



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**YAŞ TIP YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSINDA
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİNİN
TANI VE TAKİPTEKİ YERİ**

Dr. Kübra GÜL ÖLKE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru ESEN**

ADANA- 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, bilgi-birikim ve tecrübelerini büyük bir özveri ile paylaşan kıymetli hocam, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ebru Esen'e, bu tezin oluşumunda desteklerini esirgemeyen, değerli tecrübelerini, birikimlerini benimle paylaşan ve bana her zaman yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. A. Nihal Demircan ve Doç. Dr. Selçuk Sızmaz'a, uzmanlık eğitimim süresince mesleki, sosyal, kültürel donanımlarını örnek aldığım, hayata yaklaşımlarıyla bana rol-model olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve beni mesleki hayata hazırlayarak geleceğime ışık olan, çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. T. Reha Ersöz'e, Prof. Dr. Gülhanım Hacıyakupoğlu'na, Prof. Dr. Meltem Yağmur'a, Prof. Dr. Altan A. Özcan'a, Doç. Dr. Elif Erdem'e, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Yar'a ve Dr. Öğr. Üyesi İ. İnan Harbiyeli'ye sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında bilimsel desteğini esirgemeyen Biyoistatistik A.B.D araştırma görevlisi sayın İlker Ünal'a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Dr. Oğuzhan Oruz'a, Dr. Burcu Çam'a ve Dr. Nuhkan Görkemli'ye, tez için gerekli olan cihaz çekimlerini büyük bir özveriyle gerçekleştiren, emeğini esirgemeyen teknisyen Pınar Çakır'a ve tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, her türlü maddi ve manevi desteğini içtenlikle sunan sevgili eşim Dr. Hakkı Can Ölke'ye, bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan canım annem Tülay Gül'e ve babam Nurettin Gül'e, benden küçük olsa da desteğini hep arkamda hissettiğim kardeşim Ecz. Mustafa Gül'e, hep yanımda olduğunu bildiğim canım halam Nebahat Çay ve eniştem Caner Çay'a, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen annem Hamiyet Ölke, babam Mehmet Tunay Ölke'ye, teyzem Sevda Canbolat ve amcam İlker Canbolat'a, bu zorlu süreci atlattırken hep yanımda olduklarını bildiğim değerli arkadaşlarım Dr. Sümeyye Baysal ve İrem Aysan'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Retina Pigment Epiteli	3
2.1.1.1. Retina Pigmentleri	4
2.1.2. Nörosensoriyel Retina.....	4
2.1.3. Eksternal Limitan Membran	6
2.1.4. Dış Nükleer Tabaka	6
2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka.....	6
2.1.6. İç Nükleer Tabaka.....	6
2.1.7. İç Pleksiform Tabaka	7
2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası	7
2.1.9. Sinir Lifi Tabakası	7
2.1.10. İnternal Limitan Membran.....	7
2.2. Koroid	8
2.2.1. Bruch Membranı	8
2.3. Makula.....	9
2.4. Retinanın Vaskülarizasyonu.....	10
2.5. Koroidal Sirkülasyon	11
2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı	12
2.6.1. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Patogenez	12
2.7. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	14
2.7.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)	14

2.7.2. Fundus Floresein Anjiografi	17
2.7.3. İndosiyenin Yeşili Anjiografi	18
2.7.4. Optik Koherens Tomografi Anjiografi	19
2.7.5. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Klinik	23
2.7.5.1. Retina Pigment Epitel Dekolmanı (PED)	24
2.7.6. Koroidal Neovaskülarizasyon	27
2.7.7. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Tedavi	33
2.7.7.1. Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavisi	33
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	36
3.1. Hasta Seçimi.....	36
3.2. Çalışma Protokolü.....	36
3.3. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	74
Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu	74
Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	76
ÖZGEÇMİŞ	77

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Yaş Tip YBMD’de Anti- VEGF tedavi seçenekleri.....	34
Tablo 2. Yaş tip YBMD tanılı hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 3. Gözlerdeki lezyonlara uygulanan 0. ay ve 3. ay ölçümleri arasındaki değişim.....	40
Tablo 4. Gözlerde spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi ile 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler ile yapılan ölçümlerin korelasyon dağılımı.....	41
Tablo 5. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ve akım alanındaki 0. ve 3. aylar arasındaki farkın korelasyon dağılımı.....	42
Tablo 6. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı.....	42
Tablo 7. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı.....	42
Tablo 8. Koroidal neovaskülerizasyonların 0.ay- 3.ay SD-OKT horizontal lezyon çapı ve pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı farkı arasındaki korelasyon dağılımı	44
Tablo 9. Sıfırncı ve 3. ayda spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen horizontal lezyon çapı ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler ile değerlendirilen membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı	45
Tablo 10. Sıfırncı ay ve 3.ayda spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen pigment epitel dekolmanı yüksekliği ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı	45
Tablo 11. Tip 1 koroidal neovaskülerizasyon tanılı gözlerde 0. ay ve 3. ay ölçümleri arasındaki değişim	47
Tablo 12. Tip 1 koroidal neovaskülerizasyonlarda spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile yapılan ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı	48
Tablo 13. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ve akım alanındaki 0. ve 3. aylar arasındaki farkın korelasyon dağılımı	48
Tablo 14. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı.....	49
Tablo 15. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı.....	49
Tablo 16. Koroidal neovaskülerizasyonların 0. ay- 3.ay spektral domain optik koherens tomografi horizontal lezyon çapı ve pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı değişimleri arasındaki korelasyon dağılımı	50

Tablo 17. Tip 1 koroidal neovaskularizasyonu olan gözlerde 0. ay ve 3.ay spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen horizontal lezyon çapı ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemesindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı	51
Tablo 18. Tip 1 koroidal neovaskularizasyonu olan gözlerde 0.ay ve 3.ay spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen pigment epitel dekolmanı yüksekliği ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı	52
Tablo 19. Tip 2 koroidal neovaskularizasyonu olan gözlerde yükleme dozu sonrasında spektral domain optik koherens tomografi, spektral domain optik koherens tomografi anjiografi ve fundus floresein anjiografi ölçümlerindeki değişim.....	53



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. İnsan retinasının spektral domain optik koherens tomografide görülen histolojik kesitinin üzerine retinal vasküler pleksusların (kırmızı alanlar) el çizimi illüstrasyonu	11
Şekil 2. Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi- makulanın yapısal kesitinde makula tabakaları.....	17
Şekil 3. 65 yaşındaki sağlıklı erkek hastada Optik Koherens Tomografi Anjiografi	23
Şekil 4. Seröz PED	25
Şekil 5. Fibrovasküler PED	26
Şekil 6. Drusenoid PED.....	26
Şekil 7. Hemorajik PED	27
Şekil 8. Sol gözde yaş tip YBMD'ye bağlı koroidal neovaskülarizasyon	30
Şekil 9. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki ölçümlerde korelasyon dağılım grafiği.....	43
Şekil 10. Başlangıçta SD-OKT'de Tip 1 KNV görünümü (A), FFA'da erken fazda ortaya çıkan, sınırları belirsiz, granüler tarzda hiperfloresans ve geç faza doğru gittikçe artan hiperfloresans (B,C,D), KNV'nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J).....	54
Şekil 11. Yükleme dozu sonrasında SD-OKT'de Tip 1 KNV görünümü (A), FFA'da erken fazda ortaya çıkan, sınırları belirsiz, granüler tarzda hiperfloresans ve geç faza doğru gittikçe artan hiperfloresans (B,C,D), KNV'nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J).....	55
Şekil 12. Başlangıçta SD-OKT'de Tip 2 KNV görünümü (A), FFA'da erken fazda başlayıp geç faza gittikçe artan hiperfloresans, sızıntı (B,C,D), KNV'nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J).....	56
Şekil 13. Yükleme dozu sonrasında SD-OKT'de Tip 2 KNV görünümü (A), FFA'da erken fazda başlayıp geç faza gittikçe artan hiperfloresans, sızıntı (B,C,D), KNV'nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J)	57

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Akım alanı
AKP	: Ara kapiller pleksus
CATT	: Comparison of age-related macular degeneration treatment trials
CNV	: Choroidal neovascularization
DKP	: Derin kapiller pleksus
DNT	: Dış nükleer tabaka
DPT	: Dış pleksiform tabaka
DVK	: Derin vasküler kompleks
FA	: Fluorescein angiography
FAZ	: Foveolar avasküler zon
FDT	: Fotodinamik tedavi
FFA	: Fundus florescein anjiyografi
FOF	: Fundus otofloresans
FT	: Fotoreseptör tabakası
GHT	: Ganglion hücre tabakası
GLD	: Greatest linear dimension
HD	: High definition
ILM	: Internal limitan membran
INL	: İç nükleer tabaka
IPT	: İç pleksiform tabaka
İNT	: İç nükleer tabaka
İSY	: İndosiyanin yeşili
İSYA	: İndosiyanin yeşil anjiyografi
KNV	: Koroidal neovaskülarizasyon
LIPC	: Hepatik lipaz geni
MA	: Membran alanı
MPS	: Makular fotokoagülasyon çalışma grubu
Na	: Sodyum
nAMD	: Neovascular age related macular degeneration

OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PED	: Pigment epitel dekolmanı / Pigment epithelial detachment
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PKV	: Polipoidal koroidal vaskülopati
RAP	: Retinal anjiomatöz proliferasyon
RPE	: Retina pigment epiteli
RPKP	: Radyal peripapiller kapiller pleksus
SD	: Spectral domain
SD-OCT	: Spectral domain optical coherence tomography
SD-OCTA	: Spectral domain optical coherence tomography angiography
SLO	: Tarayıcı lazer oftalmoskop
SLT	: Sinir lifi tabakası
SSADA	: Split-spectrum amplitude decorrelatin angiography
TTT	: Transpupiller termoterapi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü / vascular endothelial growth factor
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejeneresansı
YKP	: Yüzeyel kapiller pleksus
YVK	: Yüzeyel vasküler kompleks
YVP	: Yüzeysel vasküler pleksus

ÖZET

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Optik Koherens Tomografi Anjiografinin Tanı ve Takipteki Yeri

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarının tanı ve takibinde, tedavinin erken dönem etkilerinin değerlendirilmesinde spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve fundus floresein anjiografi (FFA) ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi (SD-OKTA) bulguları arasındaki ilişkiyi ve SD-OKTA'nın YBMD tanı ve takibinde uygulanabilirliğini ortaya koymaktır.

Materyal-Metot: Kliniğimizde Nisan 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı alan ve daha önce tedavi almamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif kohort olarak planlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki görme keskinliği, göz içi basıncı, ön segment ve fundus muayene bulguları, uygulanacak olan tedavi kaydedildi. Her hastaya SD-OKT, FFA, SD-OKTA (makula 3x3 mm, 6x6 mm ölçümleri, en-faz) görüntüleme yöntemleri başlangıç (0. ay) ve yükleme dozu sonrasında (3. ay) uygulandı. Elde edilen görüntülemelerde SD-OKT'de lezyonun çapı ve pigment epitel dekolmanı (PED) yüksekliği, SD-OKTA 'da membran alanı ve akım alanı ölçümleri ve Tip 2 lezyonlarda erken dönemde FFA'da membran alanı ölçümleri kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 36 hastanın 37 gözü dahil edildi. Gözlerin SD-OKT sınıflandırmasına göre 33'ünde (%89,19) Tip 1 koroidal neovaskülarizasyon (KNV), 4'ünde (%10,81) Tip 2 KNV olduğu kaydedildi. Yükleme dozu sonrasında SD-OKTA 3x3 mm görüntülemelerde membran alanında ortalama $0,72 \pm 1,05 \text{ mm}^2$ (%31,45±63,29), akım alanında ortalama $0,28 \pm 0,43 \text{ mm}^2$ (%24,99±66,24) gerileme; SD-OKTA 6x6 mm HD ölçümlerinde 3. ayda membran alanında ortalama $1,23 \pm 1,98 \text{ mm}^2$ (%50,14±34,36), akım alanında ortalama $0,51 \pm 0,63 \text{ mm}^2$ (%47,80±33,16) gerileme olduğu izlendi ($p < 0,001$). SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerde anti-VEGF tedavi sonrasında membran alanı ile akım alanı ölçümlerindeki gerileme miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla; $r = 0,646$, $p < 0,001$, $r = 0,557$, $p < 0,001$). Yükleme dozu sonrasında SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran alanı ve akım alanı ölçümlerindeki değişiklik ile SD-OKT'de ölçülen lezyon çapı ve PED yüksekliğindeki değişiklik arasında korelasyon bulunmadı.

Tartışma: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi ile KNV'lerin tanı ve takibi mümkündür. Geniş KNV'lerin varlığında 6x6 mm HD SD-OKTA görüntülemenin daha uygun olduğu düşünülmektedir. Optik koherens tomografi anjiyografinin sınırlılıkları hala oldukça önemlidir ancak bu yeni teknolojinin daha da geliştirilmesi ile güncel pratikteki yerinin artacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejeneresansı, koroidal neovaskülarizasyon, optik koherens tomografi anjiyografi.

ABSTRACT

The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in Neovascular Age Related Macular Degeneration

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and fluorescein angiography (FA) findings and spectral domain optical coherence tomography angiography (SD-OCTA) findings in the diagnosis, follow-up and early treatment effects of patients with neovascular age related macular degeneration (nAMD) and demonstrate the applicability of SD-OCTA in the diagnosis and follow-up.

Method: Treatment-naive patients who were diagnosed with nAMD in our clinic between April 2018 and November 2018 were included in the study, prospectively. Age, sex, visual acuity, intraocular pressure, anterior segment and fundus examination findings and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) medication were recorded. Spectral domain optical coherence tomography, FA and SD-OCTA [3x3 mm, 6x6 mm high definition (HD), en-face] scans were obtained before anti-VEGF injection and at first month after 3 loading dose. The main outcome measures were greatest linear dimension (GLD) and maximum retinal pigment epithelial detachment (PED) height obtained by SD-OCT, membrane area and flow area obtained by SD-OCTA. The membrane area in early phase of FA was measured in type 2 choroidal neovascularization (CNV).

Results: Sixty-seven eyes of 36 patients with treatment-naive CNV were included. The lesions were classified to SD-OCT and 33 eyes (89.19%) were recorded as type 1 CNV, 4 eyes (10.81%) were recorded as type 2 CNV. After anti-VEGF therapy, at SD-OCTA 3x3 mm angiogram, the mean membrane area regression was $0.72 \pm 1.05 \text{ mm}^2$ (31.45 $\pm$ 63.29%), the mean flow area regression was $0.28 \pm 0.43 \text{ mm}^2$ (24.99 $\pm$ 66.24%) ($p < 0.001$). Correspondingly, at SD-OCTA 6x6 mm angiogram, the mean membrane area regression was $1.23 \pm 1.98 \text{ mm}^2$ (50.14 $\pm$ 34.36%), the mean flow area regression was $0.51 \pm 0.63 \text{ mm}^2$ (47.80 $\pm$ 33.16%) ($p < 0.001$). We compared regression of membrane area and regression of flow area in SD-OCTA 3x3 mm and SD-OCTA 6x6 mm angiograms. The correlations were found statistically significant (respectively; $r = 0.646$, $p < 0.001$, $r = 0.557$, $p < 0.001$). There were no statistically significant correlation between changes in SD-OCTA measurements (membrane area and flow area) and changes in SD-OCT measurements (GLD and PED).

Conclusion: Diagnosis and follow-up of CNVs is possible with spectral domain optical coherence tomography angiography. It is thought that 6x6 mm HD SD-OCTA imaging is more appropriate in the presence of large CNVs. The limitations of optical coherence tomography angiography are still very important, but with the further development of this new technology, it is thought that its place in current practice will increase.

Keywords: Age related macular degeneration, choroidal neovascularization, optical coherence tomography angiography

1. GİRİŞ

Yaşa bağı makula dejeneresansı (YBMD), retina pigment epiteli (RPE), Bruch membranı ve koryokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır.¹ Gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü hastalarda geri dönüşümsüz körlüğün başta gelen sebeplerinden biridir.² Yaşa bağı makula dejeneresansında ciddi göme kaybının en önemli sebepleri koroidal neovaskülarizasyon gelişimine bağı fotoreseptör hasarı, subretinal kanama, RPE dekolmanı, RPE ve fotoreseptör atrofi, diskiform skar gelişmesidir.³ Yaş (neovasküler, eksudatif) ve kuru (non-neovasküler, non-eksudatif) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Yaş tip, kuru tipe göre daha nadir görülür ancak YBMD'ye bağı görme kayıplarının en sık sebebinin oluşturur.^{1,4,5}

Koroidal neovaskülarizasyon, RPE- Bruch membran kompleksinin yaşa bağı makula dejenerasyonu, patolojik miyopi, anjioid streaks, oküler histoplazmozis sendromu, panüveit ve multifokal koroidit gibi nedenlere bağı bozulması sonucu meydana gelir.^{6,7} Neovaskülarizasyon RPE altında ya da duysal retina altında gelişebilir. Retina pigment epiteli altı alanda sınırlı kaldığında Tip 1 KNV, RPE'yi penetre edip retina altı alana girdiğinde Tip 2 KNV, retinal anjiomatöz proliferasyon ise Tip 3 KNV olarak sınıflandırılır.⁸ Koroidal neovaskülarizasyonun tanı ve takibinde optik koherens tomografi (OKT), fundus floresin anjiografi (FFA), indosiyenin yeşil anjiografi (ISYA) gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır.⁹ Son yıllarda optik kohorens tomografi anjiografi de bu yöntemler arasında yerini almaya başlamıştır.

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin intrinsik hareket kontrastını kullanarak retinal ve koroidal vasküler ağlardaki kan akımının 3 boyutlu ve kesitsel görüntülerini oluşturan, yüksek çözünürlüklü yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu anjiyografi yönteminin fundus floresin anjiografi ve indosiyenin yeşili anjiografiden farkı herhangi bir intravenöz kontrast madde kullanılmamasıdır. Bu nedenle işlem invaziv değildir.¹⁰⁻¹² Merkezi makulayı etkileyen birçok hastalıkta kullanılabildiği gibi optik siniri etkileyen hastalıklarda da koroidal ve retinal damarların görüntülemesini yaparak tanı ve takipte ümit vadeden bir görüntüleme yöntemi olacağı düşünülmektedir. Optik koherens

tomografi anjiografi retinanın çeşitli tabakalarındaki kan akımını yüksek çözünürlükte ve hızlı olarak görüntüleyebilmekte ve bu vasküler tabakalara ait üç boyutlu görüntü sağlayabilmektedir. Bu özellik neovasküler oluşumların alanlarının ve bu damarlardaki kan akımının kantitatif ölçümünü de mümkün kılmaktadır. Optik koherens tomografi anjiografide herhangi bir intravenöz kontrast madde uygulanmadığından allerjik reaksiyon riski içermemektedir. Optik koherens tomografi anjiografinin bir diğer avantajı tekrarlanabilirliğinin kolay olmasıdır. Fundus floresein anjiografi retinanın yüzeyel kapiller pleksusunun, ISYA derin kapiller pleksus ve koroidal damarların daha iyi görüntülenmesini sağlarken OKTA her üç tabakanın da 3 boyutlu olarak görüntülenmesine non invaziv olarak imkan sağlamaktadır. Optik koherens tomografi anjiografi en face görüntüleme sayesinde retina ve koroidde damarlanma ağını tabaka tabaka ve üç boyutlu olarak görüntüleyebilmektedir. Geçmiş çalışmalar, retinal hastalıklarda en önemli vasküler değişikliklerin derin kapiller pleksusda olduğunu ve derin kapiller pleksusdaki azalmış perfüzyonun, iskeminin ve neovaskülarizasyonların görsel prognozda önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu vasküler değişikliklerin gösterilmesinde OKTA son derece önemli bir avantaj sağlar.¹⁰⁻¹⁷

Bu çalışmanın amacı yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının tanı ve takibinde, tedavinin erken dönem etkilerinin değerlendirilmesinde spektral domain optik koherens tomografi ve fundus floresein anjiografi ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi bulguları arasındaki ilişkiyi ve OKTA'nın yaş tip YBMD tanı ve takibinde uygulanabilirliğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır. Ardından lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği retina pigment epitelini, iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır. Retina dıştan içe doğru 10 tabakaya ayrılmıştır:¹⁸

- 1- Retina pigment epiteli (RPE)
- 2-Fotoreseptör tabaka
- 3-Dış limitan membran (fotoreseptörler arası zonula adherensler ve Müller hücrelerinin radyal çıkıntıları)
- 4-Dış nükleer tabaka (fotoreseptör çekirdekleri)
- 5-Dış pleksiform tabaka (fotoreseptör, bipolar, horizontal hücreleri sinaptik bağlantıları)
- 6-İç nükleer tabaka (bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücre çekirdekleri)
- 7-İç pleksiform tabaka (bipolar, amakrin, ganglion hücreleri sinaptik bağlantıları)
- 8-Ganglion hücre tabakası (ganglion hücre çekirdekleri)
- 9-Sinir lifi tabakası (ganglion hücre aksonları)
- 10-İç limitan membran (Müller Hücreleri terminal uzantıları ve bazal membran)

2.1.1. Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için hayati rol oynar. Retina pigment epitelinin en önemli görevleri; dış kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel homeostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır.^{19,20}

Retina pigment epiteli tek tabakalı hegzagonal hücrelerden oluşur. Makula bölgesinde hücreler 10-14 µm kalınlığındadırlar ve daha fazla melanozom içerirler.²⁰ Perifere doğru gittikçe daha az pigment içerir ve çapları 60 mikronun üzerine çıkar. Retina pigment epiteli hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar. Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler.²¹

2.1.1.1. Retina Pigmentleri

Melanin: Melanozom adı verilen sitoplazmik granüller içinde bulunurlar. Embriyolojik olarak RPE vücutta ilk pigment olan dokudur. Melanin serbest radikal stabilizatörü olup toksinleri tutabilen ajandır. Potansiyel retinotoksik maddeleri de tutar. Melaninin optik yolların ve foveanın gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.²²

Lipofuskin: Lipofuskin yaşlanma ile birlikte biriken bir RPE pigmentidir. Lipofuskinin RPE hücreleri tarafından alınıp sindirilen fotoreseptörlerin dış segmentleri ya da fotopik veya oksidatif hasara uğrayan membran formasyonları olabileceği düşünülmektedir.²²

2.1.2. Nörosensoryel Retina

Embriyolojik dönemde ön kutup hücreleri nörosensoryel retinayı, arka kutup hücreleri ise retina pigment epitelini oluşturmak için ayrımlaşır. Ön kısımda kalan hücreler yedinci hafta içinde nörosensoryel retinanın katmanlarını oluşturmaya başlar. Duyusal retina, fotoreseptör hücreler ile bunların çeşitli bağlantılarını içerir, çok katlı bir yapıya sahiptir ve ışık enerjisini sinirsel uyarıya çevirir.²³

1. Fotoreseptörler
2. Bipolar hücreler
3. Ganglion hücreleri
4. Amakrin ve horizontal hücreler
5. Nöronlar dışında nöroglial hücrelere benzeyen destek hücreleridir.

1. Fotoreseptörler: Rod ve kon olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında yer alırlar. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile sarılmış ve RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın apozisyonundan sorumlu faktörler henüz tam anlaşılmamıştır, fakat aktif transportla ilişkili olduğu düşünülmektedir.²³⁻²⁵

a. Rodlar: Çapları 2–5 μm , boyları 100–120 μm olan, alaca karanlıkta ve gece görmeden sorumlu olan rodlar foveada bulunmazlar. Perifere doğru sayıları hızla artar ve uç periferde hafifçe azalır.^{26,27}

b. Konlar: Boyları 65–75 μm olan, kalınlıkları 5–8 μm ve foveada 1,5 μm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları 6,3-6,8 milyon kadardır. Parlak ışıktaki görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler.^{26,27}

2. Bipolar hücreler: Radyal yerleşimlidir, dendritleri dış pleksiform tabakada koni ve basiller ile sinaps yapar, aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücrelerle sinaps yapar.²⁵

3. Gangliyon hücreleri: Retinanın iç kısmında bulunurlar ve görme yolunun 2. nöronlarıdır. Periferden makülaya doğru gangliyon tabaka sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur. Gangliyon hücreleri multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar hücre aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar.²⁵

4. Horizontal ve Amakrin hücreler: Horizontal hücreler basil ve konilerin terminal genişlemelerinin yakınlarında yer alan multipolar hücrelerdir, bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları retina yüzeyine paralel uzanır. Horizontal hücrelerin görme stimulusunun integrasyonunda ve horizontal iletide rol oynadıkları düşünülmektedir. Amakrin hücreler bol sitoplazmalı, parçalı nükleuslu ve çok sayıda dendritleri olan aksonsuz hücrelerdir.²⁵

2.1.3. Eksternal Limitan Membran

Gerçek bir zar değildir, rod ve konların iç segmentleriyle Müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasında bulunan intermediyer bağlantılardan oluşur.²⁸

2.1.4. Dış Nükleer Tabaka

Bu tabakada rod ve kon hücrelerinin gövde ve nükleuslarını içermektedir ve retina genelinde 5 katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki 4 kat ise rod nükleuslarından oluşur. En kalın olduğu bölge foveoladır, yaklaşık 10 kata ulaşmaktadır.

Foveolada yalnızca konlar bulunurken, kalan retinal alanlarda rodlar baskındır.^{29,30}

2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka

Bu tabakada rod ve konların terminal uçları horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinapslar yaparlar. Rod ve konların terminal uçları yapı itibarıyla birbirlerinden farklı olduğundan, rod sonlanmalarına oval yapıları nedeniyle ‘sferül’, kon sonlanmalarına ise geniş ve ayaksız uzanımlar şeklinde olduklarından ‘pedikül’ denmektedir. Fotoreseptörlerin invajinasyon yoluyla şekillenmiş sinapslarına, her sinapsta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurulduğundan ‘triad’ adı verilir. Rod hücrelerinin tek triadı olurken, konların birden fazla triadı bulunmaktadır.³¹ Bipolar hücreler sinyali vertikal olarak iç pleksiform tabakaya aktarırlar. Horizontal hücreler ise hücreler arası bağlantıyı sağlamaktadırlar. İç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya inhibitör sinyallerin iletiminde ise interpleksiform nöronlar yer almaktadır.³⁰

2.1.6. İç Nükleer Tabaka

Bu tabakada bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal, interpleksiform hücreler ve amakrin hücrelerin nükleusları ve gövdeleri bulunmaktadır.^{32,33}

2.1.7. İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücrelerin aksonları, ganglion hücrelerinin dendritleri ve amakrin hücrelerinin uzantılarının bulunduğu sinaptik bir tabakadır.³⁴

2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücrelerinin hücre gövdesinin bulunduğu bu tabakada tüm retinal alanda yaklaşık 1,2 milyon hücre bulunduğu tahmin edilmektedir. Area centralis dışında tek sıralı olan gangliyon hücre tabakası area centraliste çok katlı bir hal almakta ve perifoveal alanda kalınlaşıp yaklaşık on sıralı (69-80 μm) olmaktadır.^{30,35} Gangliyon hücrelerinin iç pleksiform tabakaya uzanan dendritik uzantıları ve sinir lifi tabakasına katılan birer aksonları bulunmaktadır.³¹

2.1.9. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerin aksonlarının Müller ve astroglial hücrelerce birbirlerinden ayrılmış demetler halinde organize olmasıyla oluşmuştur. Optik disk kenarında en kalın halinde 20-30 μm olan sinir lifi tabakası periferde doğru incelererek devam eder.³⁶ Gangliyon hücrelerinin aksonları 0.6-2 μm kalınlıkta olup, intraretinal seyirleri boyunca miyelinsizdirler, ancak optik diskin lamina kribrosasından geçtikten sonra myelin kılıfı sarılırlar ve bu nedenle optik sinir lamina kribrosadan sonra çap olarak genişler. Retina genelinden optik sinir başına uzanan aksonlar en kısa mesafeyi katedecek şekilde dizilmekteyken, foveanın temporalinden gelen aksonal demetler foveanın etrafını dolaşacak şekilde arkuat fibrilleri oluşturarak optik diske ulaşırlar. Makuladan çıkıp optik diske uzanan liflerin toplamına ise “papillomaküler band” adı verilir.³⁷

2.1.10. İnternal Limitan Membran

Müller hücrelerinin oluşturduğu iç retinanın bazal laminasıdır. Bu bazal lamina, retina ve vitreus arasındaki yapısal ara yüzeyi oluşturmakta ve kollajen, glikozaminoglikan, laminin ve fibronektinden meydana gelmektedir.³⁸ Retina iç yüzeyinde gerçek bir bazal

membran olup, içten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere 3 katmandan oluşmuştur. Müller hücrelerinin uzantılarından meydana gelen bu tabaka retina ile vitreusu birbirinden ayırmaktadır.³⁷ İçeriğinde tip I ve IV kollagen, laminin ve fibronektin bulunan ILM, vitreus yüzeyinde tanjansiyel uzanan tip II kollagen demetleriyle komşudur. Retinal yüzey ise retinanın ana glial hücresi olan Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşmaktadır. İnternal limitan membran, inceldiği vitreus bazı ya da fovea gibi bölgelerde vitreus korteksine sıkı bağlantılar içermektedir. Klinik olarak vitreomaküler yüzey hastalıklarında bu sıkı bağlantılar nedeniyle arka hyaloidin ILM'ye uyguladığı tanjansiyel ya da ön-arka kuvvetlerin retinal değişikliklere yol açtığı düşünülebilir.³⁹

2.2. Koroid

Arkada optik diskden önde siliyer cisme kadar uzanan, sklera ile retina arasına yerleşmiş bol damarlı bir tabakadır. Suprakoroida lamina adını alan, sklera ile koroid arasında bulunan potansiyel boşluk, pigmentli ince bağ dokusu lifleri ile örtülü olup içinden uzun ve kısa arka siliyer arter ve sinirler geçmektedir. Koroid kalınlığı 0.25 mm ile 0.1 mm arasında değişmektedir ve dört farklı histolojik tabakadan oluşur.^{40,41}

- 1- Haller tabakası (daha geniş çaplı kan damarlarından oluşan koroidin en dış tabakası, Vorteks venler yoluyla drenaj gerçekleşir.
- 2- Sattler tabakası (orta çaplı damarlar bulunur)
- 3- Koryokapillaris (RPE'den Bruch'un zarı ile ayrılan tek sıra endotelden oluşan kılcal tabaka)
- 4- Bruch membranı

2.2.1. Bruch Membranı

Bu membran, koryokapillaris RPE'den ayırır. Arka kutuptaki optik diskten anterior ora serrataya kadar uzanır ve kalınlığı arka kutupta 2 ila 4 µm ile ora serrata 1-2 µm arasında değişir. Yaşla birlikte, Bruch zarı daha kalınlaşır, RPE'nin metabolik dengesinde bozulmalar meydana gelir ve RPE hücrel artıkları işleyemez hale gelir. Buna bağlı olarak Bruch membranında lipid birikimi gelişir.⁴⁰

Bruch zarının bileşimi karmaşıktır. Bruch membran beş farklı tabakadan meydana gelmiştir.⁴¹

Bu tabakalar;

- a- Koryokapiller tabakanın endotel hücrelerinin bazal laminası,
- b- Dış kollajen lif tabakası,
- c- Elastik tabaka,
- d- İç kollajen lif tabakası,
- e- Retinanın epitel tabakasının bazal laminası

2.3. Makula

Arka kutup (anatomik makula) tüm retinanın %4'ünden daha azını oluşturur, merkezi ve fotopik görmeden sorumludur.⁴² Özel histolojik organizasyonu nedeniyle, arka kutup eşmerkezli dört bölgeye bölünmüştür: perifovea, parafovea, foveal eğim ve foveola.⁴²

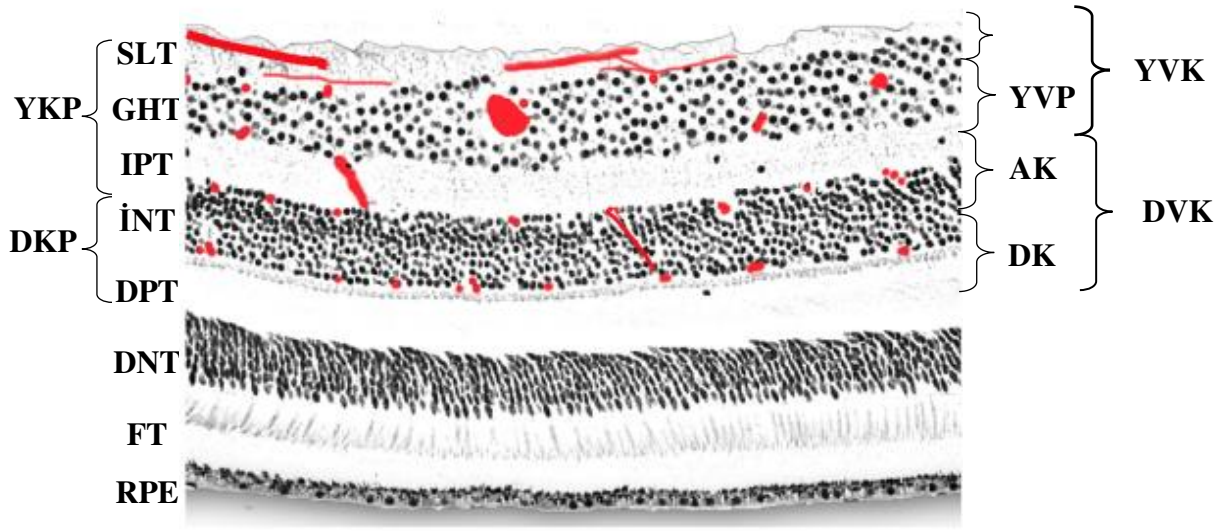
Umbo, makulanın tam santraline verilen isimdir ve retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesidir. Foveola ve umboda başlıca fotoreseptörler konilerdir. En yüksek koni konsantrasyonu umbodadır.⁴³ Foveola, fovea santralindeki depresyondur. Foveola merkezi, optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm altındadır. Retinanın en ince kısmı olmakla birlikte burada ganglion hücreleri bulunmamaktadır. Foveola, Müller hücreleri, glial hücreler ve fotoreseptörleri içerir. Santral koni demetini çevreleyen foveola 350 µm çap ve 150 µm kalınlıktadır. Avasküler alan uzamış ve dış limitan membran ile bağlantılı yoğun koni paketlerini içerir. Dış segmentlerin uzaması sonucu dış limitan membran içe doğru çıkıntı yapar.³⁷ Fovea, makulanın merkezinde 1500 µm çapında ve 22°'lik eğimli kenarı olan bir alandır. Dış kenar kalınlığı 0,55 mm'dir.⁴³ İç limitan membran kalınlığı vitreal yapışıklık gücü ile ters orantılıdır, yapışıklıklar foveolada en güçlüdür. Parafovea fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgedir ve 4–6 tabaka gangliyon hücresi ve 7–11 tabaka bipolar hücre içerir. Perifovea, parafoveyı çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgedir.^{42,43} Birkaç gangliyon hücre tabakası ile yaklaşık 6 bipolar hücre tabakası içerir. Makulada gangliyon hücre tabakaları birkaç hücre kalınlığında iken perifer retinada sadece bir

hücre kalınlığındadır. Makula sınırı; majör temporal arkuatlar ile belirlenir ve çapı yaklaşık 5,5 mm dir.^{37,42,43}

2.4. Retinanın Vaskülarizasyonu

Foveolar avasküler zon (FAZ) ve en perifer retinal alanlar dışında (bu alanlar koroid dolaşımından difüzyonla yararlanabilecek kadar ince alanlardır) kalan retina kalın olması nedeniyle kan dolaşımının sağlanmasında sadece retinal veya koroidal dolaşım yeterli olmaz.^{37,44} Bu ikili bağımlılığın nedeni difüzyon zamanının mesafenin karesiyle artmasıdır. Böylece koroid sirkülasyonu dış retinayı beslerken, iç retina retina sirkülasyonu ile beslenir. Oksijen gerilimi, iki sirkülasyon arasındaki havza alanında en düşüktür.^{37,44}

Histolojik çalışmalardan retinada dört damar ağı olduğu bilinmektedir (Şekil 1). Yüzeyel vasküler pleksus (YVP), santral retinal arter tarafından beslenir ve esas olarak ganglion hücre tabakasında (GHT) daha büyük arterlerden, arteriyollerden, kılcal damarlardan, venüllerden ve damarlardan oluşur.⁴⁵ İç nükleer tabakanın üstünde ve altında YVP ile dikey anastomoz yapan orta (ara) ve derin kapiller pleksus olarak adlandırılan iki kılcal damar ağı daha bulunur. Dördüncü ağ, radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) adı verilen bölgesel bir katmandır. Radyal peripapiller kılcal damarlar, eşsiz bir anatomik organizasyona sahiptir, çünkü lobüler bir yapıya sahip olan daha derin vasküler pleksusların aksine, retina sinir lifi demetlerine paralel olarak yerleşirler. Bu bölgede yoğun şekilde paketlenmiş olan sinir lifi demetlerinin perfüzyonunu sağlaması nedeniyle RPKP'nin fonksiyonel önemi büyüktür.^{45,46} Radyal peripapiller kapiller pleksus ve yüzeyel vasküler pleksus, yüzeyel vasküler kompleksi oluşturur. Ara kapiller pleksus ve derin kapiller pleksusu ise derin vasküler kompleksi oluşturmaktadır.^{45,46}



Şekil 1. İnsan retinasının spektral domain optik koherens tomografide görülen histolojik kesitinin üzerine retinal vasküler pleksusların (kırmızı alanlar) el çizimi illüstrasyonu. Sağda dört vasküler pleksusun YVK ve DVK grupları altında toplandığı gösterilmekte. Optik koherens tomografi anjiyografide YKP ve DKP'nin sınırı olarak görülen alanda İPT/İNT ara yüzeyinde AKP olduğu izlenmekte. Şeklin sol tarafında güncel OKTA sınıflaması, resmin sağ tarafında ise Campell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre önerilen OKTA sınıflaması bulunmaktadır.* (SLT: sinir lifi tabakası, GHT: ganglion hücre tabakası, IPT: iç pleksiform tabaka, İNT: iç nükleer tabaka, DPT: dış pleksiform tabaka, DNT: dış nükleer tabaka, FT: fotoreseptör tabakası, RPE: retina pigment epitel tabakası, RPKP: radyal peripapiller kapiller pleksus, YKP: yüzeyel kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, YVP: yüzeyel vasküler pleksus, AKP: ara kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, YVK: yüzeyel vasküler kompleks, DVK: derin vasküler kompleks)⁴⁶

2.5. Koroidal Sirkülasyon

Oküler kanlanmanın %80'i koroid perfüzyonunu, %15'i ile iris/siliyer cisim perfüzyonunu, %5'i ise retina perfüzyonunu sağlamaktadır.³⁷ Retina pigment epiteli ve fotoreseptörleri içeren dış retina avaskülerdir ve bitişik koroid tarafından sağlanan vasküler desteğe bağımlıdır. Koroid perfüzyonu, oftalmik arterin mediyal ve lateral posteriyor siliyer arter dalları tarafından sağlanır (her iki dal da daha sonra bir uzun ve çok sayıda kısa arka siliyer arter dalı verir).^{37,47}

Uzun posterior siliyer arterlerin dallarının küçük katkılarının haricinde, koriyokapillarisin kanlanması, optik sinir yakınından globun arkasından giren kısa arka siliyer arterler tarafından da sağlanmaktadır. Kısa arka siliyer arterler, optik sinir başını besleyen Haller ve Zinn'in vasküler çemberine de katkıda bulunur.^{37,40} Koriyokapillaris ve fotoreseptörler arasındaki anatomik mesafe 20 µm'den azdır ve bu durum hızlı difüzyonu kolaylaştırır. Maymunlarda yapılan deneylerde, koroidin birim zaman başına

en yüksek kan akışına sahip doku olduğu ve bu yüksek akışın fovea ve optik disk çevresinde maksimum olduğu gösterilmiştir.³⁷ Koryokapillaris hem RPE hem de fotoreseptör katmanlarını beslese de, kendi oluşumu ve sağ kalımı için sağlıklı bir RPE gerekir.^{37,40}

2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı

Yaşa bağlı makula dejeneresansı RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris tutan dejeneratif bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde geri dönüşümsüz görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda gelmekte ve prevalansı giderek artmaktadır. Hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve bağımsızlığını kısıtlamaktadır. Genellikle bilateral seyreder ancak her iki göz aynı orandan etkilenmeyebilir.⁴⁸

Wong ve ark. yaptıkları analize göre 2020 yılında dünya genelinde 196 milyon YBMD hastası olacağı ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.⁴⁹ Farklı çalışmalarda prevalans oranları benzer olarak bulunsa da yaş, genetik, etnik köken, cinsiyet ve çevresel faktörlerin etkisiyle farklılıklar mevcuttur.^{4,50,51}

2.6.1. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Patogenez

Yaşa bağlı makula dejeneresansının patogenezinin belirlenmesi amacıyla epidemiyolojik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler biyolojik birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalığın patogenizinde oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar önemli bir yer tutmaktadır.^{2,52}

Koriokapillaris olarak adlandırılan, çok sayıda anastomozları ve pencereli kapillerleri olan tabaka Bruch membranının dış kollajen zonunun altında yer almaktadır ve koroidin orta segmentinde “Sattler Tabakası” olarak adlandırılan ve venül ve arteriollerden oluşan bir ağ tabakasına bağlantı kurmaktadır. Bu mikrovasküler yapılar koroidin dış segmentinde bulunan ve “Haller tabakası” olarak adlandırılan arter ve venlerle bağlantılıdır. Koroidal kan akım hızı ve oksijen basıncı retina ve beyin vasküler yapısına göre çok daha yüksek olarak bulunmuştur.⁵³ Koroidal damar duvarları

intermedier filamanlardan yoksun özel duvar hücreleri ile donatılmıştır. Bu özellikli damarsal yapı stres altında koroiddeki mikro damarları yapısal değişimlere yatkın kılar.³⁷

Makulanın altında koroidal vasküler yapıda gelişen patolojik gelişmeler de yaş tip YBMD gelişimine neden olur. Yaş tip YBMD’de koroidal damarlarda meydana gelen anjiogeneze sekonder gelişen makular ödem, Bruch membranı, RPE ve fotoreseptörlerde hasara yol açarak görme kaybı oluşmasına neden olmaktadır. Yaş tip YBMD’de koroidal neovaskülarizasyonun daha uzun soluklu geriye dönük farklı patolojilerin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. Hücrel stres ve/veya RPE hasarının dokuda oluşturduğu immün reaksiyonun pro-anjiogenik faktörlerin üretilmesini teşvik ettiği ve koroidal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülmektedir. Koroidal vasküler yapıda oluşan dejeneratif farklılıklar patolojik anjiogeneze için ayrıca bir zemin hazırlar. Erken evre YBMD olgularında yapılan çalışmalarda vasküler kayıp ve/veya koriokapillaris ve Sattler tabakasındaki perfüzyon basıncının azalmasının patolojik vasküler yapının oluşmasında öncü olduğu ve vasküler kayıpla birlikte makrofaj ve dev hücre yığılması, anjiogenezin belirtisi olan endotel hücre ve perisit aktivasyonu olduğu görülmektedir. Bu tür asemptomatik patolojik vasküler oluşumlar sonucu koroidal perfüzyon bozulur ve hipoksi gelişir. Hipoksiye sekonder anjiogenik faktörlerin yüksek miktarda salınımı, neovaskülarizasyon gelişimi ile sonuçlanır. Anjiogenik faktörler incelendiğinde, hayvan modelinde ve YBMD hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anahtar pozisyonunda rol aldığı görülmüştür.^{6,8}

Histopatolojik çalışmalar, YBMD’li gözlerin RPE-Bruch membran-koriokapillaris kompleksinde inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermiştir. Submakular ve parafoveal alandaki makrofaj sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda YBMD’li hastaların serum ve koroidlerinde makrofajları aktive eden C-reaktif protein düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Kompleman C3a ve C5a’nın biyoaktif parçaları drusende mevcuttur ve RPE’de VEGF ekspresyonunu uyarır. Bu bulgular kronik inflamasyonun patogenezdaki rolünü açıklar niteliktedir.^{2,52,54}

2.7. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi oküler yapıların kesitsel görüntülerini mikrometre çözünürlükte veren, retinanın sanal optik biyopsisini sağlaması nedeniyle retinal hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan noninvaziv ve kontakt gerekmeyen, kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir.^{11,55} Bu noninvaziv görüntüleme tekniği ile retinanın yanı sıra koroid, ön segment ve optik sinir başının da yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri alınabilmektedir. Optik koherens tomografi, yakın-infrared ışığın düşük kohorens inferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler sağlamaktadır.⁵⁵

Optik koherens tomografinin çalışma prensibi ultrasonografi ile benzerdir. Ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) ile dokunun akustik geri yansıma özellikleri kullanılırken, OKT 'de ışık dalgaları (300 000 km/sn) ile dokuların optik geri yansıma özellikleri kullanılmaktadır. Işığın dalga boyu ultrasondaki ses dalgalarından daha kısa olduğundan uzaysal çözünürlüğü daha fazladır. Ultrason ile görüntülemekten farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. Klinik kullanımdaki OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (süperlüminesan) 840nm diod lazer kullanılmaktadır.^{56,57}

Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulmaktadır. Bu sayede ince detaylar ve yansıma değişiklikleri daha iyi değerlendirilmektedir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah olarak görüntülenir. Yüksek yansıtıcılığı olan yapılar (retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi) beyaz renkte görülmektedir. Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koryokapillaristeki hemoglobin düzeyinden ötürü bu yapıların da optik yansıtıcılığı yüksektir. Retina sinir lifleri yatay yerleşimleri nedeniyle OKT'de oldukça yüksek yansımaya neden olurlar. Özellikle papillaya yaklaştıkça retina sinir lifi kalınlığında ve yansıtıcılıkta artış görülür. Fotoreseptörler düşük yansıtıcılıkları olması

sebebiyle koyu gri renkte görülmektedir. İç nükleer tabakada yer alan bipolar, horizontal ve müller hücrelerinin nükleusları OKT 'de düşük yansıma özelliği gösterir. Dış ve iç pleksiform tabaka ise yerleşim özelliği nedeniyle OKT'de orta-yüksek yansıma gösterecek şekilde görüntülenir. Bu şekilde değerlendirilen dokulardan gelen yansımalar bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere dönüştürülür, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüşür. Optik koherens tomografi cihazlarında isteğe göre siyah üstü beyaz gri skala, beyaz üstü siyah gri skala ve renkli skala görüntüleri alınabilmektedir.⁵⁵⁻⁵⁸

Optik koherens tomografi de ışığı şiddetle yansıtan dokuya ait güçlü sinyalleri hiperreflektivite, ışığı zayıf yansıtan dokulardan gelen düşük sinyaller hiporeflektivite olarak yorumlanır. Doku içinde daha yüzeyel konumdaki yüksek yansıma özelliğine sahip bir yapı veya lezyon, altındaki dokulara ışığın geçmesini engeller ve gölgelenme oluşturur. Gölgede kalan doku görülemez, gölgelenme koridorları ve noktasal gölgelenme meydana gelir (örnek: vitreus opasiteleri, sert eksüdalar, kanamalar). Işığın dış retina katmanlarına geçişini sağlayan pigment dokuların kaybı durumunda ters gölgelenme ortaya çıkar. Retina pigment epiteli ışığı absorbe eden ana kaynaktır, bu nedenle bu hücrelerin atrofişi belirgin bir ters gölgelenmeye yol açar.^{55,57}

İlk OKT sistemlerinde “time domain” adı verilen zaman değişkenine göre işlem yapılan teknoloji kullanılmaktaydı. Bu teknolojiye dokulara ait derinlik bilgisi (reflektans sinyal) referans koldaki aynanın mekanik hareketi ile elde edilmektedir. Bu sistemde B-tarama görüntüsünün elde edilmesi zaman almakta ve göz hareketlerinden doğan artefaktlar oluşmaktadır. Santral fiksasyonu olmayan hastalarda foveada santralizasyonunun sağlanamaması, görüntü elde etme hızının kısmen düşük olması, göz hareketlerine bağlı görüntü artefaktlarının olması maküla kalınlık haritalarının güvenilirliğini etkileyebilmektedir.^{56,57}

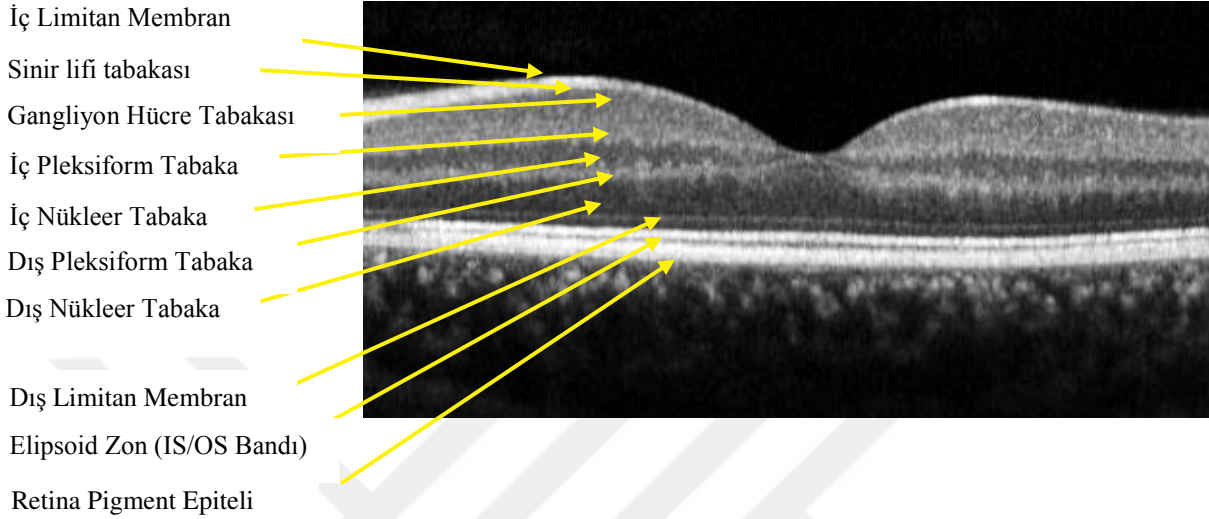
Spektral-Domain (Fourier-Domain) optik koherens tomografi (SD-OKT) Time-domain OKT'deki bu eksikleri gidermek için geliştirilen alternatif bir görüntüleme yöntemidir.^{58,59} Bu teknolojiye tek ışın alıcısı yerine, örnek ve referans yansımalarının arasındaki interferans ile oluşturulan spektral modülasyonları ölçen spektrometre kullanılmaktadır. Referans aynanın fiziksel taraması gerekmemekte ve dokulardan olan yansımalar aynı anda saptanmaktadır (Şekil 2). Derinlik bilgisi spektrometre ile elde edilmekte ve “Fast Fourier Transformation” ile analiz edilmektedir. Bu sayede görüntü

kazanım süresi kısalmakta, hareket artefaktları azalmakta, kısa sürede çok sayıda B-tarama görüntüleri elde edilmektedir.⁵⁹ Spektral OKT'nin veri kazanım hızı yüksek olup daha detaylı ve parlak görüntü elde edilmektedir. Hareket artefaktı yoktur ve retina pigment epitel tabakasında dalgalanma olmadığı için tabakaların yüzey konturları bozulmamaktadır. Ayrıca retina düzlemine paralel kesitler elde edilerek C-taramalar gerçekleştirilebilmektedir. Küçük lezyonların saptanmasında ve koroid ve vitreoretinal arakesitte C-taramalar daha yararlıdır. Bunun yanı sıra 3 boyutlu görüntüler elde edilmekte ve bunlarla fundus görüntüsü oluşturulabilmektedir. Gerek 3 boyutlu, gerekse standart görüntülerde tabakaların segmentasyonu yapılabilir. Bu sistemin başka önemli özelliklerinden biri ise, göz hareketlerinden etkilenmeden her B-taramanın eşzamanlı referans görüntüleme ile eşleştiği "Eye Tracking" sistemini içermesidir.⁵⁷ Tekrarlanan muayenelerde elde edilen görüntüler birbirleri üzerine yerleştirilebilir. Optik koherens tomografi görüntüsü ile birlikte referans tarama ile elde edilen 5 farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır.⁵⁶ Buna ek olarak, arttırılmış derinlik görüntüleme (Enhanced Depth Imaging, EDI-OCT) modu ile elde edilen koroidin yüksek çözünürlüklü görüntülemeleri, koroidin anatomisi ve kalınlığının daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır.⁵⁹

Yeni bir teknoloji olan Swept Source optik koherens tomografi de (SS-OKT), 1050 nm dalga boyuna sahip ışık kullanılır ve saniyede 100 000 A-tarama hızı ile kısa sürede ve hızlıca vitreus, retina, koroid ve skleraya nüfuz eder. Daha yüksek tarama hızları, daha yoğun örnekleme ve daha iyi kayıt sağlamaktadır. Spektral Domain optik koherens tomografi ile karşılaştırıldığında, tarama derinliğinde daha yüksek duyarlılık ve daha düşük sinyal-gürültü oranları olan tarama kaynağına sahiptir. Swept Source optik koherens tomografinin, normal hastalarda koroido-skleral ara yüzün görüntülenmesinde, patolojik miyopide arka stafilom görüntüsünün analizinde, derin retinal ve koroidal yapıların değerlendirilmesinde daha yüksek çözünürlük özelliği ve daha derin retinal nüfuz etme kabiliyetinden dolayı SD-OKT'den daha üstün olduğu bildirilmiştir.^{57,60}

Optik koherens tomografi ile drusen, KNV, pigment epitel dekolmanı (PED), RPE yırtığı, subretinal sıvı, kistoid maküla ödemi, diskiform skar, atrofi tanınabilir ve intraretinal-subretinal sıvı takibi yapılabilir. Optik koherens tomografi, KNV tanısı ve

takibinde kantitatif değerlendirme sağladığı için tedaviye yanıtın monitörizasyonunda büyük önem arz etmektedir.⁵⁶⁻⁵⁹



Şekil 2. Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi- makulanın yapısal kesitinde makula tabakaları

2.7.2. Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein anjiyografi ile görüntülemelerde 376 dalton moleköl ağırlıklı bir hidrokarbon olan Sodyum (Na) floresein kullanılmaktadır. Fundus floresein anjiyografi, Na floreseinin floresans yayma özelliğini temel alan bir yöntemdir.^{61,62} Floresans, bir molekölün belli bir ışıkla aktive olup yükseltgenmesi ve foton yayarak tekrar indirgenmesi sırasında ışık yaymasıdır. Sodyum floresein, 465-490 nm aralığındaki mavi ışığı absorbe eder ve 520-530nm dalga boyunda sarı-yeşil ışığı yayar. Floresein anjiyografi görüntülemesi için fundus kamerada uygun dalga boylarını geçiren filtreler bulunmaktadır. Fundus kameradaki beyaz ışık uyarıcı filtre olan sadece mavi dalga boyunu geçiren filtreden geçer ve fundusa yalnız mavi ışık gönderilir, floresein molekülleri mavi ışığı tutarak yükseltgenir ve daha uzun bir dalga boyu olan yeşil-sarı ışığı yayarken moleküller önceki durumlarına indirgenirler. Floresein tarafından yayılan sarı-yeşil ışık ve fundusta floresein içermeyen yapılardan yayılan mavi ışık kameradaki sarı-yeşil filtreye ulaşır, mavi ışık filtre ile engellenir, sadece sarı-yeşil yani floresan ışık filtreden geçerek kameraya ulaşır ve görüntü elde edilir.⁶³

Floresein ön kol veninden enjekte edildikten sonra periferik kanda %80'i proteine, çoğu da albümine bağlanarak taşınır. Bağlı olan molekülün floresans özelliği bulunmaz. Serbest olan floresein ışıkla aktive olup floresans yayar. Na floresein primer olarak böbreklerden elimine olur. İdrarla 24-36 saat içinde atılır, ancak 1 haftaya kadar vücutta eser miktarda kalabilir. Renal fonksiyon bozukluğunda vücutta kalma süresi uzayabilir.⁶²

Retinanın iç katları retinal dolaşımdan, dış katları ise koroidal dolaşımdan beslenir. Retina damarları iç kan-retina bariyerini, RPE ise dış kan-retina bariyerini oluşturur. Retina damarları ve pigment epiteli, bağlı ya da bağlı olmayan floresein molekülüne geçirgen değildir. Koryokapillaris ise serbest floresein molekülüne geçirgendir. Serbest floresein koryokapillarisden sızar, ancak pigment epitelinde bir defekt olmadıkça koroiddeki floresein retina altına geçemez.^{63,64}

Normal anjiyografide foveada avasküler zonun olması, ksantofil pigmentinin fazla olması, foveadaki RPE hücrelerinin daha kalın olması ve daha çok melanin içermesine bağlı olarak arka koroidal bölgedeki floresansın bloke olması sebebiyle fovea diğer retinal alanlara göre daha koyu görülmektedir.⁶³

Fundus floresein anjiyografi; KNV şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak, lezyonun sınırları, boyutlarını ve tipini belirlemek, tedavi planı ve takibi için kullanılmaktadır. Yaş tip YBMD'de KNV varlığında sızıntı nedeniyle hiperfloresans, intraretinal ya da subretinal kanama varlığında blokaj nedeniyle hipofloresans ya da skar varlığında boyanmaya bağlı hiperfloresans görülebilir.⁶³

2.7.3. İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

Fundus floresein anjiyografi ile yüksek derecedeki floresans ve retina pigment epitelinden minimal penetrasyonu özelliği ile retinal dolaşım hakkında ayrıntılı bilgiler elde edilmesine rağmen, RPE'yi de içeren fundus pigmentasyonu, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudasyon gibi patolojik durumlar ve oküler ortam opasitelerine bağlı olarak koroidal dolaşımın görüntülenmesi engellenmektedir. Serbest floresein koryokapillarisin fenestrasyonlarından hızlıca penetre olur ve alttaki koroidin detaylarını gizler.⁶⁵

İndosiyanin yeşili (İSY) 775 dalton molekül ağırlıklı anyonik bir trikarbosiyanin boyasıdır. İndosiyanin yeşili, spektrumun infrarede (kızılötesi) yakın kısmında ışığı absorbe eder. Maksimum absorpsiyon 790 nm’dedir, maksimum emisyon ise yaklaşık 835 nm’de meydana gelir. Bu optik özellikler makula pigmenti, melanin, kan ve pigmentten penetrasyonunu olası kılar. İndosiyaninin yaklaşık %98’i proteinlere ve özellikle globülinlere bağlanır ve karaciğerden atılır. Hem yüksek molekül ağırlığına sahip olması hem de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroid damarlarındaki fenestrasyonlardan çıkan boya miktarı azdır. Bu bağlanma ve optik özellikler indosiyanin yeşilini, koroid vasküler ağının görüntülenmesi için uygun bir boya haline getirir.⁶⁵ İndosiyanin yeşili koroidin görüntülenmesinde floreseine karşı çok sayıda avantaja sahiptir. Melanin pigment, ksantofil pigment, seröz-anjinöz sıvı ve lipid eksudaların varlığına rağmen görüntü sağlayabilmek mümkündür.^{9,65}

Yaş tip YBMD’de izlenen koroid neovaskülarizasyonlar İndosiyanin yeşili anjiyografi için en önemli klinik uygulama alanıdır. İndosiyanin yeşili anjiyografi sıklıkla FFA da görülemeyen gizli bir KNV’yi ortaya çıkarabilir.⁹ Pigment epitel altındaki aralıkta bulunan vasküler yapının gösterilmesine bağlı PED’lerin karakterizasyonunda İSYA’nın yeri çok önemlidir. İndosiyanin yeşili anjiyografi subretinal ve koroidal ‘retinal anjiyomatöz proliferasyon’ (RAP) lezyonlarının karakterizasyonunda da önemlidir. İndosiyanin yeşili anjiyografi, gizli ve minimal klasik KNV lezyonlarının RAP lezyonlarından ayırt edilmesi için gerekli kontrastı sağlar. Bu lezyonlardan şüphelenildiğinde İSYA tetkiki düşünülmelidir.⁶⁶

2.7.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retinanın detaylı vasküler yapılanmasını görüntülemek, retinal ve koroidal kan akımını değerlendirmek için geliştirilen; non-invaziv, intravenöz kontrast madde kullanılmayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Optik koherens tomografi anjiyografi, dekorelasyon sinyallerinin hareket kontrastını işlemesi ile vasküler görüntüleme sağlar. Dekorelasyon sinyalleri, arka segmentin tek bir bölgesindeki sıralı B taramalarından elde edilen değişken sinyal yoğunlukları ve genlikleri ile üretilir. Toplu aksiyel hareketin yazılım yoluyla elimine edilmesinden sonra, sıralı B taramalarının sinyal ve amplitüdlerinden kalan

farklılıkların, damar içindeki eritrositlerin akışını temsil ettiği düşünülmektedir. Sinyal farklılıkları retina ve koroidin fonksiyonel bir damar haritasını oluşturmak için çeşitli algoritmalar tarafından işlenir.⁴⁷

Şimdiye kadar 3 geniş görüntüleme algoritması kategorisi kullanılmıştır:

- (1) faz bazlı
- (2) genlik bazlı
- (3) karmaşık algoritma bazlı (faz bazlı ve genlik bazlı kombinasyon).⁶⁷

Mevcut spektral domain OKTA (SD-OKTA) cihazında kullanılan en yaygın algoritma, Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) dir. Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilen SSADA algoritması, daha yüksek kalitede bir görüntü sağlamak için akış algılamasının sinyal-gürültü oranını optimize eder. SSADA'da, kütle hareketi gürültüsü eksenel doğrultuda önemli ölçüde azalırken, akış sinyali enine doğrultuda korunmuş halde kalır ve daha yüksek çözünürlüklü OKTA görüntüleri elde edilebilir. Huang ve Jia, Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography-OKTA algoritmasını kullanarak, retina içinde farklı yüzeyel ve derin kılcal damar ağlarının olduğunu, foveal avasküler bölgede vasküler akımın bulunmadığını, bu yöntemle minimum gürültü artefaktı olduğunu göstermişlerdir.^{68,69}

Optik koherens tomografi anjiyografi teknolojisinde de OKT'de olduğu gibi görüntüler mikrometre ölçeğinde çözümlenir. Optik koherens tomografik anjiyogramlar, retina, koryokapillar tabaka ve koroidin ayrı katmanlarını vurgulamak için önceden programlanmış yazılımla elle veya otomatik olarak bölünebilir (Şekil 5). Kullanıcı, ILM'dan koroide kadar en faz görüntülerini analiz edebilir veya retina içindeki vasküler veya yapısal bir lezyonu bulmak için otomatik görünümüleri kullanabilir.⁷⁰

Optik koherens tomografi anjiyografi, mevcut çoğu klinik OKT modelinden daha yüksek görüntüleme hızları gerektirir. En yaygın kullanılan OKTA sistemi, AngioVue yazılımıyla (Optovue Inc., Fremont, CA, ABD) prototip RTVue XR Avanti SD-OKT'dir.⁷¹ Bu sistem 840 nm dalga boyunda bir ışık kaynağı kullanır ve saniyede 70.000 tarama hızında 304 x 304 A tarama alır. Yazılım, 2 × 2 mm ile 8 × 8 mm arasında değişen boyutlarda taramalar alabilir.

Retinal kılcal damarların ortalama çapları 6 ila 8 µm arasında olduğu göz önüne alındığında, görüntünün değerlendirilmesi önemlidir. Optik koherens tomografi anjiyogramlarının eksenel çözünürlüğü, beraberindeki ışık kaynağının bant genişliği ile

belirlenir ve artan bant genişliği, gelişmiş görüntü çözünürlüğüne dönüşür. Halen 800 nm'lik bir sistemin eksenel çözünürlüğü yaklaşık 7 ila 10 μm ve 1200 nm'lik bir sistemin çözünürlüğü yaklaşık 10 ila 20 μm 'dir. Bu nedenle, mevcut RTVue sistemindeki 840 nm ışık kaynağıyla görüntü çözünürlüğü kabul edilebilir 7-10 μm aralığındadır. Yeterli görüntü çözünürlüğünü korumak için OKTA sistemlerinin daha büyük bir tarama boyutundan geçmesi gerekir. Mevcut teknolojiyle elde edilebilecek en büyük tarama boyutu 12 x 12 mm'dir. Bununla birlikte, bu boyutta, görüntü çözünürlüğünde klinik olarak önemli bir düşüş vardır. Bu nedenle, en yaygın kullanılan tarama boyutu mevcut SD-OKTA teknolojisi ile 3 x 3 mm'dir.⁴⁷

Fundus floresein anjiyografi ve indosiyanin yeşili görüntülerle karşılaştırıldığında, bu daha küçük tarama boyutu OKTA teknolojisinin potansiyel sınırlamasını gösterebilir. Görüntülerin eksenel ve lateral çözünürlüğünü arttırmak ve böylece tarama boyutunu arttırmak amacıyla, SS-OKTA olarak bilinen Massachusetts Teknoloji Enstitüsü tarafından yeni bir prototip geliştirilmiştir.

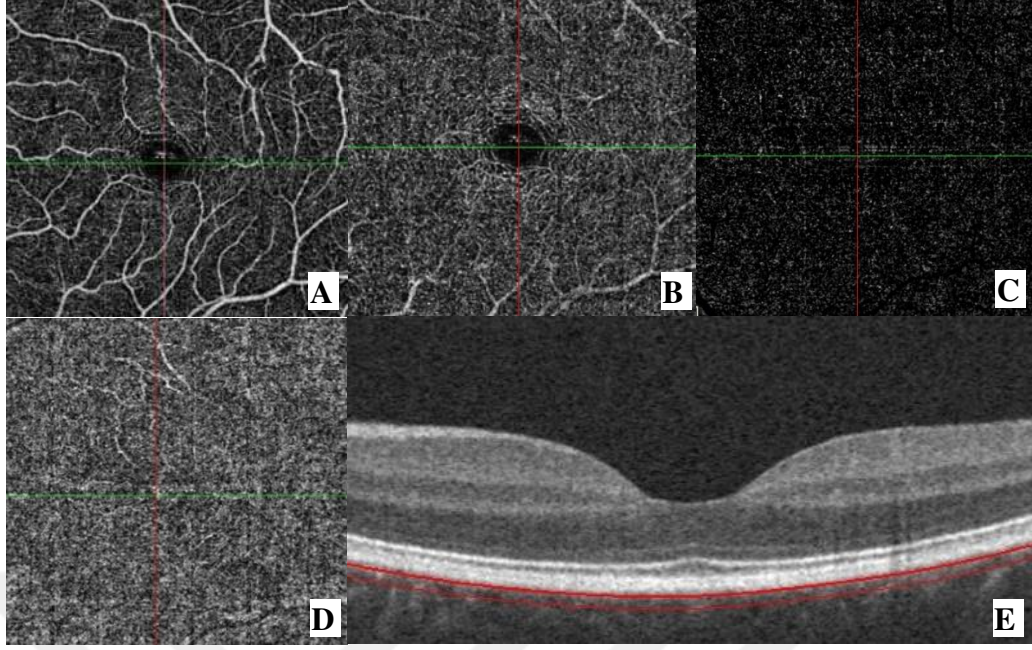
Swept source- OKTA'da 1060-nm'lik merkez dalga boyuna sahip, tek bir fotodiyot detektörlü, ayarlanabilir lazer kullanmakta iken SD- OKTA'da yaklaşık 840 nm'lik merkez dalga boylu fotodetektör kullanılmaktadır. Bu nedenle SS-OKTA, SD-OKTA'ya göre çok daha yüksek görüntüleme hızına sahiptir ve göz hareketlerinin neden olduğu görüntü distorsiyonundan minimal etkilenir. Swept source-OKTA, yaklaşık 3,8 saniyede, saniyede 400000 tarama hızında 500 x 500 A tarama elde eder. Standart SD-OKTA sistemi, 1 mm'den daha derin olan posterior segment görüntülemeye izin vermesine rağmen, SS-OKTA sistemi yaklaşık 2,44 mm derinliğe kadar görüntüleme özelliğine sahiptir. Bu sistem, gelişmiş görüntü kalitesine ek olarak, koroid damar sisteminin daha iyi izlenebilmesini sağlar. Ancak, en sık kullanılan tarama boyutları 3 x 3 mm veya 6 x 6 mm'dir. Bu nedenle, teknolojiye mevcut gelişmelerle bile, retina ve koroidin daha geniş alanlarını görselleştirememek klinik kullanım için hala bir dezavantaj teşkil edebilir.^{15,47}

Optik koherens tomografi anjiyografi sisteminin bir diğer önemli dezavantajı; yetersiz sabitleme veya uyum sağlayamayan hastalarda oluşan toplu hareket artefaktı ve bu artefaktın görüntüleme üzerinde yatay veya dikey beyaz çizgilerle sonuçlanmasıdır. Ardışık B taramalarından gelen sinyaller, retina ve koroid vaskülarizasyonunu haritalamak için kullanıldığından, sıralı B taramaları arasındaki zaman aralığı tarafından

belirlenen maksimum tespit edilebilir hızı aşan herhangi bir hareket, hareket artefaktı oluşturabilir. Bir diğer artefakt türü ise “hayalet damarların” ortaya çıkmasıyla sonuçlanan, daha yüzeysel retina damarlarının retina ve koroidin daha derin katmanlarına yansıtıldığı “projeksiyon” artefaktıdır. Kan damarı içinden geçen ışık yansıtılabilir, kırılabilir veya absorbe edilebilir. Hareket eden kan hücrelerinden yansıyan ışık OKTA'nın temelini oluşturur. Bununla birlikte hareket halindeki kandan geçen ışık, kan damarı altındaki dokuya da geçer. Bu ışık RPE'ye çarptığında ise cihaza geri yansımaktadır. Kan damarlarından geçen ışık zamanla değişir ve bu ışığın yansımalarının kan akımına benzeyen bir dekorrelasyon ilişkisi mevcuttur. Bu nedenle RPE üzerinde uzanan retina damarları, RPE tabakasında gibi görülür. Bu etkinin sebebi OKTA'nın projeksiyon artefaktıdır. Daha hızlı tarama hızları hareket artefaktını yenebilse de, bu daha yüksek tarama hızlarında OKTA'nın mikroanevrizmalarda veya fibrotik KNV'de görülenler gibi yavaş akış durumlarını yeterince yakalayamaması mümkün olabilir. Algılanabilen en yavaş akış hızı, ardışık 2 B taraması arasındaki zaman aralığı tarafından ayarlanır.⁷²

Optik koherens tomografi anjiyografi, genel edinim süresi, toplu hareketlerin ortadan kaldırılması ve kapsamlı vasküler görüntüleme arasında önemli bir denge kurulmasını gerektirir. Mevcut OKTA teknolojisi umut vericidir ve mevcut sistemde karşılaşılan bazı sınırlamalar küçük araştırmalar yoluyla aktif olarak ele alınmaktadır.

Sonuç olarak OKTA, retina ve koroidin farklı katmanlarında FFA ve İSYA ile görüntülenmesi mümkün olmayan vasküler yapıların incelenmesini sağlar (Şekil 3). Görüntü elde etmek için eksojen boyanın ortadan kaldırılması ve daha hızlı görüntü toplama süreleri klinik uygulama için önemli faydalardır. Bununla birlikte, bu avantajlara rağmen, yeni bir teknoloji olarak OKTA'nın, mevcut segmentasyon teknolojisinin doğruluğunu ve verilerin genel olarak tekrarlanabilirliğini gösteren büyük çalışmaların bulunmaması nedeniyle, klinik kullanımının sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca OKTA, sadece tek bir zaman noktasında damar akışı hakkında bilgi sağlayabilir ve FFA ve İSYA'da mümkün olduğu gibi dinamik damar kaçışını gösteremez.



Şekil 3. 65 yaşındaki sağlıklı erkek hastada Optik Koherens Tomografi Anjiografi: A: yüzeyel kapiller pleksus B: derin kapiller pleksus C: dış retinal tabaka D: koryokapiller tabaka E: makulanın yapısal kesiti

2.7.5. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Klinik

Yaş tip YBMD’de aktivasyonun ana klinik bulguları, subretinal sıvı, subretinal kanama, intraretinal sıvı, sub-RPE sıvı, sub-RPE kanama, RPE değişiklikleri ve sert eksudalardır. Kronik eksudatif YBMD ise aktif eksudasyona ait bulgular varlığında ya da yokluğunda subretinal fibrozis varlığı ile belirlenir. Bu özellikler klinik olarak şu bulguların birisi veya birkaçının birlikteliği şeklinde görülür;⁸

- 1- Seröz, hemorajik, fibrovasküler pigment epitel dekolmanı (PED)
- 2- Gri subretinal membran
- 3- Subretinal sıvı
- 4- Subretinal hemoraji
- 5- Sert eksudalar
- 6- Makula ödemi
- 7- RPE yırtığı
- 8- Diskiform skar

2.7.5.1. Retina Pigment Epitel Dekolmanı (PED)

Bruch membranı iç kollajen tabakası ile pigment epitel tabakası arasında adezyonu sağlayan fizyolojik kuvvetlerin bozulmasına bağlı gelişir. Kalınlaşan ve fonksiyonu bozulan Bruch membranının hidrolitik iletkenliğinin azalması sonucu sıvının RPE'den koroide hareketinin engellendiği düşünülmektedir. Retina pigment epitel altındaki materyalin özelliklerine göre farklılık göstermektedir.⁷³

- 1- Seröz PED
- 2- Fibrovasküler PED
- 3- Hemorajik PED
- 4- Drusenoid PED

A) Seröz Pigment Epitel Dekolmanı

Seröz PED, RPE'nin keskin bir şekilde ayrılmış, kubbe şeklinde seröz elevasyonudur. Retina pigment epiteli bazal membranının Bruch membranından ayrılmasına bağlı sıvı birikimi gerçekleşir.⁷⁴ Şu ana kadar kesin bir tedavi belirtisi belirlenmemiş olsa da YBMD 'li hastaların prognozu ve yönetiminde seröz PED'in erken saptanması önemlidir. Yaşa bağlı makula dejeresesansında, seröz PED, koroid neovaskülarizasyonu ile ilişkili olabilir. Seröz PED ve KNV arasındaki ilişkiyle ilgili çeşitli teoriler önerilmiştir. Patogenezi açıklarken; Gass'in teorisine göre, koroidden oluşan ve Bruch membranını geçen yeni damarlar (Tip 1 KNV) sürekli bir sızıntıya neden olur. Buna bağlı olarak artan hidrostatik basınç RPE'nin ayrılmasına neden olur.⁷⁵

Bu kavram daha sonra yapılan çalışmalarla KNV gelişiminin inflamatuvar mekanizmalarla Bruch membran hasarını artırdığı ve iç kollajen tabakasından RPE'nin ayrılmasını sağladığı yönünde desteklenmiştir.⁷⁶⁻⁷⁸ Yakın zamanda yapılan çalışmalarda iç retinal katlarda başlayan neovaskülarizasyonun da (Tip 3 KNV, retinal anjiomatöz proliferasyon) seröz PED ile ilişkilendirilebileceğini ortaya konmuştur.⁷⁹

Fundus muayenesinde seröz PED, RPE ve bunun üzerinde yer alan nörosensöriyel retinanın sarı veya turuncu renkte ve pürüzsüz bir yüzeye sahip, düzenli, yuvarlak veya oval, belirgin kubbe şeklinde bir alan olarak görünür. Kenar boşlukları tipik olarak keskin bir şekilde sınırlandırılmıştır; fokal RPE atrofi ve pigment görünüşleri sıklıkla

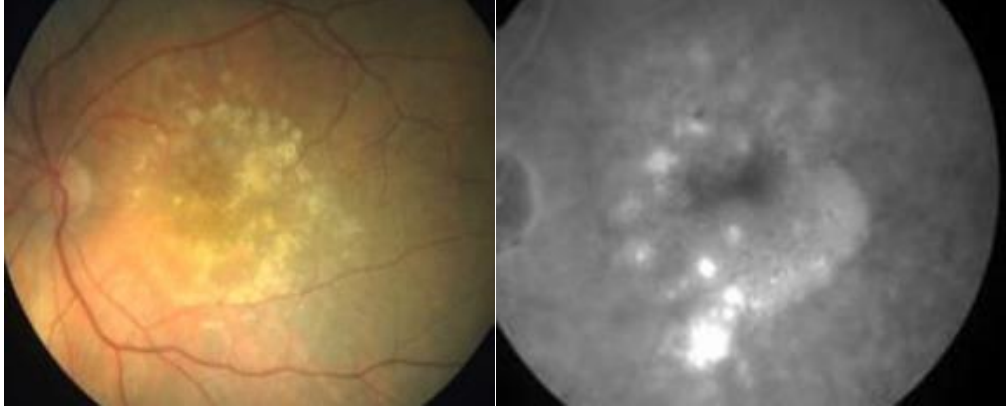
gözlenir. Fundus floresein anjiografide zamanla yoğunluğu artan ama alanı artmayan, iyi sınırlı, oval bir hiperfloresans alanı gözlenir (göllenme) (Şekil 4). İndosiyanin yeşili anjiografide silik, hiperfloresans bir halkayla çevrelenmiş, oval hipofloresans bir alan görülür. Optik koherens tomografide ise RPE'nin Bruch membranından boş bir alanla ayrıldığı gözlenir.⁸⁰



Şekil 4. Seröz PED; fundus fotoğrafı (sol), FFA'da geç dönem görünümü (sağ)

B) Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı

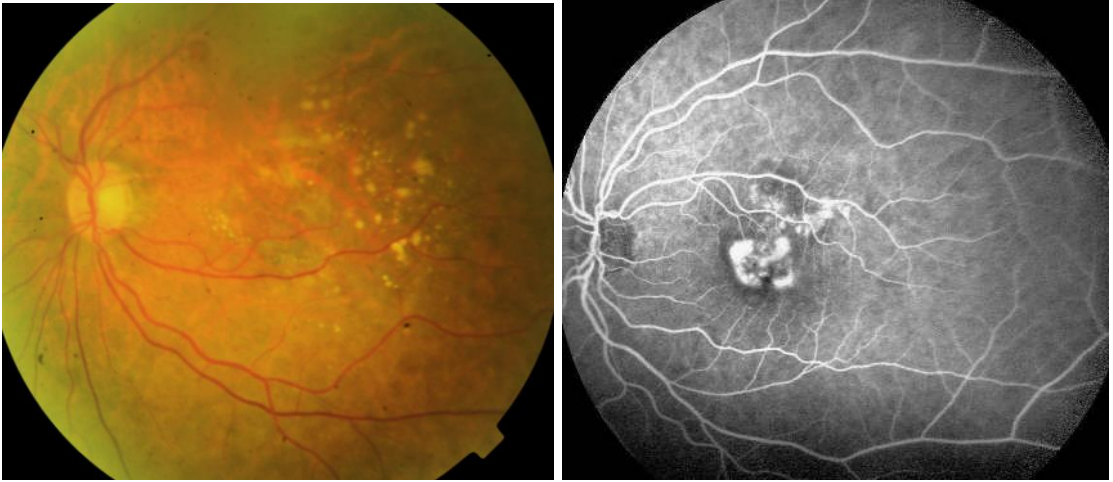
Makular Fotokoagülasyon Çalışması Sınıflamasına göre Fibrovasküler PED “okült” KNV'nin bir formunu oluşturmaktadır. Pigment epitel dekolmanının dış hatları düzensiz ve seröz PED'den daha elevedir. Fundus floresein anjiografide orantısız dolum, sızıntı ve geç boyanma ile birlikte, belirgin, düzensiz granüler veya noktalı hiperfloresans gösterir (Şekil 5). Fibrovasküler PED, OKT'de RPE'nin elevasyonu şeklindedir ve fibrovasküler komponent nedeniyle seröz PED'e göre daha yoğun, heterojen yansıma izlenir.⁸¹



Şekil 5. Fibrovasküler PED, fundus fotoğrafı (sol), FFA'da geç dönem görünümü (sağ)

C) Drusenoid PED

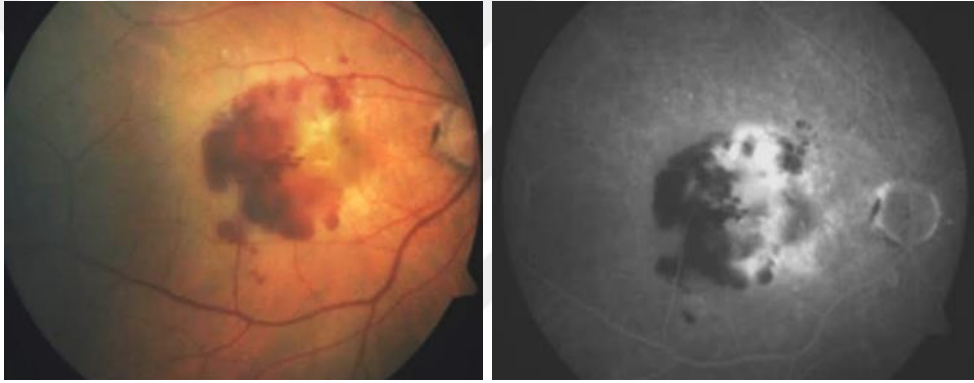
Drusenoid PED, konfluen, geniş, yumuşak drusenden gelişir. Fundus muayenesinde bilateral, düzensiz, çentikli kenarlı, sıg elevasyon gösteren soluk alanlar izlenir. Fundus floresein anjiografide, erken dönemde başlayan yama tarzında soluk floresansın ilerleyen evrelerde sızıntı olmaksızın arttığı izlenir (Şekil 6).⁸² İndosiyanın anjiografide baskın olarak hipofloresans izlenir. Optik koherens tomografide ise PED içerisinde homojen hipereflektivite gözlenir, genellikle subretinal sıvı yoktur.⁸³



Şekil 6. Drusenoid PED; fundus fotoğrafı (sol), FFA'da erken dönem görünümü (sağ)

D) Hemorajik Pigment Epitel Dekolmanı

Hemorajik PED'i olan hemen tüm gözlerde, altta yatan KNV veya polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) akla gelmelidir. Hastalar santral görmede ani bozulma belirtisi ile başvururlar. Fundus muayenesinde eleve, koyu kırmızı, kubbe şekilli olan lezyonun dış kenarları belirgindir. Kan subretinal boşluğa boşalabilir ve böylelikle dış sınırları daha diffüz ve rengi daha açık kırmızı hale gelir. Fundus floressein anjiografide zemin floresansında yoğun maskelenme izlenir (Şekil 7). Optik koherens tomografide dekole RPE altındaki kana ait orta derecede yansıtıcı tabaka gözlenir. Bazen bu kanama çok masif bir hal alır ve hemorajik retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir.⁸³



Şekil 7. Hemorajik PED; fundus fotoğrafı (sol), FFA'da geç dönem görünümü (sağ)

2.7.6. Koroidal Neovaskülarizasyon

Yaşa bağlı makula dejeneresansı hastalarında ciddi görme kaybı sebeplerinden biri koroidal neovaskülarizasyondur. Koroidal neovaskülarizasyonun ortaya çıkmasından farklı faktörler sorumlu tutulmakta olup VEGF'in (VEGF-A) başrolde olduğu bilinmektedir. VEGF-A salınımı, vaskülarizasyon için gerekli olan bir durumdur ve büyük ölçüde hipoksi tarafından düzenlenir. Deneysel bulgular, hipoksinin indüklediği yeni damar oluşumunun bir geri besleme mekanizmasını içerdiğini göstermiştir. Bu geri besleme mekanizmasının bozulması, neovasküler YBMD'de kontrolsüz bir anjiogenezise yol açabilir. Retina pigment epiteli tarafından üretilen pigment epitel kaynaklı faktörün (PEDF) nöron koruyucu ve anjiyogenezi baskılayıcı

etkileri vardır. Hipoksi VEGF düzeyini arttırmakla beraber, PEDF sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır.^{3,6}

Koroidal neovaskülarizasyon gelişimine neden olan bir başka faktör de RPE ve Bruch membranı arasında anormal depozitlerin özellikle lipidlerin birikimidir. Biriken depozitler koryokapillaristen RPE tabakasına doğru olan oksijen ve besin maddesi geçişini kesintiye uğratmaktadır. Tüm bunların sonucunda oluşan lokalize hipoksi başta VEGF olmak üzere, anjiyojenik maddelerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmakta ve Bruch membranında lenfosit, fibroblast ve makrofaj birikimine neden olmaktadır. Bruch membranındaki lokalize çatlak ve yırtıklar KNV oluşum mekanizmasında önemlidir.⁶ Retina pigment epiteli, koroid kökenli endotel hücreleri ve makrofajlardan salınan doku metalloproteinazları Bruch membranının proteolizine ve incelmeye neden olur ve membran üzerinde çatlakların oluşmasına yol açar. Anjiyojenik faktörlerin uyardığı koroid endotel hücreleri de bu çatlaklardan geçerek RPE altı alana yerleşir. Bu yeni damarlarda, endotel bariyer fonksiyonu bozuk olduğundan; bunlardan retina içi tabakalara sıvı, protein ve lipidler sızar ve yine aynı sebeple bunların kanama eğilimleri fazladır. Oluşan kanamanın organize olması sonucu fibröz doku gelişimi tetiklenir. Fibrovasküler skar dokusu oluşumu ve üzerindeki duysal retina tabakasının kaybı ağır görme kaybına yol açmaktadır.⁸⁴⁻⁸⁶

Optik koherens tomografi görüntülerinde koroid neovaskülarizasyonunun aktivitesi hakkında bilgi veren üç temel öge vardır. Bunlar retina içi ve retina altı sıvı birikimleri, retina içi ve retina altı hemorajiler ve koroid neovaskülarizasyonundaki fibrozisdir. Koroid neovaskülarizasyonuna eşlik eden retina içi ve retina altı sıvı birikimleri birçok hastada membranın aktif olduğunu gösterir. Fibrotik kısmı fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır.

Hastalar RPE-Bruch membranı-koryokapillarisin normal düzeninin bozulmasıyla görmede bulanıklık, distorsiyon gibi semptomlar ile başvurmaktadır. Bu bulgular yakın görmede özellikle erken dönemde fark edilir. Bu sebeple Amsler kartı ile yapılan test hastalığın erken dönemde tanınmasında önemlidir. Yapılan görme muayenesinde lezyonun tipine, büyüklüğüne göre metamorfopsi, mikropsi, santral veya parasantral skotom, azalmış kontrast duyarlılık tespit edilebilir.

Lezyonlar foveal avasküler zon (FAZ) merkezine olan uzaklığına göre üçe ayrılır.⁸³

a. Subfoveal KNV: FAZ merkezinde olanlar

b. Jukstafoveal KNV: FAZ merkeziyle 1-199 µm mesafede bulunanlar

c. Ekstrafoveal KNV: FAZ merkezine 200 µm'den uzak olanlar

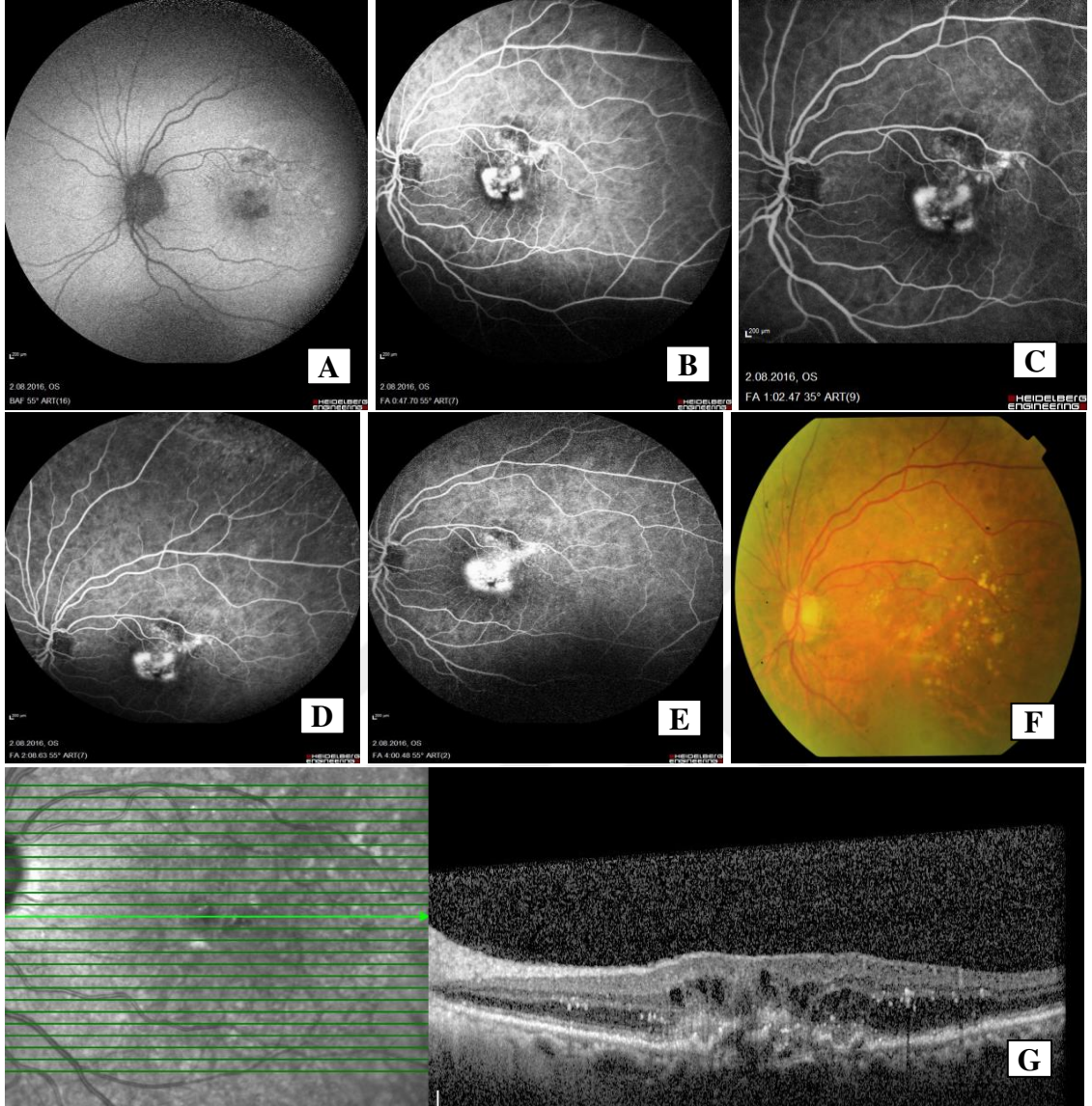
Makular fotokoagülasyon çalışma grubu (MPS) KNV'yi FFA'daki görünümüne göre klasik ve okült (gizli) KNV olmak üzere iki şekilde tanımlamıştır.^{87,88}

Klasik KNV: Koroidal novaskülarizasyonun histolojik olarak gösterildiği ilk anjiyografik tiptir. Bruch membranındaki bir çatlaktan RPE üzerine; retina altına ilerleyen koroid kapillerinin proliferasyonudur. Anjiogramın erken fazında, sınırları son derece iyi belirlenen, komşu dokulardan ayırt edilebilen, ilerleyen fazlarda parlak hiperfloresans veren ve giderek artan floresein sızması sonucu geç göllenme tarzında çevresindeki subsensoryal retinal alanı sızıntı ile dolduran durumdur. Yapılan çalışmalarda yaş tip YBMD'lerin yaklaşık %20'sinin klasik KNV olduğu gösterilmiştir.⁸⁸

Klasik KNV içerdiği klasik komponentin miktarına göre de baskın klasik tip ve minimal klasik tip lezyon olarak tanımlanır.⁸³

a. Baskın Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya üzeri

b. Minimal Klasik KNV: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden daha azını kaplaması.



Şekil 8. Sol gözde yaş tip YBMD'ye bağlı koroidal neovaskülarizasyon A: Fundus otofloresans görüntülemesinde KNV'ye bağlı hipootofloresan ve etrafı hiperotofloresan merkezi hipootofloresan izlenen drusene bağlı görünüm B-C-D-E: FFA'da erken dönemde sınırları belirsiz granüler görünüm ve geç dönemde hafifçe artan hiperfloresans, okült tip KNV'e ait görünüm F: Fundus fotoğrafı G: OKT'de Tip 1 koroidal neovaskülarizasyon, pigment epitelinin altında ve retina altında hiperreflektif materyal, intraretinal sıvı, retina içerisinde hiperreflektif noktalara ait görünüm

Okült (Gizli) KNV: Klasik dışı tüm görünimleri kapsayan subRPE lezyondur. Makular Fotokoagülasyon Çalışma Grubu'na göre floresein anjiyografide 2 farklı gizli KNV floresans paterni tanımlamıştır.^{83,88}

a. Fibrovasküler pigment epitelinin dekolmanı: Retina pigment epitelinin düzensiz kabarıklığı şeklindedir. Floresein bu lezyonlarda boyanın verilmesinden 30-60 saniye sonra granüler bir tarzda belirir, floresans 90-120 saniye boyunca giderek artar, ancak

hiçbir zaman klasik KNV'nin parlaklığına ulaşmaz. Sınırları belirgin veya belirsiz olabilir. Geç fazda fibrovasküler PED'ler boyanır veya boya sensoryel retina altına sızar.^{83,88}

b. Kaynağı belirsiz geç faz hiperfloresans: Floresein anjiyografinin geç fazında, RPE düzeyinde sınırları belirsiz lekeli bir hiperfloresans olarak izlenir. Erken fazda geç fazdaki bu sızıntının kaynağı olarak tanımlanabilecek bir odak görülmez. Floresein boyasının verilmesinden 2-5 dakika sonra lezyon belirginleşir ve sensoryel retina altındaki boşlukta boya göllenmesine neden olur.^{83,88}

Yaşa bağlı makula dejeneresansı OKT'de koroidal neovaskülarizasyonun anatomik lokalizasyonuna göre üç alt tipte sınıflandırılmıştır.⁸⁹ Klinik ve patolojik çalışmalarda klasik patern gösteren KNV'lerin çoğunlukla nörosensöriyel retina altında, okült KNV'lerin ise RPE altında yerleşim gösterdiği belirtilmektedir.^{89,90}

Tip 1 neovaskülarizasyon RPE altında bulunurken, tip 2 neovaskülarizasyon subretinal boşlukta RPE'nin üzerindedir. Her iki tip de koroidden kaynaklanır. Tip 3 lezyonlar intraretinal olarak yerleşir ve derin retinal kapiller pleksustan kaynaklanır. Yaşa bağlı makula dejeneresansına sekonder koroidal neovaskülarizasyonda en yaygın görülen form Tip 1 KNV'dir.^{8,88-92}

Tip 1 KNV floresein anjiyografide, makular fotokoagülasyon çalışmasında tarif edilen gizli koroid neovaskularizasyonu şeklinde belirir. İndosiyanin anjiyografide ise iki farklı tablo söz konusudur.

a. Damar ağsı, b. Polipolidal koroidal vaskulopati

Tip 1a KNV floresein anjiyografide erken fazda sınırları belirsiz hafif bir hiperfloresans olarak belirir, geç fazdaki sızıntı da azdır. İndosiyanin yeşili anjiyografide olguların büyük kısmında damar ağsı fark edilebilir. Optik koherens tomografide ise fibrovasküler pigment epitel dekolmanı şeklinde, altında bir miktar yansıma içeren pigment epiteli elevasyonu görünür. İndosiyanin yeşili anjiyografi yardımıyla gizli koroid neovaskülarizasyonlarında damar ağsının ayırt edilmesi mümkündür. Seröz PED floresein anjiyografide başlangıçta hipofloresandır anjiyografinin ileri fazlarında lezyon hiperfloresan olur ve düzgün sınırlara sahiptir. Bu olguların büyük kısmında bir girinti ve bu bölgede mevcut sınırları düzensiz hafif bir hiperfloresans gizli KNV'ye işaretir. Optik koherens tomografide ise seröz PED; içerisinde yansıma görülmeyen pigment

epitelinin kubbe şeklinde elevasyonuna sebep olur genellikle koroid yansımasını engellemez.^{8,53}

Tip 1b gizli KNV veya polipoidal koroidal vaskulopati ilk olarak 1982’de Yannuzzi tarafından tarif edilmiştir. Polipoidal koroidal vaskulopati, YBMD olgularının %7,8-13,9’unu oluşturur. Tipik lezyon, iç koroidal vasküler tabakada yerleşim gösteren dallanan vasküler ağ ve bu ağın sonlanma bölgelerinde yer alan polip benzeri yapılardan oluşur.⁹⁰⁻⁹² Tanıda floresein anjiyografinin yeri sınırlıdır. Özellikle gizli koroid neovaskularizasyonundan (KNV) ayırımı zordur. Olgular floresein anjiyografi sonrası %46 gizli KNV, %35 vaskülarize hemorajik PED, %19 klasik KNV tanısı alır. İndosiyanin yeşili anjiyografi ise tanıda altın standarttır. İndosiyanin yeşili anjiyografide mikroanevrizmalara benzer küçük hiperfloresan noktalar üzüm salkımı şeklinde büyük anevrizmal genişlemeler veya halka gibi damar deformasyonları görülebilir. Optik koherens tomografide polipoidal lezyonlara bağlı pigment epiteli çıkıntısı ve dallanan vasküler ağa bağlı daha az kabarık lezyonlar saptanır. Dallanan vasküler ağ pigment epiteli düzeyinde iki katlı olarak fark edilir.^{8,53}

Tip 2 KNV floresein anjiografinin erken fazından itibaren sınırları belirgin bir damar ağ şeklinde görülür, anjiyografi ilerledikçe hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı olur. İndosiyanin yeşili anjiyografide de floresein daha az parlak olmakla birlikte sınırları belirgin hiperfloresan bir damar aği görülmektedir. Optik koherens tomografide pigment epiteli üzerinde parlak yansıtıcılıktaki fuziform yapı klasik KNV’a işaret eder. Bazı hastalarda klasik ve gizli koroid neovaskularizasyonu birlikte olabilir.^{8,9,83}

Tip 3 neovaskularizasyon olarak da tanımlanan retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) ilk olarak 1992’de Hartnett tarafından retinalda anormal vasküler kompleks olarak tarif edilmiş; 2001’de Yannuzzi bu lezyonları RAP olarak tanımlamıştır. 3 evreden oluşur. Evre 1’de intraretinal neovaskularizasyon, intraretinal hemoraji ve ödem ile birlikte retino- retinal anastomoz söz konusudur. Evre 2’de neovaskularizasyon sensoryal retina altına ilerlemiştir, intraretinal hemoraji, preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensoryal retina dekolmanı görülebilir. Evre 3’te vaskülarize pigment epiteli dekolmanı gelişmiştir. Retinokoroidal anastomoz ve dilate retina venülü görünür.⁹⁰⁻⁹²

Yapılan çalışmalarda RAP olgularındaki neovaskularizasyonun yalnızca derin retinal kapiller pleksustan değil koroidden de kaynaklanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle Tip 3 neovaskularizasyon terimi tanımlanmıştır.⁹²

2.7.7. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Tedavi

- Makular Fotokoagülasyon Çalışması (MPS) ve Lazer Fotokoagülasyon
- Radyasyon Tedavisi
- Transpupiller Termoterapi (TTT)
- Cerrahi Tedaviler
- Antianjiyogenetik Tedavi
- Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavisi
- Fotodinamik Tedavi (FDT)
- Kombine Tedaviler

2.7.7.1. Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Tedavisi

Yaş tip YBMD'nin klinik belirtisi olan son durum, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) de dahil olmak üzere proinflamatuvar ve anjiyojenik sitokinlerin regülasyonundan kaynaklanır. VEGF, anjiyojenezde rol oynayan önemli bir sinyal proteindir. Yaş tip YBMD'de, kan damarları koroidden subretinal veya sub-RPE boşluğuna büyümektedir. Yaş tip YBMD yetersiz tedavi edilirse, sızıntı, kanama, RPE dekolmanı ve skar oluşumundan kaynaklanan ciddi görme kaybına veya körlüğe neden olmaktadır.⁹³

Zamanında tedavi ile yeni kan damarları inhibe edilerek uzun süre boyunca görme keskinliğinin artırılması veya korunması, ödemin geriletilmesi veya kurutulması öncelikli hedeftir. Yaş tip YBMD'nin yönetimi anti-VEGF tedavi ile yön değişmiştir. 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) onayıyla ilk olarak Pegaptanib yaş tip YBMD tedavisinde kullanılmaya başlandı. Daha sonra günümüzde de kullanılmaya devam eden, daha etkili, tüm VEGF izoformlarını bloke eden üç anti-VEGF ajan geliştirildi ve bu ilaçlar güncel tedavi kılavuzlarında

tedavinin temel dayanağını oluşturdu: Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept (Tablo 1).⁹⁴⁻⁹⁶

Tablo 1. Yaş Tip YBMD’de Anti- VEGF tedavi seçenekleri

Anti-VEGF Ajan	Özellikler	Önerilen Doz ^{a,b}	Klinik Çalışmalar
Ranibizumab (Lucentis) 2006	• Rekombinant IgG1 Kappa izotip mAb fragmanı, 48 kd • VEGF’in tüm izoformlarına bağlanır ve inhibe eder • İntravitreal uygulama için formüle edildi	• 0,5 mg ayda bir • Ya da 3 aylık aralıklarla uygulamayı takiben düzenli değerlendirme ile daha az sıklıkta uygulama	• MARINA¹¹⁹ • ANCHOR¹³⁰
Aflibercept (Eylea) 2011	• Rekombinant füzyon proteini, 97 kd • Tüm VEGF izoformları ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder • İntravitreal uygulama için formüle edildi	• 3 ay boyunca 4 haftada bir 2 mg • Sonra her 8 haftada bir	• VIEW 1¹³¹ • VIEW 2¹³¹
Bevacizumab (Avastin, Altuzan) 2004 ^c	• Tam uzunlukta rekombinant mAb, 149 kd • Sistemik kanserler için onay almıştır, yaş tip YBMD’de kullanımı onay dışı	• Ayda 1,25 mg	• CATT¹³²

a: Üç ajan da intravitreal olarak uygulanmaktadır.

b: Ranibizumab ve Aflibercept dozları FDA tarafından onaylanmıştır.

c: Yaş tip YBMD de kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır.

kd= kilodalton; mAb: monoklonal antikor

Ranibizumabın minimal klasik ve gizli KNV tedavisindeki yerinin araştırıldığı randomize, çift-kör, kontrollü MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) çalışmasında yaş tip YBMD tanılı 716 hastada aylık 0,3 ve 0,5 mg dozlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 12. ayda ranibizumab ile %95 oranında görme artışı ya da stabilizasyonu sağlanırken bu oran kontrol grubunda %62 olarak saptanmıştır (p<0.0001). Tedavi ile 15 harften fazla görme keskinliği artışının da kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla olduğu bulunmuştur. Ranibizumab tedavisi, KNV progresyonunda ve sızıntısında gerileme dahil olmak üzere daha iyi anatomik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.^{83,93}

Ranibizumabın baskın klasik KNV tedavisindeki yeri de randomize, çift-kör, kontrollü 423 hasta üzerinde yapılan ANCHOR çalışması ile (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD)

araştırılmıştır. Bu çalışmada daha önce tedavi edilmemiş baskın klasik, subfoveal KNV tanılı hastalarda aylık verteporfin FTD, 0,3 ranibizumab ve 0,5 mg ranibizumab grupları (1:1:1) karşılaştırılmıştır ve 2. yılda ranibizumab grubunda görme keskinliği artışı FTD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur ($P<0,0001$).⁹⁴⁻⁹⁶

Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT) çalışmasında yaş tip YBMD tanılı 1208 hastada aylık ya da gerektiğinde uygulanan [pro-re-nata (RRN)] ranibizumab (0,5 mg) ve bevacizumab (1,25 mg) tedavileri karşılaştırılmıştır. Bir yıl sonunda dört grupta da görme keskinliği artışı sağlanmıştır (en düşük PRN bevacizumab grubunda-5,9 sıra; en yüksek aylık ranibizumab grubunda- 8,5 sıra). Aylık uygulama ve PRN uygulama istatistiksel olarak eşdeğer olarak saptanmıştır. Ranibizumab tedavisi alan hastalarda OKT'de intraretinal sıvıya da subretinal sıvı bulguları 4 haftada belirgin gerilemiş ve eksudatif YBMD'de de bevacizumaba göre çok daha etkin olarak bulunmuştur (%27,5'e %17,3; $P<0,001$).⁹⁴⁻⁹⁸

VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları, ranibizumab ve aflibercept sonuçlarını karşılaştıran benzer şekilde dizayn edilmiştir. Bu çok merkezli, randomize, çift kör çalışmalar ile 3 aylık yükleme dozu sonrası 8 haftada bir uygulanan 2mg aflibercept enjeksiyonları ile elde edilen görsel ve anatomik sonuçların aylık ranibizumab enjeksiyonları ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. VIEW 1 ve VIEW 2'den elde edilen kanıtlar, Aflibercept tedavisinin her 8 haftada bir uygulanmasının aylık doza göre benzer sonuçlar elde etme potansiyelini göstermektedir.⁹³⁻⁹⁸

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Nisan 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yaş tip YBMD'ye bağlı koroidal neovaskülarizasyon tanısı alan ve 3 doz yükleme intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi uygulanma kararı verilen, daha önce hiç tedavi almamış (naive) hastalar dahil edildi. Tüm hastaların detaylı bilgilendirme sonrasında onamları alındı. Daha önce intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon veya fotodinamik tedavi almış olan, sistemik hastalığa sekonder retinopati bulgusu olan (diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, vb.), geçirilmiş arter/ven oklüzyonu olan, primer vitreomakular traksiyon (VMT), vitreomakular adezyon (VMA) veya epiretinal membrana (ERM) sekonder makular ödemi olan, yaş tip YBMD dışında KNV tanısı olan, OKTA görüntüleme sistemine uyum sağlayamayan ve sinyal kalitesi 50'nin altında olan, çekimler sonrasında görüntü kalitesinin vasküler yapının değerlendirilmesi için yeterli olmadığı görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma prospektif kohort olarak planlandı ve sürdürüldü.

3.2. Çalışma Protokolü

Tüm hastaların yaş ve cinsiyet; başvuru anında, her intravitreal enjeksiyon öncesinde ve yükleme dozu sonrası 1. ay kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), göz içi basınç ölçümleri, ön segment ve fundus muayene bulguları kaydedildi. İlk enjeksiyon öncesinde (0. ay) tüm hastalara SD-OKT, FFA, OKTA (makula 3x3 mm, 6x6 mm, en-faz) görüntülemeleri, yükleme dozu uygulanırken her enjeksiyon öncesinde SD-OKT ve OKTA görüntülemeleri ve yükleme dozundan bir ay sonraki kontrolde (3. Ay) SD-OKT, FFA, OKTA görüntüleme yöntemleri uygulandı.

Spectral Domain- Optik Koherens Tomografi (Spectralis HRA+SD-OCT; Heidelberg Engineering) ile cross-sectional olarak yapılan 0. ay ölçümleri değerlendirilerek koroidal neovaskülarizasyonun tipi lezyonun lokalizasyonuna göre

(Tip1, Tip2, Tip3) belirlendi. Cihaza yerleşik yazılım sistemi ile manuel olarak santral makular kalınlık (SMK), lezyonun horizontal çapı, PED yüksekliği ölçüldü. Lezyona eşlik eden patolojik bulgular [intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS), subretinal hiperreflektif materyal (SRHM), sub-RPE hiperreflektif materyal (SRPEHM), seröz PED (SPED), fibrovasküler PED (FVPED), hemorajik PED (HPED), sıg drusenoid PED (SDPED), RPE atrofisi] kaydedildi. Üçüncü ay ölçümlerinde lezyonun, horizontal çap ve PED yüksekliği ölçümleri tekrarlandı.

Fundus Floresein Anjiografi (Spectralis+HRA; Heidelberg Engineering) ile yapılan 0. ay ölçümleri değerlendirilerek lezyonlar Makular fotokoagülasyon çalışma grubunun sınıflandırmasına göre kaydedildi. 0. ve 3. aylarda Tip 2 lezyonlarda erken dönem FFA görüntülemesindeki membran alanı; Heidelberg region selection otomatik yazılım sistemi ile membranın çevresi işaretlenerek hesaplandı.

Optik Koherens Tomografi Anjiografi, 840 nm'de merkezlenmiş bir dalga boyu spektrumuna ve dokuda 5 µm optik çözünürlüğe sahip 70-kHz RTVue-XR Avanti 2016.1.0.35 Software SD-OKTA sistemi (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. 0. ve 3. ayda gerçekleştirilen 3x3 mm'lik ölçümlerde saniyede 70.000 tarama hızında 304 x 304 A taramalar ve yüksek netlikte (HD) 6x6 mm'lik saniyede 70.000 tarama hızında 400x400 A taramalar cross-sectional olarak gerçekleştirildi. Bu taramalardan OKT anjiogramları oluşturmak için split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SS-ADA) OKTA yazılımı uygulandı. Optik Koherens Tomografi Anjiografi yazılımı kullanılarak, OKTA'da dış retinal tabaka, Bruch membranı ve iç nükleer tabaka / dış pleksiform tabaka birleşimi arasında, koryokapiller tabaka ise koroid ile RPE-Bruch membranı arasında olacak şekilde AngioVue yazılımı tarafından otomatik olarak bölümlendirildi. Retina pigment epitel tabakası manuel olarak segmente edildi. Her lezyon için membranın en geniş yer kapladığı tabaka esas alınarak neovasküler membranın çevresi AngioVue yazılımı ile sağlanan AngioAnalytics sistem ile manuel olarak işaretlendi ve hesaplandı (Membran Alanı; MA). Seçilen alandaki akım alanı yazılım tarafından hesaplandı (Akım Alanı; AA).

Spectral domain optik koherens tomografi ile yapılan görüntülemelerde lezyon horizontal çap ve PED yüksekliğinin 0. ay ve 3. ay ölçüm farkları, bu parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konması amacıyla birbiriyle karşılaştırıldı. Tip 1 ve Tip 2

lezyonlar için ayrı ayrı olacak şekilde SD-OKT lezyon horizontal çap ve PED yükseklik ölçümlerinin 0. ay ve 3. ay farkları ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin 0. ay ve 3. ay ölçümlerinin farkları birbirleriyle karşılaştırıldı. Spectral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler sonrasında hesaplanan membran alanı ve akım alanı ölçümleri karşılaştırılarak, aralarındaki korelasyon incelendi. Tip 2 lezyonlarda erken dönem FFA membran alanında 0. ay ve 3. ay ölçümlerindeki değişimler ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler sonrası hesaplanan membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin 0. ay ve 3. ay farkları karşılaştırılarak, aralarındaki ilişki araştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada verileri SPSS 20.0 İstatistik Paket Programı (99) grafik ve klinik tanımlayıcı istatistikler dahil ileri istatistiksel analizler tablo ve grafik halinde özetlenmiştir. Değerlendirilen kategorik veriler sayı, yüzde değerleri ile, sayısal veriler ortalama, standart sapma, ortanca gibi yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Çalışmada incelenen sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro- Wilk testleri ile istatistiksel olarak ve histogram grafiği ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Ardışık ölçümlerden oluşan sayısal verilerin ikili karşılaştırmalarında normal dağılım sağlandığı durumlarda paired samples t testi, normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon Signed Rank Test kullanılmıştır. Sayısal verilerin kendi arasında ilişkisi Pearson Korelasyon analizi yapılarak belirlenmiştir. Korelasyon katsayısının (r) yorumlanmasında, r değeri; $<0,2$ ise çok zayıf ilişki ya da korelasyonun olmadığı, $0,2-0,4$ arasında ise zayıf korelasyon, $0,4-0,6$ arasında ise orta şiddette korelasyon, $0,6-0,8$ arasında ise yüksek korelasyon, $>0,8$ ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapılmıştır.

Yapılan Pearson Korelasyon analizinin görsel olarak sunumunda saçılım grafiği kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değerinin $<0,05$ olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 36 hastanın [19 kadın (%52,8), 17 erkek (%47,2)] 37 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $68,32 \pm 9,9$ (53-92) yıl idi. Yirmibeş (%67,6) göz fakik, 12 (%32,4) göz psödofakikti. Yirmiiki (%59,5) göze Aflibercept; 15 (%40,5) göze Ranibizumab uygulandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2. de gösterildi.

Tablo 2. Yaş tip YBMD tanılı hastaların demografik özellikleri

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	19	%52,8
	Erkek	17	%47,2
Göz	Sağ	16	%43,2
	Sol	21	%56,8
Göz	Fakik	25	%67,6
	Psödofakik	12	%32,4
İlaç	Aflibercept	22	%59,5
	Ranibizumab	15	%40,5

Hastaların başlangıç muayenesinde SD-OKT görüntülemelerine göre yapılan sınıflandırmaya göre 33 (%89,19) gözde Tip 1 KNV, 4 (%10,81) gözde Tip 2 KNV olduğu kaydedildi. Lezyonlar fundus florosein anjiyografiye göre değerlendirildiğinde 33 (%89,19) gözde okült tip, 4 (%10,81) gözde klasik tip sızıntı olduğu görüldü. Başlangıçta SD-OKT ile yapılan görüntülemelerde cihaza yerleşik yazılım ile ölçülen lezyonların ortalama horizontal çapı $3730,51 \pm 2202,82$ μm ; ortalama PED yüksekliği $229,27 \pm 217,05$ μm idi. Gözlerin 3. aydaki SD-OKT görüntülemelerindeki lezyonun horizontal çapı ortalama $2307,65 \pm 1407,28$ μm ; ortalama PED yüksekliği $124,03 \pm 153,64$ μm olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası SD-OKT ölçümlerindeki lezyon horizontal çapındaki gerileme ortalama $1422,865 \pm 1373,3$ μm (%32,29 $\pm$ 26,20) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($P < 0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası SD-OKT ölçümlerindeki PED yüksekliğindeki gerileme ortalama $105,24 \pm 119,2$ μm (%44,31 $\pm$ 40,11) olarak ölçüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Yirmibeş (%67,57) gözde lezyona intraretinal sıvı, 32 (%86,5) gözde subretinal sıvı, 28 (%75,67) gözde subretinal hiperreflektif materyal, 34 (%91,9) gözde sub- RPE

hiperreflektif materyal mevcuttu. Gözlerin 6'sına (%16,21) seröz PED, 3'üne (%8,1) hemorajik PED, 6'sına (%16,21) fibrovasküler PED ve 21'ine (%56,8) sığ drusenoid PED eşlik etmekteydi.

Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi ile 0. ayda gerçekleştirilen 3x3 mm görüntülemelerde gözlerdeki ortalama membran alanı $1,36 \pm 1,29 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $0,63 \pm 0,57 \text{ mm}^2$ iken; 3. ayda gerçekleştirilen 3x3 mm görüntülemelerde ortalama membran alanı $0,61 \pm 0,57 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $0,36 \pm 0,30 \text{ mm}^2$ olarak ölçüldü. 6x6 mm HD görüntüleme ile yapılan SD-OKTA ile yapılan ölçümlerde 0. ayda ortalama membran alanı $2,26 \pm 2,49 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $1,10 \pm 0,95 \text{ mm}^2$; 3. ayda ortalama membran alanı $1,02 \pm 1,22 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $0,58 \pm 0,66 \text{ mm}^2$ idi. Gözlerdeki lezyonlara uygulanan SD-OKTA 3x3 mm görüntülemelerde yükleme dozu sonrasında (3.ay) membran alanında ortalama $0,72 \pm 1,05 \text{ mm}^2$ (%31,45±63,29), akım alanında ortalama $0,28 \pm 0,43 \text{ mm}^2$ (%24,99±66,24) gerileme olduğu izlendi. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 6x6 mm HD ölçümlerinde yükleme dozu sonrasında (3.ay) membran alanında ortalama $1,23 \pm 1,98 \text{ mm}^2$ (%50,14±34,36), akım alanında ortalama $0,51 \pm 0,63 \text{ mm}^2$ (%47,80±33,16) gerileme olduğu izlendi. Tüm ölçümlerdeki gerilemeler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gözlerdeki lezyonlara uygulanan 0. ay ve 3. ay ölçümleri arasındaki değişim

Değişkenler	0. ay	3. ay	Yüzdesel Değişim Farkı (%)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
SD-OKT PED Yüksekliği (µm)	229,27±217,05	124,03±153,64	-44,31±40,11	<0,001
SD-OKT Horizontal Lezyon Çapı (µm)	3730,51±2202,82	2307,65±1407,28	-32,29±26,20	<0,001
SD-OKTA 3x3 Membran Alanı (mm²)	1,36±1,29	0,63±0,57	-31,45±63,29	<0,001
SD-OKTA 3x3 Akım Alanı (mm²)	0,64±0,52	0,36±0,30	-24,99±66,24	<0,001
SD-OKTA 6x6 HD Membran Alanı (mm²)	2,26±2,49	1,02±1,22	-50,14±34,36	0,001
SD-OKTA 6x6 HD Akım Alanı (mm²)	1,10±0,95	0,58±0,66	-47,80±33,16	<0,001

*Paired Samples Testi

SS: Standart Sapma, SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi, PED: Pigment epitel dekolmanı, SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi görüntülemeleri ile yapılan membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin korelasyonu değerlendirildi. Başlangıç ve 3. ay 6x6 SD-OKTA membran alanı ile 3x3 SD-OKTA membran alanının (sırasıyla; $r = 0,693$; $p < 0,001$ ve $r = 0,424$; $p = 0,01$) ve başlangıç ve 3. ay 6x6 SD-OKTA akım alanı ile 3x3 SD-OKTA akım alanının (sırasıyla; $r = 0,592$; $p < 0,001$ ve $r = 0,425$; $p = 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 4). Başlangıç ölçümlerindeki korelasyonun değerlerinin 3.ay korelasyon değerlerine göre daha yüksek olduğu izlendi.

Tablo 4. Gözlerde spektral domain optik koherens tomografi anjiografi ile 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler ile yapılan ölçümlerin korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	6x6 SD-OKTA 0.ay membran alanı (mm ²)	6x6 SD-OKTA 3. ay membran alanı (mm ²)	6x6 SD-OKTA 0.ay akım alanı (mm ²)	6x6 SD-OKTA 3.ay akım alanı (mm ²)
3x3 SD-OKTA 0.ay membran alanı (mm ²)	r	0,693			
	p	<0,001			
3x3 SD-OKTA 3. ay membran alanı (mm ²)	r		0,424		
	p		0,01		
3x3 SD-OKTA 0.ay akım alanı (mm ²)	r			0,592	
	p			<0,001	
3x3 SD-OKTA 3. ay akım alanı (mm ²)	r				0,425
	p				0,01

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

Koroidal neovaskülarizasyonlardaki SD-OKTA 3x3 mm görüntüleme ve 6x6 mm HD görüntüleme ile hesaplanan membran alanı ölçümlerinde 0.aydan 3.aya gerileme miktarındaki korelasyon değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon izlendi ($r = 0,646$, $p < 0,001$) Aynı şekilde SD-OKTA 3x3 mm görüntüleme ve 6x6 mm HD görüntüleme ile hesaplanan lezyonlardaki akım alanı ölçümlerinin gerileme miktarı arasındaki korelasyon değerlendirildi ve belirlenen farklar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon izlendi ($r = 0,557$, $p < 0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ve akım alanındaki 0. ve 3. aylar arasındaki farkın korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	6x6 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	6x6 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay akım alanı farkı
3x3 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	r	0,646	
	p	<0,001	
3x3 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	r		0,557
	p		<0,001

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi hem 3x3 mm görüntüleme ile hem de 6x6 mm HD görüntüleme ile hesaplanan KNV'lerin membran alanları ile akım alanları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Membran alanı değerlerinin akım alanı verileri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde çok yüksek şiddette korelasyon gösterdiği saptandı (3x3 mm görüntülemelerde membran alanı ve akım alanı için sırasıyla; $r = 0,954$, $p < 0,001$, $r = 0,963$, $p < 0,001$ ve 6x6 mm HD görüntülemelerde membran alanı ve akım alanı için sırasıyla; $r = 0,917$, $p < 0,001$, $r = 0,992$, $p < 0,001$) (Tablo 6 ve Tablo 7) (Şekil 9).

Tablo 6. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay 3x3 mm Akım alanı	3. ay 3x3 mm Akım alanı
0.ay 3x3 mm Membran alanı	r	0,954	
	p	<0,001	
3.ay 3x3 mm Membran alanı	r		0,963
	p		<0,001

*Pearson Korelasyon Testi

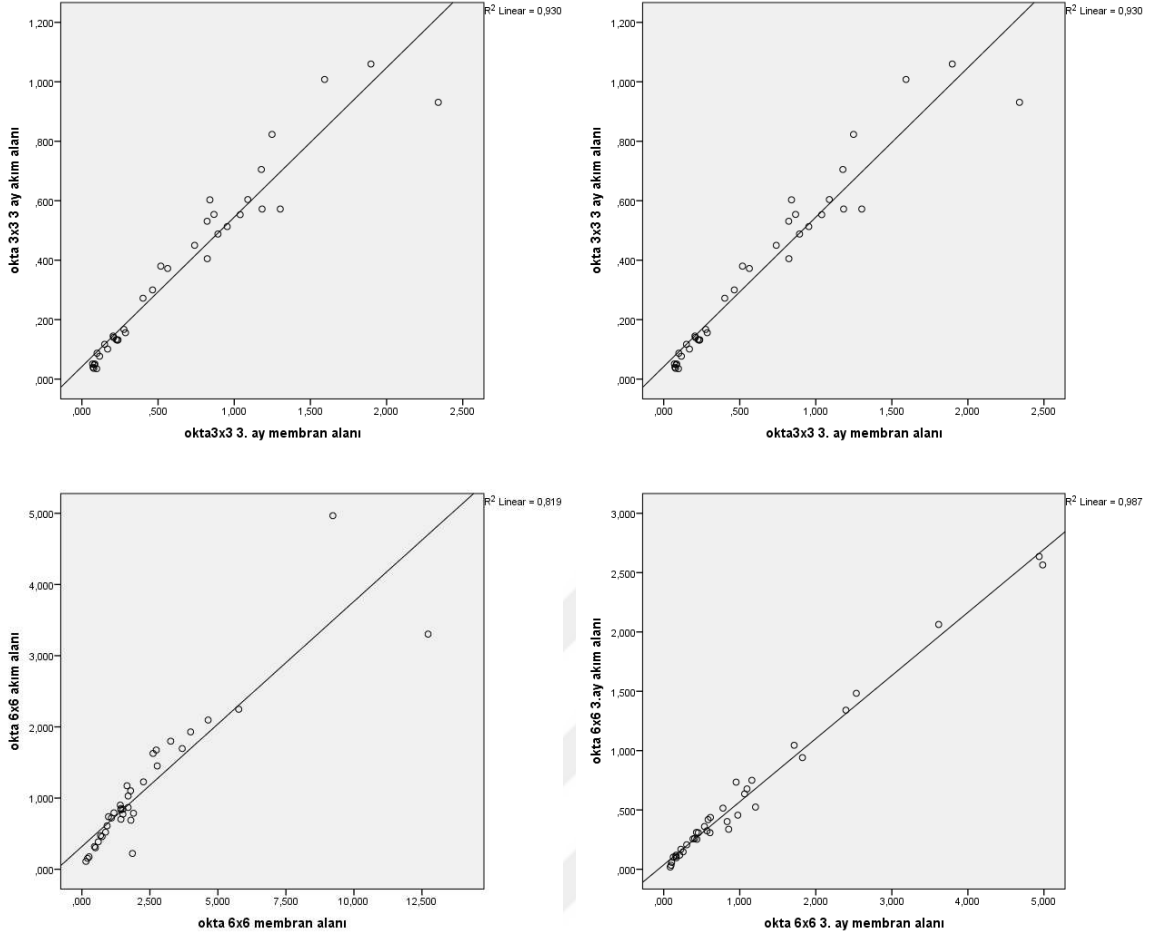
r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 7. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay 6x6 mm Akım alanı	3. ay 6x6 mm Akım alanı
0.ay 6x6 mm Membran alanı	r	0,917	
	p	<0,001	
3.ay 6x6 mm Membran alanı	r		0,992
	p		<0,001

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri



Şekil 9. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki ölçümlerde korelasyon dağılım grafiği

Gözlerdeki KNV'lerin 0.ay-3.ay SD-OKT horizontal lezyon çapı ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı ölçümlerinin farkı arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8). Benzer şekilde KNV'lerin 0.ay-3.ay SD-OKT PED yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı ölçümlerinin farkı arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Koroidal neovaskularizasyonların 0.ay- 3.ay SD-OKT horizontal lezyon çapı ve pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı farkı arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay-3. ay SD-OKT horizontal lezyon çapı farkı (µm)	0. ay-3. ay SD-OKT PED yüksekliği farkı (µm)
SD-OKTA 3x3 0.ay-3.ay membran alanı farkı (mm²)	r	0,274	0,283
	p	0,10	0,10
SD-OKTA 3x3 0.ay-3.ay akım alanı farkı (mm²)	r	0,156	0,227
	p	0,38	0,18
SD-OKTA 6x6 0.ay-3.ay membran alanı farkı (mm²)	r	0,325	0,176
	p	0,06	0,32
SD-OKTA 6x6 0.ay-3.ay akım alanı farkı (mm²)	r	0,162	0,058
	p	0,36	0,75

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

Lezyonların 0. ayda SD-OKT ile ölçülen horizontal çapları ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile ölçülen membran alanı ve akım alanı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Başlangıç ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$) 3. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette korelasyon olduğu görüldü. Üçüncü ay SD-OKT lezyon horizontal çapı ile SD-OKTA 3x3 mm görüntülemelerde membran alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,383 ve p değeri 0,019; akım alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,355 ve p değeri 0,031 olarak bulunurken SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemelerde membran alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,438 ve p değeri 0,007 ve akım alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,457 ve p değeri 0,004 olarak izlendi (Tablo 9).

Benzer şekilde lezyonların SD-OKT ile değerlendirilen PED yüksekliği ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile ölçülen membran alanı ve akım alanı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümleri ile SD-OKTA 3x3 mm görüntüleme ile değerlendirilen membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasında hem 0.ay hem de 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon izlendi ($p<0,05$). Buna rağmen PED yüksekliği ile SD-OKTA 6x6 mm görüntüleme ile değerlendirilen membran alanı ve akım alanı ölçümlerinden yalnızca 0.ay membran alanı ile 0. ay PED yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette korelasyon olduğu izlendi ($r=0,405$, $p=0,013$) (Tablo 10).

Tablo 9. Sıfırncı ve 3. ayda spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen horizontal lezyon çapı ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler ile değerlendirilen membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	SD-OKT 0. ay Lezyon çapı (µm)	SD-OKT 3. ay Lezyon çapı (µm)
SD-OKTA 0. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r	0,310	
	p	0,07	
SD-OKTA 0.ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r	0,222	
	p	0,19	
SD-OKTA 3. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r		0,383
	p		0,019
SD-OKTA 3. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r		0,355
	p		0,031
SD-OKTA 0. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r	0,300	
	p	0,07	
SD-OKTA 0. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r	0,286	
	p	0,086	
SD-OKTA 3. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r		0,438
	p		0,007
SD-OKTA 3. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r		0,457
	p		0,004

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

Tablo 10. Sıfırncı ay ve 3.ayda spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen pigment epitel dekolmanı yüksekliği ile spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	SD-OKT 0.ay PED yüksekliği (µm)	SD-OKT 3. ay PED yüksekliği (µm)
SD-OKTA 0. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r	0,399	
	p	0,014	
SD-OKTA 0. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r	0,346	
	p	0,036	
SD-OKTA 3. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r		0,352
	p		0,032
SD-OKTA 3. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r		0,330
	p		0,046
SD-OKTA 0. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r	0,405	
	p	0,013	
SD-OKTA 0. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r	0,298	
	p	0,073	
SD-OKTA 3. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r		0,097
	p		0,566
SD-OKTA 3. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r		0,079
	p		0,643

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi

PED: Pigment epitel dekolmanı

Spektral domain optik koherens tomografi ile 0.ay ve 3.ayda yapılan horizontal lezyon çapı ile PED yüksekliği ölçümleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Sıfırıncı ayda lezyon çapı ile PED yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde yüksek şiddette korelasyon izlendi; 3.ay aynı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r = 0,664$, $p < 0,001$, $r = 0,46$, $p = 0,004$).

Gözlerdeki lezyonlar SD-OKT sınıflandırmasına göre Tip1 KNV ve Tip 2 KNV olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki ölçümler kendi içinde analiz edildi. Tip 1 KNV'lerin 0. ayda SD-OKT ile yapılan görüntülemelerde cihaza yerleşik yazılım ile ölçülen lezyonun ortalama horizontal çapı $3724,42 \pm 2281,75 \mu\text{m}$; ortalama PED yüksekliği $229,24 \pm 228,59 \mu\text{m}$ idi. Gözlerin 3. aydaki SD-OKT görüntülemelerindeki lezyonun horizontal çapı ortalama $2325,52 \pm 1479,12 \mu\text{m}$; ortalama PED yüksekliği $128,76 \pm 160,76 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Yükleme dozu sonrasında (3.ay) SD-OKT ölçümlerindeki lezyon horizontal çapındaki gerileme ortalama $1398,91 \pm 1420,11$ ($\%32,29 \pm 26,20$) μm olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($P < 0,001$). Yükleme dozu sonrasında (3.ay) SD-OKT ölçümlerindeki PED yüksekliğindeki gerileme ortalama $100,48 \pm 122,65$ ($\%44,31 \pm 40,11$) μm olarak ölçüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Tip 1 KNV'lerin SD-OKTA ile 0. ayda gerçekleştirilen $3 \times 3 \text{ mm}$ görüntülemelerde ortalama membran alanı $1,26 \pm 1,17 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $0,59 \pm 0,46 \text{ mm}^2$ iken; 3. ayda ortalama membran alanı $0,64 \pm 0,59 \text{ mm}^2$, akım alanı $0,36 \pm 0,31 \text{ mm}^2$ olarak ölçüldü. $6 \times 6 \text{ mm}$ HD görüntüleme ile yapılan SD-OKTA ile yapılan ölçümlerde 0. ayda ortalama membran alanı $2,18 \pm 2,55 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $1,06 \pm 0,97 \text{ mm}^2$; 3. ayda ortalama membran alanı $1,02 \pm 1,27 \text{ mm}^2$, ortalama akım alanı $0,57 \pm 0,68 \text{ mm}^2$ idi. Gözlerdeki lezyonlara uygulanan SD-OKTA $3 \times 3 \text{ mm}$ görüntülemelerde yükleme dozu sonrasında (3.ay) membran alanında ortalama $0,62 \pm 0,90 \text{ mm}^2$ ($\%28,23 \pm 65,37$), akım alanında ortalama $0,23 \pm 0,36 \text{ mm}^2$ ($\%23,03 \pm 67,63$) gerileme olduğu izlendi. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi $6 \times 6 \text{ mm}$ HD ölçümlerinde yükleme dozu sonrasında (3.ay) membran alanında ortalama $1,16 \pm 2,06 \text{ mm}^2$ ($\%48,34 \pm 35,88$), akım alanında ortalama $0,48 \pm 0,65 \text{ mm}^2$ ($\%46,61 \pm 34,64$) gerileme olduğu izlendi. Tip 1 KNV'lerin tümünde membran alanı ve akım alanı ölçümlerindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tip 1 koroidal neovaskularizasyon tanılı gözlerde 0. ay ve 3. ay ölçümleri arasındaki değişim

Değişkenler	0. ay	3. ay	Yüzdesel Değişim Farkı (%)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
SD-OKT PED Yüksekliği (µm)	229,24±228,59	128,76±160,76	-44,31±40,11	<0,001
SD-OKT Horizontal Lezyon Çapı (µm)	3724,42±2281,75	2325,52±1479,12	-32,29±26,20	<0,001
SD-OKTA 3x3 Membran Alanı (mm²)	1,26±1,17	0,64±0,59	-28,23±65,37	<0,001
SD-OKTA 3x3 Akım Alanı (mm²)	0,59±0,46	0,36±0,31	-23,03±67,63	<0,001
SD-OKTA 6x6 Membran Alanı (mm²)	2,18±2,55	1,02±1,27	-48,34±35,88	0,001
SD-OKTA 6x6 Akım Alanı (mm²)	1,06±0,97	0,57±0,68	-46,61±34,64	<0,001

*Paired Samples Testi

P: istatistiksel anlamlılık değeri

SS: Standart Sapma SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi, PED: Pigment epitel dekolmanı

Tip 1 KNV'lerde spektral domain optik koherens tomografi anjiografi görüntülemeleri ile yapılan membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin korelasyonu değerlendirildi. Başlangıç ve 3. ayda 6x6 mm HD SD-OKTA ile ölçülen membran alanı ile 3x3 mm SD-OKTA ile ölçülen membran alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta şiddette korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r = 0,60$; $p < 0,001$ ve $r = 0,562$; $p = 0,001$). Başlangıç ve 3. ay 6x6 mm HD SD-OKTA ile ölçülen akım alanı ile 3x3 mm SD-OKTA ile ölçülen akım alanının (sırasıyla; $r = 0,405$; $p = 0,02$ ve $r = 0,412$; $p = 0,017$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 12). Başlangıç ölçümlerindeki korelasyonun değerlerinin 3.ay korelasyon değerlerine göre daha yüksek olduğu izlendi.

Tablo 12. Tip 1 koroidal neovaskularizasyonlarda spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile yapılan ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	SD-OKTA 6x6 0. ay membran alanı (mm ²)	SD-OKTA 6x6 3. ay membran alanı (mm ²)	SD-OKTA 6x6 0. ay akım alanı (mm ²)	SD-OKTA 6x6 3. ay akım alanı (mm ²)
SD-OKTA 3x3 0. ay membran alanı (mm ²)	r	0,682			
	p	<0,001			
SD-OKTA 3x3 3. ay membran alanı (mm ²)	r		0,562		
	p		0,001		
SD-OKTA 3x3 0. ay akım alanı (mm ²)	r			0,405	
	p			0,020	
SD-OKTA 3x3 3. ay akım alanı (mm ²)	r				0,412
	p				0,017

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm görüntüleme ile hesaplanan Tip 1 KNV'lerin membran alanı ve akım alanı ölçümlerinde, 0.aydan 3.aya lezyondaki gerileme miktarı ile 6x6 mm HD görüntüleme ile hesaplanan ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildi ve ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta şiddette korelasyon izlendi (sırasıyla; $r=0,650$, $p<0,001$, $r=0,542$, $p=0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ve akım alanındaki 0. ve 3. aylar arasındaki farkın korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	6x6 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	6x6 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay akım alanı farkı
3x3 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	r	0,650	
	p	<0,001	
3x3 mm'lik ölçümde 0. ve 3.ay membran alanı farkı	r		0,542
	p		0,001

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeler ile hesaplanan Tip 1 KNV'lere ait membran alanı ölçümleri ile akım alanı ölçümlerinin birbirleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Membran alanı

değerlerinin akım alanı verileri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde çok yüksek şiddette korelasyon gösterdiği saptandı (3x3 mm görüntülemelerde membran alanı ve akım alanı sırasıyla; $r=0,944$, $p<0,001$, $r=0,964$, $p<0,001$ ve 6x6 mm HD görüntülemelerde membran alanı ve akım alanı sırasıyla; $r=0,903$, $p<0,001$, $r=0,994$, $p<0,001$) (Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 14. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 3x3 mm görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay 3x3 mm Akım alanı	3. ay 3x3 mm Akım alanı
0.ay 3x3 mm Membran alanı	r	0,944	
	p	<0,001	
3.ay 3x3 mm Membran alanı	r		0,964
	p		<0,001

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Tablo 15. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi 6x6 mm HD görüntülemelerinde membran alanı ile akım alanı arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay 6x6 mm Akım alanı	3. ay 6x6 mm Akım alanı
0.ay 6x6 mm Membran alanı	r	0,903	
	p	<0,001	
3.ay 6x6 mm Membran alanı	r		0,994
	p		<0,001

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

Tip 1 KNV'lerin 0.ay-3.ay SD-OKT horizontal lezyon çapı ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı ölçümlerinin farkı arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16). Yükleme dozu sonrasında SD-OKT PED yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı ölçümlerinin değişimi arasında korelasyon ilişkisi değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Koroidal neovaskülarizasyonların 0. ay- 3.ay spektral domain optik koherens tomografi horizontal lezyon çapı ve pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümlerindeki değişim ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran ve akım alanı değişimleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	0. ay-3. ay SD-OKT horizontal lezyon çapı farkı (µm)	0. ay-3. ay SD-OKT PED yüksekliği farkı (µm)
SD-OKTA 3x3	r	0,311	0,222
0. ay-3. ay membran alanı farkı (mm²)	p	0,08	0,21
SD-OKTA 3x3	r	0,174	0,210
0. ay-3. ay akım alanı farkı (mm²)	p	0,33	0,24
SD-OKTA 6x6	r	0,317	0,139
0. ay-3. ay membran alanı farkı (mm²)	p	0,07	0,44
SD-OKTA 6x6	r	0,154	0,043
0. ay-3. ay akım alanı farkı (mm²)	p	0,39	0,81

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

Tip 1 KNV'lerin 0.ayda SD-OKT ile ölçülen horizontal lezyon çapları ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile ölçülen membran alanı ve akım alanı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Başlangıç ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$) 3. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta şiddette korelasyon olduğu görüldü (Tablo 17). Üçüncü ay SD-OKT lezyon horizontal çapı ile SD-OKTA 3x3 mm membran alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,376 ve p değeri 0,031, SD-OKTA 3x3 mm akım alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,346 ve p değeri 0,049, SD-OKTA 6x6 mm HD membran alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,452 ve p değeri 0,008 ve SD-OKTA 6x6 mm HD akım alanı ölçümü arasındaki korelasyon katsayısı 0,474 ve p değeri 0,005 olarak izlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Tip 1 koroidal neovaskülerizasyonu olan gözlerde 0. ay ve 3.ay spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen horizontal lezyon çapı ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemeindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	SD-OKT 0. ay Lezyon çapı (µm)	SD-OKT 3. ay Lezyon çapı (µm)
SD-OKTA 0. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r	0,337	
	p	0,055	
SD-OKTA 0.ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r	0,260	
	p	0,144	
SD-OKTA 3. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r		0,376
	p		0,031
SD-OKTA 3. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r		0,346
	p		0,049
SD-OKTA 0. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r	0,311	
	p	0,078	
SD-OKTA 0. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r	0,302	
	p	0,088	
SD-OKTA 3. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r		0,452
	p		0,008
SD-OKTA 3. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r		0,474
	p		0,005

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

Benzer şekilde lezyonların SD-OKT ile ölçülen PED yüksekliği ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme ile ölçülen membran alanı ve akım alanı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Sıfırıncı ve 3. ay pigment epitel dekolmanı yüksekliği ölçümleri ile SD-OKTA 3x3 mm görüntüleme ile hesaplanan membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Yalnızca 3.ay akım alanı ölçümleri ile 3. ay PED yüksekliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı izlendi. Diğer veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde orta şiddette korelasyon izlendi ($p<0,05$) (Tablo 18). Pigment epitel dekolman yüksekliği ile SD-OKTA 6x6 mmHD görüntüleme ile değerlendirilen membran alanı ve akım alanı ölçümlerinden yalnızca 0.ay membran alanı ile 0. ay PED yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette korelasyon olduğu izlendi ($r=0,405$, $p=0,013$) (Tablo 18).

Tablo 18. Tip 1 koroidal neovaskülarizasyonu olan gözlerde 0.ay ve 3.ay spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen pigment epitel dekolmanı yüksekliği ile spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerindeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon dağılımı

Değişkenler	İstatistik*	SD-OKT 0. ay PED yüksekliği (µm)	SD-OKT 3. ay PED yüksekliği (µm)
SD-OKTA 0. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r	0,459	
	p	0,007	
SD-OKTA 0. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r	0,411	
	p	0,018	
SD-OKTA 3. ay 3x3 membran alanı (mm ²)	r		0,363
	p		0,038
SD-OKTA 3. ay 3x3 akım alanı (mm ²)	r		0,339
	p		0,054
SD-OKTA 0. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r	0,416	
	p	0,016	
SD-OKTA 0. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r	0,310	
	p	0,079	
SD-OKTA 3. ay 6x6 membran alanı (mm ²)	r		0,125
	p		0,488
SD-OKTA 3. ay 6x6 akım alanı (mm ²)	r		0,109
	p		0,548

*Pearson Korelasyon Testi

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık değeri

SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

PED: Pigment epitel dekolmanı

Tip 2 koroidal neovaskülarizasyonu olan yalnızca 4 göz mevcuttu. Başlangıçta Tip 2 KNV'lerin SD- OKT ile değerlendirilen ortalama horizontal lezyon çapı 1640,24±820,12 µm ve ortalama PED yüksekliği 229,50±89,31 µm iken 3.ay ölçümlerinde ortalama horizontal lezyon çapı 629,59±314,79 µm ve ortalama PED yüksekliği 85,00±72,83 idi ve yükleme tedavisi sonrası horizontal lezyon çapında ortalama 1620,50±1031,48 µm (%38,44±15,97) ve PED yüksekliğinde ortalama 144,50±89,33 µm (%61,54±26,84) gerileme olduğu izlendi.

Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi ile 0. ayda gerçekleştirilen 3x3 mm görüntülemelerde gözlerdeki ortalama membran alanı 2,06±1,03 mm², ortalama akım alanı 0,35±0,17mm² iken; 3. ayda gerçekleştirilen 3x3 mm görüntülemelerde ortalama membran alanı 0,83±0,41 mm², ortalama akım alanı 0,18±0,09 mm² olarak ölçüldü. 6x6 mm HD görüntüleme ile yapılan SD-OKTA ile yapılan ölçümlerde 0. ayda ortalama membran alanı 2,03±1,02 mm², ortalama akım alanı 0,92±0,46 mm² iken 3. ayda ortalama membran alanı 0,69±0,35 mm², ortalama akım alanı 0,49±0,24 mm² idi. Yükleme dozu sonrasında gerçekleştirilen 3x3 mm görüntülemelerde Tip 2 KNV'lerin

membran alanında ortalama $1,60 \pm 1,83 \text{ mm}^2$ (%58,00 $\pm$ 37,78), ortalama akım alanında $0,66 \pm 0,76 \text{ mm}^2$ (%41,19 $\pm$ 59,00) gerileme olduğu izlendi. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 6x6 mm HD görüntülemelerde ise membran alanında ortalama $1,83 \pm 1,20 \text{ mm}^2$ (%64,96 $\pm$ 10,46), akım alanında ortalama $0,79 \pm 0,41 \text{ mm}^2$ (%57,64 $\pm$ 15,83) gerileme olduğu tespit edildi. Tip 2 KNV erken dönem FFA görüntülemesinde 0. ayda ölçülen ortalama membran alanı $2,25 \pm 1,37 \text{ mm}^2$, 3.ayda ölçülen ortalama membran alanı $0,76 \pm 0,47 \text{ mm}^2$ idi. Yükleme dozu sonrasında FFA membran alanında ortalama $1,49 \pm 0,98 \text{ mm}^2$ (%62,13 $\pm$ 18,2) gerileme olduğu izlendi. Tip 2 koroidal neovaskülarizasyonların örneklem sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analizler gerçekleştirilemedi. Gözlerin her birinde uygulanan SD-OKT, SD-OKTA ve FFA görüntülemeleri ile değerlendirilen lezyonlara ait ölçümlerin yükleme dozu sonrasında gerilemiş olduğu izlendi (Tablo 19).

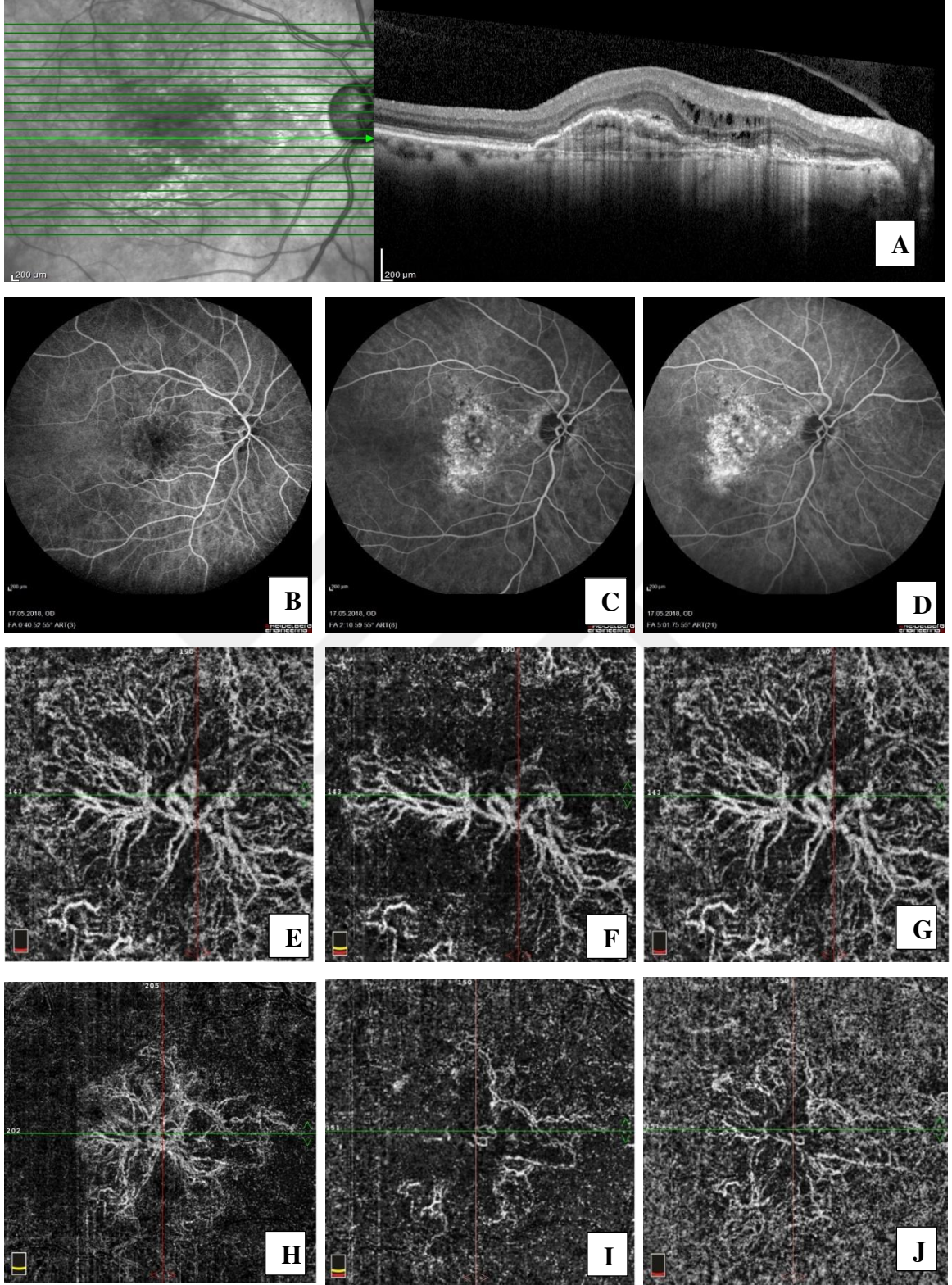
Tablo 19. Tip 2 koroidal neovaskülarizasyonu olan gözlerde yükleme dozu sonrasında spektral domain optik koherens tomografi, spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi ve fundus floresein anjiyografi ölçümlerindeki değişim

Gözler	Yükleme dozu sonrasında lezyonlardaki gerilemenin yüzdesel ifadesi						
	SD-OKT Lezyon Çapı (%)	SD-OKT PED Yüksekliği (%)	SD-OKTA 3x3 mm Membran Alanı (%)	SD-OKTA 3x3 mm Akım Alanı (%)	SD-OKTA 6x6 mm Membran Alanı (%)	SD-OKTA 6x6 mm Akım Alanı (%)	FFA erken Dönem Membran Alanı (%)
1	-47,65	-50,296	-2,25	46,104	-62,268	-58,14	-76,16
2	-46,63	-100,00	-80,61	-72,15	58,463	-40,32	-61,54
3	-44,95	-38,298	-82,106	-81,11	-80,432	-78,51	-74,20
4	-14,55	-57,58	-67,035	-57,61	-58,68	-53,61	-36,62

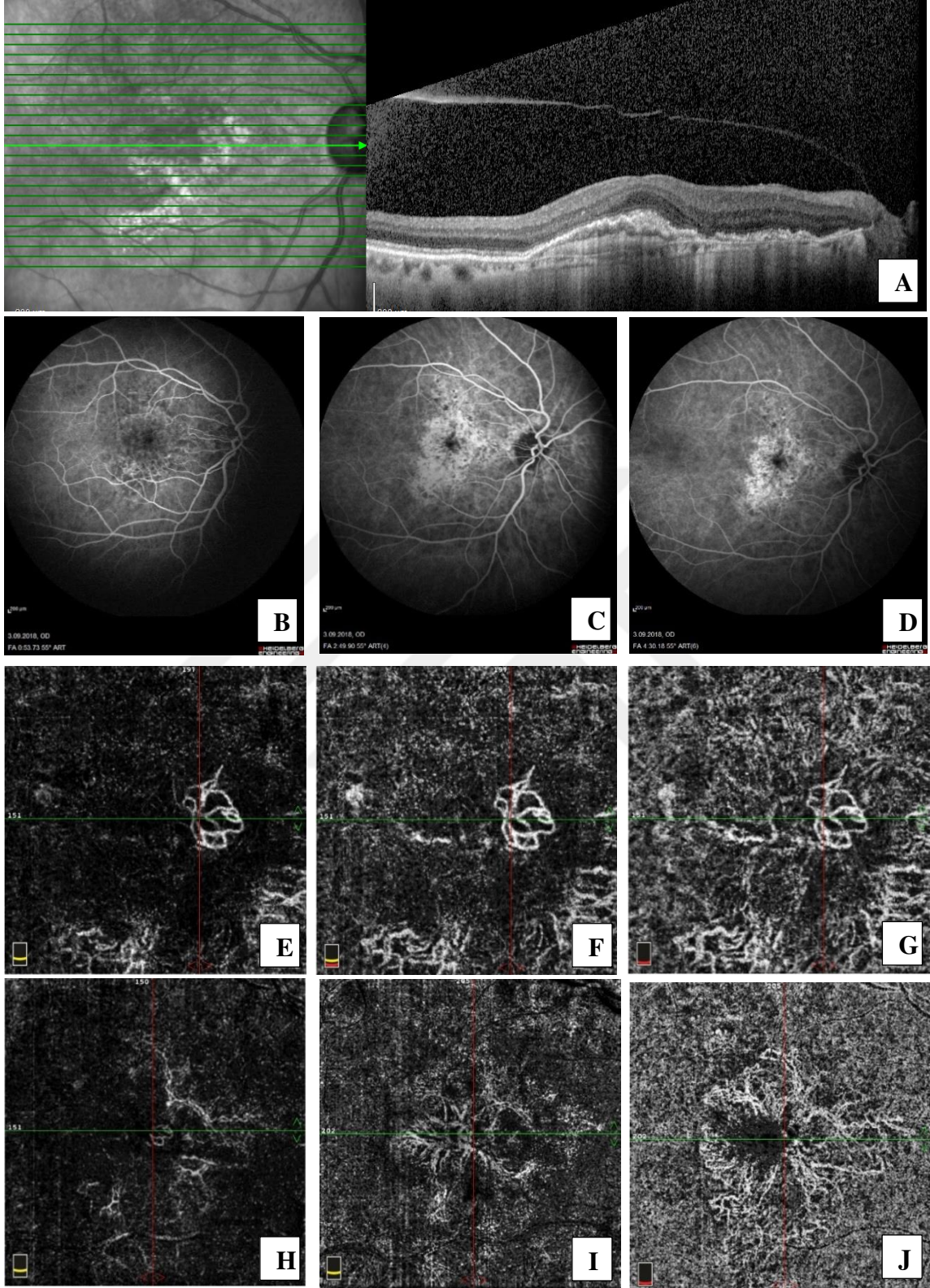
SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi

SD-OKTA: Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi

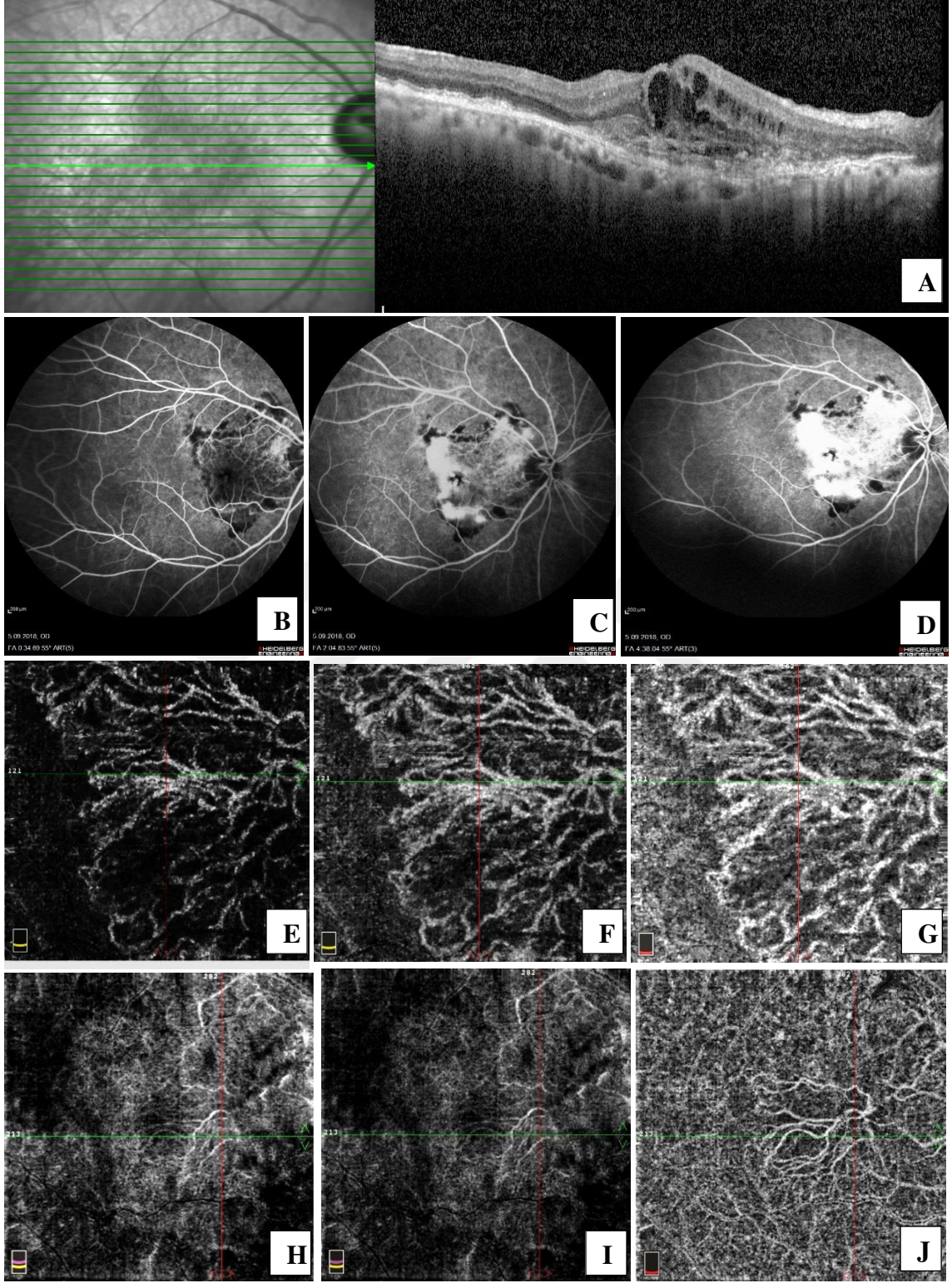
FFA: Fundus Floresein Anjiyografi



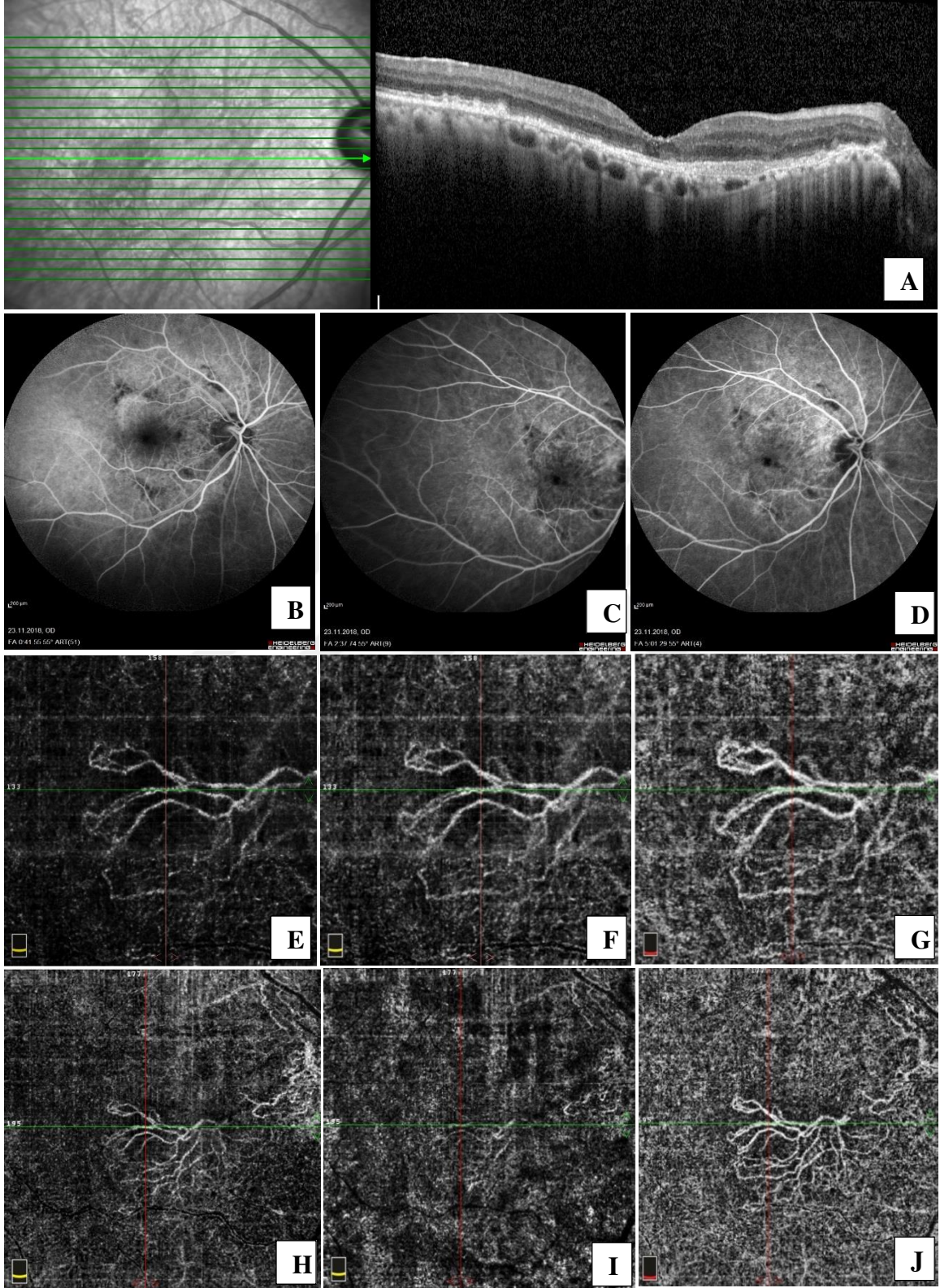
Şekil 10. Başlangıçta SD-OKT’de Tip 1 KNV görünümü (A), FFA’da erken fazda ortaya çıkan, sınırları belirsiz, granüler tarzda hiperfloresans ve geç faza doğru gittikçe artan hiperfloresans (B,C,D), KNV’nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J)



Şekil 11. Yükleme dozu sonrasında SD-OKT’de Tip 1 KNV görünümü (A), FFA’da erken fazda ortaya çıkan, sınırları belirsiz, granüler tarzda hiperfloresans ve geç faza doğru gittikçe artan hiperfloresans (B,C,D), KNV’nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemesinde dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J)



Şekil 12. Başlangıçta SD-OKT’de Tip 2 KNV görünümü (A), FFA’da erken fazda başlayıp geç faza gittikçe artan hiperfloresans, sızıntı (B,C,D), KNV’nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J)



Şekil 13. Yükleme dozu sonrasında SD-OKT’de Tip 2 KNV görünümü (A), FFA’da erken fazda başlayıp geç faza gittikçe artan hiperfloresans, sızıntı (B,C,D), KNV’nin SD-OKTA 3x3 mm görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (E), RPE tabakada görünümü (F), koryokapiller tabaka görünümü (G) ve SD-OKTA 6x6 mm HD görüntülemeye dış retinal tabakada görünümü (H), RPE tabakada görünümü (I), koryokapiller tabaka görünümü (J)

5. TARTIŞMA

Multimodal görüntüleme makula hastalıklarının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması için bizlere yol göstermektedir. Farklı görüntüleme modalitelerinin bir arada kullanılması yalnızca tanıya bize yol göstermez, en az tanı kadar önemli olan tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve yönetiminde de ışık tutar. Sızıntıları analiz etmek, izlemek ve bunları boyanma, göllenme ve pencere defektleri ile karşılaştırmak ancak altın standart olarak kabul edilen FFA ile mümkündür.⁶³ Ancak retina pigment epiteli altı ve daha derin katlardaki koroidal neovaskülarizasyonları FFA ile tespit etmek bazen mümkün olmamaktadır. Koroidal neovaskülarizasyonun tüm uzantılarını ve koroidi daha ayrıntılı görüntülemek için İSYA kullanılmaktadır.^{9,66} Fakat bu her iki yöntem de invazivdir, ve anafilaksi gibi mortalitesi yüksek riskler taşımaktadır. Ayrıca, rutin kullanımda zaman alıcıdır ve sadece bir gözde erken geçişi yakalayabilirler. Optik koherens tomografi, makular hastalıkların tanısal yaklaşımı ve tedavisinde devrim yaratmıştır. Özellikle YBMD'de OKT, diğer özelliklerin yanı sıra, drusen, RPE atrofisi, fibrovasküler kompleks, intraretinal, subretinal sıvı varlığının tespitinde altın standarttır. Güncel retina pratiğinde tedavi kararı ve takibinde sıklıkla OKT kullanılmaktadır.^{55,57} Ancak neovaskülarizasyonun aktivasyonunu anlamak için her zaman yeterli olmamaktadır.

Optik koherens tomografi anjiyografi üzerine 10 yıldan fazla süredir çalışmalar gerçekleştirilmektedir, ancak yakın zamanda retina uzmanları tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni, invaziv olmayan yöntem koroid ve retina vasküler yapısını detaylı olarak değerlendirme imkanı sunmaktadır. Güncel pratikte optik koherens tomografi anjiyografinin makular hastalıklarda, özellikle de YBMD'de, tek başına tanı, tedavi kararı ve takipte diğer yöntemlerin yerini alıp almayacağı bir merak konusudur ve bu konu üzerine son yıllarda pek çok çalışma yapılmaktadır.¹⁰⁻¹⁶

Optik koherens tomografi anjiyografinin güncel pratikteki yeri, tanısal duyarlılığı ve güvenilirliğini ortaya koymak amacıyla farklı görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Geçmiş çalışmalar, OKTA'nın, KNV'yi karakterize etme yeteneğini göstermiş ve KNV tespitindeki duyarlılığını raporlamışlardır. Bu çalışmaların çoğu FFA veya İSYA kullanılarak yapılan

karşılaştırmalardır.^{3,9,100-104} Bu konuda yapılan birçok çalışmanın da örneklem sayısının düşük olması bazı sınırlılıklar getirmektedir. Ancak literatürde OKT ile OKTA bulgularının karşılaştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Bizim çalışmamız da daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD'ye bağlı KNV'de OKTA ile yapısal OKT'nin karşılaştırıldığı geniş örneklem içeren çalışmalardan biridir.

Optik koherens tomografi anjiografinin, yaş tip yaşa YBMD'ye sekonder KNV'nin tanı ve takibinde uygulanabilirliğini ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalarda farklı OKTA cihazlar ve görüntüleme modları kullanılmıştır. OptueVue SD-OKTA sisteminin kullanıldığı çalışmalarda ise farklı görüntülemeler tek başına ya da bir arada kullanılmıştır (3x3 mm, 6x6 mm, 6x6 HD, 8x8 mm). Bizim çalışmamızda 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerin her ikisi de dahil edildi.

Çalışmamızda SD-OKT horizontal lezyon çapı 0. ay ve 3. ay ölçümleri ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerde 0. ay ve 3. ay membran alanı ve akım alanı ölçümleri karşılaştırıldı. Sıfıncı ay SD-OKT lezyon çapı ile membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasında korelasyon saptanmazken, 3. ayda SD-OKT lezyon çapı ile 3x3mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerdeki membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Tip 1 KNV grubunda da 0. ayda SD-OKT lezyon çapı ile SD-OKTA membran alanı ve akım alanı ölçümleri arasında korelasyon yokken, 3. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen gözlerde intraretinal sıvı, subretinal sıvı veya PED gibi patolojilerden en az biri bulunmaktaydı. Sıfıncı ay ölçümleri ile 3. ay ölçümlerinde farklı korelasyon verilerinin saptanmasının nedeni, SD-OKTA 0. ay ölçümlerinde eşlik eden patolojilerden dolayı görüntülemelerin etkilenmiş olmasına bağlı olabilir. Bunlara ek olarak yükleme dozu sonrasında SD-OKT lezyon çapı ölçümlerindeki gerileme miktarı ile SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD membran alanı ve akım alanı ölçümlerindeki gerileme miktarları da karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Ölçümlerdeki gerileme miktarlarının farklı izlenmesinin de, SD-OKTA 0.ay ölçümlerinin etkilenmesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Anti-VEGF tedavi sonrasında SD-OKT'de KNV'nin lezyon çapında küçülme izlense de SD-OKTA membran alanı ve akım alanı ölçümlerinde PED gibi patolojilerin gerilemesiyle yeni ölçülebilen neovaskülarizasyon alanları ortaya çıkmaktadır. Böylelikle horizontal lezyon çapında gerileme olsa dahi membran alanı ve akım alanında aynı oranda

gerileme olmayabilir ya da membran alanı gerilerken akım alanı sabit kalmış ya da artmış olabilir. Bu nedenlerle gerileme miktarları arasında korelasyon olmaması beklenebilir bir sonuçtur. Anti-VEGF tedavi sonrasında bu patolojilerin de gerilemesiyle 3. aylarda ölçümler arasında korelasyon olduğu görüldü.

Spektral domain optik koherens tomografi PED yüksekliği ile SD-OKTA ölçümlerinin korelasyonunu incelediğimizde 3x3 mm görüntülemelerde membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin hem 0.ay hem de 3.ayda korele olduğunu saptadık. Ancak 6x6 mm HD görüntülemelerde yalnızca 0.ay membran alanında korelasyon mevcuttu. Spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi 3x3 mm ölçümünde çözünürlük 6x6 mm HD ölçüme göre yüksektir ve bu sebeple PED'a bağlı görüntülenemeyen damar alanları daha görülür hale gelir ve hesaplanan alanlara dahil edilir. Bu çözünürlük farkıyla 3x3 mm'de korelasyon görülmesi fakat 6x6 mm HD ölçümde görülememesi açıklanabilir.

Faridi ve arkadaşlarının yaptıkları, daha önce tedavi almamış yaş tip YBMD tanılı gözler, kuru tip YBMD tanılı gözler ve sağlıklı gözlerin dahil edildiği (72 göz) prospektif çalışmada, OKTA'nın KNV saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğünün ortaya konması amaçlanmıştır.³ Koroidal neovaskülarizasyon tanısı FFA ve SD-OKT ile kesinleştirildikten sonra, gözler çalışmaya dahil edilmiştir. İki farklı gözlemci tarafından lezyonlar yalnızca yapısal SD-OKT, yalnızca en-faz OKT ve en-faz ile kombine cross-sectional OKTA olmak üzere üç defa tanımlanmıştır. Çalışmada yapısal SD-OKT ve en-faz ile kombine cross-sectional OKTA'nın tanı koymadaki duyarlılığı %100 olarak saptanmış. Buna rağmen en-faz ile kombine cross-sectional OKTA'nın özgüllüğü gözlemci A için %97,5 ve B için %100 iken yapısal SD-OKT'nin özgüllüğü gözlemci A için %97,5 gözlemci B için %85 olarak izlenmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde yapılan başka çalışmalarda da yapısal SD-OKT'nin KNV tayinindeki özgüllüğü en-faz ile kombine cross-sectional OKTA'ya göre çok daha düşük bulunmuştur. Yapısal SD-OKT'de, aktif KNV tanısında intraretinal sıvı, subretinal sıvı, PED vb. gibi birçok ipucundan faydalanılır. Bizim çalışmamızda da gözlerin tümünde bu patolojilerin en az bir tanesi eşlik etmekteydi. Ancak bu ipuçlarının olmadığı durumlarda SD-OKT ile aktif KNV saptamak mümkün olmamakta ve FFA, İSYA gibi invaziv bir görüntüleme yöntemi gerekmektedir.

Suoedan ve arkadaşları, OKTA'nın makula hastalıklarında güncel pratikte kullanılabilirliğini göstermek amacıyla SD-OKTA, FFA ve SD-OKT ile kombine

FFA'nın KNV'de duyarlılık ve özgüllüğünü araştırmışlardır.¹⁰³ Çalışmanın sonuçlarına göre SD-OKTA'nın KNV tanısında duyarlılık ve özgüllüğü FFA'ya göre daha yüksek olarak bulunmuşken, kombine görüntülemeye göre daha düşük olarak bulmuşlardır. Asistanların olduğu grupta SD-OKTA ile daha iyi sonuçlar elde edilirken, daha uzman olanların gruplarında FFA ile KNV saptanmasında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sebebini de FFA değerlendirmenin daha tecrübe gerektirmesine bağlamışlardır. Öte yandan çalışmanın sınırlılıkları olarak, dahil edilen 16 gözün yalnızca 9'unda KNV olmasının da (tümü yaş tip YBMD'ye sekonder) tanı koymayı zorlaştırdığını ve örneklem sayılarının çok az olduğunu belirtmişlerdir. Gong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise başlangıçta tanı için önce OKTA'nın kullanılabileceği fakat arada kalınan ya da emin olunamayan vakalarda FFA'da uygulanabileceği öne sürülmüştür.¹⁰⁴ Böylece gereksiz invaziv girişimden kaçınılmış olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda toplamda 33 Tip 1 KNV, 4 Tip 2 KNV'si olan toplam 37 göze uygulanan anti-VEGF tedavi öncesi ve yükleme dozu sonrasında SD-OKTA ile ölçülen niceliksel değişiklikler analiz edildi. Ayrıca analizler Tip 1 ve Tip 2 KNV'lere ayrı ayrı tekrarlandı. Yalnızca Tip 2 KNV'lerin analizine FFA ile ölçülen erken dönem membran alanı ölçümleri de dahil edildi. Yapılan analizler sonucu lezyonların tümünde SD-OKT'de horizontal lezyon çapı ve PED yüksekliğinde tedavi sonrasında anlamlı gerileme olduğu izlendi. Ayrıca hem lezyonların tümünde hem de Tip 1 KNV'ler de SD-OKTA ile ölçülen 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntüleme yöntemleriyle hesaplanan membran alanı ve akım alanı ölçümlerinde de tedavi sonrasında anlamlı şekilde düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$). McClintic ve arkadaşlarının yaptıkları, daha önce tedavi almayan yaş tip YBMD tanılı 8 gözden oluşan prospektif çalışmada hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında 1.,3., 6. ve 12. aylarda SD-OKTA membran alanı ve damar alanı ölçümlerindeki değişim analiz edilmiştir.¹⁰⁵ Bizim çalışmamızla uyumlu olarak 1. ve 3. aylarda lezyonlardaki gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak akım alanı değil damar alanı analiz edilmiş ve tüm görüntülemeler 3x3 mmolarak uygulanmıştır. Ayrıca tedaviye cevabın da değerlendirildiği bu çalışmadan, görüntü kalitesinde kısıtlılık yaratacağı düşünüldüğünden sonrasında subretinal hemoraji gelişen 1 göz dışlanmıştır. Subretinal sıvı, seröz PED, hemorajik PED gibi patolojilerin SD-OKTA da damar ağının daha iyi analiz edilmesini engelleyen durumlardır. Fakat bizim çalışmamızda amaçlardan biri de

SD-OKTA'nın güncel pratikte kombine görüntüleme yöntemleri yerine tek başına kullanılabilirliğinin güvenilirliğini de analiz etmek olduğundan başlangıçta hemorajik PED olan 3 göz çalışmadan dışlanmadı. Hemorajik PED'i olan gözlerde neovaskülarizasyonun net olarak seçilebildiği alanlardaki ölçümler dahil edildi. McClintic ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın bir diğer farkı da SD-OKTA ile KNV alanı ölçümlerinin yalnızca dış retinal tabakada gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise dış retinal tabaka, retina pigment epiteli ve koryokapiller tabakada neovaskülarizasyon ayrı ayrı ölçüldükten sonra KNV'nin en geniş yer kapladığı tabakadaki ölçümler değerlendirildi. Ayrıca çalışmamızda 3x3 mm ve 6x6 mm HD SD-OKTA görüntülemeleri birlikte kullanıldı. SD-OKTA 3x3 mm görüntülemenin çözünürlüğünün daha yüksek ve çekim hızı daha düşük olduğu bilinmektedir. Fakat geniş koroidal neovaskülarizasyonlar da lezyonun tamamını görüntülemek 3x3 mm görüntüleme ile mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda da lezyonların tamamı 3x3 mm görüntüleme alanından daha geniş yüzeye sahipti.

Pilotto ve arkadaşlarının yaptıkları 16 gözün dahil edildiği çalışmada ise YBMD'ye sekonder koroidal neovaskülarizasyonlarda anti-VEGF tedavi öncesi ve sonrası 48.saat değişiklikleri incelemişlerdir.¹⁰⁶ Çalışmamızla benzer şekilde anti-VEGF tedavi sonrasında KNV membran alanında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Ancak anti-VEGF tedavinin akut dönem sonuçlarını değerlendirmişlerdir.

Kuehlewein ve arkadaşlarının yaptıkları Tip 1 KNV tanılı 33 gözden oluşan, koroidal neovaskülarizasyonların SD-OKTA'daki morfolojisi ve niceliksel (membran alanı ve damar yoğunluğu) özelliklerini inceledikleri çalışmada 18 gözde anti-VEGF tedavisi sonrasında membran alanı ve damar yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığı görülmüştür.¹⁰⁷ Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Kuehlewein ve arkadaşlarının çalışmasında farklı olarak damar yoğunluğu değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmaya, daha önce anti-VEGF tedavisi almış olan gözler dahil edilmiştir (ortalama 15.3 enjeksiyon). Çalışmada membran alanında istatistiksel olarak anlamlı azalma görememelerini, çalışmanın kronik ve dirençli KNV'leri içermesine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda SD-OKTA 3x3 mm ve 6x6 mm HD görüntülemelerde 0.ay ve 3.ay membran alanı ölçümleri ile akım alanı ölçümleri arasındaki korelasyon karşılaştırıldı.

Lezyonların tümünde ve Tip 1 KNV tanılı gözlerden oluşan grupta istatistiksel olarak anlamlı, orta şiddette korelasyon saptandı. Benzer şekilde yükleme dozu sonrasında membran alanı ölçümlerindeki gerileme ile akım alanı ölçümlerindeki gerileme miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek şiddette korelasyon izlendi. Buna rağmen bu korelasyon KNV takibinde membran alanı ya da akım alanı ölçümlerinden birinin kullanılabileceğini düşündürmemelidir. Ancak membran alanı ve akım alanı ölçümlerinin hem ayrı ayrı kendi içlerinde, hem de birlikte değerlendirilmeleri büyük önem arz etmektedir.

Benzer çalışmalarda KNV'nin niceliksel değerlendirilmesinde damar yoğunluğunun ölçüm parametrelerinden biri olarak kullanıldığından daha önce bahsettik.^{106,107} Biz ise parametre olarak akım alanını kullandık. Damar yoğunluğunun hesaplanmasının; kabaca akım alanının membran alanına oranlanmasına dayanmakta olduğunu bilmekteyiz. Ancak membran alanı ile akım alanındaki progresyonun her zaman aynı yönde olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Membran alanında azalma varken akım alanı sabit kalmış ya da artmış olabilir. Yani neovasküler damarların azalmış görünümü her zaman lezyonda gerileme olduğu anlamına gelmemektedir. Damar yoğunluğu neovaskülarizasyonun anatomisi hakkında bilgi verse de fonksiyonelliği hakkında direkt bilgi vermemektedir. Cihazda mevcut olan yazılım ile akım alanı ve membran alanı ölçümleri her vizitte yapılarak KNV'nin niceliksel takibi mümkün kılınmaktadır. Ayrıca cihaz yapılan ölçümleri kaydetme ve sonraki vizitlerdeki ölçümler ile karşılaştırma ve progresyonu analizi verme özelliklerine de sahiptir. Bu otomatik akım alanı ölçümü ve analiz yalnızca OptoVue SD-OKTA ile mümkün olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı damar yoğunluğu yerine akım alanı kullanımının daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Tip 2 KNV içeren 4 göz olması sebebiyle istatistiksel analiz gerçekleştirilememiştir. Ancak gözlerde yapılan lezyonlara ait ölçümlerde tedavi sonrasında gerileme olduğu saptandı. Yalnızca 1 numaralı gözde tedavi sonrasında akım alanının 3x3 mm görüntülemeye artmış olduğu bulunmuşken, 6x6 mm HD görüntülemeye azalmış olduğu görüldü. Bu durumu KNV alanı 3x3 mm görüntülemeden geniş olduğu için yükleme dozu sonrasında neovaskülarizasyonda gerileyen alanların 3x3 mm görüntüleme alanına girememiş olmasına bağlamaktayız. Bu örneği göz önünde bulundurarak yaş tip YBMD'ye sekonder KNV'lerde tanı ve

takipte büyük lezyonlarda 6x6 mm HD SD-OKTA görüntülemenin daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda gözler 3 ay süre ile takip edildi. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografinin KNV takibindeki yeri ve önemini anlamak için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır. Fundus floresein anjiografideki niceliksel ölçümler ile SD-OKTA ölçümlerinin karşılaştırılması Tip 2 KNV'lerde mümkündür. Ancak çalışmamızda Tip 2 KNV'lerin örneklem sayısının az olması nedeniyle, o grupta istatistiksel analiz uygulanamadı ve SD-OKTA- FFA ölçümlerinin korelasyonu gerçekleştirilemedi. Tip 1 KNV'lerde ise OKTA ölçümlerinin İSYA bulgularıyla karşılaştırılması ile daha değerli sonuçlar elde edilebilir. Spektral domain optik koherens tomografi anjiografide artefaktlar nedeniyle görüntü ve ölçümlerin kısıtlanması mevcut teknoloji ile hala önemli sorunlardan biridir. Ayrıca intraretinal sıvı, subretinal sıvı gibi patolojiler cross-sectional görüntülemeyi etkilemektedir ve dolayısıyla akım alanı, membran alanı ölçümleri de etkilenmektedir.

Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi ile yaş tip YBMD'ye bağlı KNV'lerde tedavi öncesi ve sonrası bulguların değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları bize ışık tutmaktadır. Daha fazla örneklem sayısı ve daha fazla sayıda farklı KNV tiplerinin çalışmalara dahil edilmesiyle daha ileri bilgilere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Spektral domain optik koherens tomografi anjiografi, yapısal OKT ile birlikte KNV'lerin tanı ve takibinde kullanılabilir.

2- 6x6 mm HD SD-OKTA görüntülemelerin çözünürlüğü 3x3 mm görüntülemelere göre biraz daha düşük olmasına rağmen bu ölçümlerin özellikle büyük KNV'lerin tanı ve takibinde daha uygun olduğu düşünülebilir.

3- Yapısal spektral domain optik koherens tomografi ile yapılan ölçümler ve görüntülemeler çok kıymetlidir ancak SD-OKTA ile KNV'lerin takibinde niceliksel değerlendirmenin önemi ve avantajları göz önünde bulundurulmalıdır.

4- Fundus flurosein anjiografi, KNV tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte SD-OKTA'nın FFA ihtiyacını azaltabileceği, dolayısıyla maliyet ve zaman açısından da bizlere avantaj sunabileceği düşünülmektedir.

5- Optik koherens tomografi anjiyografinin sınırlılıkları hala oldukça önemlidir ancak teknolojinin daha da geliştirilmesi, bu yeni teknolojinin klinik uygulamalardaki uygulanabilirliğini artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv.Ophthalmol.* 1987;31:291-306.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2008;385:2606-2017.
3. Faridi A, Jia Y, Gao SS, et al. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Ophthalmol Ret.* 2017;4:294-303.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564-572.
5. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential Public Health Impact of Age-Related Eye Disease Study Results. AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol.* 2013;121:1621-1624.
6. Grossniklaus H, Green W. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:496-503.
7. Adatia FA, Luong M, Munro M, et.al. The other CNVM: A review of myopic choroidal neovascularization treatment in the age of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Surv Ophthalmol.* 2015;60:204-215.
8. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2010;30:1333-1349.
9. Sulzbacher F, Kiss C, Munk M, et al. Diagnostic Evaluation of Type 2 (Classic) Choroidal Neovascularization: Optical Coherence Tomography, Indocyanine Green Angiography, and Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:799-806.
10. Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Optical imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:14354–14359.
11. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:45-50.
12. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker J. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:5-20.

13. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. In: Bandello F, Souied EH, Querques G (eds). OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases. Dev Ophthalmol, Basel: Karger. 2016;56:1-5.
14. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Proc Natl Acad Sci. 2015;112:2395-2402.
15. Chalam KV, Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11:84-92.
16. Novais EA, Roisman L, de Oliveira PR, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Chorioretinal Diseases. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016;47:848-861.
17. Turgut B. Optical coherence tomography angiography—A general view. European Ophthalmic Review. 2016;10:39-42.
18. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, et al. Retinal Anatomy and Pathology. Dev Ophthalmol. 2016;55:7-17.
19. Panda-Jonas, S., Jonas, J.B., Jakobczyk-Zmija, M.: Retinal pigment epithelial cell count, distribution and correlations in normal human eyes. Am. J. Ophthalmol. 1996;121:181-189.
20. Boulton, M., Dayhaw-Barker, P.: The role of the retinal epithelium: topographical variation and ageing changes. Eye. 2001;15:384-389.
21. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M.: Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. Am J Ophthalmol. 1996;12:181-189.
22. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al.: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986;27:145-152.
23. Pepe, I.M.: Recent advances in our understanding of rhodopsin and phototransduction. Prog. Ret. Eye Res. 2001;20:733-759.
24. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, et al. Human photoreceptor topography. J Comp Neurol 1990;292:497-523.
25. Germain F, Pérez-Rico C, Vicente J. Functional histology of the retina. In: Méndez-Vilas A, Díaz J. (ed). Microscopy: Science, Technology, Applications and Education, 3th (ed), Formatex, Spain. 2010, pp. 914-925
26. Anderson D.H., Fisher S.K. *The photoreceptors of diurnal squirrels: outer segment structure, disc shedding, and protein renewal.* J Ultrastruct Res. 1976;55:119-141.

27. Steinberg R.H., Fisher S.K., Anderson D.H. *Disc morphogenesis in vertebrate photoreceptors*. J Comp Neurol. 1980;190(3):501-508.
28. Thumann, G., Hoffmann, S., Hinton, D.R. Cell biology of the retinal pigment epithelium. In: Ryan, S.J. (ed). Retina, 4th edn, Elsevier-Mosby, St. Louis. 2006, pp. 137-152.
29. Sharma, R.K., Ehinger, B.E.J.: Development and structure of the retina. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn, Mosby, St Louis. 2003, pp. 319–347.
30. Levin, L.A. Optic nerve. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn, Mosby, St Louis. 2003, pp. 603-638.
31. Wurtz, R.H., Kandel, E.R.: Central visual pathways. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (eds.) Principles of Neural Science, 4th edn, McGraw-Hill, New York. 2000, pp. 523-547.
32. Newman, E.A.: Müller cells and the retinal pigment epithelium. In: Albert, D.A., Jakobiec, F.A. (eds.) Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd edn, Saunders, Philadelphia. 2000, pp. 1763-1785.
33. Ogden, T.E.: Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983;24:85-98.
34. Remington LA. Retina. Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System, 3th edn, Elsevier. 2012, pp. 61-92.
35. Provis, JM. Development of the primate retinal vasculature. Prog. Ret. Eye Res. 2001;20:799–821
36. Radius, R.H., Anderson, D.R.: The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. Arch. Ophthalmol. 1979;97:948-950.
37. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. In: Reynolds J, Olitsky S (eds.), Pediatric Retina. 8th edn, Sprindler, Berlin. 2011, pp. 39-65.
38. Pedler C. The Inner Limiting Membrane of The Retina. Br J Ophthalmol. 1961;45:423–438
39. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res 2010;29:144 - 168.
40. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, et al. Aging changes in Bruch's Membrane. A histochemical and morphologic study. Ophthalmol. 1990;97:171-178.
41. Roy R, Saurabh K, Vyas C, Deshmukh K, Sharma P, Chandrasekharan DP, et al. Choroidal haller's and sattler's layers thickness in normal Indian eyes. Middle East Afr J Ophthalmol 2018;25:19-24.

42. Provis JM., Penfold PL, Cornish EE, et al. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin. Exp. Optometry* 2005;88:269-281.
43. Provis, J.M., Diaz, C.M., Dreher, B.: Ontogeny of the primate fovea: a central issue in retinal development. *Prog. Neurobiol.* 1998;54:549-580.
44. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int. J. Dev. Biol.* 2004;48:1045-1058.
45. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:799-821.
46. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection- Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci. Rep.* 2017;7:1-10.
47. Olver JM. Functional anatomy of the choroidal circulation: methyl methacrylate casting of human choroid. *Eye.* 1990;4:262-272.
48. Ma J, Desai R, Nesper P, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography Imaging in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Eye Dis.* 2017;20:1-7.
49. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2:106-116.
50. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. Ten year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 2002;109:1767-1779.
51. The Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
52. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmol.* 1993;100:1519-1535.
53. Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol.* 1983;6:101-107.
54. Wang H, Hartnett ME. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol Vis.* 2016;27:189-202.
55. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmol Management.* 2015;19:4446-4448.
56. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010;3:1-11.

57. Çıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik Koherens Tomografi. Güncel Retina. 2017;1:58-68.
58. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography – current and future applications. Curr Opin Ophthalmol. 2013;24:213–221.
59. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2002;7:457-463.
60. Ting DS, Cheung GC, Lim LS, Yeo IY. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy. Clin Exp Ophthalmol. 2015;43:815-819.
61. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation. 1961;24:82-86.
62. Jacobs J. Fluorescein sodium – what is it? J Ophthalmic Photography. 1992;14:62.
63. Kalaycı D. Fundus Flöresein Anjiografi. Güncel Retina. 2017;1:22-27.
64. Hayreh SS. Recent advances in fluorescein fundus angiography. Br J Ophthalmol. 1974;58:391-412.
65. Staurenghi G, Bottoni F, Giani A. Clinical applications of diagnostic indocyanine green angiography. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, editors. Retina. London: Elsevier Saunders; 2013. pp. 51-81.
66. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. Current uses and indications for indocyanine green angiography. J Fr Ophtalmol. 2011;4:568-582.
67. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Opt Express. 2012;20:4710-4725.
68. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991;254:1178-1181.
69. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:2395-2402.
70. Sadda SR. Defining The Role of OCT Angiography in Clinical Practice. 2017;1:261-262.
71. Huang D, Jia Y, Gao SS, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. Dev Ophthalmol. 2016;56:6-12.

72. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts In Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35:2163-2180.
73. Kirchhof B, Ryan SJ. Differential permeance of retina and retinal pigment epithelium to water: implications for retinal adhesion. *Int Ophthalmol* 1993;17:19-22.
74. Murphy RP, Yeo JH, Green WR, et al. Dehiscences of the pigment epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1985;83:63-81.
75. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*. 1967;63:1-139.
76. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:411-431.
77. Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Capone A. Giant-cell reaction in surgically excised subretinal neovascular membrane. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:734-735.
78. Oh H, Takagi H, Takagi C, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1891-1898.
79. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2000;107:742-753.
80. A Lommatzsch, B Heimes, M Gutfleisch, et al. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye*. 2009;23:2163-2168.
81. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1242-1257.
82. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, et al. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina*. 2013;33:1735-1762.
83. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, et al. Choriocapillaris and Choroidal Microvasculature Imaging with Ultrahigh Speed OCT Angiography. *PLoS ONE*. 2013;8:e81499.
84. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, et al. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3158-3164.
85. Spilsbury K, Garrett KL, Shen W, et al. Overexpression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Retinal Pigment Epithelium Leads to the Development of Choroidal Neovascularization. 2000;157:135-144.

86. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
87. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-1231.
88. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1173-1176.
89. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:769-79.
90. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:201-211.
91. Phasukkijwatana N, Tan ACS, Chen X, et al. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularisation in age-related macular degeneration after antiangiogenic therapy. *Br J Ophthalmol* 2017;101:597-602.
92. Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, et al. Clinicopathologic Correlation of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Treated Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol*. 2018;125:276-287.
93. Eandi CM, et al. Treatment for neovascular age -related macular degeneration: The state of the art. *Eur J Pharmacol*. 2016;787:78-83.
94. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, ET al. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JMCP*. 2018;24:2-16.
95. Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, et al. New Treatment Modalities for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017;6:514-519.
96. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
97. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-2548.
98. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-1398.

99. SPSS Inc. Statistical Package For The Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 20.00, Chicago:SPSS Inc., 2016.
100. Told R, Sacu S, Hecht A, et al. Comparison of SD-Optical Coherence Tomography Angiography and Indocyanine Green Angiography in Type 1 and 2 Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:2393-2400.
101. De Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122:1228-1238.
102. Costanzo E, Miere A, Querques G, et al. Type 1 Choroidal Neovascularization Lesion Size: Indocyanine Green Angiography Versus Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:307-313.
103. Souedan V, Souied EH, Caillaux V, et al. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1051-1060.
104. Gong J, Yu S, Gong Y, et al. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1-8.
105. McClintic SM, Gao S, Wang J, et al. *Ophthalmol Retina*. Quantitative Evaluation of Choroidal Neovascularization under Pro Re Nata Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy with OCT Angiography. 2018;2:931-941.
106. Pilotto E, Frizziero L, Daniele AR, et al. Early OCT angiography changes of type 1 CNV in exudative AMD treated with anti-VEGF. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:67-71.
107. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis T, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:739-748.

EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

(Hasta Grubu)

Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Optik Koherens Tomografi Anjiografinin Tanı ve Takipteki Yeri

“Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Optik Koherens Tomografi Anjiografisinin Tanı ve Takipteki Yeri ” konulu bu çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmada eksudatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarına rutin uygulanan tetkikler ve tedaviler dışında girişimsel olmayan optik koherens tomografi anjiografi görüntüleme yöntemi ile hastaların lezyonlarının görüntülenmesini kapsamaktadır. Çalışma için size herhangi bir girişimsel işlem ya da tedavi uygulanmayacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim

_____Dr. Kübra GÜL ÖLKE_____

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİşİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
83	7 Aralık 2018

KARAR NO 10- Kurulumuzun 5 Ekim 2018 tarihli 81 sayılı toplantısında alınan 69 numaralı karara konu olan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Ebru Esen yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Kübra Gül Öлке tarafından yürütölen, "Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Optik Koherans Tomografi Anjiografisinin Tanı ve Takipteki Yeri" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesinin başlığının "Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansında Optik Koherens Tomografi Anjiografisinin Tanı ve Takipteki Yeri" olarak değiştirilmesi hakkındaki bildirim araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAşKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukuku Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kübra GÜL ÖLKE

Doğum Tarih ve Yeri : 22.07.1990 / Adana

Medeni Durumu : Evli

Adres : Toros Mah. 78105 Sok. Çetinkaya Apartmanı
Kat: 5 Daire: 9 Çukurova / ADANA

Telefon : 0 505 580 60 56

E.posta : kubragul90@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil(ler) : İngilizce