makula, periferik retinaya göre farklı bir yapıya sahiptir ve birkaç ganglion hücre tabakası içerir (1). Retinanın arka kutbu dışında kalan kısmı ise genellikle periferik retina olarak adlandırılır ve üç ana bölümden oluşur: pars plana, ora serrata ve vitreus tabanı (1). Makulanın merkezinde bulunan ve yaklaşık 1,5 mm çapında olan bölgeye fovea denir (2). Fovea, retina kalınlığının ortalama 250 µm olduğu ve yoğun bir şekilde koni ve Müller hücreleri barındıran bir bölgedir. Foveanın tam ortasında yer alan ve çapı yalnızca 0,35 mm olan kısım ise foveola olarak bilinir. Foveola, retinanın en ince kısmıdır ve burada ganglion hücreleri bulunmaz; bunun yerine Müller hücreleri ve koni fotoreseptörler yer alır (1).

Foveola'nın merkezinde, çapı 150 µm ile 200 µm arasında değişen ve retinanın en keskin görüşü sağlayan belirgin bir depresyon olan umbo bulunur (3,6).

Foveayı çevreleyen, genişliği 0,5 mm olan bölge parafovea, parafoveayı çevreleyen ve 1,5 mm genişliğindeki alan ise perifovea olarak adlandırılır (3).

Foveola ile fovea arasında yer alan ve ortalama 0,6 mm çapında, kan damarı içermeyen, kapiller ağ ile çevrelenen bölgeye FAZ adı verilir (1).

Bu yapılar, retina içindeki görsel algılamada önemli roller üstlenirler ve göz sağlığı için kritik öneme sahiptirler.



Şekil 2.1. Makula Anatomisi (4)

2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koryokapillaris dahil olmak üzere gözün belirli yapılarının zamanla bozulması ve işlev kaybına uğraması sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır (5).

2.2.1. YBMD epidemiyolojisi

Dünya çapında yaşanan körlük vakalarının %8,7'si YBMD'den kaynaklanmaktadır (6). Özellikle gelişmiş ülkelerde, 50 yaş ve üzerindeki yetişkinler arasında görme kaybının en yaygın sebeplerinden biridir. Yaş ilerledikçe, bu hastalığın etkisi daha da belirginleşir; 65 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık %10'u bu durumdan etkilenirken, 75 yaşını geçenlerin ise %25'inden fazlası YBMD'nin etkilerini yaşamaktadır (7). Bu istatistikler, YBMD'nin yaşlanma ile doğrudan ilişkili bir sağlık sorunu olduğunu ve özellikle yaşlı nüfusta ciddi bir görme kaybı riski oluşturduğunu göstermektedir.

2.2.2. YBMD Risk Faktörleri

İlerleyici maküler hastalık olan YBMD, çeşitli demografik ve çevresel faktörlerle ilişkilendirilen bir göz hastalığıdır.

İlgili faktörler arasında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi (VKI), beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzı, eğitim düzeyi ve etnik köken yer almaktadır (8). Bunlara ek olarak, katarakt, hipertansiyon, kronik bronşit, diyabet, hipertiroidizm gibi çeşitli sistemik hastalıkların da YBMD'nin gelişimini ve ilerlemesini tetikleyebileceği düşünülmektedir (8).

Yaş Faktörü: Yaş ilerledikçe YBMD görülme sıklığı artmaktadır. İlerleyen yaş, retina yapısında ve işlevlerinde değişikliklere yol açar, bu da YBMD'nin en kritik risk faktörlerinden birini oluşturur (9). 60 yaş ve üzeri bireylerde YBMD insidansının arttığı bilinmektedir (10).

Cinsiyet Etkisi: Hem erkekler hem de kadınlar YBMD riski altındadır, ancak kadınlarda YBMD'nin erken evrelerinin daha hızlı ilerleyebileceği ve ileri evrelere geçiş olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (8).

Sigara Kullanımının Rolü: Sigara içmek, içerdiği kimyasallar nedeniyle oksidatif hasara ve böylece RPE ve Bruch membranının bozulmasına yol açar. Bu durum YBMD gelişim riskini 2 ila 4 kat arası artırabilir (8).

Alkol Tüketimi: Günde 20 gramdan fazla alkol tüketimi, YBMD ile ilişkili olabilir (11).

VKI'nin Etkisi: Yüksek VKI, özellikle 30 ve üzeri değerlerde YBMD gelişim riskini artırır (8).

Normal kilolu bireylere kıyasla obez bireylerde YBMD gelişme olasılığı daha yüksektir (8).

Diyet Alışkanlıkları: Antioksidanlar açısından zengin bir diyet, özellikle Akdeniz diyetine uyum sağlayanlar, YBMD riskini azaltabilir (8,11). Yüksek glisemik indeksli gıdaların tüketimi ise riski artırabilir (8).

Fiziksel Aktivite: Düzenli fiziksel aktivite, antioksidan enzim aktivitesini artırarak YBMD gelişme riskini azaltabilir (8).

Eğitim Düzeyi: Yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerde YBMD gelişme riski daha düşüktür. Bu durum uzun vadeli kohort çalışmalarında gözlemlenmiştir (8).

Bu maküler hastalık, retina sağlığını tehdit eden ve çeşitli risk faktörleriyle ilişkili bir durumdur. Bu faktörler arasında güneş ışığına maruziyet, etnik köken, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, hipertiroidizm, diabetes mellitus (DM), genetik yatkınlık, oksidatif stres ve beslenme gibi çeşitli çevresel ve biyolojik etkenler bulunmaktadır (8).

Güneş Işığının Etkisi: Güneş ışığına uzun süreli maruziyet, retina üzerinde oksidatif stresi artırarak YBMD gelişim riskini yükseltebilir (8).

Etnik Kökenin Rolü: YBMD'nin siyah ırkta daha sık görüldüğü, ancak beyaz ırkta hastalığın daha ciddi görme kaybına yol açtığı belirtilmektedir (12).

Hipertansiyon: YBMD ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinden biri olarak görülmekle birlikte, bu ilişki her zaman için net değildir (8).

Kronik Böbrek Hastalığı: Özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşün beş yıl içinde erken YBMD gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir (8).

Hipertiroidizm: Tiroid hastalıkları, özellikle hipertiroidizm, geç YBMD riskini artırabilir ve serbest tiroksin (FT4) seviyeleri ile YBMD riski arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (8).

Diabetes Mellitus (DM): DM, retinanın homeostazını bozar ve inflamatuvar yanıtları tetikler. Hiperglisemi ve dislipideminin YBMD gelişimi üzerinde pozitif bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (8).

Genetik Faktörler: YBMD'nin gelişiminde genetik faktörler önemli bir rol oynar. Araştırmalar, bu genlerin çoğunlukla komplement sistemi, hücre dışı matriks remodellemesi ve lipid metabolizmasını etkileyen lokuslar olduğunu göstermektedir (8).

Oksidatif Stres: Makula, yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle oksidatif hasara özellikle açıktır. Artan oksidatif stres, hücre hasarına yol açabilir ve bu, YBMD'nin gelişiminde önemli bir faktördür (8).

Antioksidanlar: Vitaminler, karotenoidler ve çinko gibi antioksidanlar, reaktif oksijen ve azot türlerini nötralize ederek retinal hücre hasarını önlemeye yardımcı olur. Ancak antioksidanların YBMD üzerindeki etkisiyle ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Bazı çalışmalar, özellikle AREDS 1 çalışması, diyetle alınan çinko ve diğer antioksidanların YBMD ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermiştir (8).

Kolesterol ve Trigliseritler: Yapılan birçok çalışmada, sistemik kolesterol düzeyleri ile YBMD arasında bir ilişki bulunamamış, ancak bazı çalışmalarda yüksek serum kolesterolünün geç YBMD gelişimiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Trigliserit düzeylerinin ise YBMD ile belirgin bir ilişkisi olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda etkili olabileceği düşünülmektedir (8).

Bu hastalık, farklı yaşam tarzı ve biyolojik faktörlerle ilişkili karmaşık bir durumdur. Bu durum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), doymamış yağ asitleri, refraktif kusurlar, iris rengi ve katarakt gelişimi gibi çeşitli faktörlerle etkileşime girer.

LDL Kolesterol Düzeyleri: Yapılan çalışmalarda, sistemik LDL kolesterol düzeyleri ile YBMD arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Hem erken hem de geç YBMD vakalarında LDL seviyelerinin hastalık riskini artırıp artırmadığına dair kesin bir kanıt bulunamamıştır (8,12).

Doymamış Yağ Asitleri: Araştırmalar, diyetle alınan doymamış yağ asitleri düzeyleri ile YBMD arasında doğrudan bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte omega-3 yağ asitleri olarak bilinen alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) gibi maddelerin YBMD gelişim riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Omega-6 yağ asitleri olan linoleik asit (LA) ve araşidonik asit (AA) ile YBMD arasında ise herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (8).

Refraktif Kusurlar: Refraktif kusurların, özellikle hipermetropi, YBMD ile ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir. Erken YBMD'nin hipermetropik bireylerde daha sık görülebileceği, ancak bu durumun geç YBMD ile bağlantısız olabileceği belirtilmiştir (13, 14).

İris Rengi: Açık renkli irisler, özellikle mavi renk, ileri YBMD gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup, bu konuda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, açık iris renginin YBMD için bir risk faktörü olduğunu öne sürerken, diğer çalışmalar bu bağlantıyı desteklememektedir (15, 16).

Katarakt ve Ameliyatı: Katarakt gelişimi ve özellikle katarakt ameliyatı geçirmiş bireylerde YBMD gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir. Katarakt ameliyatının, retina üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ve bu durumun YBMD riskini artırabileceği öne sürülmüştür (8,21).

Bu faktörlerin her biri, YBMD'nin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde muhtemel etkilere sahiptir ve bu hastalığın yönetimi için kapsamlı bir değerlendirme gerektirmektedir. Her bir risk faktörünün YBMD üzerindeki etkilerinin anlaşılması, hastalığın daha etkili bir şekilde önlenmesi ve tedavi edilmesi açısından önemlidir.

2.2.3. Bulgular ve Semptom

Tipik olarak her iki gözde de görülmekle birlikte hastalığın seyri genellikle asimetriktir (17). Bu durum görme keskinliğinde azalma, görüntülerde bozulma olarak bilinen metamorfopsi ve görme alanında karanlık noktalar olarak tanımlanan santral skotomlar ile kendini gösterebilir (17). Ayrıca hastalar genellikle renkleri zayıf algılama, kontrast duyarlılığında düşüş ve artmış ışık hassasiyeti gibi semptomlar yaşayabilirler (17).

2.2.4. YBMD Patogenezi

Kompleks bir hastalık olan YBMD’de, birden fazla faktör rol oynamaktadır. Hastalığın patogenezi, kompleman faktörlerinin aktivasyonu, lipid seviyelerindeki değişiklikler, vasküler yapıların bozulması, enflamasyon ve ekstrasellüler matrikste meydana gelen düzensizliklerle ilişkilidir (18, 19).

Bu süreçler sonucunda, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon, angiogenezis, sürekli oksidatif hasar ve hücre ölümü (apoptozis) gözlemlenebilir. Özellikle yaş tip YBMD’de, VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) tarafından tetiklenen neovaskülarizasyon, vasküler yapıların geçirgenliğinin artmasına ve dolayısıyla intraretinal ve subretinal sıvı birikimine neden olabilir (20).

Bu süreçler YBMD’nin ilerlemesinde ve görme kaybının şiddetinde önemli rol oynar.

2.2.5. YBMD Sınıflaması

Bu hastalık, erken ve orta evrelerde farklı karakteristik özellikler gösterir. Erken evre YBMD, genellikle klinik olarak küçük boyutlu (63 μ m’den küçük) veya orta boyutlu (63 ila 125 μ m arası) drusen birikimleri ve pigmentasyon anomalileri ile tanımlanır (21). Bu evre, sıklıkla semptom göstermeyen bir seyir izler ve hastalar genellikle görme bozukluklarından şikayetçi değildir (21).

Orta evre YBMD, orta boyutlu drusenlerin yanı sıra pigmentasyon anormalliklerinin bir arada bulunması veya yalnızca büyük boyutlu drusenlerin (>125 μ m) varlığı ile karakterizedir (21,27).

Bu aşamada, YBMD’nin ilerlemesi gözle görülür hale gelmeye başlar ve bu durum tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir faktör oluşturur.

Pigmentasyon anomalilerinin varlığı ya da yokluğu, orta büyüklükte drusenlerin görüldüğü hastaların beş yıl içinde ileri YBMD geliştirme riskini %2 ile %20 arasında değiştirirken, büyük drusenler taşıyan hastalarda bu risk %13 ile %47 arasında değişebilmektedir (21). Bu istatistikler, YBMD'nin ilerleyişini anlamada ve yönetim stratejileri geliştirirken dikkate alınması gereken önemli verilerdir. Bu risk değerlendirmeleri, hastalığın potansiyel olarak ilerleyebileceği yolları ve muhtemel görme kaybını azaltmak için alınabilecek önlemleri belirlemede kritik rol oynar.



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 (22)

Erken Evre YBMD	Orta Evre YBMD	İleri Evre Kuru Tip YBMD	İleri Evre Yaş Tip YBMD
Bu evrede, hastaların bir veya her iki gözünde küçük boyutlu drusenler veya sınırlı sayıda orta boyutlu drusenler görülebilir. Ayrıca pigmentasyon değişiklikleri bu evrenin diğer bir belirtisi olarak karşımıza çıkar. Bu aşamada, genellikle ciddi görme kaybı yaşanmaz, ancak hastalığın ilerleyiş potansiyeli göz önünde bulundurularak düzenli göz muayeneleri önerilir.	Orta evre, birden fazla orta boyutlu drusenin varlığı ve/veya en az bir büyük drusenin saptanması ile karakterize edilir. Bu evrede, ayrıca merkezi makulayı içermeyen coğrafik atrofi gelişimi de gözlemlenebilir. Bu durumlar, YBMD'nin ilerlemekte olduğuna ve ileri evrelere doğru geçiş riskinin arttığına işaret eder. Hastalar bu evrede, görme keskinliğinde azalmalar ve diğer görsel bozukluklar yaşayabilir.	Bu evrede, YBMD'nin en belirgin özelliği, merkezi makulayı veya foveayı etkileyen coğrafik atrofının varlığıdır. Coğrafik atrofi, makulanın belirli bölgelerindeki retinal hücrelerin ölümüyle karakterizedir. Bu durum görme alanında önemli boşluklara ve görsel keskinlikte ciddi azalmalara yol açabilir. Coğrafik atrofi, kuru tip YBMD'nin en ileri ve ciddi formudur ve şu anda etkili bir tedavisi bulunmamaktadır.	Yaş tipi YBMD, özellikle bir veya her iki gözde koroidal neovaskülarizasyonun (yeni damar oluşumunun) varlığı ile tanımlanır. Bu yeni damarlar, makula altında anormal bir şekilde büyür ve sıvı sızıntısına neden olur, bu da görme keskinliğinde ani ve ciddi düşüslere sebep olabilir. Koroidal neovaskülarizasyon, tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybına yol açabilir. Bu durum VEGF inhibitörleri gibi ilaçlarla tedavi edilebilen, ancak yönetilmesi zor bir sağlık sorunudur.

Kuru tip ileri evre YBMD durumunda, retina pigment epitel (RPE) hücreleri ile bu hücrelerle ilişkili olan fotoreseptör hücrelerinde zamanla önemli bir kayıp görülür (23).

Öte yandan, yaş tip YBMD'de ise koroid kılcal damarları anormal bir şekilde çoğalarak intraretinal, subretinal ve sub-RPE bölgelerde sıvı birikintilerine ve hatta kanamalara yol açabilir (23).

Yaş tip YBMD, atrofik YBMD'ye kıyasla daha hızlı ilerler ve tedavi edilmezse ciddi ve dönüşümsüz görme kayıplarına sebep olabilir (19,23).

Günümüzde, atrofik YBMD'nin klinik seyrini hafifletebildiği düşünülen mikronutrisyon tedavisi uygulanmakta, aynı zamanda yaş tip YBMD'nin ilerlemesini yavaşlatabilir veya durdurabilir olarak değerlendirilen intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları kullanılmaktadır (23).

Ayrıca YBMD'nin tetiklediği inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynayan kompleman sistemi üzerine etkili olduğu bilinen C3 ve C5 inhibe edici yeni tedavi yöntemleri geliştirilmekte olduğu bilinmektedir (24).

Bu yeni tedavi yaklaşımlarının gelişimi, YBMD'nin inflamatuvar ve vasküler yönlerine daha kapsamlı bir müdahale sağlamayı amaçlar. Özellikle, C3 ve C5 inhibitörleri, hastalığın temel patolojik süreçlerine doğrudan etki ederek, inflamasyonun modüle edilmesi ve neovaskülarizasyonun inhibisyonu yoluyla görme kaybının yavaşlatılmasına yardımcı olabilir. Bu tedaviler, özellikle erken teşhis konulduğunda ve uygun şekilde uygulandığında, YBMD'nin ilerlemesini önemli ölçüde azaltabilir. Bu türden biyolojik tedavilerin geliştirilmesi, göz hastalıklarının tedavisinde büyük bir ilerleme olarak kabul edilmekte ve bu tedavi yöntemleri, klinik deneylerde umut verici sonuçlar göstermekte, böylece gelecekteki uygulamalar için yeni kapılar açmaktadır.

Diğer yandan, mikronutrisyon tedavisi de YBMD hastalarının yönetiminde önemli bir rol oynar. Özellikle lutein, zeaksantin ve omega-3 yağ asitleri gibi antioksidanlar ve mikronutrientler içeren diyetler, retinanın sağlığını destekleyerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Bu besin maddeleri, retinanın oksidatif strese korunmasına yardımcı olur ve böylece fotoreseptörlerin ve RPE hücrelerinin işlevlerinin daha uzun süre korunmasını sağlar. Bu tedavi, genellikle ilaç tedavileriyle kombine edilerek uygulanır ve hastaların yaşam tarzı değişiklikleri aracılığıyla kendi sağlık durumları üzerinde daha aktif bir rol almalarına olanak tanır. Böylece, YBMD'nin yönetimi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunurken, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini kontrol altında tutmayı amaçlar.

2.2.6. YBMD Tipleri

Bu hastalık, klinik olarak iki ana tip altında sınıflandırılmaktadır: kuru tip ve yaş tip. Kuru tip YBMD, hastaların yaklaşık %85-90'ını oluştururken, yaş tipi ise %10-15'lik bir oranla görülmektedir (25).

2.2.6.1.Kuru Tip YBMD

YBMD olgularının büyük çoğunluğunu oluşturan kuru tip YBMD, makulada drusen, RPE değişikliği, lipofuskin birikimi, RPE atrofisi, fotoreseptörlerde fonksiyon kaybı ve koryokapillarisde dejenerasyon ile seyretmektedir. (25)

Drusen, RPE tabakası ile Bruch membranı (BM) arasında meydana gelen ekstrasellüler kalıntıların birikmesiyle oluşan yapılar olarak tanımlanır (26). Bu birikimler, yaşlanmanın normal bir parçası olarak kabul edilebilir; ancak sayıları, boyutları, şekilleri, dağılımları ve morfolojilerine bağlı olarak YBMD'nin erken belirtileri arasında yer alabilir (26,32). Drusenin en küçük formları, RPE ve BM arasında disk şeklinde, net sınırlara sahip sarı-beyaz birikimler olarak tanımlanmaktadır. Bu küçük drusen zamanla sayıca artış gösterebilir (26). Daha büyük drusen ise, merkezi makula bölgesinde belirsiz sınırlarla sarı-beyaz büyük odaklar şeklinde gözlemlenebilir (26).

Uzun süre varlığını sürdüren drusen, kalsifikasyona uğrayarak klinik görüntüleme yöntemleri olan renkli fundus fotoğraflarında (CFP) parlak, OCT'de ise heterojen hiperreflektif görünüm sergileyebilir (26). RPE ve fotoreseptör tabakaları arasında, retina üst kısımlarında başlayıp zamanla makulaya doğru ilerleyerek ağ benzeri yapılar oluşturan noktasal subretinal birikimler, retiküler psödodrusen (RPD) olarak adlandırılmaktadır (14,26).

Bunun yanı sıra, RPE ve BM arasında toplanan çok sayıda küçük drusen, kutiküler drusen olarak bilinir ve bu drusenler genellikle perifer retinada ortaya çıktıktan sonra makulaya doğru ilerlemektedir (26). Kutiküler drusen, fluorescein anjiyografi (FFA)'da yıldızlı gökyüzü görünümüne neden olan karakteristik bir hiperfloresans sergilerken, OCT görüntülerinde sferoid veya üçgen şekilleri ile testere dişi görünümü oluşturlar (27).

Kuru tip YBMD ile ilişkili bir başka önemli durum ise coğrafik atrofi (GA)'dır. Bu durum fotoreseptörlerin, RPE ve koriokapillarisin kaybı ile karakterize edilir ve zamanla görme yetisinin kademeli olarak azalmasına neden olur (28). GA'nın belirlenmesinde kullanılan başlıca üç görüntüleme yöntemi arasında CFP, OCT ve fundus otofloresansı (FAF) bulunmaktadır (29). Coğrafik Atrofi Sınıflandırma Toplantıları (CAM) programı, coğrafik

atrofinin (GA) teşhisi ve evrelendirilmesi için OCT'yi temel görüntüleme yöntemi olarak önermektedir. Ayrıca GA lezyonlarının sınırlarını belirlemek amacıyla OCT, standart referans yöntem olarak tavsiye edilmektedir (30).

GA'nın ilerlemesini izlemek ve yönetmek için OCT'nin yanı sıra FAF ve CFP gibi diğer görüntüleme tekniklerinin entegrasyonu da büyük önem taşır. FAF, lipofuskinin birikimi gibi metabolik değişiklikleri gösteren alanları aydınlatarak GA'nın daha aktif bölgelerini belirlemeye yardımcı olur. CFP ise, retinal yapının genel bir görünümünü sağlayarak, daha geniş alanları kapsayan değerlendirmelerde kullanılır. Bu yöntemlerin birlikte kullanımı, GA'nın daha doğru bir şekilde haritalanmasını ve böylece hastalığın ilerlemesinin daha etkili bir şekilde izlenmesini sağlar. Ayrıca bu görüntüleme stratejileri, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve potansiyel yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğinin sınanmasında kritik role sahiptir.

Bu bağlamda klinik uygulamada, GA'nın ilerlemesiyle mücadelede proaktif bir yaklaşım benimsenmektedir. Hastalar düzenli aralıklarla değerlendirilerek, görme fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler erken aşamada tespit edilir. Bu erken teşhis, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma ve mümkün olduğunca görme yetisini koruma şansını artırır. İleri görüntüleme teknolojilerinin kullanımı, hastalığın seyri üzerinde daha iyi kontrol sağlar ve tedavi yöntemlerinin kişiye özel olarak uygulanmasına olanak tanır. Sonuç olarak, bu yaklaşım, yaşa bağlı makula dejenerasyonunun ileri evrelerinin yönetilmesinde önemli bir avantaj sunar ve hasta yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler.

2.2.6.2.Yaş Tip YBMD

Yaş tip YBMD, koroid kılcıl damar yatağının patolojik genişlemesi sonucu oluşan yeni ve zayıf damarların gelişimiyle tanımlanmaktadır (31). Bu damarlar retina tabakasına doğru büyümekte ve bu süreçte sızıntılar ya da kanamalar meydana getirerek seröz retinal pigment epitel (RPE) ayrılmasına, ani görme kaybına ve sonuç olarak makuladaki görme fonksiyonlarını tehlikeye atan skar dokuların oluşumuna yol açmaktadır (31). Yaş tip YBMD'nin aktif formu, SRF, IRF ve PED gibi belirgin klinik göstergeler ile kendini ifade eder (32). Kronik yaş tip YBMD ise, aktif eksüdatif belirtiler göstermese bile, subretinal fibrozis varlığı ile karakterize edilir ve bu durum hastalığın ilerleyen safhalarında diskiform skarların gelişimine zemin hazırlar (33). Bu geç bulgular, makula fonksiyonlarında kalıcı ve ciddi zararlara yol açabilir, bu da hastalığın ileri evrelerinde görme yetisinin önemli ölçüde azalmasına sebep olur (33).

YBMD'nin ileri evrelerinde kullanılan tedavi yöntemleri genellikle zarar görmüş veya kaybedilmiş görme fonksiyonlarını geri getiremez, ancak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı ve mevcut görme kabiliyetini korumayı amaçlar. Bu bağlamda, anti-VEGF terapileri, özellikle neovasküler YBMD'nin tedavisinde etkili olmakla birlikte, hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkan coğrafik atrofi ve diskiform skarlar gibi kronik değişikliklere müdahale etme kapasitesi sınırlıdır. Bu durumlarda, tedavi yaklaşımları, mevcut semptomların yönetimi ve hastanın yaşam kalitesinin maksimize edilmesine odaklanır. Fotodinamik tedavi ve lazer koagülasyonu gibi diğer girişimsel yöntemler de bu evrede kullanılabilirlikle birlikte, bunlar daha çok belirli türdeki lezyonların stabilizasyonu için tercih edilir ve her hastaya uygulanabilirlikleri sınırlıdır.

YBMD'nin erken teşhis ve müdahalesi, hastalığın ilerlemesini kontrol altına almak ve olası komplikasyonları minimize etmek açısından büyük önem taşır. Rutin göz muayeneleri ve ileri görüntüleme teknikleri olan OCT ve FFA, doktorlara retina ve koroidin altında gelişmekte olan patolojik değişiklikleri saptama fırsatı verir. Bu yöntemler, özellikle risk altındaki yaşlı popülasyon arasında düzenli olarak uygulandığında, YBMD'nin erken evrelerinde müdahale şansını artırır ve tedavi başarısını önemli ölçüde yükseltir. Erken tanı, hastalığın daha kontrollü bir şekilde yönetilmesine olanak sağlar ve ilerleyen yıllarda görme kaybı riskini azaltır, böylece hastalar daha uzun süre bağımsız ve aktif bir yaşam sürdürebilirler.

2.2.6.2.1. Koroidal Neovaskülerizasyon (KNV)

KNV BM'ı aşarak nörosensoriyel retina altına ve içine ilerleyen koroid kökenli anormal kan damarlarının gelişimi olarak tanımlanır (34). Bu damarlar, FFA görüntüleme yöntemleriyle iki farklı tipe ayrılmaktadır: klasik ve okült (34).

Okült, yani Tip 1 KNV, yaş tip YBMD'de en yaygın görülen formdur. Bu türde neovasküler doku, RPE'nin altında yer alır. FFA'da granüler bir boyanma paterni sergiler ve lezyon sınırları geç fazda belirsizleşir (34). Bu lezyon türü, FFA görüntülerinde genellikle belirsiz konturlarla tanımlanır ve tanıda zorluklara neden olabilir.

Tip 2 veya Klasik KNV olarak bilinen tür, RPE ve nörosensoriyel retinayı geçerek daha geniş bir alana yayılır. FFA'nın erken fazlarında, lezyon alanı dantel gibi bir hiperfloresans gösterir; zamanla bu hiperfloresans artar ve lezyonun boyutları gerçekte olduğundan daha büyük görünebilir (35). Klasik KNV, FAZ (Foveal Avasküler Bölge) merkezine göre üç farklı kategoriye ayrılır: subfoveal, jukstafoveal ve ektrafoveal KNV. Subfoveal KNV, FAZ merkezinin tam altında yer alırken (36), jukstafoveal KNV, FAZ merkezinden 1-199 µm

uzaklıkta (36) ve ekstrafoveal KNV ise 200-1500 µm mesafede yer alır (36). Klasik komponentin lezyonda %50'den fazlasını oluşturduğu durumlar baskın klasik KNV, %50'den azını oluşturduğu durumlar ise minimal klasik KNV olarak adlandırılır (36).

Tip 3 KNV, yani retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP), derin retinal kapiller pleksustan kaynaklanır ve zamanla subretinal alana doğru ilerler. Bu tip, neovasküler dokunun nörosensoryel retinadan koroide doğru ilerlemesi, retinokoroidal ve retinoretinal anastomozlarla hem besleyici hem de toplayıcı damarlar içermesiyle karakterize edilir (36). RAP, bu özellikleriyle KNV'nin en karmaşık formlarından biridir ve tanımlanması diğer tiplerden daha zorlayıcı olabilir.

2.2.6.2.2. Pigment Epitel Dekolmanı (PED)

PED, RPE'nin BM iç kollajen tabakasından ayrılmasıyla karakterize edilir ve bu fenomen hem kuru hem de yaş tip YBMD'de gözlemlenebilir (37). YBMD bağlamında PED'ler, altında bulunan materyale bağlı olarak dört farklı kategoriye ayrılır: seröz PED, hemorajik PED, drusenoid PED ve fibrovasküler PED (38).

Seröz PED, RPE'nin düzgün kenarlı, kubbe şeklinde yükselmesiyle tanımlanır ve genellikle net sınırlara sahiptir (38). Hemorajik PED ise, KNV nedeniyle RPE ve nörosensoryel retina arasında meydana gelen kanamalar sonucu oluşur (38). Drusenoid PED, yumuşak ve bir araya gelmiş drusen birikimiyle karakterizedir (38). Fibrovasküler PED, özellikle okült KNV'nin bir formu olarak kabul edilir ve bu yapı, altında neovasküler doku barındırabilir (38). Yaş tip YBMD'nin ileri aşamalarında PED'ler, diskiform skarlar şeklinde gözlemlenebilir ve bu durum ciddi görsel sonuçlara yol açabilir (38).

PED'lerin varlığı, genellikle KNV ile ilişkilendirilir ve YBMD'nin ilerlemesiyle birlikte görme kaybının kötüleşmesine sebep olur (39). Özellikle vasküler PED'ler, Tip 1 KNV ile birlikte görülür ve içlerinde fibrovasküler materyal veya kan birikimi bulunabilir (40). Bu lezyonlar zamanla diskiform skarlar oluşturarak görsel sonuçları daha da kötüleştirebilir ve RPE yırtıkları gibi komplikasyonlarla daha karmaşık hale gelebilir (41). Drusenlerin birleşmesi sonucu oluşan drusenoid PED'ler ise, GA, yaş tip YBMD, kalsifiye drusen ve pigment değişiklikleriyle ilişkilendirilir (8).

PED'lerin SDOCT görüntülemesi, IRF, SRF, subretinal hiperreflektif materyal ve PED'nin varlığını gösterir, bu da aktif KNV'nin tipik morfolojik özelliklerini ortaya koyar (42).

SRF, hastalığın tekrarlayan aktivitesi ile bağlantılı olarak kabul edilir ve bu durum genellikle tedavi stratejilerinin değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılır (43).

Fibrovasküler PED lezyonları, diğer KNV alt tipleriyle karşılaştırıldığında, anti-VEGF tedavisine morfolojik ve fonksiyonel olarak daha az yanıt verdiği gözlemlenmiştir (44). PED lezyonlarının yönetimi için çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiş, bu yaklaşımlar arasında lazer, fotodinamik tedavi ve intravitreal triamsinolon uygulamaları bulunmaktadır, ancak bu yöntemlerle genellikle tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (45).

2.2.6.2.3. Pigment Epitel Ruptürü

RPE yırtıkları KNV ile ilişkili bir komplikasyon olarak kabul edilir ve bu yırtıklar, özellikle seröz veya fibrovasküler PED bulunan gözlerde ortaya çıkmaktadır (46). Anti-VEGF tedavilerinin bu yırtıkların oluşumuna katkıda bulunabileceği gösteren çalışmalar da mevcuttur (47).

2.2.7. YBMD Ayırıcı Tanısı

PED'ler, özellikle RAP ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gibi YBMD'nin alt gruplarında yaygın olarak görülen kritik bir bileşendir. Bu durumlar, FFA ve indosiyanın yeşil anjiyografi (ICGA) gibi iki önemli tanı yöntemi ile belirlenmekte ve ayrılmaktadır. PED'lerin doğal seyri genellikle kötü olup, sıklıkla görme keskinliği üzerinde olumsuz bir etki yaratmaktadır (33).

YBMD, ayrıca miyopik KNV, santral seröz koryoretinopati (SSKR), yetişkin başlangıçlı maküler vitelliform distrofi, pakikoroid neovaskülopati, PKV, maküler talenjiyektazi ve idyopatik KNV gibi çeşitli hastalıklarla ayırıcı tanı içermektedir. Bunlar arasında miyopik KNV, özellikle 50 yaş üstü yüksek miyopisi olan bireylerde görülür ve YBMD ile karıştırılabilir. Lacquer çatlaklarının varlığı bu iki durumu ayırt etmede yardımcı olur (48).

SSKR, genellikle genç hastalarda, stres veya kronik hastalıklar gibi steroid düzeyinin yükseldiği durumlarla ilişkili olarak görülür ve çoğunlukla tekrarlayan seröz makula dekolmanları ile seyrederek YBMD ile karışabilir (49).

Yetişkin başlangıçlı maküler vitelliform distrofi, YBMD ile sıkça karışabilen bir durumdur ve genellikle foveada RPE atrofisi ve düzgün sınırlı subretinal lipofuskin birikimi ile karakterize edilir (50).

Pakikoroid neovaskülopati, koroidin kalınlığının artması ve bu artışa bağlı olarak KNV ve RPE değişikliklerinin görülmesi ile tanımlanır; yaşla birlikte YBMD ile karıştırılabilir (48).

PKV, özellikle Uzak Doğu ülkelerinde daha yaygın görülen, sakküler ve polipoidal yapılar içeren bir durumdur ve YBMD'nin alt tiplerinden biri olarak kabul edilir (48).

RAP, genellikle bilateral görülür ve kötü bir prognoza sahiptir; tedaviye genellikle iyi yanıt vermez ve sızıntı oluşturur (38).

Maküler talenjiyektazi, foveada mikroanevrizmalar ve kistik boşluklar ile seyreden ve YBMD ile karışabilecek bilateral bir formdur. Bu durumda SRF'nin olmaması ayırıcı tanıda önemli bir kriterdir (51).

İdiopatik KNV, genellikle genç hastalarda görülen ve altında yatan bir inflamatuvar duruma bağlı olduğu düşünülen ancak kesin nedeni belirlenememiş bir KNV tipidir (52).

Anjioid streaks, optik diskten periferde doğru uzanan ve üzerindeki RPE dokusunda atrofik alanlar oluşturan radyal BM çatlakları ile karakterizedir. Bu durumda KNV gelişebilir ve BM çatlaklarının varlığı ayırıcı tanıda önemli bir role sahiptir (53).

2.2.8. YBMD Görüntüleme, Tanı ve Takip Yöntemleri

Erken evre Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu'nun (YBMD) yaş tipine dönüşümünü saptayabilen görüntüleme teknikleri arasında CFP, OCT, FFA, ICGA ve OCT anjiyografi (OCTA) bulunmaktadır (54). CFP, OCT ve FFA yöntemleri, sıvı sızıntısı ve kanama varlığı durumunda yaş tip YBMD'yi tespit edebilirken, ICGA ve OCTA gibi yöntemler, sızıntının başlamasından önce bile KNV'nin erken belirtilerini ortaya çıkarabilmektedir (54).

2.2.8.1. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, infrared ve koherensli lazer ışık kaynağı kullanarak, gönderilen ışığın gecikme zamanlarına göre retina katmanlarını yüksek çözünürlükte enine kesitler halinde görüntüleyen bir yöntemdir (55). Retina tabakaları içinde RPE ve retinal sinir lif tabakası (RSLT) gibi yüksek yansıtıcı özellikler gösterenler bulunurken, fotoreseptör tabakasının yansıtıcılığı minimal düzeydedir (56). Orta ve düşük yansıtıcı özellikler gösteren tabakaların varlığı, OCT ile retinanın çok katmanlı yapısının detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır (56).

Görüntüleme için kullanılan OCT sistemlerinin üç ana tipi vardır: zaman bağımlı (Time Domain, TD-OCT), spektral bağımlı (Spectral Domain, SD-OCT) ve süpürmeli kaynak (Swept Source, SS-OCT) (57).

SD-OCT, TD-OCT'ye kıyasla 50 kat daha hızlıdır ve bir saniyeden daha kısa sürede 5 µm'ye kadar aksiyel çözünürlük sağlayabilmektedir (57). SS-OCT ise geniş bir dalga boyu

spektrumunu tarayan tek ve ayarlanabilir bir lazer ışığı kullanarak, SD-OCT kullanılan ışığa kıyasla daha derin doku penetrasyonu sağlar ve böylece daha az sinyal kaybı ile daha derin dokuları görüntüleyebilir (58).

OCT, KNV, PED, RPE yırtığı, SRF, IRF, drusen, diskiform skar ve atrofi gibi çeşitli retinal yapıları başarıyla görüntüleyebilir (58). SD-OCT, yüksek çözünürlüklü hacim taramaları yaparak, retinal ve subretinal alanlarda detaylı kalitatif ve kantitatif analizler sunar. Bu özellikleri sayesinde YBMD'nin tanı, tedavi ve tedavi kararlarının yeniden değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar (59).

YBMD'nin tanı ve izleminde, OCT'nin kullanılmasıyla hastalık yönetiminde bir devrim yaşanmıştır (60). Yaş tip YBMD'nin anti-VEGF ile tedavisinde, OCT, sıvı birikimini ve dejeneratif değişiklikleri izleyerek tedavinin etkinliğini değerlendirmekte kullanılır (61). IRF, SRF ve PED varlığı, aktif yaş tip YBMD'de görsel fonksiyonun devamı ve tedavi endikasyonları için değerli patomorfolojik bileşenler olarak kabul edilir (62). IRF'nin zayıf görsel sonuçlarla, SRF'nin ise daha olumlu bir görsel prognozla ilişkilendirildiği belirtilmektedir (63).

PED'lerin SD-OCT'deki yansıtıcı özelliklerinin, anti-VEGF tedavisine verilecek yanıtı öngörebileceği düşünülmektedir (64). Bu yansıtıcı özelliklerin, temel neovasküler kompleksin özelliklerine bağlı olarak değiştiği ve az yansıtıcılığa sahip PED'lerin tedaviye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (65). Ayrıca PED'in konumu ile görsel düzey arasında bir ilişki olduğu, subfoveal PED varlığının daha kötü görsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (66).

OCT'de, fibrovasküler PED'ler, altında gizli bir KNV bulunan ve düzleştirilmiş veya çıkıntılı kenarlarla ayrılan RPE olarak görülürken, seröz PED'ler ise altında yatan KNV'den kaynaklanan artmış hidrostatik basıncın etkisiyle RPE'nin büyük bir kubbe şeklinde ayrılması olarak belirlenir (67).

2.2.8.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA), retina ve koroidin çeşitli katmanlarında yer alan kan damarlarını boya enjeksiyonuna gerek kalmadan detaylı bir şekilde görüntüleyebilen invaziv olmayan bir tarama teknolojisidir. Bu yöntem, özellikle yüksek derinlik çözünürlüğü sayesinde KNV hastalığının hem niteliksel hem de niceliksel olarak incelenmesine olanak tanır (68). OCTA kullanılarak yapılan KNV analizlerinde, tip 2 KNV vakaları avasküler dış retina katmanında tespit edilirken, tip 1 KNV vakaları ise RPE altında gözlemlenmektedir. Bu türler, tortuoosite yani damar yollarının kıvrımlılığı artmış, genişlemiş ve dallanmış vasküler ağlar şeklinde ortaya çıkar (69; 70). KNV'nin OCTA ile görüntülenmesinde, kullanılan teknik yüksek bir hassasiyet ve özgüllük sunmakta, bu sayede vasküler yapılar bazen "Medusa başı" veya "Seafan (Deniz yelpazesi)" gibi benzetmelerle tarif edilmektedir (69, 70). Bu yöntem, retina ile ilgili hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir rol oynar.

OCTA'nın sunduğu bu detaylı görüntüleme kabiliyeti, hastalığın evresinin belirlenmesinde ve tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Örneğin, anti-VEGF tedavilerinin uygulanması sonrasında KNV yapısındaki değişiklikler, OCTA ile gözlemlenebilir. Bu, tedavi sürecinde gerekli ayarlamaların yapılabilmesi için kritik bir veri sağlar. Hastalığın aktif veya stabil olduğu, yeni damar oluşumunun olup olmadığı gibi bilgiler, tedavi kararlarının alınmasında ve ilerlemenin izlenmesine rehberlik eder. Ayrıca OCTA'nın sağladığı bilgiler, hastanın uzun dönem prognozunu tahmin etmede de kullanılabilir.

Diğer yandan OCTA teknolojisinin sürekli geliştirilmesi ve iyileştirilmesi, daha önce saptanamayan mikro-vasküler değişikliklerin dahi tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu gelişmeler, özellikle erken aşamada teşhis konulmasını kolaylaştırır ve daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunur. Özellikle, retina ve koroidin alt katmanlarında meydana gelen minimal değişikliklerin bile doğru bir şekilde saptanması, hastalıkların erken evrelerinde müdahale şansını artırarak, ilerleyen dönemlerde görme kaybının önüne geçilmesine yardımcı olur.

2.2.8.2.Fundus Flöresein Anjiyografi (FFA)

Flöresein sodyum, bir tür turuncu renkli boyadır ve serum proteinlerine %60 ila %80 oranında bağlanabilir (71). Bu boyanın geriye kalan kısmı ise dolaşım içerisinde serbest halde bulunur

ve bu serbest forma ait olan flöresans özelliği, 490 nm dalga boyunda mavi ışık altında uyarıldığında, 530 nm dalga boyunda yeşil ışık yayarak gözlemlenebilir (71). Normal şartlarda retinal damarlar sağlam olduğunda herhangi bir flöresin sızıntısı oluşmaz; ancak kan-retina bariyerinin bozulduğu durumlarda bu damarlardan sızıntı gözlemlenebilir (71). FFA, özellikle KNV şüphesi taşıyan hastalarda oldukça yararlı bir yöntemdir. Bu yöntemle, lezyonun boyutu, sınırları ve aktivitesi belirlenebilir; ayrıca hastalığın sınıflandırılması, izlenmesi ve tedavi planlaması açısından önemli bilgiler sunar (42).

FFA, göz tabanını detaylı bir şekilde incelemek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Bu prosedür sırasında, flöreseinin sodyum damar içine enjekte edilir ve gözün damar yapısının bir dizi fotoğrafı çekilir. Bu fotoğraflar, retina ve koroiddeki damarların durumunu değerlendirmede yardımcı olur. Anjiyografi sırasında, flöreseinin damarlardan sızıp sızmaması, damar sağlığı hakkında değerli bilgiler sağlar. Örneğin, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların retinaya etkisi bu yöntemle saptanabilir. Bu prosedür, makula dejenerasyonu gibi ilerleyici göz hastalıklarının ayırıcı tanısında da rol oynar.

Diyabetik retinopati ve makula ödemi gibi durumlar, FFA kullanılarak detaylı bir şekilde incelenebilir. Bu durumlar, damar geçirgenliğindeki artış ve mikroanevrizma oluşumu gibi değişikliklerle karakterizedir. FFA, bu mikrovasküler değişiklikleri belirlemede ve hastalığın ilerleyişini izlemede önemli bir araçtır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılan bu yöntem, lazer fotokoagülasyon veya anti-VEGF enjeksiyonları gibi tedavilerin etkinliğini gözlemlemekte de kullanılabilir.

2.2.8.3.İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (ICGA)

İndosiyanin yeşili boyası, proteinlere bağlanma oranı %98 gibi oldukça yüksek bir seviyededir (74). Bu yüksek bağlanma kapasitesi nedeniyle, koryokapillarisin fenestrasyonlarından geçişi sınırlıdır ve özellikle KNV bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (74). İndosiyanin yeşili, 790-805 nm arasındaki dalga boyundaki ışığı emer ve 770-880 nm dalga boyu aralığında kızılötesi ışık yayarak görüntülenir (75). Bu kızılötesi ışık, RPE'den flöreseinin boyasına kıyasla daha kolay geçebilir, bu da ICGA'nın koroid dolaşımını daha detaylı bir şekilde göstermesini sağlar.

2.2.8.4.Fundus Otoflöresans (FAF)

FAF, RPE içerisinde birikmiş lipofuskin ve nörosensoryel retina altındaki floroforlar gibi yapılardan kaynaklanan doğal otofloresansın, modifiye edilmiş fundus kameraları kullanılarak non-invaziv bir biçimde görüntülenmesi işlemidir (76). RPE hücrelerinde bulunan lipofuskin, 488 nm dalga boyundaki ışıkla uyarıldığında, 750 nm dalga boyunda ışık yayar ve bu, otofloresans görüntülemenin temel mekanizmalarından biridir (76). Ancak makula bölgesinde yoğunlaşmış olan lutein ve zeaksantin pigmentleri, 488 nm dalga boyundaki ışığı emerek foveal bölgedeki RPE otofloresansını etkili bir şekilde maskeleyebilmektedir. YBMD gibi RPE fonksiyon bozukluğu olan hastalıklarda, FAF oldukça işlevsel bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (77).

YBMD teşhisinde FAF kullanımı, RPE'nin sağlığını ve bu hücrelerdeki lipofuskin birikiminin ölçümünü sağlar. Lipofuskin birikimi, RPE hücrelerinin yaşlanması ve stresle mücadele kabiliyetlerinin azalmasıyla ilişkilidir ve bu durum YBMD'nin ilerlemesiyle doğrudan bağlantılıdır. FAF görüntüleme, bu değişiklikleri detaylı bir şekilde ortaya koyarak, hastalığın erken evrelerinde dahi saptanmasını mümkün kılar.

Bu, özellikle ilerleyici YBMD vakalarında hastalığın yönetiminde ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli bir avantaj sağlar. Ayrıca FAF retina altındaki diğer değişiklikleri gözlemlenebilirliği ile de öne çıkar, böylece retina tabakaları arasındaki potansiyel problemler daha görünür hale gelir.

Bu görüntüleme yöntemi, aynı zamanda Stargardt hastalığı gibi diğer genetik retinal bozuklukların izlenmesinde de kullanılır. Stargardt hastalığında lipofuskin birikimi tipik olarak erken yaşlarda başlar ve FA bu birikimin yoğunluğunu ve dağılımını haritalamada son derece etkilidir. Hastalığın ilerlemesini gözlemlemek ve potansiyel tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek için düzenli FAF taramaları yapılabilir. Bu sayede, hastalığın prognozu hakkında daha doğru bilgiler sağlanır ve hasta için en uygun tedavi stratejileri geliştirilebilir. FAF, non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle, hastalar için düşük riskli ve tekrarlanabilir bir seçenek sunar, bu da klinik uygulamada sıklıkla tercih edilmesine yol açar.

2.2.9. YBMD Tedavisi

Anti-VEGF terapilerinin yaygınlaşmadan önce, YBMD endüstrileşmiş ülkelerde 60 yaş üstü bireyler arasında yasal körlüğün başlıca nedenlerinden biri olarak kabul ediliyordu (78, 79). Günümüzde, aktif membrana sahip yaş tip YBMD vakalarında anti-VEGF terapisi, tedavi

protokolünün temelini oluşturmaktadır. Bazı alt tiplerde ve anti-VEGF tedavisine direnç gösteren olgularda, Fotodinamik Tedavi (PDT) ile kombinasyon halinde kullanılabilir (80). Ayrıca kuru tip YBMD'de kullanılan mikronutrisyon tedavileri, hastalığın klinik seyrini hafifletebileceği düşünülmekte ve bu tedaviler yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte YBMD'nin inflamatuvar yanıtında önemli bir rol oynayan kompleman sistemi üzerine odaklanan, C3 ve C5'i hedefleyen yeni kompleman inhibitörleri geliştirilmekte olup, bunlar arasında eculizumab, tesidolumab (LFG316), ve avacincaptad pegol (zimura) gibi C5 inhibitörleri ile AL-78898A (POT-4) ve APL-2 (pegcetacoplan) gibi C3 hedefli ilaçlar bulunmaktadır (24). Kuru tip YBMD'nin tedavisinde acil bir ihtiyaç duyulan bu ilaçlar, çoğunlukla GA üzerine yoğunlaşmış klinik çalışmaların konusudur (24). PED lezyonlarının tedavisinde kullanılan lazer, PDT ve intravitreal triamsinolon gibi yöntemler genellikle yetersiz tedavi yanıtları sağlamıştır (45, 81).

2.2.9.1 Lazer Fotokoagülasyon

Alanı küçük, ekstrafoveal konumda bulunan ve net sınırlara sahip klasik KNV lezyonlarında etkili olduğu bilinen tedavi yöntemleri, anti-VEGF ajanlarının piyasaya sürülmesi ve maküler bölgede termal hasar riski taşımaları nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir (82).

2.2.9.2. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Fotodinamik tedavide kullanılan ışığa duyarlı bir ajan olan verteporfirin, bir benzoporfirin türevidir ve LDL aracılığıyla taşınır. Bu özellik, LDL reseptörlerinin yoğun olduğu KNV gibi neovasküler damarlarda verteporfirinin daha etkili olmasını sağlar (83). Verteporfirin damar yoluyla verildiğinde, KNV lezyonlarında yoğunlaşır. Tedavi alanında 690 nm dalga boyundaki kızılötesi ışığı emen verteporfirin aktive olarak, endotel hücrelerinin reaktif oksijen radikalleri üretmesini tetikler. Bu radikaller, neovasküler damarlara zarar verir ve sonuç olarak damarların kapanmasını sağlar (84, 85).

Bu reaktif oksijen türleri, hasarlı damar dokusunun çözülmesine ve anormal damar yapısının gerilemesine neden olur, bu da özellikle YBMD ve diğer neovasküler göz hastalıklarının tedavisinde önemlidir. PDT, bu mekanizmayı kullanarak görsel kaybı yavaşlatmayı veya durdurmayı amaçlar. Tedavi, genellikle göz içine doğrudan ışık verilmesini gerektirir; bu işlem sırasında, doktorlar hassas bir şekilde ışık kaynağını yönlendirerek sadece hedeflenen

damarların etkilenmesini sağlar. Bu yöntem, çevre dokulara minimal zarar verirken, etkilenen bölgeyi maksimum düzeyde tedavi etmeyi hedefler.

PDT'nin bir diğer avantajı da tedavinin tekrarlanabilir olmasıdır. Gelişmiş neovaskülerizasyon vakalarında, birden fazla tedavi seansı gerekebilir ve verteporfirin, bu tekrarlanan uygulamalar için ideal bir ajan olarak kabul edilir. Her tedavi seansından sonra, hastanın göz sağlığı ve görme yetisi, ilerlemeyi izlemek için değerlendirilir. Sonuç olarak PDT yaş tip YBMD'nin ilerlemesini yavaşlatmakla beraber belirgin görme kaybı riskini azaltmayan bir seçenektir.

2.2.9.3. Anti-VEGF Tedavisi

Araştırmalar, VEGF'in KNV oluşumunda kritik bir rol oynadığını ve YBMD tipi hastalıklarda görme kaybının ana sebebi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, anti-VEGF ajanları ile yapılan intravitreal enjeksiyonlar, etkilenmiş gözlerdeki görme yeteneğini önemli ölçüde iyileştirerek görme kaybı riskini düşürmektedir. Günümüzde, yaş tip YBMD'nin ilk sıra tedavi seçeneği bu ilaçların intravitreal yolla uygulanmasıdır (86, 87).

Türkiye'de yaş tip YBMD'nin tedavisinde sıklıkla tercih edilen intravitreal anti-VEGF ajanları arasında bevacizumab (AVASTIN® 1.25mg/0.05ml, Genentech US South San Francisco), ranibizumab (LUCENTIS® 0.5mg/0.05ml, Genentech US South San Francisco), aflibercept (EYLEA® 2mg/0.05ml, Bayer HealthCare, Berlin, Germany) ve Faricimab (Vabysmo® 6mg /0.05 ml) bulunmaktadır (88).

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm biyoaktif izoformlarını bloke edebilen, insanlaştırılmış monoklonal antikorun antijen bağlama fragmanıdır ve 2006 yılında yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (89). Öte yandan, aflibercept ise VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin bileşenlerinden oluşan rekombinant bir füzyon proteindir ve VEGF-A, VEGF-B ile plasental büyüme faktörüne (PlGF) karşı antagonist etki gösterir (87). VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) 1 ve 2 çalışmaları, bu iki ilacın fonksiyonel ve anatomik olarak benzer etkilere sahip olduğunu belirtmiştir (89).

Aflibercept'in, diğer anti-VEGF ilaçlarına kıyasla uzun süreli etki göstermesi, tedavi protokollerinde daha az sıklıkta uygulanmasına olanak tanır, bu da hastalar için daha az invaziv bir tedavi süreci anlamına gelir. VIEW çalışmaları, aflibercept'in 8 haftada bir uygulanmasının, ranibizumab ile ayda bir yapılan tedavilere kıyasla benzer görsel iyileşmeler sağladığını ortaya koymuştur. Bu, özellikle yaşlı hastalar için önemlidir, çünkü daha az hastane ziyareti ve tedavi maliyetinde azalma, yaşam kalitelerini doğrudan etkileyebilir. Ayrıca aflibercept tedavisi, göz

içi sıvısında uzun süre etkili kalabilen yapısıyla, kronik hastalıkların yönetiminde daha etkili bir kontrol sağlar.

Bu tedavilerin başarısına rağmen, hastalar arasında tedaviye yanıtta bireysel farklılıklar gözlemlenebilmektedir. Genetik faktörler, hastalığın altında yatan mekanizmalar gibi çeşitli etkenler, tedavi sonuçlarını etkileyebilir. Dolayısıyla, her hasta için özelleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Bireysel yanıtı optimize etmek için, daha detaylı biyomarker analizleri ve hastalığın daha iyi anlaşılması için kapsamlı araştırmaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Özellikle genetik yapı ve metabolik profilin, anti-VEGF tedavilerine verilen yanıtta önemli rol oynadığı düşünülmekte, bu da kişiye özgü tedavi planlarının daha da hassaslaştırılmasını sağlamaktadır.

Aflibercept, VEGF-A ile daha güçlü bir bağlanma kapasitesine ve uzun süreli bir ligand bağlama avantajına sahiptir, bu nedenle farmakolojik olarak daha üstün kabul edilmektedir (91). Ayrıca aflibercept başlangıçta üç aylık düzenli enjeksiyonlarla verildikten sonra sekiz haftalık aralıklarla dozlanabilmekte, bu da ranibizumab ve bevacizumaba göre daha az sık tedavi gerektirmektedir (92). VIEW 1 ve 2 çalışmaları, ilk üç ayda ardışık enjeksiyonlardan sonra iki ayda bir uygulanan afliberceptin, ranibizumab ile aylık yapılan tedavilere kıyasla yeni tedaviye başlayan yaş tip YBMD hastalarında görme sonuçları açısından benzer etkili olduğunu göstermiştir (89).

Araştırmalara göre VEGF yaş tip YBMD'deki KNV sürecinde merkezi bir role sahip olup bu durum yaş tip YBMD hastalarının gözlerinde görme kaybının başlıca nedenidir. Bu bağlamda, ranibizumab ve aflibercept gibi intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları, bu hastaların görme keskinliğinde önemli iyileşmeler sağlamaktadır (61, 92). Özellikle persistan PED ve subretinal veya sub-RPE boşluklarındaki sıvı birikimlerinin yönetiminde, aflibercept diğer tedavi seçeneklerine göre daha üstün sonuçlar sunmuştur (93, 94). Ayrıca yapılan çalışmalar PED'in anti-VEGF tedavisinden sonra yaş tip YBMD'de kötü bir prognostik faktör oluşturduğunu ve bazı hastalarda zaman içinde suboptimal tedavi yanıtlarının geliştiğini göstermiştir (95). İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile KNV'nin tamamen regresyonunun sağlanamaması üzerine, tedavi yükünü azaltmayı amaçlayan çeşitli tedavi rejimleri geliştirilmiştir. (96). En sık kullanılan rejimler PRN ve T&E'dir.

PRN dozlama yöntemi, tedavi planını bireyselleştirme olanağı sunmakta, enjeksiyon sayısını azaltmakla birlikte, hastaların aylık kontrolünü gerektirmektedir (97). Aylık takip edilen enjeksiyon rejiminde, zamanla hastalarda birden fazla neovasküler aktivite tekrarı görülebilmekte ve bu durum tekrarlayan IRF ve SRF'nin retina nöronları üzerindeki progresif ve kümülatif işlev bozukluğuna yol açarak retina iyileşme yeteneğini azaltabilmektedir (97).

T&E rejimi, hastalarda eksudasyon belirtileri kayboluncaya kadar her ay enjeksiyon yapılmasını öngörmekte, ancak rekürren eksudasyon gözlenmediği sürece enjeksiyon aralıkları önceki dönemlere göre arttırılmaktadır (97). Bu yaklaşımda, her ziyarette tedavi uygulanmakla birlikte, ziyaretler arasındaki süre hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre bireyselleştirilir (97). T&E stratejisi, yıllık vizit ve enjeksiyon sayısını azaltmayı ve makulada eksudasyon olmaksızın bir durum elde etmeyi hedeflemektedir (98, 99). Bazı çalışmalarda T&E protokolünün maksimum tedavi aralığı genellikle 12 hafta olarak belirlenmişken, gözün durumuna göre bu sürenin maksimum 16 haftaya kadar uzatılabileceği gösterilmiştir; ancak reaktivasyon ve önlenabilir görme kaybı risklerinin artması nedeniyle 16 haftayı aşan tedavi aralıkları önerilmemektedir (100, 101). T&E yöntemi, 24 ay süren aylık enjeksiyon rejimleri kadar etkili olduğu rapor edilmiş olup, şu anda yaş tip YBMD'deki hastalar için temel tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir (102). Tedavi protokolü seçimi, hasta demografisi ve temel klinik özelliklerden bağımsız olarak yapıp, genellikle görme keskinliği, anatomik iyileşmeler ve enjeksiyon sıklığındaki değişikliklerle değerlendirilmektedir (103). KNV'nin tedavisinde kullanılan PDT ve intravitreal anti-VEGF yöntemlerine karşın, PED'lerin tedaviye yanıtının değişken olduğu düşünülmektedir (104, 105).

T&E stratejisi, hastaların tedaviye verdikleri yanıtı özel bir yaklaşım sunar. Bu metod, hastanın gözlemlenen iyileşme durumuna ve eksudasyon belirtilerinin tekrarlanma oranına bağlı olarak tedavi aralıklarını ayarlamayı mümkün kılar. Bu bireyselleştirilmiş yaklaşım, hem hasta memnuniyetini artırır hem de tedavi sürecini optimize eder. Özellikle uzun dönem tedavi gerektiren yaş tip YBMD gibi hastalıklarda, bu strateji, hastanın yaşam kalitesini korumak ve tedaviye devamlılığını sağlamak için önemlidir. Hastaların aylık takip edilmesi, doktorların hastalığın ilerleme durumunu sürekli gözlemleyebilmesini ve en uygun tedavi zamanlamasını belirleyebilmesini sağlar. Ayrıca bu strateji, potansiyel komplikasyonları erken saptama ve müdahale etme şansı sunar.

Ancak T&E stratejisinin uygulanması sırasında karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, tedavi aralıklarının uzatılması sırasında reaktivasyon riskinin artmasıdır. Bu durum tedavi süresince görsel fonksiyonların korunmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle tedavi sürecinin her aşamasında detaylı görüntüleme teknikleri ve düzenli göz muayeneleri büyük önem taşır. Görsel iyileşme ve anatomik durumun sürekli izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve uygun tedavi aralığının belirlenmesinde kritik rol oynar. Böylece, her hastaya özgü en uygun tedavi programı tasarlanabilir, reaktivasyon ve potansiyel görme kaybı riskleri minimize edilebilir. Bu yaklaşım, hem tedavi etkinliğini artırır hem de hastanın tedaviye uyumunu ve genel sağlık durumunu iyileştirir.

3. YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28 Mart 2023 tarihli ve 143 no'lu sayı ile onay alınmış olup Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur. Çalışmada Haziran 2020- Aralık 2024 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 hastanemizde anti-VEGF tedavisi almakta olan 4006 yaş tip YBMD olgusundan dahil edilme kriterlerine uyan 193 hastanın 193 gözü dahil edilmiştir.

3.2.Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya yaş tip YBMD tanısıyla takipte olan Heidelberg Spectralis 6.7.13.0, Heidelberg Engineering, German OCT görüntülemesinde görüntü kalitesi ≥ 20 dB ve takip süresi içerisinde T&E rejimi dahilinde veya bu tedavi rejimi tamamlandıktan sonra rekürrens gösteren, sonrasında en az 3 defa aylık anti-VEGF yükleme dozu uygulanan hastalardan bilgilerine tam olarak erişilebilen ve kontrol ziyaret tarihinin en fazla 3 ay öncesi veya sonrasında içine alan süreçte yapılmış kan tetkik sonuçlarına ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

3.3.Dışlanma Kriterleri

OCT görüntülemesinde görüntü kalitesi < 20 dB olan, T&E rejimi uygulanmamış hastalar, rekürrens göstermeyen hastalar, rekürrens sonrası anti-VEGF yükleme dozu uygulanmamış hastalar, dosya bilgilerine tam olarak erişilemeyen hastalar ve kontrol ziyaret tarihinin en fazla 3 ay öncesi veya sonrasında içine alan süreçte yapılmış kan tetkikine erişilemeyen hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

3.4. Klinik Veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, lens durumu, aldığı ilaçlar [anti-VEGF çeşidi: 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, Amsterdam, Netherlands) ile ölçülmüş göz içi basınçları (GİB), Snellen eşeliyle tespit edilmiş 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 takiplerinde kilo, boy ölçümü alınmış olup vücut kitle endeksi (BMI) hesaplanmıştır. Tansiyon ölçümü alınarak sistolik, diyastolik kan basıncı elde edilmiş ortalama arteriyel basıncı (OAB) $DKB + (SKB - DKB) / 3$ formülü ile hesaplanmıştır. Biyometri cihazıyla (Howdy Haag-Streit Lenstar Diagnostic LS900, Switzerland) merkezi CCT, AL ölçümü alınmış ve hastane KARMED sisteminden kan değerlerinden nötrofil/lenfosit oranı, AKŞ, HbA1c, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, sedimentasyon, CRP değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların dosyasındaki ve KARMED sistemindeki reçete ve raporlama tarihlerine bakılarak rekürrens tarihi, rekürrens sayıları, yükleme dozu sayıları ve yükleme dozunun tamamlandığı tarih belirlenmiştir. Böylece yükleme dozu öncesi ve sonrası EİDGK elde edilmiştir.

Heidelberg Spectralis OCT ile subfoveal koroid kalınlığı (fcEDI) sonrasında fovea santralinden 1500 µm nazale (fnEDI) ve 1500 µm temporale (ftEDI) düz bir çizgi çekilerek bu çizgilerin bitim noktasına denk gelen yerlerdeki koroid kalınlıkları, CRT, RNFL ölçülmüştür.

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. Bu çalışmada verilerin birinci operatör tarafından yapılan

iki ölçümünün ortalaması hesaplanarak istatistiksel analizleri yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki 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 ve Kaiser-Meyer Olkin ve Bartlett sferisite testleriyle değerlendirilmiştir.

Gerektiğinde ikili karşılaştırma 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 nöks haftasıyla aralarında anlamlı korelasyon saptanan verilerin nöks haftası üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde lineer regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 193 hastanın klinik ve demografik değişkenlerine ait değerler tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.1).

DEĞİŞKEN	Min	Max	Ort	SS
Yaş (Yıl)	50	100	75,65	7,98
VKI (kg/m ²)	20,36	39,55	27,87	4,42
SEq(D)	-6,50	6,00	0,01	1,69
GİB (mmHg)	6	26	13,38	3,75
ydOeidgk (logMAR)	0,05	1,90	0,73	0,49
ydSeidgk (logMAR)	0,05	1,80	0,84	0,49
Nabız (atım/dk)	60	112	80,68	14,10
MAP (mmhg)	74	136	101,88	12,25
Ydenjsay (adet)	1	20	3,96	2,66
CRT (µm)	111	707	335,21	99,94
RNFL(µm)	48	134	98,10	14,81
fcEDI (µm)	100	470	232,33	64,43
fnEDI (µm)	75	415	202,75	62,47
ftEDI (µm)	95	811	222,37	72,80
ydOpedYuk (µM)	53	848	195,09	127,59
ydSpedYuk (µm)	35	1913	174,78	170,40

n: değişkene ilişkin veri sayısı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, VKI: vücut kitle indeksi, SEq: sferik ekivalan, GİB: göz içi basıncı, ydO: yükleme dozu öncesi, yds: yükleme dozu sonrası, MAP: ortalama arteriyel basınç, CRT: santral retinal kalınlık, RNFL: retinal sinir lifi tabakası kalınlığı, fc: subfoveal, fn: fovea santralinin 1500µm nazali, ft: fovea santralinin 1500µm temporalı, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Temel Parametrik Değişkenlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler (n=193)

Tablo 4.2, çalışma grubunun klinik parametrik olmayan verilerinin frekans dağılımlarını sunmaktadır. Bu tablo, katılımcıların demografik özellikleri, yaşam tarzı alışkanlıkları, göz sağlığına ilişkin tercihler ve tedavi yöntemleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Değişken	Seçenek	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	110	57,0
Kadın			43,0
Sigara	Var	8	9,8
	Yok		90,2
Alkol	Var	3	3,4
Yok			96,6
Sag Sol	Sağ	95	49,2
Sol			50,8
Lens	Fakik	123	67,2
	Psödo fakik	70	32,8
İlaç Adı	Ranibizumab	85	44,0
	Aflibercept	104	53,4
	Bevacizumab	4	2,1

Tablo 4.2. Klinik Parametrik Olmayan Verilerin Frekans Dağılımları

Çalışmamızda temel klinik ve sistemik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatiksel olarak anlamlı ilişki saptanan parametreler değerlendirildiğinde; yaş ile nabız arasında orta düzeyde pozitif yönlü ($r=0,199$, $p=0,026$), CRT ile ydOeİdgk arasında düşük-orta düzeyde pozitif yönlü ($r=0,156$, $p=0,036$), IRF (Var/Yok) ile Rekurrens Sayısı arasında negatif yönlü ilişki ($r=-0,039$, $p=0,586$) saptanmıştır.

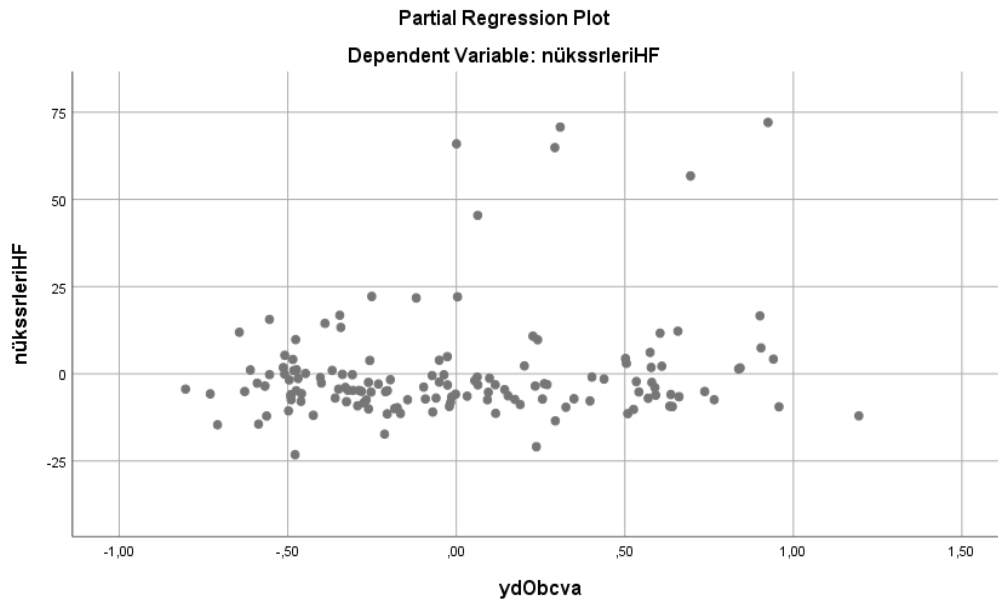
Nüks haftası üzerinde etkili olan parametreleri değerlendirmek için yapılan lineer regresyon analizinde ftEDI, CRP, ydoEİDGK parametrelerinin anlamlı etkiye sahip oldukları ($p=0,04$) ve ortak R^2 değerlerinin 0,093 ve düzeltilmiş R^2 değerlerinin 0,073 olduğu saptandı. İstatiksel olarak anlamlılığa yaklaşmakla beraber rekürrens sayısı ile OAB arasında p değeri 0,057, r değeri 0,238 ve EDİ nasal'de p değeri 0,051, r değeri ise 0.146 olarak saptanmıştır.

Yapılan lineer regresyon analizinde $F(3,138) = 4.696$, $p < 0.005$ verisi elde edilmiştir. Bu parametreler nüks haftası üzerinde %9 ‘luk bir öngörü sağlamaktadır ($R^2 = 0,093$). Regresyon katsayıları standart hatalar Tablo 4.3’te verilmiştir.

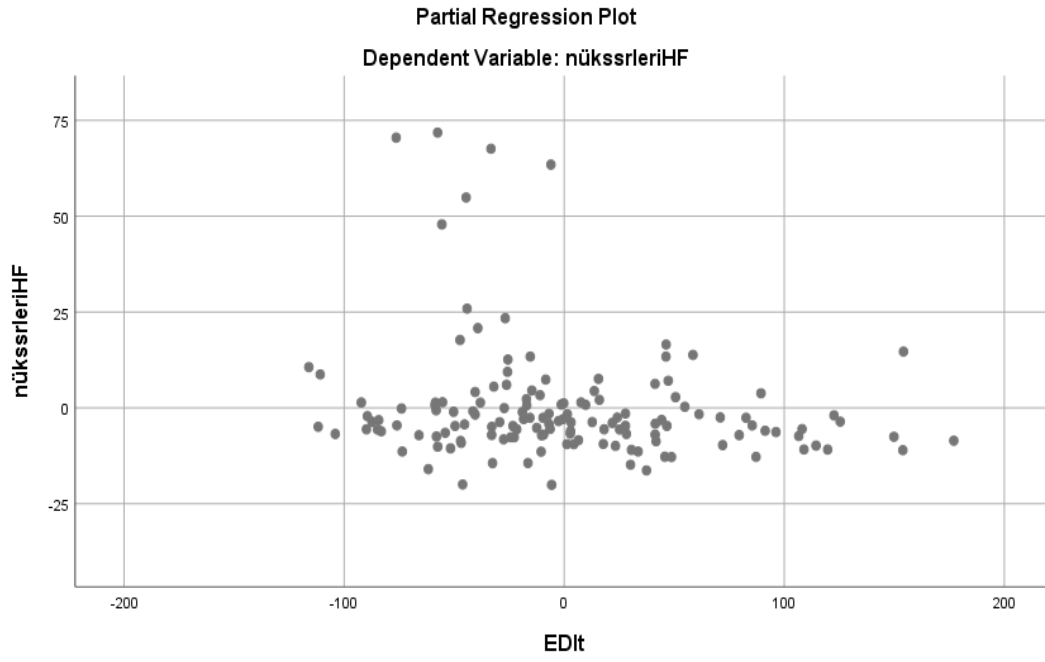
Parametre	B	Standart hata	Beta
(Sabit)	21,373	5,241	
ftEDI	-0,050	0,021	-0,192
CRP	0,454	0,205	0,180
ydoEİDGK	5,889	2,860	0,169

CRP: C-reaktif protein, ydoEİDGK: yükleme dozu öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ,
ft: fovea santralinin 1500µm temporalı

Tablo 4. 3. Lineer regresyon analizi özet tablosu



Şekil 1: Nüks haftası ile yükleme dozu öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (ydoEİDGK) arasındaki pozitif yönlü ilişkinin korelasyon grafiği



Şekil 2: Nüks haftası ile fovea santralinin 1500µm temporalı (ftEDİ'nin) arasındaki pozitif yönlü ilişkinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu (YBMD), özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde gelişen, merkezi görme kaybına yol açarak günlük yaşam aktivitelerini, fonksiyonel bağımsızlığı ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ilerleyici bir retina hastalığıdır (106). YBMD'nin yaş tip formu, neovaskülarizasyon ve subretinal sıvı birikimi ile karakterize olup, görme kaybı açısından en agresif form olarak kabul edilmektedir (107). Bu formun zamanında ve etkili tedavi edilmemesi durumunda hastalarda kalıcı merkezi görme kaybı gelişebilmektedir. Bu da hem bireysel düzeyde psikososyal yük yaratmakta hem de sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik ve toplumsal yük oluşturmaktadır (18).

Günümüzde yaş tip YBMD tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, intravitreal anti-VEGF ajanlarının uygulanmasıdır. Bu tedaviler sayesinde hastalığın ilerlemesi yavaşlatılmakta ve birçok vakada görme düzeyi korunduğu belirtilmektedir (108). Ancak tedaviye verilen yanıt bireyler arasında farklılık göstermekte ve bazı hastalarda nüksler (rekürrens) gözlenmektedir. Bu bağlamda, tedaviye yanıtın bireyselleştirilmesi amacıyla geliştirilen 'Treat-and-Extend (T&E)' protokolü, hastaların tedavi ve takip sıklığını kişiselleştirmeyi hedefleyen bir yaklaşım olarak ön plana çıktığı belirtilmiştir (101).

Bu çalışmada, YBMD tanısı alarak intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanan bireylerde, rekürrens gelişimini etkileyebilecek klinik, anatomik ve sistemik faktörler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, YBMD'nin heterojen klinik seyrine ilişkin mevcut bilgi birikimini desteklerken; bazı parametrelerin nüks riskine olan olası katkılarını da ortaya koymuştur. YBMD, yaşlı bireylerde merkezi görme kaybının en yaygın nedenlerinden biri olup, tedaviye verilen yanıt hastadan hastaya anlamlı düzeyde farklılık gösterebilmektedir. Bu durum, tedavi sonrası tekrar aktivasyonun bireysel biyolojik değişkenlerle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda, rekürrens riskini tahmin etmeye yardımcı olabilecek objektif klinik göstergelerin belirlenmesi, izlem ve müdahale stratejilerinin daha hedefe yönelik yürütülmesini mümkün kılacaktır. Araştırmamızda özellikle görsel fonksiyonlar, retina katman kalınlıkları (CRT ve EDI ölçümleri), inflamasyon göstergeleri (örneğin CRP düzeyleri) ve sistemik dolaşım parametreleri (OAB, nabız gibi) ile rekürrens arasındaki ilişkiler çok yönlü olarak ele alınmıştır. Bulgular, bazı biyobelirteçlerin tedavi yanıtının öngörülmesinde rehber niteliğinde olabileceğine işaret etmiş ve bu kapsamda bireyselleştirilmiş tedavi planlamaları için klinik temelli öngörü modellerinin geliştirilmesine katkı sunacağını düşündürmektedir.

Elde edilen sonuçlar, YBMD'nin patofizyolojik mekanizmalarının hem sistemik hem lokal retinal değişimlerle olduğu, sistemik inflamatuvar ve hemodinamik süreçlerin de hastalığın dinamikleri üzerinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle ydoEİDGK düzeyleri ve EDI kalınlıklarının nüks zamanlamasıyla anlamlı ilişkiler göstermesi, görsel rezervin iyi olması ve yapısal retina değişikliklerinin anti-VEGF tedavi başarısını etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda geliştirilecek erken uyarı sistemleri ve bireye özel tedavi algoritmaları, hem görme prognozunu koruma hem de sağlık hizmeti maliyetlerini azaltma açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

YBMD tanısı almış 193 hastanın klinik ve demografik özellikleri hasta popülasyonunun klinik izlem sürecinde katılımcıların yaş ortalaması 75,65 yıl olup, bu bulgu YBMD'nin ileri yaş grubunda en sık görülen görme kaybı nedenlerinden biri olduğunu ortaya koyan çalışmalarla desteklenmektedir (6). Yaşla birlikte retinal pigment epitelı dejenerasyonu, Bruch membranı kalınlaşması ve koroidal kapiller kayıplar gibi patofizyolojik süreçlerin hızlandığı belirtilmiştir (109). Dolayısıyla bu yaş aralığında gözlenen hasta sayısının fazlalığı beklenen bir durumdur. YBMD'nin giderek artan yaşla birlikte daha sık gözlenmektedir (21). YBMD'nin patogeneziyle ilişkili olan oksidatif stres, enflamasyon ve lipid metabolizması bozuklukları, ileri yaş grubunda daha belirgin hale gelmekte; hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı da bu faktörler etkilemektedir (107). Çalışmamızda ortalama lipid ve kan şekeri değerleri, genel popülasyonla benzer aralıklarda olsa da bazı hastaların yüksek trigliserit veya LDL seviyelerine sahip olması, ek sistemik risk faktörlerinin YBMD patogeneze katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle diyabetik veya hiperlipidemik bireylerde sistemik inflamasyon yanıtının YBMD ile birlikte seyredebileceği, bunun da gözün arka kutbunun vasküler yapısında dejeneratif değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir (108; 39). Nitekim yaş faktörü, retina yapılarında dejeneratif değişiklikleri tetikleyerek YBMD gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (110, 111). Ayrıca bu çalışmada kadınların oranı erkeklere göre daha düşük olmakla birlikte (%43), bazı kaynaklar kadınlarda erken evreden ileri evrelere geçişin daha hızlı olabileceğini vurgulamaktadır (112). Benzer şekilde, Clemons ve ark., Age-Related Eye Disease Study (AREDS) verilerini kullanarak gerçekleştirdikleri analizde, kadın cinsiyetinin ileri YBMD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dikkat çekmişlerdir (113). Bununla birlikte, bazı araştırmalar kadınlarda daha yüksek yaşam süresi nedeniyle ileri yaşa bağlı YBMD prevalansının göreceli olarak daha yüksek bulunabileceğini de vurgulamaktadır (6). Bu bulgular, cinsiyetin YBMD'nin hem başlangıcı hem de ilerleyişi üzerinde rol oynayabileceğini, ancak bu ilişkinin hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle karmaşık bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Sigara kullanımı, çalışmamızda sadece %9,8, alkol kullanımı %3,4 seviyesinde saptanmış olup olgu sayılarının düşük olması bu konuda yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Sigara kullanımının literatürde risk artış katsayısını 2 ila 4 kat oranında artırdığı bildirilmiştir (114). Alkol tüketimi ile YBMD arasındaki ilişki netlik kazanmamış olup, konu halen tartışmalıdır. Delcourt ve arkadaşlarının Fransa merkezli POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) çalışmasında, yüksek miktarda alkol tüketiminin—özellikle 20 gram/gün üzerindeki alımın—YBMD riskini artırabileceği bildirilmiştir (115). Buna karşın bazı çalışmalar, düşük düzeyde ve özellikle kırmızı şarap gibi polifenol içeren içeceklerin tüketiminin retinal oksidatif stresi azaltarak potansiyel koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir (116, 117). Christen ve ark., kadın sağlık çalışanları üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, düşük düzeyde alkol tüketiminin (haftada 1–2 içki) YBMD riskinde belirgin bir artışa yol açmadığını göstermiştir (117). Öte yandan, yüksek miktarda ve düzenli alkol kullanımının, özellikle sigara ile birlikte tüketildiğinde, oksidatif stres, mikrovasküler hasar ve inflamatuvar süreçleri tetikleyerek retina pigment epitelinde dejeneratif değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (118). Bu nedenle, alkolün YBMD üzerindeki etkisinin doza, tüketim biçimine ve bireysel metabolik farklılıklara bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

Çalışmada elde edilen antropometrik verilere göre, katılımcıların VKİ ortalaması 27,87 kg/m² olarak hesaplanmış olup, bu değer Dünya Sağlık Örgütü'nün “fazla kilolu” kategorisine karşılık gelmektedir. Bu bulgu, çalışmamıza dâhil edilen bireylerin önemli bir kısmının fazla kilolu olduğunu ve bu YBMD açısından ilave bir risk faktörü oluşturabileceğini göstermektedir. Nitekim literatürde obezite ve yüksek VKİ ile YBMD arasında anlamlı ilişkiler kuran çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle Chua ve arkadaşları (2006), yüksek VKİ değerlerinin, özellikle >30 kg/m² düzeylerinde, YBMD gelişme olasılığını %40'a kadar artırabildiğini bildirmiştir. Bu artışın temelinde, adiposit kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) sistemik düzeyde artışı ile kronik inflamasyonun tetiklenmesi yer almaktadır. Kronik inflamasyonun, RPE hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açarak drusen oluşumu ve fotoreseptör dejenerasyonu süreçlerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (119). Snow ve Seddon tarafından yürütülen bir çalışmada, yüksek VKİ'ye sahip bireylerde daha yoğun drusen birikimi ve RPE değişikliklerine rastlandığı, dolayısıyla bu bireylerde erken evre YBMD bulgularının daha belirgin olabileceği bildirilmiştir (120). Benzer şekilde, yüksek vücut yağı oranının oksidatif stres düzeylerini artırdığı ve antioksidan savunma sistemlerinin baskılanmasına neden olduğu da gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, retina gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip dokularda hücre hasarını hızlandırarak YBMD gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Öte yandan, çalışmada GİB ortalaması 13,38 mmHg olarak saptanmış ve bu değer normal fizyolojik sınırlar içinde kalmıştır. YBMD ile GİB arasında doğrudan bir korelasyon saptanmasa da, bazı araştırmalarda koroidal dolaşımın GİB'den etkilendiği ve GİB düzeylerinin koroid-perfüzyon basıncını değiştirebileceği öne sürülmektedir (121). Özellikle yüksek GİB'in, koroid damar yatağında reperfüzyon dengesizliklerine ve oksijen difüzyonunda bozulmalara neden olabileceği, bu durumun da subfoveal bölgede iskemik stres oluşumuna katkı sağlayabileceği belirtilmektedir. Ancak çalışmada saptanan normal GİB düzeyleri, göz içi basınca bağlı dolaşımsal bir riskin büyük ölçüde elimine edildiğini düşündürmektedir. Bu da, katılımcıların önemli bir kısmında glokom veya benzeri oküler komorbiditelerin bulunmadığına işaret etmektedir.

Bunun yanı sıra çalışmamızda, ydOeidgk ortalamasının 0,73 logMAR (yaklaşık Snellen eşdeğeri 20/107) olması, hastaların tedavi başlangıcında görsel fonksiyonlarının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, retina katmanlarında ileri düzeyde morfolojik hasar geliştiğinde, anatomik müdahale ile görme fonksiyonunun tam olarak geri kazanılamayabileceği yönündeki klinik görüşlerle örtüşmektedir. Nitekim CATT çalışması, anti-VEGF tedavilerine başlarken yüksek görme keskinliği düzeyine sahip olan hastalarda tedaviden sağlanan fonksiyonel kazancın daha belirgin olduğunu, düşük başlangıç görme seviyelerinde ise tedaviye rağmen görsel iyileşmenin sınırlı kalabileceğini göstermiştir (123). Çalışmamızda yükleme sonrası EİDGK ortalamasının 0,84 logMAR'a yükselmesi, bu gözlemleri destekler niteliktedir. Bu durum, özellikle gecikmiş tedavi başlangıcının ya da irreversible fotoreseptör hasarının görsel yanıtı kısıtladığını düşündürmektedir.

Retinanın ötesinde, koroidal yapıların incelenmesi de YBMD patofizyolojisinin anlaşılması ve tedaviye verilen yanıtın öngörülmesi açısından önemlidir. Bu bağlamda, optik koherens tomografi ile elde edilen enhanced depth imaging (EDI) yöntemiyle yapılan ölçümler, koroidal kalınlığa dair bilgi sağlamaktadır. Çalışmada elde edilen fcEDI (subfoveal) ortalaması 232,33 μm , fnEDI (nazal) 202,75 μm ve ftEDI (temporal) 222,37 μm olarak saptanmıştır. Spaide ve arkadaşları, yaş tip YBMD'li hastalarda koroidal kalınlığın kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterdiğini, subfoveal koroid kalınlığının azaldıkça hastalığın daha inaktif forma geçme eğilimi gösterebileceğini belirtmiştir (124). Benzer şekilde, Koizumi ve ark., subfoveal koroid kalınlığı 200 μm 'nin altında olan hastaların tedaviye yanıt süresinin uzayabildiğini ve sıvı birikimlerinin daha dirençli olabildiğini ifade etmişlerdir (125). Baek ve arkadaşları, koroidal kalınlık ve tedaviye verilen cevabın, hastalığın alt tiplerine (tip 1, tip 2, tip 3 neovaskülarizasyon) göre farklılık gösterebileceğini ve özellikle tip 1 KNV'de kalın koroid ile daha yavaş progresyon arasında ilişki olabileceğini ortaya koymuştur (126). Çalışmada

subfoveal EDI kalınlıklarının 230–240 µm aralığında seyretmesi, tedaviye orta düzeyde bir anatomik yanıt verilebileceğini düşündürmekte ve koroidal yapının klinik gidişatta önemli bir değişken olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle bazı hastalarda düşük subfoveal EDI değerleri, koroid dolaşımındaki değişikliğin ileri düzeyde bozulması ve rekürrens gelişimi açısından olumsuz bir prognostik belirteç olduğu rapor edilmiştir (127). Çalışmamızda ftEDI kalınlığı rekürrens gelişimi açısından olumlu bir prognostik belirteç olması literatürdeki verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda RNFL kalınlığı ortalaması ise 98,10 µm olup, bu değer yaşlı bireyler için fizyolojik sınırlarda kabul edilmektedir. RNFL'nin korunmuş olması, YBMD'nin makula merkezli bir patoloji olmasına ve optik sinir liflerini doğrudan etkilememesine bağlanabilir. Sistemik dolaşım göstergeleri açısından ortalama nabız 80,68 atım/dk ve OAB 101,88 mmHg olarak bulunmuştur. Bu parametrelerin özellikle retina ve koroid dolaşımı üzerindeki etkisi nedeniyle hastalık patogenezinde dolaylı roller oynayabileceği düşünülebilir (128). Özellikle hipertansif bireylerde retinal endotelial disfonksiyonun daha yaygın olduğu ve anti-VEGF tedavisine yanıtta değişkenlik gösterebileceği de literatürde vurgulanmıştır (129, 130). Belirlenen bu klinik ve anatomik parametreler, YBMD hastalarının demografik ve sistemik profillerini yansıtmakta olup, tedavi sürecinde bireyselleştirilmiş kararların alınmasına katkı sağlayacak önemli ipuçları sunmaktadır. Çalışmamızda RNFL, nabız ve OAB ile nüks haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın farklı popülasyonda ve tek merkezde gerçekleştirilmesi nedeni ile bu konuda yorum yapılması güçleşmektedir.

Ayrıca çalışmamızda CRT ortalaması 335,21 µm olarak saptanmıştır. Bu değer, yaş tip YBMD vakalarında sıklıkla gözlenen subretinal (SRF) ve intraretinal sıvı (IRF) birikiminin varlığına işaret etmektedir. Artmış CRT, anti-VEGF tedavi gereksinimini doğuran en önemli anatomik göstergelerden biri olarak kabul edilmekte ve klinik pratikte tedavi planlamasının temel biyobelirteçlerinden biridir (122). Wykoff ve arkadaşları, artmış başlangıç CRT değerlerinin genellikle daha aktif neovaskülarizasyonu yansıttığını ve tedavi başlangıcında sıklıkla daha yüksek enjeksiyon ihtiyacına işaret ettiğini bildirmiştir (101). CRT takibi, YBMD tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek açısından kritik bir parametre olarak kabul edilmektedir. Sulzbacher ve arkadaşlarının belirttiği üzere, CRT'nin özellikle tedavi sonrası seyri, sıvı birikiminin regresyonunu izlemek ve anatomik yanıtı objektif olarak değerlendirmek için önemlidir (131). Bu durum, katılımcıların büyük çoğunluğunda aktif neovaskülarizasyon veya sıvı birikimi gibi anti-VEGF tedavisi gerektiren bulguların mevcut olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası CRT değerinde gözlenen azalma, literatürde görme keskinliği kazanımıyla sıklıkla ilişkilendirilmiş olsa da, bu ilişki her zaman doğrudan

veya lineer değildir. Schmidt-Erfurth ve ark., anatomik iyileşmenin fonksiyonel düzelme ile her zaman paralel seyretmediğini; özellikle uzun süreli IRF varlığı, dış retina hasarı veya fotoreseptör atrofisi gibi eşlik eden yapısal değişikliklerin görsel iyileşmeyi sınırlayabileceğini ifade etmektedir (61). Bu nedenle CRT tek başına yeterli bir başarı ölçütü olmayıp, diğer anatomik ve fonksiyonel parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Retinal PED yüksekliği de YBMD'nin seyrini belirleyen önemli morfolojik değişkenlerden biridir. Fibrovasküler PED'ler özellikle Tip 1 KNV ile ilişkili olup, tedaviye daha az yanıt verme eğilimindedir. Keane ve ark., fibrovasküler PED varlığı olan hastalarda, hem anatomik hem de fonksiyonel tedavi yanıtlarının daha sınırlı olduğunu ve bu lezyon tiplerinin daha dirençli bir seyir gösterdiğini belirtmiştir (104). Ancak çalışmada, PED yüksekliği ile rekürrens zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun, çalışmaya tedaviye daha önce maruz kalmış (naif olmayan) hastaların da dâhil edilmiş olmasından ve hasta popülasyonunun demografik ve klinik özellikler açısından farklılık göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Nitekim bazı literatürlerde tedavi geçmiş olan hastalarda PED'nin dinamiği ve tedaviye yanıt paterninin değişiklik gösterebileceği ifade edilmiştir (132). Bu farklılıklar, PED'nin morfolojik tipine (seröz, drusenoid, fibrovasküler vb.), subfoveal yerleşimine ve eşlik eden KNV aktivitesine göre tedavi yanıtının heterojenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla PED yüksekliği gibi yapısal bulguların klinik karar süreçlerinde dikkate alınması gerekirken, bunların izole değerlendirilmesi yerine multimodal görüntüleme verileri ile birlikte bütüncül bir yorumlama gereklidir.

Çalışmamızda elde edilen dikkat çekici bulgulardan biri, IRF varlığı ile rekürrens sayısı arasında gözlenen negatif yönlü korelasyondur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte, IRF varlığı bulunan hastalarda daha düşük rekürrens oranlarının saptanması, bu anatomik bulgunun bazı klinik senaryolarda tedaviye yanıtı öngörmede biyobelirteç işlevi görebileceğini düşündürmektedir. Literatürde IRF, çoğunlukla kötü görsel prognoz ile ilişkilendirilmekte; özellikle fotoreseptör hasarını yansıtan iç retinal yapılarla ilişkili lokalizasyonda olması durumunda, görme keskinliğini belirgin şekilde etkileyebileceği belirtilmektedir (61, 133). Bununla birlikte, IRF'nin görme kaybına etkisi, bulunduğu anatomik konum ve sınının yapısal özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Klimscha ve ark., tedaviye rağmen persistan IRF varlığı gösteren hastalarda görme fonksiyonunun uzun dönemde stabil kalabileceğini ve bu durumun bazı olgularda klinik olarak tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuşlardır (63). Jaffe ve ark., yaptığı alt grup analizlerinde, subfoveal IRF'nin görme üzerinde daha olumsuz etkiler yarattığı, perifoveal yerleşimli IRF varlığının ise nispeten daha

az etkili olabileceği gösterilmiştir (134). Bu doğrultuda, IRF'nin klinik anlamı yalnızca görsel prognozla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda tedavi sürecinin şekillendirilmesinde de rol oynayabilmektedir. Ancak mevcut bulguların, erken veya geç tanı alan hasta grubu, hastalık veya takip süresi, IRF tipi ve yerleşim yeri gibi değişkenlerden etkilenebileceği ve bu nedenle genellenebilir yorumlar yapılmadan önce daha geniş örneklemli, prospektif ve multimodal görüntüleme destekli çalışmalarla desteklenmesi gerektiği açıktır.

Tüm bu veriler ışığında, YBMD'nin multifaktöriyel yapısı gereği hem klinik hem de sistemik değişkenlerin dikkatle izlenmesi, özelleştirilmiş tedavi programlarıyla daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Özellikle T&E yaklaşımında, nüksü tetikleyebilecek faktörlerin (başlangıç görme keskinliği, IRF varlığı, PED yüksekliği, CRT'deki dalgalanmalar ve koroid kalınlığı gibi) parametrelerin yakından takibi, uzun dönemde daha stabil görsel sonuçlar için önemlidir. Öte yandan diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi bilinen sistemik risk faktörlerinin yönetimi de bir o kadar kritik rol oynamaktadır (107, 108). Bu nedenle oftalmik tedavinin yanı sıra hastaların genel sağlık durumunun da iyileştirilmesi, YBMD'nin progresyonunun yavaşlatılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada, T&E yaklaşımı uygulanmış yaş tip YBMD hastalarında rekürrensi etkileyen klinik ve sistemik faktörler incelenmiştir. 193 hasta üzerinde gerçekleştirilen retrospektif analizde, IRF varlığı ile rekürrens sayısı arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, IRF'nin anti-VEGF tedavisine yanıtın bir göstergesi olabileceğini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Nüks haftası ile ftEDIt, CRP, ydoEİDGK parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bu durum, başlangıçta görme keskinliği daha iyi olup daha iyi görsel rezervi olan, koroidin daha kalın olduğu ve retina yapısının daha iyi korunduğu olgularda anti-VEGF tedavisine daha iyi yanıt alınabildiğini düşündürmektedir. Bu parametreler nüksün daha geç gelişebileceğini öngörmede yardımcı olabilir.

Ayrıca yaş, VKI ve CRT gibi faktörlerin de hastalığın seyrini etkileyebileceği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda yıllık ortalama dört enjeksiyon yapılmış olması optimum klinik cevabın alınmasına engel teşkil edebilir. Elde edilen veriler, T&E rejiminin YBMD yönetiminde optimum sayıda enjeksiyon ile daha etkin yanıtlar alınabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın sonuçları, YBMD'nin multifaktöriyel yapısı gereği hem oftalmik hem de sistemik faktörlerin dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların yönetimi, YBMD'nin progresyonunu yavaşlatmada öneme sahip olabilir. Ayrıca sigara ve alkol kullanımının düşük oranlarda olması, bu faktörlerin çalışmamızdaki hasta grubunda sınırlı etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguların genelleştirilebilirliği için daha geniş ve çeşitli hasta popülasyonları üzerinde yapılacak çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında, retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olması sayılabilir. Ayrıca bazı klinik ve sistemik verilerin eksik olması, analizlerde potansiyel etkenlerin göz ardı edilmesine neden olabilir. Gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli araştırmalar, bu bulguların doğrulanması ve YBMD'nin seyrini etkileyen diğer potansiyel faktörlerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Yu, D. Y., Cringle, S. J., Yu, P. K., & Su, E. N. (2020). Anatomy and Histology of the Macula. In *Macular Surgery: Current Practice and Trends* (pp. 3-14). Singapore: Springer Singapore.
2. Garcia-Medina, J. J., Bascuñana-Mas, N., Sobrado-Calvo, P., Gomez-Molina, C., Rubio-Velazquez, E., De-Paco-Matallana, M., ... & Del-Rio-Vellosillo, M. (2023). Macular Anatomy Differs in Dyslexic Subjects. *Journal of Clinical Medicine*, 12(6), 2356.
3. 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.
4. Fine BS, Yanoff M. Ocular histology: a text and atlas. (No Title). 1979
5. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment. 1997:158-65.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirosko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(3):473-82.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 metaanalysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90897.

15. 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.
16. 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.
17. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(11):1640-2.
18. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2018;392(10153):1147-59.
19. 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.
20. Study TA-RED. The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1. Controlled clinical trials. 1999;20(6):573-600.
21. 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.
22. 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.
23. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.
24. 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.
25. Papadopoulos Z. Recent developments in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Current medical science*. 2020;40:851-7.
26. 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.
27. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(9):1441.
28. 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.
29. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. *Optometry and Vision Science*. 2017;94(2):246.
30. 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.
31. 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.
32. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(3):227-43.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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-.
37. 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.
38. Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;49(4):601-16.
39. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1897-908.
40. Mrejen S. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina*. 2013;33(9):1735-62.
41. 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.
42. 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.
43. Golbaz I, Ahlers C, Stock G, Schütze C, Schriefl S, Schlantz 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Christakis PG, Wiley HE, Fine HF. The diagnosis and management of macular telangiectasia. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2019;50(3):139-44.
52. 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.
53. 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.
54. 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-.
55. 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.
56. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.

75. Boyd S, Boyd BF. THE SANKARA NETHRALAYA ATLAS OF FUNDUS FLUORESCENCE ANGIOGRAPHY. 2013.
76. Bone RA, Landrum JT, Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision research*. 1992;32(1):105-10.
77. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi 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.
78. 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.
79. 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.
80. Study TA-RED. The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1. Controlled clinical trials. 1999;20(6):573-600.
81. 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.
82. Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. *Ophthalmology*. 1989;96(1):96-103.
83. 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.
84. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Koroid neovaskülerizasyonları ve fotodinamik tedavi. *Yelken basım, İstanbul*. 2006:1-86.
85. 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.
86. 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).
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology*. 2008.

91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Morimoto M, Matsumoto H, Mimura K, Akiyama H. Two-year results of a treat-and-extend regimen with aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255:1891-7.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Wyckoff 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

105. 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.
106. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1640–1642.
107. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. doi:10.1111/opo.12675.
108. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus sham injection for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–1444. doi:10.1056/NEJMoa054481
109. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012;75(1):26–39. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.018
110. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486–495. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.069
111. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–1738. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7
112. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):989–996. doi:10.1001/archophth.119.7.989
113. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112(4):533–539. doi:10.1016/j.optha.2004.10.047
114. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye*. 2005;19(9):935–944. doi:10.1038/sj.eye.6701978
115. Delcourt C, Carrière I, Ponton-Sanchez A, Fourrey S, Lacroux A, Papoz L; POLA Study Group. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Âge (POLA) study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1463–1468. doi:10.1001/archophth.119.10.1463
116. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(1):1–7. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb01005.x
117. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, Schaumberg DA, Buring JE. Alcohol consumption and risk of age-related macular degeneration in women. *Ophthalmic Epidemiol*. 2000;7(2):127–35.
118. Knudtson MD, Klein R, Klein BEK. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1026–1029. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.036

119. Seddon JM, Côté J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):785–792. doi:10.1001/archophth.121.6.785
120. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol*. 1999;6(2):125–143. doi:10.1076/oep.6.2.125.2357.
121. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(7):981–986. doi:10.1001/archophth.124.7.981
122. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deák GG, 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):822–832. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.037
123. CATT Research Group. *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med. 2011;364(20):1897–1908.
124. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
125. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Iida T. Subfoveal choroidal thickness during aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-month results. *Ophthalmology*. 2016;123(3):617–624. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.039
126. Baek J, Lee JH, Jung BJ, Kook L, Lee WK. Morphologic features of large choroidal vessel layer: age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:2309–2317. doi:10.1007/s00417-018-4143-1
127. Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Yuki K, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1186–1191. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304670.
128. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270–1278. doi:10.1093/eurheartj/ehd023
129. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(1):1–18. doi:10.1016/j.survophthal.2013.02.006
130. Bobadilla M, Pariente A, Oca AI, Peláez R, Pérez-Sala Á, Larráyoiz IM. Biomarkers as predictive factors of anti-VEGF response. *Biomedicines*. 2022;10(5):1003. doi:10.3390/biomedicines10051003
131. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, Roberts P, Munk M, Kroh ME, Sayegh R, Schmidt-Erfurth U. Correlation of OCT characteristics and retinal sensitivity in ranibizumab therapy of neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1310–1315. doi:10.1167/iovs.12-11046
132. Querques G, Souied EH, Freund KB. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):505–510.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.06.028

133. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345–1359. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.037
134. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, et al.; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2019;126(2):252–260. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.035

