TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 1 KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN, YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSI VE PAKİKOROİD NEOVASKÜLOPATİ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI: OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ ÇALIŞMASI

Dr. Özlem BİÇER

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. Sibel DEMİREL

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 1 KOROİD NEOVASKÜLARİZASYONUN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN, YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERESANSI VE PAKİKOROİD NEOVASKÜLOPATİ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI: OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ ÇALIŞMASI

Dr. Özlem BİÇER

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. Sibel DEMİREL

ANKARA
2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Özlem Biçer	**Sınav tarihi:** 08 / 05 / 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Sibel Demirel	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Tip 1 Koroid Neovaskülarizasyonun Morfolojik Özelliklerin , Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Ve Pakikoroid Neovaskülopati Gruplarında Karşılaştırılması: Optik Koherens Tomografi Anjiografi Çalışması

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Doç.Dr.Sibel Demirel
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Ali Hakan Durukan
Jüri Üyesi
SBÜ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

Prof.Dr.Figen Şermet
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sibel Demirel'e

Uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve bana öğrettikleri her şey için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Figen Şermet, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Aysun İdil, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Oya Tekeli ve Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, benden karşılıksız sevgi ve desteklerini esirgemeyen, benim için hiçbir fedekarlıktan kaçınmayan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Özlem Biçer

İÇİNDEKİLER

ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vii
RESİMLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu 5
2.1.1. Epidemiyoloji 5
2.1.2. Risk Faktörleri 6
2.1.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez 8
2.1.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik 9
2.1.4.1. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu 9
2.1.4.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu 11
2.1.4.2.1. Koroidal Neovasküler Membran 12
2.1.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ayırıcı Tanı 14
2.1.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı Yöntemleri 16
2.1.6.1. Fundus Flöresein Anjiografi 16
2.1.6.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografisi 17
2.1.6.3. Optik Koherens Tomografi 17
2.1.6.3.1. Drusen 18
2.1.6.3.2. Pigment Epitel Dekolmanı 18
2.1.6.3.3. Koroid Neovaskülarizasyonu 18
2.1.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiografi 19
2.2.6.4.1. Kuru Tip YBMD'de OKTA 21
2.1.6.4.2. Yaş Tip YBMD'de OKTA 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 41

6. SONUÇLAR 48
7. ÖZET 50
8. SUMMARY 52
9. KAYNAKLAR 54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

µm : Mikrometre

mm : Milimetre

mm^2 : Milimetrekare

% : Yüzde

KISALTMALAR

AREDS : Age related Eye Disease Study

bFGF : Bazik fibroblast büyüme faktörü

DKP : Derin kapiller pleksusu

DPT : Dış pleksiform tabaka

EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

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

FA : Flöresein anjiografi

FDT : Fotodinamik tedavi

GM-CSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

ILM : İç limitan membran

İNT : İç nükleer tabaka

IPT : İç pleksiform tabaka

İSYA : İndosiyanin yeşil anjiografi

KNV : Koroid neovaskülarizasyonu

KNVM : Koroid neovasküler membran

MCP-1 : Monosit kemotaktik proteini-1

OKT : Optik koherens tomografi

OKTA **:** Optik koherens tomografi anjiografi

PDGF **:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PED **:** Pigment epitel dekolmanı

PKV **:** Polipoidal koroidal vaskülopati

PNV **:** Pakikoroid neovaskülopati

RAP **:** Retinal anjiomatöz proliferasyon

RPE **:** Retina pigment epiteli

SMK **:** Santral makula kalınlığı

SSKR **:** Santral seröz koryoretinopati

TGF-β **:** Transforme edici büyüme faktörü

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBMD **:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

YKP **:** Yüzeyel kapiller pleksusu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. YBMD grubunun bazal, 3.ay ve 6.ay OKT ve OKTA'daki kantitatif bulgularının değişimi 29
Tablo 4.2. PNV grubunun bazal, 3.ay ve 6.ay OKT ve OKTA'daki kantitatif bulgularının değişimi 30
Tablo 4.3. YBMD ve PNV grupları arasında OKT ve OKTA uyumunun derecesi 38

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. KNV'nin sınıflandırılması A: tip 1 KNV, B: tip 2 KNV C: tip 3 KNV 12
Resim 2.2. OKTA'da gözlenen artefaktlar A: PED'e bağlı artefakt, B: Göz hareketlerine bağlı artefakt C: RPE atrofisine bağlı artefakt 20
Resim 2.3. Sağlıklı bir insanda görülen OKTA slabları A: Yüzeyel kapiller pleksus B: Derin kapiller pleksus C: dış retina D: koryokapillaris 21
Resim 2.4. Coscas ve ark yapmış olduğu çalışmada OKTA'da aktif ve inaktif KNV görünümü 23
Resim 2.5. Görünüm paternleri A: medusa paterni, B: seafan paterni, C: belirsiz patern, D: budanmış ağaç paterni. 1) besleyici damar 2) ana damar gövdesi 3) ince dallanmalar 4) sirküler periferal anastomozlar 5) çevreleyen hipointens halo. 24
Resim 2.6. Matürite paternleri A: immatür patern, B: matür patern, C: hipermatür patern 24
Resim 2.7. Vasküler yoğunluk paternleri, mikst tip lezyon; yeşil daire içindeki lezyonlar dense tipte, mavi daire içindeki lezyon uzun matür damarlanmanın olduğu loose tipte 25
Resim 4.1. PNV grubu OKTA'daki KNV görünümü A: medusa, matür, dense tipte, B: belirsiz, immatür, dense tipte KNV 33
Resim 4.2. YBMD grubu OKTA'daki KNV görünümü A: seafan, matür, mikst tipte, B: medusa, matür, dense tipte C: belirsiz, immatür, loose tipte D: budanmış ağaç, hipermatür, loose tipte KNV 34
Resim 4.3. YBMD hastasında bazal ve 3 anti-VEGF sonrası 3.ay OKTA'daki KNV görünümü A: medusa, matür, dense tipte KNV B: budanmış ağaç, hipermatür, loose tipte KNV 35
Resim 4.4. PNV olgusunda görülen KNV'yi oluşturan yapılar. Sarı ok: Ana damar ve ondan çıkan dallanan küçük damarlar, mavi ok: Periferik arkad, kırmızı oklar: Perilezyonel hipointens halo görünümü. 37

Resim 4.5. PNV olgusunda tedaviyle sıvısının azalmasına rağmen KNV alanın ve vasküler dallanmanın artışı. A: Bazalden önce 2 anti-VEGF enjeksiyonuna rağmen subretinal sıvı mevcut ve KNV alanı 1.306 mm^2. B: Bazalde FDT yapılan hasta 3. ayda inaktif ve KNV alanı 1.674 mm^2 C: Takip edilen hastanın inaktivitesi devam ediyor ve KNV alanı 1.96 mm^2 40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), makula bölgesinde fotoreseptör ve retina pigment epitelinde ilerleyici dejenerasyonla karakterize kronik multifaktöryel etyolojiye sahip bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü körlük ve görme kayıplarının en önemli nedeni olup, dünya çapında yasal körlüklerin %8.7'sini oluşturur. Katarakt ve glokomdan sonra 3. en sık körlük nedenidir. Yaş arttıkça YBMD oranı da artmakta, 65 yaş üstünde etkilenme oranı %10 iken, 75 yaş üstünde bu oran %25'in üstüne çıkmaktadır. YBMD kuru (non-neovasküler veya non-eksudatif) ve yaş (neovasküler veya eksudatif) tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. YBMD'nin ileri bir formu olan neovasküler tip YBMD, olguların %10 ile %15'ini oluşturmasına rağmen, YBMD'ye bağlı görme kayıplarının %80'inden fazlasından sorumludur (1-5).

Yaş tip YBMD, koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimi ile karakterize olup, patogenezinde hipoksi, oksidatif stres, inflamasyon, immün mekanizmalar ve anjiogenez rol almaktadır (6). Gass anatomik ve anjiografik görünümlerine göre KNV lezyonlarnıı ikiye ayırmıştır: Retina pigment epiteli (RPE) altında büyüyen, daha az sızıntı özelliği gösteren neovaskülarizasyonları tip 1 KNV, RPE üzerinde nörosensoryal retina altında büyüyen yoğun sızıntı özelliği gösteren neovaskülarizasyonları tip 2 KNV olarak isimlendirmiştir (7).

Hastalığın patogenezinde oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon ve apoptozis ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar önemli yer tutmaktadır (6). YBMD ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar fotoreseptör, RPE ve Bruch membranında kronik oksidatif hasar oluşmaktadır. Uygunsuz kompleman aktivasyonu hücre hasarına ve ekstraselüler debrilerin birikimine yol açmaktadır. Bu birikim erken dönemde drusen şeklinde kendini gösterirken ilerleyen dönemlerde coğrafik atrofi veya KNV olarak görülmektedir. Drusende mevcut olan kompleman C3a ve C5a'nın biyoaktif parçaları RPE'de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu uyarmaktadır (8). Bu durum büyük ve yumuşak drusenin KNV oluşumunda risk faktörü olduğunu açıklamaktadır. Histopatolojik olarak yumuşak drusenin Bruch membranını diffüz

kalınlaştırarak koryokapillaristen yeni damar oluşumuna neden olan Bruch membranında çatlaklar oluşturduğu kanıtlanmıştır (9). Kompleman sisteminin yanısıra VEGF ailesi (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) plasental büyüme faktörü (PIGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), anjiopoetinler, interlökin-8 (IL-8) gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin KNV gelişiminde önemli rol oynamaktadır (10-13).

Koroid neovaskülarizasyonu YBMD'ye bağlı gelişebileceği gibi YBMD dışındaki birçok hastalıkta da oluşabilmektedir. Optik disk kolobomu, optik pit, morning glory sendromu, optik disk druseni, RPE hamartomu gibi doğumsal hastalıklar, Best'in vitelliform makula distrofisi, dominant drusen, pattern distrofiler, Stargardt hastalığı gibi herediter distrofiler, patolojik myopi, anjioid streaks, gibi dejeneratif hastalıklar, toksoplazmosis, toksokara, rubella, oküler histoplazmosis, Vogt Koyonagi Harada hastalığı, sarkoidoz, Behçet hastalığı, akut multifokal pigment plakoid epitelyopati, multifokal koroidit, serpijinöz koroidopati, punktat iç koroidopati, birdshot koroidopati, kronik üveit gibi inflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklar, koroid nevüsü, koroid hemanjiomu, koroid malign melanomu, koroid osteomu gibi tümörler, koroid rüptürü gibi travmatik, idyopatik jukstafoveal telenjiektazi, idyopatik KNV, santral seröz koryoretinopati (SSKR), pakikoroid neovaskülopatideki (PNV) ve polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) gibi pakikoroid spektrumu hastalıklar KNV etyolojisinde yer almaktadır (14).

Bunlardan PNV son yıllarda tanımlanan yeni bir antite olup görülme yaşı ve klinik özellikleri nedeni ile YBMD'ye bağlı tip 1 KNV'nin ayırıcı tanısında yer almaktadır. Şu anda üzerinde fikir birliği olan hipotez kalın koroid damarlarının uzun dönemde RPE, Bruch membranı ve koryokapillaris üzerinde olumsuz etki oluşturarak tip 1 KNV gelişimine zemin hazırladığıdır (15) . Günümüzde yeni tanımlanmaya başlanmış bir klinik olan PNV, SSKR ya da pakikoroid pigment epitelyopatiye ikincil gelişen tip 1 KNV ile karakterize bir antitedir. İlk defa Japonya'da yapılan bir çalışmada PNV'nin yaş tip YBMD'den farklı bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Drusen ya da kanama gibi bulguların genelde olmaması, koroidin daha kalın olması ve sıklıkla daha genç yaşta görülmesiyle YBMD'den

ayrılmaktadır. Ayrıca YBMD olgularında görülen ARMS2 A69S ve CFH I62V genetik yatkınlık alelleri PNV olgularında daha az olduğu tespit edilmiştir (16).

Koroid neovaskülarizasyonu tanısında flöresein anjiografi (FA), optik koherens tomografi (OKT), indosiyanin yeşil anjiografi (İSYA) gibi multimodal görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (17, 18). Hastalığın teşhisi ve takibinde uzun yıllardır FA kullanılmakta olup yine OKT'nin klinik kullanıma girmesi ile birlikte gerek tanı gerekse aktivite takibine kolaylık sağlanmıştır. Nispeten yeni bir teknoloji olan optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ise kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeden parçalı spektrumlu amplitüt ilintisizleştirme anjiyografisi algoritması sayesinde retina ve koroid damarları hakkında yapısal bilgi vermektedir (19). FA'da sızıntı olması, hem RPE atrofi alanlarının hemde KNV alanının hiperflöresans gözlenmesi; İSYA'da ise özellikle pakikoroid grubunda koroid hiperpermeabilite alanlarının yarattığı hipersiyenesan görüntü üzerinde KNV'nin oluşturduğu hipersiyenesan alanın üst üste binebilmesi gibi nedenler KNV tanısını zorlaştırmaktadır. Klinik kullanıma yeni giren OKTA ile vasküler sızıntı ve yada lezyonda boyanma özelliğini göstermediğinden, vasküler yapılar hiperfloresans ile maskelenmez ve damar ağı bazı olgularda daha detaylı olarak görülebilir (20).

Optik koherens tomografi anjiografinin YBMD'de neovaskülarizasyonun saptanmasında boya temelli anjiyografi kadar duyarlı olduğu ve neovasküler lezyonun morfolojisi hakkında daha fazla bilgi verdiği kanıtlanmıştır (21). Son çalışmalarda, YBMD'de KNV alt tiplerinin anti-VEGF tedavi öncesi ve sonrası morfolojik özelliklerini değerlendirmek için OKTA analizi kullanılmıştır (21-23). Ancak, tedavi sonrası neovasküler membrandaki uzun dönemdeki morfolojik değişikleri ele alan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Son zamanlarda, serumdan gen mutasyonları ve ön kamara aköz humor sitokin analizlerinin yapıldığı çalışmalarda, YBMD ve PNV hastalarının farklı özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (16, 24). Morfolojik olarak görüntüleme özelliklerinin OKT kullanılarak incelendiği çalışmalarda YBMD'dan farklı görüntüleme özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (16). YBMD'den farklı bir KNV nedeni olduğu konusunda giderek artan kanıtların olduğu bu olgularda, vasküler paternin morfolojik

özelliklerinin ve tedavi cevaplarının OKTA ile değerlendiren ve kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez çalışmasında, aynı yaş grubunda karşımıza çıkabilen ve farklı hastalıklar olarak kabul edilen YBMD ile PNV olgularındaki tip 1 KNV'nin, tanı ve tedavi yanıtında farklılıkların olup olmadığını OKTA kullanarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

2.1.1. Epidemiyoloji

Yaşam süresi uzun gelişmiş toplumlardaki körlük nedenleri arasında YBMD birinci sıradayken, tüm dünya genelinde ise üçüncü sıradadır (25).YBMD özellikle gelişmiş ülkelerde ciddi sosyal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır.

Wong ve ark. yaptıkları analize göre tüm dünya genelinde 2020 yılında 196 milyon YBMD hastası olacağı ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (25).

Beaver Dam çalışmasında YBMD prevelansı; 61-69 yaşında yaş arasında %0.8, 70-79 yaş arasında %3.7, 70-79 yaş arasında %3.7, 80 yaş üzerinde %9.5 olarak bildirilmiştir (3). Beaver Dam çalışmasında 5 yıllık erken ve geç evrelerdeki YBMD insidansına bakılmış; erken YBMD insidansı 43-54 yaş arasında %3.9, 75 yaş ve üzerinde %5.4 olarak bulunmuştur. Geç YBMD insidansı ise; tüm yaş gruplarında %0.9 iken, 75 yaş ve üzerinde %5.4 olarak bulunmuştur (26).

Avrupa'nın farklı coğrafi bölümünde yer alan 10 ülkenin katılımıyla gerçekleşen bir meta-analizde; erken YBMD prevalansı 55-59 yaş arasında %3.5, 85 yaş ve üzerinde %17.6, geç YBMD prevalansı ise; 55-59 yaş arasında %0.1, 85 yaş ve üzerinde %9.8 olarak saptanmıştır. 2040 yılında Avrupa'da 14.9-21.5 milyon erken YBMD hastası, 3.9-4.8 milyon geç YBMD hastası olacağı öngörülmektedir (27).

Topluma dayalı olarak yapılan çalışmalarda, YBMD prevelansı değişiklik göstermektedir. Bu değişikliklerin nedeni; YBMD tanımlamasının farklılık göstermesi, sınıflamanın farklı yapılması ve çalışma kapsamındaki grupların yaş, demografik ve genetik açıdan farklılıklar göstermesidir.

2.1.2. Risk Faktörleri

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda risk faktörlerinin bilinmesi hastalıktan korunma ve progresyonun önlenmesinde oldukça önemlidir. Literatürde yapılan çalışmalarda genetik ve çevresel olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır (28-30). İleri evre YBMD hastalarında tanımlanmış olan risk faktörlerini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında; ileri yaş, sigara kullanımı, geçirilmiş katarakt cerrahisi ve aile öyküsü yüksek riskli faktörler olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, yüksek vücut kitle indeksi orta düzeyde risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet, etnik köken, diyabet, iris rengi, serebrovasküler hastalık, lipid profil bozukluğu ise düşük riskli faktörler olarak saptanmıştır (30). Bu çalışmalar ışığında ileri yaş ve genetik yapı değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ön plana çıkarken sigara içimi de değiştirilebilir çevresel risk faktörleri arasında ön plana çıkmaktadır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda önlenemeyen en önemli risk faktörü yaşlanmadır. Yapılan pek çok çalışmada, artan yaşla birlikte YBMD gelişim riskinin de arttığı gösterilmiştir. Beaver Dam çalışmasında; herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %8.5, 75 yaş üzerinde %36.8, geç YBMD prevalansı 43-54 yaş arasında %0.1, 75 yaş üzerinde %7.1 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 10 yıllık izlemde YBMD evresindeki ilerleme hızı 43-54 yaş arasında %4.2 iken 75-85 yaş arasında 3 kat daha fazla olduğu raporlanmıştır (26, 31).

Kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklere oranla YBMD'nin daha fazla görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (25, 32). Kadınlardaki geç YBMD insidansının erkeklerden %38 daha fazla olduğu bildirilmiştir (33). Menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (3).

Siyah ırkta görmeyi tehdit eden ileri evre YBMD'nin, beyaz ırka göre daha nadir olduğu bildirilmiştir (4). Bu durum, zencilerdeki melanin pigmentinin ışığı daha fazla absorbe ederek pigment epitelini, Bruch membranını, koroidi ve dış retinayı predispozan faktörlere karşı koruması ve antioksidan etkisi ile

açıklanmaktadır (34, 35). Hashemi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada herhangi bir evredeki YBMD prevalansı 50-59 yaş arasında %2.4 iken 75 yaş ve üzerinde %13.5 bulunmuştur (36). Hindistanda YBMD prevalansı 50 yaş üzerinde %1.38, İtalya'da 60 yaş üzerinde %62.7 olarak raporlanmıştır (37, 38). Batı ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde YBMD'nin Doğu Asya ve Orta Doğu ülkelerine göre daha yaygın olduğu görülmektedir.

Günümüzde YBMD patogenezinde kompleman yolu, lipid metabolizması, ekstraselüler matriks ve kollajen metabolizması, oksidatif stres yolu, anjiogenezis sinyalizasyonu gibi birçok biyolojik yolağın yer aldığı düşünülmektedir (2). Yapılan genom çalışmalarında CFH, CI, C3, TIMP3, VEGFA, APOE, HTRA1, LOC387715/ARMS2, COL8A/FILIP1L, IER3/DDR1, SLC16A8, TGFBR1, RAD51B, ADAMTS9 ve B3GALTL genlerinin ve kromozomlar üzerindeki 1q25-q31, 9p13,9p24, 10q26, 15q21 ve 17q25 lokuslarının YBMD ile ilişkili olduğu saptanmıştır (39).

Açık iris rengine sahip olanlarda YBMD daha sık görülmektedir (40). Katarakt cerrahisi sonrası artmış ışık maruziyeti ve inflamasyon nedeniyle YBMD'nin ilerleme riskinin arttığı bildirilmiştir (40). Hipermetropik gözlerde daha yaygın drusen ve neovasküler YBMD olduğu gözlenmiştir (40). Sigara kullanımının yapılan çalışmalarda doz ve süreye bağlı olarak YBMD için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (41). Bazı çalışmalarda alkol ile YBMD arasında ilişki bulunmazken, bazılarında ilişki bulunmuştur (42, 43).

Beaver Dam çalışmasında; yüksek vücut kitle indeksinin erken YBMD prevalansını arttırdığı, fakat yaş tip YBMD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (3). 'Yaşa bağlı makulopati çalışma grubu' çalışmasında (Age related Eye Disease Study-AREDS) ise vücut kitle indeksinin yaş tip YBMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezinde oksidatif stres önemli yer tutmaktadır. Oksidatif stresle açığa çıkan serbest radikaller lipid peroksidayonu ile apoptozisi indükler. Bu nedenle C vitamini, E vitamini ve karoten gibi antioksidanlar

YBMD gelişim ve ilerlemesinin azaltılmasında önemli rol taşımaktadır (45). Hyman ve ark.; ateroskleroz, serebrovasküler olay ve geçici iskemik atak ile YBMD arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (46). Sistemik hipertansiyon varlığı ve dislipidemi YBMD gelişim riskini artırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir (47). Beaver Dam Çalışmasında geç YBMD ile güneş ışığına maruziyet arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (26).

2.1.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Patogenez

Günümüzde YBMD'nin patofizyolojisi kesinlik kazanmamış olup multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Yaşlanma, metabolik, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın patofizyolojisinde lipofuksinin birikimi, drusen oluşumu, lokal inflamasyon ve neovaskülarizasyon rol oynamaktadır (48).

Yaş ile beraber RPE'de fonksiyon azalmasıyla birlikte lipid ve proteinlerden oluşan lipofuksin ve bunun sitotoksik yan ürünleri birikerek hücredeki DNA, lipid ve proteinlere hasar veren reaktif oksijen ürünleri oluşturmaktadır (49).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda ilk morfolojik bulgu RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimidir. Bazal laminar depozitler ve bazı çalışmalarda bazal lineer depozitler RPE'nin hücre plasma membranı ve onun bazal membranı arasında birikmeye başlamaktadır. Bu depozitler oftalmoskopik olarak görülmez ancak retinanın fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (50). Bazal laminar ve lineer madde birikimi ve koryokapillarisin yetersiz fonksiyonu sonucunda Bruch membranındaki atık maddelerin uzaklaştırılamamasıyla drusen gelişmektedir (51).

Normal şartlarda endotel hücrelerinde VEGF gibi pro-anjiyogenik maddeler ile Pigment Epitel Kökenli Faktör (PEKF) gibi anti-anjiyogenik faktörler arasında bir denge hali mevcuttur. Bu denge halinin hipoksi ve lokal inflamasyon gibi çeşitli nedenlerle bozulmasının KNV oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (48). Ayrıca drusen, coğrafik atrofi ve KNV'nin kompleman yolundaki mutasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

2.1.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik

Hastalık yaş (neovasküler=eksudatif) ve kuru (nonneovasküler=noneksudatif) tip olmak üzere iki şekilde görülür. Yaş tip tüm YBMD hastalarının %10-15'ini oluşturmasına rağmen ağır görme kayıplarının %88'ininden sorumludur. Kuru tip olguların %85-90'ında saptanır ancak coğrafik atrofi nedeniyle oluşan görme kaybı olguların %10-12'sinde ortaya çıkar (4).

2000 yılında yayınlanan çok merkezli AREDS çalışmasında YBMD'nin sınıflaması aşağıdaki gibi düzenlenmiştir (44):

Grup 1: Drusen yok veya bilateral yaygın olmayan küçük drusen,

Grup 2: (Erken evre YBMD): En az bir gözde yaygın küçük drusen (≤63 μm), 20'den az sayıda orta drusen (63-125 μm) veya retina pigment epitel (RPE) anomalileri,

Grup 3: (Orta evre YBMD): En az bir gözde büyük drusen (≥125 μm), yaygın orta drusen, merkezi olmayan geografik atrofi,

Grup 4: (İleri evre YBMD): En az bir gözde foveayı tutan geografik atrofi veya KNV, RPE'nin seröz veya hemorajik dekolmanı, kronik intravasküler sızıntıya bağlı retinal sert eksudalar, diskiform skar, subretinal fibrozis.

2.1.4.1. Kuru Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun en erken tespit edilebilen bulgusu olan drusenler, kollajen, RPE organelleri ve hücre uzantıları kapsayan ekstraselüler eozinofilik materyal olup, RPE bazal membranı ile Bruch membranının iç kollajenöz tabakası arasında yer alır.

Drusenlerin Sınıflaması

A- Klinik Sınıflama

Drusen tipi: Sert ve yumuşak drusen olmak üzere iki tipte ayrılır. Sert drusen iyi sınırlı, sarı-beyaz birikimlerdir. Yumuşak drusen ise, sınırları keskin olmayan, birbiri ile birleşme eğiliminde, yoğunluğu kenarlarda daha az olan birikimlerdir (53).

Drusenin boyutu: Çapı 63 μm'den küçük olanlar küçük drusen, 63-125 μm arasındakiler orta boy, 125 μm'den büyük olanlar ise büyük drusen olarak adlandırılır. Küçük drusenler genellikler sert iken, büyük drusenler yumuşaktır (53).

B- Klinikopatolojik Sınıflama

1-Küçük, sert drusen: Bruch membranının iç katında, periodic-asit-shift (PAS) pozitif, hyalin materyal ve RPE'de lipid birikimi şeklindedir (53).

2-Sert drusen kümeleri: Küçük sert drusenlerin sıkı bir şekilde paketlenmesi ile klinik olarak yumuşak drusene benzer olarak görülen tiptir (53).

3-Yumuşak drusen: Granüler yumuşak drusen, drusenoid pigment epitel dekolmanı ve membranöz drusen olarak üç şekilde görülebilir (53).

4-Retiküler drusen: RPE ile iç/dış fotoreseptör segment hattı (IS/OS, elipsoid zon) arasında yerleşen yüksek yansıtıcılıkta lezyonlardır. İleri evre YBMD gelişimi için riskli lezyonlardır (53).

5-Gerileyen drusen: RPE ve fotoreseptör atrofisinin olduğu bölgede bazal laminar birikimlerin lokalize dekolmanıdır (53).

6-Bazal laminar drusen: Çok sayıda, küçük-yuvarlak, benzer büyüklükte, sarı renkte subretinal birikintilerin oluşturduğu fokal RPE bazal membranındaki kalınlaşmalardır (53).

Retina pigment epitel atrofisi, nörosersoryal retinanın incelmesi ve yer yer depigmentasyonla karakterizedir (54).Fokal hiperpigmentasyon varlığı, yumuşak drusen ve g eografik atrofi gelişimi için bir risk faktörüdür (54).

Coğrafik atrofi kuru tip YBMD'nin son evresi olup, ileri evre YBMD'nin %35-40'ını oluşturmaktadır. Coğrafik atrofide dış nörosensoriyel tabaka incelmiştir, RPE ve fotoreseptör hücrelerinde azalma vardır ve koryokapiller vasküler yetmezlik oluşmaktadır (55). Beaver Dam ve AREDS çalışmasında pigment epitel değişiminin, yaygın büyük drusen ve yumuşak drusen varlığının coğrafik atrofi gelişmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (56, 57).

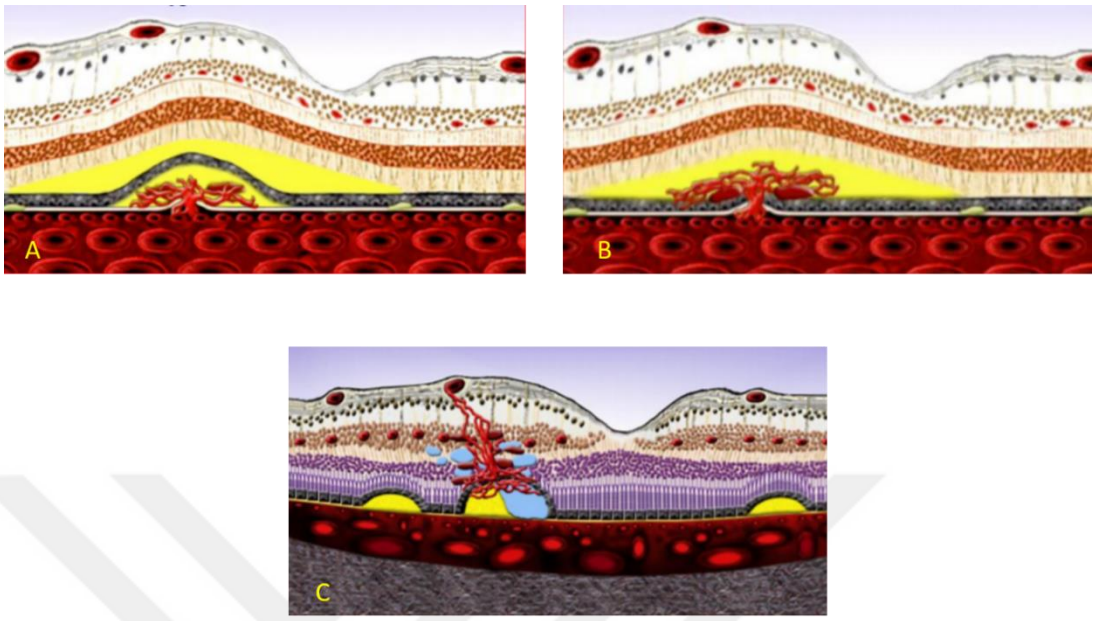
2.1.4.2. Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Koroidal neovasküler membran; koryokapillaristen köken alan yeni damarların Bruch membranını yırtarak RPE altına ilerlemesi ile oluşur. Yaş tip YBMD'nin sınıflandırılması ilk olarak 1991 yılında 'Macular Photocogulation Study' (MPS) çalışmasında yapılmıştır. FA temelli bu sınıflama sisteminde lezyonları anjiografik görünümlerine göre klasik ve gizli KNV olmak üzere ikiye ayırmıştır (58). Gass histopatolojik ve anjiografik görünümlerine göre lezyonları tip 1 ve tip 2 KNV olarak ikiye ayırmıştır. RPE altında büyüyen, daha az sızıntı özelliği gösteren, sınırları daha az belirgin ve daha düşük aktiviteye sahip olan neovasküler lezyonları tip 1 KNV, RPE'yi geçerek subretinal alana penetre olan yoğun sızıntı özelliği gösteren neovasküler lezyonları ise tip 2 KNV olarak isimlendirmiştir (7) . Daha sonraki yıllarda FA ve İSYA görüntülemelerine ek olarak yüksek çözünürlüklü spektral domain OKT'nin geliştirilmesiyle klasik ve gizli KNV yanısıra yaş tip YBMD'nin diğer alt tipleri olan PKV ve retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) da detaylı görüntülenebilmiştir (59, 60) (Resim 2.1). Yaş tip YBMD klinik, anjiografik ve OKT bulguları göz önüne alındığında 3 gruba ayrılabilir:

- **Tip 1 KNV** (gizli KNV)

- **Tip 2 KNV** (klasik KNV)

- **Tip 3 KNV** (RAP)



Resim 2.1. KNV'nin sınıflandırılması A: tip 1 KNV, B: tip 2 KNV C: tip 3 KNV

2.1.4.2.1. Koroidal Neovasküler Membran

1-) Klasik Koroidal Neovasküler Membran:

Floresein anjiyografinin erken fazında iyi sınırlı parlak hiperfloresan alanlar ve orta ve geç fazlarda ise lezyon sınırlarını belirsizleştiren sızıntı ile karakterizedir. Baskın klasik ve minimal klasik KNVM olmak üzere iki alt grubu vardır.

Baskın klasik KNVM: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50 veya daha fazlasını kapladığı tiptir.

Minimal Klasik KNVM: Klasik KNV alanının, tüm lezyon alanının %50'sinden azını kapladığı tiptir.

Klasik KNVM FAZ'ın merkeziyle olan ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

-**Ekstrafoveal KNVM:** FAZ merkezine olan uzaklığı 200 μm ve üzerinde olan lezyonlardır.

-**Jukstafoveal KNVM:** FAZ merkezine 200 μm'den daha yakın ancak merkezi tutmayan lezyonlardır.

-Subfoveal KNVM: FAZ merkezini tutan lezyonlardır.

2-) Gizli Koroidal Neovasküler Membran:

Floresein anjiyografinin erken evrelerinde az floresans gösteren, geç dönemde ise diffuz göllenme şeklinde hiperfloresans veren sınırları belirsiz lezyonlardır. Fibrovasküler PED ve kaynağı belirlenemeyen geç sızıntı olmak üzere iki şekilde görülebilmektedir.

a-) Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı: Floresein anjiyografinin ilk dakikalarında düzgün olmayan noktalar şeklinde hiperfloresans gösteren düzensiz retina pigment epitel kabarıklık alanları şeklinde görülür. Lezyon sınırları anjiyografinin geç döneminde devam eden boyanma veya sızıntı ile iyi ya da zayıf belirli olabilir.

b-) Kaynağı Belli Olmayan Geç Sızıntı: Erken dönemde kesin hatlarla kendini göstermemesine rağmen, geç dönemde hiperfloresansa neden olan ve sınırları net olmayan bir membrandır.

3-) Retinal Anjiomatöz Proliferasyon:

İlk olarak 1992 yılında Harnett tarafından PED ve retinal vasküler anomaliler şeklinde tarif edilen bu lezyon, 2001 yılında Yanuzzi ve ark. tarafından RAP olarak adlandırılmıştır. Retiküler pseudodrusen RAP gelişimi için muhtemel risk faktörüdür. Üç evreden oluşmaktadır. Evre 1'de derin kapiller pleksus kaynaklı intraretinal neovaskülarizasyon görülmektedir. İntraretinal hemoraji ve ödem ile birlikte retinoretinal anastomoz mevcuttur. Evre 2'de neovaskülarizasyon sensoryel

retina altına ilerlemiştir. Bu evrede preretinal hemoraji, seröz PED ve nörosensoryel retina dekolmanı görülebilmektedir. Evre 3'de ise vaskülarize PED ve retinakoroidal anastomoz ile dilate retina venülü görülmektedir.

Fundus floresein anjiografide evre 1 olgularda intraretinal neovaskülarizasyon ve ödeme bağlı sınırları belirsiz hiperfloresans, evre 2 olgularda hiperfloresan sızıntı etrafında sensoryel retina dekolmanına bağlı hipofloresans, evre 3 olgularda fibrovasküler PED ve retinakoroidal anastomozlar izlenebilir (59).

2.1.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Ayırıcı Tanı

1- Doğumsal hastalıklar: Optik disk kolobomu, morning glory sendromu, optik pit, optik disk druseni, RPE hamartomu.

2- Herediter hastalıklar: Best vitelliform makula distrofisi, patern distrofiler, dominant drusen, Stargard hastalığı.

3- Dejeneratif hastalıklar: Patolojik myopi, anjioid streaks, yaşa bağlı koroidal atrofi.

4- İnflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklar: Toksoplazmozis, toksokara, rubella, oküler histoplazmosis, Vogt Koyonagi Harada hastalığı, akut multifokal plakoid pigment epitelyopati, multifokal koroidit, serpijinöz koroidit, Birdshot koroidit, punktat iç koroidopati, sarkoidoz, Behçet hastalığı,kronik üveit.

5- Tümörler: Koroid nevüsü, koroid malign melanomu, koroid osteomu, koroid hemanjiomu.

6- İyatrojenik: Lazer fotokoagulasyon vya kriyoterapi sonrası

7- Travmatik: Koroid tümörü

8- İdyopatik: İdyopatik KNV, idyopatik jukstafoveal telenjiektazi.

9- Pakikoroid spektrumu hastalıklar: PNV, SSKR, PKV.

- Pakikoroid Neovaskülopati

Pakikoroid spektrumu hastalıklar, ilk kez 2013 yılında Freund ve ark tarafından pakikoroid pigment epitelyopatinin tanımlanmasıyla gündeme gelmiştir (61). Pakikoroid spektrumu hastalıklar pakikoroid pigment epitelyopati, SSKR, PNV ve PKV olmak üzere 4 hastalık grubunu içermektedir. Pakikoroid spektrumu hastalıklar; koroid kalınlık artışı, dış koroid damarlarının dilatasyonu (pakidamarlar), Sattler ve koryokapilleris tabakasında incelme ile karakterizedir (62).

Pakikoroid neovaskülopati, koroid kalınlık artışının olduğu alanlarda dilate koroid damarları ile karakterize tip 1 neovaskülarizasyon şeklidir. Hastalık SSKR ya da pakikoroid pigment epitelyopatiye sekonder gelişen tip 1 KNV'den oluşabilmektedir. Drusen ya da kanama gibi karakteristik YBMD bulgularının olmadığı, koroidin kalın olduğu tip 1 KNV olgularında PNV'den şüphelenilmelidir. Sığ irregular PED varlığı hastalık için karakteristiktir (63).

Miyake ve ark. tarafından PNV ve YBMD tanılı 200 hastanın dahil edildiği çalışmada olguların %19.5'u PNV tanısı almıştır. Subfoveal koroid kalınlığı, PNV olgularında YBMD olgularına kıyasla daha kalın bulunmuştur. ARMS2A69 alel sıklığı ve CFH162V polimorfizmi gibi neovasküler YBMD ile ilişkili hastalık genlerinin YBMD ve PNV hastaları arasında anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca PNV, YBMD'ye göre daha genç yaştaki olgularda görülmektedir (16).

Pakikoroid spektrumu hastalıkların etyopatogenezinde Haller tabakasındaki genişlemiş pakidamarların Bruch membranına mikrotravması yer almaktadır. Böylece koryokapilleris kaybı ve RPE değişikliği meydana gelmektedir. RPE altına neovaskülarizasyonun büyümesi sonucu neovaskülopati oluşmaktadır (61).

Sığ irregular PED'in altındaki karışık damar ağı OKTA ile görüntülenebilmektedir. Sığ irregular PED'i olan 16 hastanın (22 göz) dahil edildiği çalışmada OKTA ile hastaların %95'inde KNV tespit edilmiştir. Diğer anjiografi

teknikleri ile karşılaştırıldığında OKTA'nın tip 1 KNV'yi göstermede daha başarılı olduğu gösterilmiştir (64). Beş PNV hastasının dahil edildiği Azar ve ark.'nın yapmış olduğu olgu serisinde, FA ve İSYA ile 2 hastada neovaskülarizasyonun varlığı tam olarak tespit edilemezken, OKTA ile tüm hastalarda karışık filamentöz damar ağının varlığı tespit edilmiştir (65). Bu nedenle, bu bulgular pakikoroid spektrumu hastalıklarda OKTA'nın FA ve İSYA'dan önce KNV tespit edebileceğini göstermektedir. Demirel ve ark'nın yapmış olduğu pakikoroid spektrumu hastalıklarda OKTA ile boya temelli anjiografinin kıyaslandığı çalışmada İSYA'da şüpheli plak görünümü olan ve KNV'nin görüntülenemediği olgularda dahi OKTA'nın KNV'yi tespit edebildiği gösterilmiştir (66).

2.1.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı Yöntemleri

Yaş tip YBMD'nin semptomları; metamorfopsi, santral veya parasantral skotom ve ani görme azalmasıdır. YBMD için en spesifik semptom Amsler Grid Testi ile tespit edilebilen metamorfopsidir (58).

2.1.6.1. Fundus Flöresein Anjiografi

Flöresein anjiografi özellikle KNV varlığının gösterilmesinde, KNV'nin tipinin ve lokalizasyonun belirlenmesinde faydalıdır. Yaş tip YBMD'de tansında altın standart yöntemdir. Kuru tip YBMD tanı ve takibi için invaziv bir yöntemdir ve rutin olarak kullanılmamaktadır (67).

Retinal anjiomatöz proliferasyon evre 1 olgularda FA'da intraretinal neovaskülarizasyon ve ödeme bağlı sınırları belirsiz hiperfloresans, evre 2 olgularda lezyon sensöryel retina altına ilerlediğinden hiperfloresan sızıntı etrafında sensöryel retina dekolmanına bağlı hipofloresans, evre 3 olgularda fibrovasküler PED ve retinokoroidal anastomozlar görülebilir.

2.1.6.2. İndosiyanin Yeşili Anjiografisi

Flöresein anjiografi retina dolaşımının görüntülenmesinde oldukça yararlı olmasına karşın koroid dolaşımı için aynı derecede başarılı değildir. İndosiyaninin yüksek molekül ağırlığına sahip olması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroid fenestrasyonlarından çıkan boya miktarı azdır. Bu nedenle kolayca koryokapillaristen kaçamaz. Yüksek dalga boyunda ışık absorbsiyon özelliği sayesinde İSYA, kan, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigmenter depozitlere rağmen koroid damarlarının görüntülenmesini sağlamaktadır. Bu özellikleri İSYA'yı koroid vasküler ağın incelenmesinde ve gizli KNVM'lerin saptanmasında daha etkin kılar.

Fibrovasküler PED İSYA görüntülemede, sınırları belirgin hiperfloresan damar yumağı şeklinde erken fazlardan itibaren görülür ve geç fazlarda da hiperfloresans devam eder.

Klasik KNV İSYA'da FA'da olduğu gibi erken fazdan itibaren bir damar ağı görülür. Ancak İSYA'da daha hafif ve daha az belirgin hiperfloresansa yol açar.

Retinal anjiomatöz proliferasyon evre 1 olgularda İSYA'da intraretinal neovaskülarizasyon küçük bir hiperfloresan odak (hot spot) şeklinde, evre 2 olgularda intraretinal ve subretinal neovaskülarizasyonlar hiperfloresan, sensöryel retina dekolmanı hipofloresan, evre 3 olgularda vaskülerize PED üzerinde intraretinal neovaskülarizasyonlar görülebilir.

2.1.6.3. Optik Koherens Tomografi

Hem kuru hem de yaş tip YBMD tanı ve takibinde kullanılır. Kuru tip YBMD'de; retinadaki yapısal değişikleri, görsel prognozu ve subretinal ve intraretinal sıvı varlığı ile yaş tipe geçişi değerlendirmek mümkündür.Yaş tip YBMD'de ise, OKT özellikle KNV varlığını, lokalizasyonunu ve tedavi için aktivite kriterlerinin değerlendirilmesinde faydalıdır.

2.1.6.3.1. Drusen

RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden retina altındaki hiperreflektans bantta düzensizlik, lokalize kalınlaşma ve küçük elevasyonlar şeklinde görülür.

2.1.6.3.2. Pigment Epitel Dekolmanı

Seröz, fibrovasküler ve hemorajik PED olmak üzere üç farklı grup altında incelenebilir.

Drusenoid PED: OKT'de RPE kontüründe fokal kabarıklık görülür, içerisinde solid materyal ve kısmen sıvı bulunabilir ancak altında gölgelenme olmaz veya çok hafif olabilir.

Seröz PED: OKT'de retinanın ve RPE'nin lokalize elevasyonu olarak görülür. RPE dekolmanı altında kalan bölge siyah boşluk şeklinde (hiporeflektif bölge) görülür ve bu alan altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisi nedeniyle kaybolmuştur. Bazı hastalarda seröz PED'e retina altı veya retina içi sıvı birikimi de eşlik edebilir.

Fibrovasküler PED: Seröz dekolmanların aksine daha küçük, daha sığ retina ve RPE elevasyonuna sebep olur, buna ek olarak orta derecede yansımaya yol açar. Bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur.

Hemorajik PED: Dekole bölgedeki RPE altında kalan boşluk kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur, bununla beraber koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur.

2.1.6.3.3. Koroid Neovaskülarizasyonu

Klasik KNV: OKT'de RPE önünde artmış yansıma şeklinde görünür, üzerindeki sıvı aktif lezyona işaret etmektedir.

Gizli KNV: OKT'de RPE elevasyonu ve içerisinde orta derecede yansıma şeklinde görülür.

Subretinal Sıvı-İntraretinal Kist: Retina içinde ya da retina altında sıvı birikimi hemen her zaman hastalığın aktif olduğuna işaret eden bulgulardır.

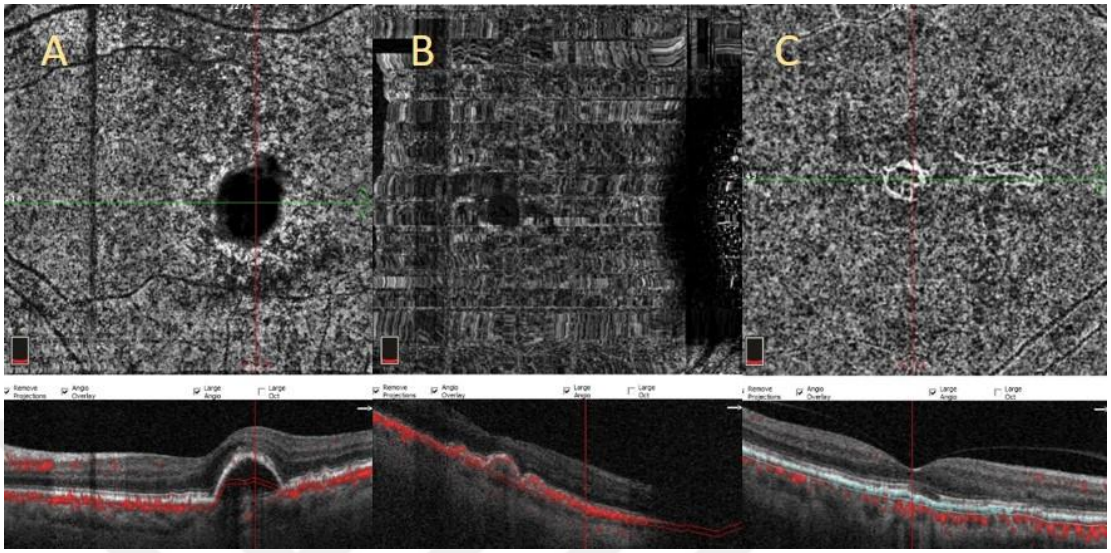
2.1.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiografi

Optik koherens tomografi anjiografi belli retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek retinal damar ağının detaylı görüntülenmesini sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir.

Özellikle YBMD olmak üzere OKTA'nın diyabetik retinopati, retinal damar tıkanıklıkları, makuler telenjiektazi, parasantral akut orta makulopati, pakikoroid spektrumu hastalıklar ve bunlar dışında optik siniri etkileyen glokom ve optik nöropati gibi hastalıklarda da kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (68-70).

Optik koherens tomografi anjiografi retinanın çeşitli tabakalarında 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 ölçümü de yapılabilmektedir. OKTA'nın bir diğer avantajı gün içinde defalarca tekrarlanabilmesidir. Görüntü alınması ve çekimi için FA'da olduğu gibi kontrast uygulamasından sonraki ilk 5-10 dk gibi bir süre kısıtlaması yoktur (68, 71, 72). OKTA'da FA ve İSYA'da olduğu gibi boya maddesi enjekte edilmediği için bulantı, anafilaksi gibi ciddi yan etkiler izlenilmemektedir (73, 74). FA ile görüntüleme retinanın sadece yüzeyel kapiller pleksusu (YKP) ile sınırlı olduğu için OKTA'nın FA'ya üstünlüğü derin kapiller pleksusu (DKP) etkileyen hastalıkların tanısında kullanılabilmesidir (75). Ancak OKTA kan-retina bariyerindeki kırılma ve damar geçirgenliğindeki artışı gösterememe gibi eksikliklere sahiptir. Cihazda bulunan yazılım sayesinde azaltılsa da göz kırpma ve göz hareketlerine bağlı damar gölgelenmesine bağlı artefaktlar açığa çıkabilmektedir. Ayrıca sert eksuda, lipofuksin, pigment birikimleri, PED, RPE

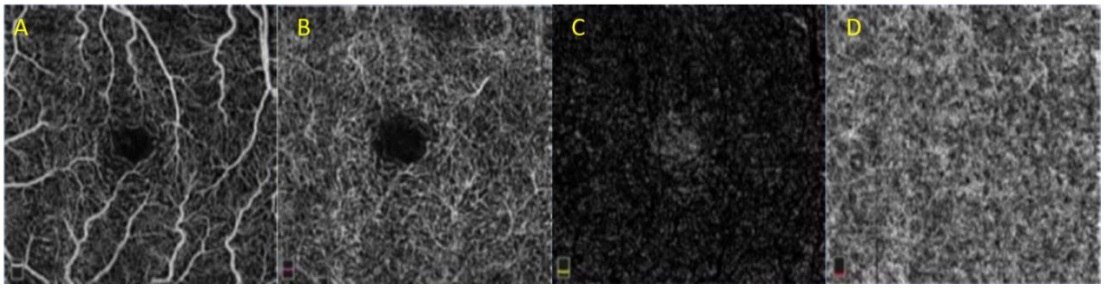
atrofi sahaları ve projeksiyon artefaktları OKTA görüntüsünde KNV olarak yanlış yorumlanabilmektedir (71, 76) (Resim 2.2).



Resim 2.2. OKTA'da gözlenen artefaktlar A: PED'e bağlı artefakt, B: Göz hareketlerine bağlı artefakt C: RPE atrofisine bağlı artefakt

Ortalama saniyelik 70000 A mod tarama ve 3-4 saniyelik tarama süresi ile OKTA görüntüleri elde edilmektedir. OKTA'da eritrositlerin hareketi saptanarak önce retinada aynı pozisyonda ardışık çok sayıda B tarama elde edilip her tarama kümesinden bir kan akımı taraması elde edilir. Retina ve koroid içinde kanla dolmuş damarlar kullanılarak yeniden damarlanma haritası oluşturulmaktadır (69).

Optik koherens tomografi anjiografi en face görüntüleme sayesinde retina ve koroid damarlanma ağının tabaka tabaka üç boyutlu olarak görüntülenmesinin yanısıra FA'daki gibi normal bir FAZ elde edilmektedir. Retina anatomisine göre normal en face OKTA'da YKP, DKP, dış retina ve koryokapillaristen olmak üzere 4 tane slab bulunmaktadır. Retinanın damar ağları başlıca iç limitan membran (İLM) ve iç pleksiform tabaka (İPT) arasında gangliyon hücre tabakasında dağılan 120 µm kalınlığında YKP, İPT ve dış pleksiform tabaka (DPT) arasında iç nükleer tabakanın (İNT) dış sınırında yer alan 60 µm kalınlığında DKP'den oluşmaktadır. Dış retinada yer alan avasküler retina ise içte DPT ve dışta IS/OS arasında bulunmaktadır. Bruch membranın 10-20 µm altında koryokapillaris yer almaktadır. (77, 78) (Resim 2.3).



Resim 2.3. Sağlıklı bir insanda görülen OKTA slabları A: Yüzeyel kapiller pleksus B: Derin kapiller pleksus C: dış retina D: koryokapillaris

2.2.6.4.1. Kuru Tip YBMD'de OKTA

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarının % 80'inden fazlasında drusen, RPE değişiklikleri ve coğrafik atrofi gibi kuru tip değişiklikler bulunmaktadır. Koroid neovaskülarizasyonun gelişmesi durumunda hastalığın erken tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Asemptomatik ve eksudasyonun olmadığı olgularda da OKTA KNV'nin saptanmasında faydalı olmaktadır (79). OKTA'nın FA'da sızıntı olmadığı ve OKT'de sıvı bulunmadığı durumlarda bile KNV membranını tespit edebildiği bildirilmiştir (80).

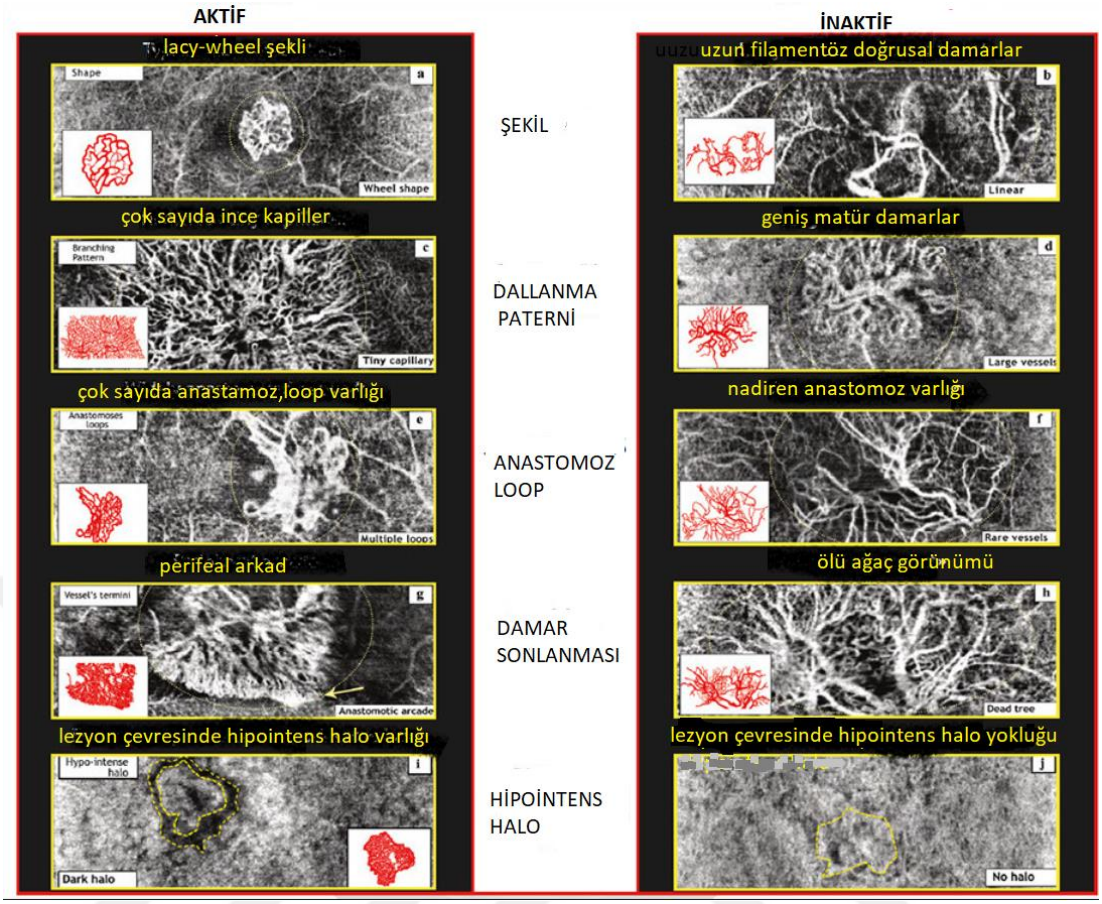
2.1.6.4.2. Yaş Tip YBMD'de OKTA

Yaş tip YBMD'ye bağlı KNV'nin saptanmasında, boyut ve tiplerinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, kullanılan anti-VEGF ilaçların etki mekanizmalarının değerlendirilmesinde OKTA önemli rol oynamaktadır (71, 76).

Optik koherens tomografi anjiografinin KNV'nin tespitinde FA ile sensitivite ve spesifite oranlarının kıyaslandığı birçok çalışma yapılmıştır. De Carlo ve ark. 8 gözün dahil edildiği az sayıda örnekle yapmış oldukları çalışmada sensitivitenin %50 olduğunu bildirmişlerdir (81). Gong ve ark.'nın 52 göz içeren geniş sayıda örnekle yapmış oldukları çalışmalarında sensitivitenin % 86,5 olduğu saptanmıştır (82). Her iki çalışmada da geniş PED varlığı ve hemoraji bulunması yanlış negatifliklerin nedeni olarak tanımlanmıştır. Liang ve ark. FA'da aktif sızıntısı bulunan hastalarda yapmış oldukları çalışmada OKTA'nın %66.7 sensitivite ve %100 spesifite ile

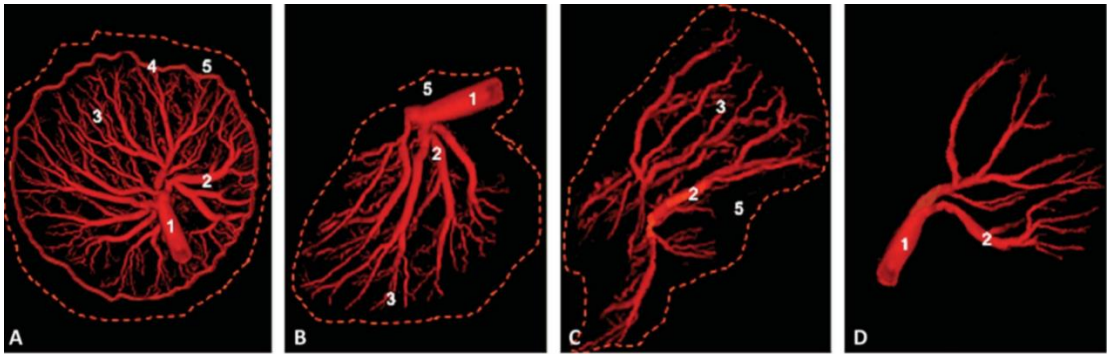
neovasküler lezyonu tespit ettiği bildirilmiştir (83). Carnevali ve ark. sadece tip 1 KNV mevcut hastaların dahil edildiği çalışmada tek başına OKTA ve FA'da %66.7 sensitivitede neovasküler kompleksin saptandığı bildirilmiştir. Tip 1 KNV tespitinde OKTA ile yapısal OKT'nin kombine edilmesi sensitiviteyi %85.7'ye arttığı saptanmıştır. Ayrıca yanlış negatifliklerin üçte ikisinin subretinal hemoraji ile ilişkili, yanlış pozitifliğin ise projeksiyon artefaktları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (84). Yaş tip YBMD'de en sık karşılaşılan KNV olan tip 1 KNV, koroidden köken alıp Bruch membranı ile RPE arasında yayılmaktadır. Tip 2 KNV ise nörosensoryal retinanın altında ve RPE'nin üstünde yer almaktadır. Tip 3 KNV intraretinal yerleşimlidir (85, 86). Novais ve ark. 1050 nm dalga boylu swept source OKTA'da 840 nm dalga boylu spektral-domain OKTA'ya kıyasla KNV alanının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle swept source OKTA KNV'nin sınırlarını daha iyi gösterebilmektedir (87). Palejwala ve ark. OKTA ile FA ve spektral OKT ile saptanamayan tip 1 KNV'nin erkenden saptanabileceğini bildirmişlerdir (80). El ameen ve ark. yaptıkları çalışmada tip 2 KNV'si olan tüm olgularda OKTA'da dış retinada yüksek akımlı vasküler lezyon saptamış olup bu lezyonların glomerül veya medusa şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (88).

Coscas ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada OKTA ile tespit edilen neovasküler lezyonlar 5 özellik göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Buna göre lezyon uzun filamentöz doğrusal damarlar yerine yelpaze şeklinde (lacy-wheel ya da seafan) görülüyorsa, geniş matür damarlar yerine dallanan çok sayıda ince kapiller mevcutsa, anastomoz ve looplar (kıvrım) oluşturuyorsa, damar sonlanmaları ölü ağaç görünümü yerine periferal arkadlar şeklindeyse ve lezyon etrafında hipointens halo görünümü varsa aktif olarak kabul edilmektedir (89) (Resim 2.4).



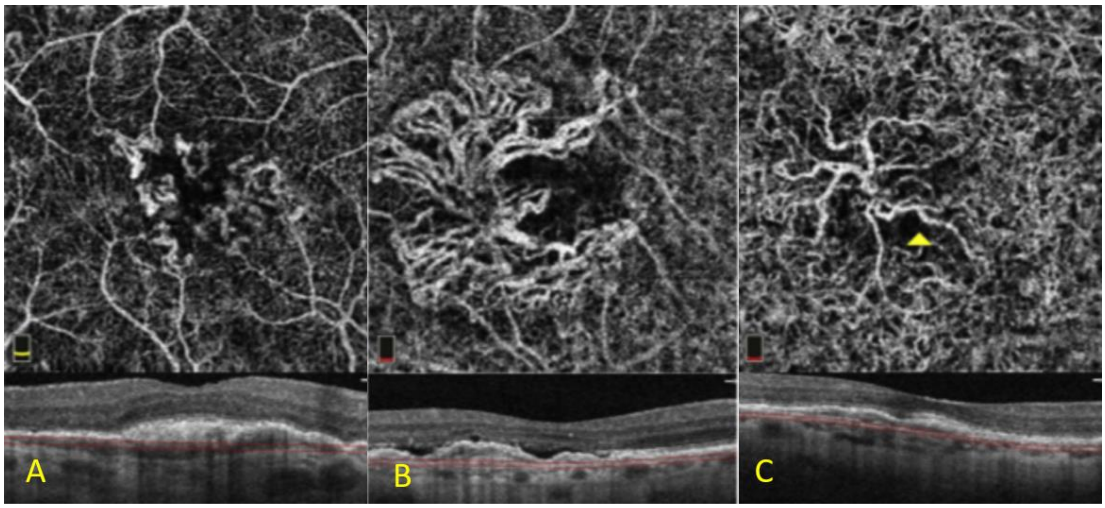
Resim 2.4. Coscas ve ark yapmış olduğu çalışmada OKTA'da aktif ve inaktif KNV görünümü

Miere ve ark. ise OKTA'da tespit edilen neovasküler lezyonları matüriteye göre sınıflandırmıştır. İmmatür özellikte olanların seafan, medusa, belirsiz tipte olup matür özellikte olanların budanmış ağaç görünümünde olduğunu bildirmişlerdir. Medusa tip KNV'de; santralde besleyici damar, sirküler periferal anastomozlar, ince dallanmalar ve çevreleyen hipointens halo izlenirken seafan tip KNV'de; ekzantrik besleyici damar, ince dallar ve çevreleyen hipointens halo izlenmiştir. Belirsiz tip KNV'de besleyici damar görülmemiştir. İnce dallara ek olarak çevreleyen hipointens halo ve sirkümferensiyal periferal anastomozlar bulunabilmektedir. Budanmış ağaç tip KNV'de besleyici damar görülebilmektedir. Ancak ince dallar kaybolmuş ve filamentöz akım bulunmaktadır (90) (Resim 2.5).



Resim 2.5. Görünüm paternleri A: medusa paterni, B: seafan paterni, C: belirsiz patern, D: budanmış ağaç paterni. 1) besleyici damar 2) ana damar gövdesi 3) ince dallanmalar 4) sirküler periferal anastomozlar 5) çevreleyen hipointens halo.

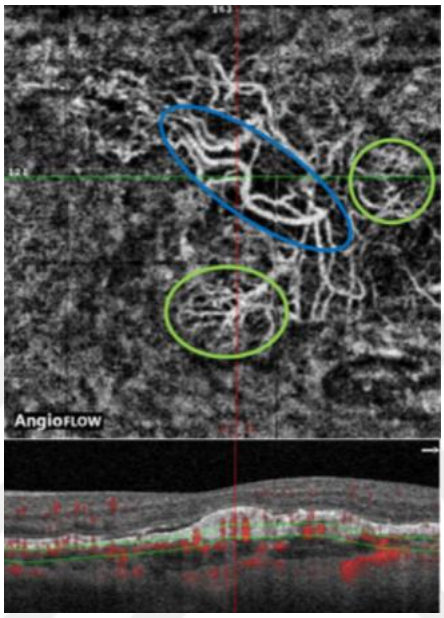
Xu ve ark OKTA'da tespit edilen KNV lezyonlarını matüriteye göre immatür, matür ve hipermatür olarak sınıflandırmıştır. Buna göre lezyon küçük karışık uniform dallanan kapiller veya multilobüle rozet halinde küçük üniform kapiller içeriyorsa immatür, seafan veya medusa paterninde olduğu gibi geniş dilate damarlar içeriyorsa matür, uzun filamentöz doğrusal damarlardan oluşan ölü ağaç manzarası içeriyorsa hipermatür tipte olduğu bildirilmiştir (91) (Resim 2.6).



Resim 2.6. Matürite paternleri A: immatür patern, B: matür patern, C: hipermatür patern

Sulzbacher ve ark. yapmış oldukları çalışmada OKTA'da görülen KNV damar morfolojisinin 4'e ayrıldığını bildirmişlerdir. Geniş çaplı damarlar ile birlikte kapiller dansitenin düşük olduğu lezyonlar loose (gevşek), hiperreflektif dallanmanın artışı

ile birlikte kapiller dansitenin yüksek olduğu lezyonlar dense (yoğun), yaklaşık %50'sinin düşük kapiller dansite %50'sinin yüksek kapiller dansiteden oluştuğu lezyonlar mikst tip olarak isimlendirilmiştir. Koryokapillaris ya da dış retinada neovaskülarizasyonun tespit edilemediği durumları ise tanımlanamayan KNV paterni olarak bildirmişlerdir (92) (Resim 2.7).



Resim 2.7. Vasküler yoğunluk paternleri, mikst tip lezyon; yeşil daire içindeki lezyonlar dense tipte, mavi daire içindeki lezyon uzun matür damarlanmanın olduğu loose tipte

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul izni 19-1295-18 kayıt numaralı olarak Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.11.2018 tarihinde alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak organize edildi ve yürütüldü. Kasım 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takip edilen tip 1 KNV mevcut 31 yaş tip YBMD hastası, 14 PNV hastası çalışmaya dahil edildi. Yaş tip YBMD ve PNV tanısı fundus muayenesi, spektral domain (SD)-OKT, OKTA, FA veya gerektiğinde çekilen İSYA bulguları ile konuldu.

Çalışmaya dahil olma kriterleri yaş tip YBMD ve PNV ile ilişkili minimum 6 aylık izlem süresinin olması olarak belirlendi. Başlangıçta OKTA görüntülemesinde detaylı izlenebilen KNV'si bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olmama kiterleri ise başka bir retinal hastalığa sekonder KNV olması, görme keskinliğini etkileyebilen başka okuler hastalığın olması (diyabetik retinopati, arter veya ven tıkanıklıkları, yüksek miyopi), OKTA'da KNV görüntülenememesi, OKTA çekim kalitesini etkileyen ortam opasitesi mevcudiyeti, OKTA görüntü kalitesini etkileyen sinyal gücün 45'in altında olması olarak belirlendi. Anti-VEGF ya da FDT uygulanmış olması çalışmaya dahil edilmeme kriteri değildi.

Hastalara ayrıntılı rutin oftalmolojik muayene yapılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) eşeli ile ölçüldü ve istatistiksel değerlendirme için logMAR'a çevrildi. Başlangıçta tüm hastalara SD-OKT (HRA, Heidelberg, Almanya), OKTA (Angiovue RTVue XR Avanti; Optovue, Kalifornia, USA), FA ve gerektiğinde İSYA (HRA, Heidelberg, Almanya) görüntüleme yapıldı. Tüm hastalara anti-VEGF (PRN rejim) ya da FDT uygulandı. Hastaların bazal, 3. ay ve 6. ay OKTA ve OKT bulguları değerlendirildi.

Hastaların dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet, görme keskinliği, enjeksiyon sayısı, makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı, PED yüksekliği, lezyonların OKT ve OKTA özellikleri gibi değişkenler saptanıp analizlere alındı.

Hastaların OKT görüntülerinden subfoveal koroid kalınlığı, SMK, PED yüksekliği ölçüldü. OKT'de subretinal sıvı ve intraretinal kist varlığı kaydedildi. OKTA'da manuel olarak seçilen KNV'nin en geniş çapı, alanı ve akımı ölçüldü. Lezyon paternleri (seafan, medusa, belirsiz, budanmış ağaç), besleyici ana damar varlığı, periferik anastomoz/loop, periferik arkad ve hipointens halo varlığı kaydedildi. OKTA'da KNV; seafan, medusa ve belirsiz lezyon tipine, periferik anastomoz/loop varlığı, periferik arkad, hipointens halo ya da dallanan küçük damar görüntülerinin en az ikisinin bulunması halinde aktif kabul edildi. OKTA'daki KNV'nin boyutun değişimi ile KNV'deki dallanmanın ve OKT'deki sıvı varlığının değişimi incelendi. YBMD ve PNV'de görülen tip 1 KNV'nin OKT ve OKTA bulguları arasındaki farklılıklar kaydedildi. Ayrıca başlangıçta eş zamanlı İSYA ve OKTA çekilen PNV hastalarında KNV'nin en geniş çapı ölçümleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenler için bağımsız grup karşılaştırmalarında öncelikle Kolmogorov-Simirnov testi ile normal dağılım varsayımı kontrol edildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılım varsayımının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler için olgu sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, normal dağılım varsayımı sağlandığında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures anova), varsayım sağlanmadığında ise Friedman testi kullanıldı.

Olguların izlem zamanlarına göre tedavi sonrası görme düzeyleri, OKT'deki SMK, subfoveal koroid kalınlığı ve PED yüksekliği ölçümleri ile, OKTA'daki KNV'nin en geniş çapı, KNV alanı ve KNV akımı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı Friedman testiyle araştırıldı. İkili karşılaştırmalarda hangi zaman diliminde fark olduğuna bonferonni düzeltmesi yapılarak Wilcoxan testi ile bakıldı.

Olguların ortalama yaşı, yapılan tedavi, değişik zaman dilimlerindeki görme düzeyleri, OKT'deki SMK, subfoveal koroid kalınlığı ve PED yüksekliği ölçümleri ile, OKTA'daki KNV'nin en geniş çapı, KNV alanı ve KNV akımı ölçümlerinde YBMD ve PNV gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile bakıldı. OKT ve OKTA'daki kantitatif parametreleri zamanla yüzde değişimi arasında gruplar arasında fark olup olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bazaldeki SMK ve subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinin KNV alanı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi

OKT'deki subretinal sıvı, intraretinal kist varlığı, OKTA'daki ana damar, dallanan küçük damar, periferik anastomoz, periferik arkad, periferik loop, hipointens halo varlığı açısından ve lezyon paternlerinde gruplar arası fark olup olmadığını saptamak için Ki Kare veya Fisher Exact testi kullanıldı. OKT'deki aktivite ile OKTA'daki kalitatif özelliklerin ve lezyon paterni ilişkisine Fisher Exact testi ile bakıldı. Ayrıca zamanla patern değişikliği açısından gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığına Fisher Exact testi ile bakıldı. Gruplar arası OKT ve OKTA aktivite uyumu Pabak (prevelance adjusted bias adjusted kappa) ile araştırıldı. RStudio 1.1.463 versionda epiR paketi kullanıldı.

OKTA'daki kalitatif bulgularda bağımlı oranların istatistiksel olarak önemli değişim olup olmadığı Cochran Q yöntemiyle araştırıldı. Sürekli ve sıralanabilir değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya FA'da tip 1 KNV mevcut 31 yaş tip YBMD ve 14 PNV hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen YBMD grubunda 14 sağ göz 17 sol göz mevcutken PNV grubunda ise 6 sağ göz, 8 sol göz mevcut idi. PNV grubunda 11 (%78.6) erkek, 3 (%21.4) kadın; YBMD grubunda ise 22 (%71) erkek, 9 (%29) kadın bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 3 YBMD hastası 5 PNV hastası daha önce tedavi almamışken diğer tüm hastalara intravitreal anti-VEGF veya FDT uygulanmıştı. Bazalden önce yapılmış intravitreal anti-VEGF sayısı YBMD olgularında ortanca 12 (0-31), PNV olgularında ise ortanca 2.5 (0-21) idi ($p<0.05$). Bazalden önce PNV olgularının 3'üne, bazal-3 ay arası 6'sına, 3 ay-6 ay arası 2'sine FDT uygulanmıştı. YBMD ve PNV hastalarının demografik, OKT ve OKTA'daki kalitatif ve kantitatif verileri kıyaslandı.

Yaş ortalaması YBMD grubunda 71.51±8.98 yıl, PNV grubunda ise 57.57±7.54 yıl; idi ($p<0.001$). Tablo 4.1'de YBMD grubunun, Tablo 4.2'de PNV grubunun OKT ve OKTA'da ölçülen kantitatif parametrelerin tedavi sonrası değişimlerini görmekteyiz.

Tablo 4.1. YBMD grubunun bazal, 3.ay ve 6.ay OKT ve OKTA'daki kantitatif bulgularının değişimi

	Bazal	3.ay	6.ay	P değeri
SMK (μm)	326.54±97.22 [a] (211.00±615.00)	289.45±67.37 [b] (191.00±484.00)	299.80±76.34 [a,b] (191.00±512.00)	**0.014**
Subfoveal koroid kalınlığı (μm)	192.09±52.27 [a] (85.00±323.00)	182.70±44.63 [b] (90.00±299.00)	176.29±44.59 [b] (83.00±287.00)	**<0.001**
PED yüksekliği (μm)	155.83±80.32 [a] (0±385.00)	141.16±70.31 [b] (0±337.00)	143.41±76.47 [a,b] (0±353.00)	**0.012**
KNV en geniş çapı (mm)	1.38±0.57 (0.31±2.46)	1.30±0.61 (0.00±2.37)	1.28±0.54 (0.00±2.36)	0.393
KNV alanı (mm^2)	6.00±4.79 (0.24±18.19)	5.36±4.49 (0.00±17.54)	5.13±4.13 (0.00±14.89)	0.293
KNV akımı (mm^2)	3.44±2.70 (0.16±10.83)	3.05±2.45 (0.00±9.95)	3.00±2.31 (0.00±8.64)	0.134

a,b: aynı harfe sahip değerler arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını göstermektedir

Görme keskinliği PNV grubunda ETDRS'e göre ortalama bazal 30.14±13.34 (15-55), 3. ayda 30.21±15.41 (10-55) ve 6. ayda 29.35±15.56 (10-55) harf iken,

logMAR'a göre ortalama bazal 0.49±0.26 logMAR, 3. ayda 0.49±0.30 logMAR ve 6. ayda 0.51±0.31 logMAR olarak değerlendirildi. Görme keskinliği YBMD grubunda ETDRS'e göre ortalama bazal 28.41±15.20 (0-50), 3. ayda 28.22±15.21 (0-50), 6. ayda 30.22±14.26 (0-52) harf iken, logMAR'a göre ortalama bazal 0.59±0.47 logMAR, 3. ayda 0.64±0.52 logMAR, 6. ayda 0.56±0.48 logMAR idi. Tedavi sonrası hem YBMD grubunda hem PNV grubunda görme keskinliğinde harf ve logMAR cinsinden anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$). Görme keskinliği YBMD ve PNV gruplar arasında kıyaslandığında bazal, 3.ay ve 6. ayda istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Görme keskinliği değişimi logMAR açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. PNV grubunun bazal, 3.ay ve 6.ay OKT ve OKTA'daki kantitatif bulgularının değişimi

	Bazal	3.ay	6.ay	P değeri
SMK (µm)	318.42±94.01 [a] (171.00±456.00)	255.21±84.11 [b] (167.00±452.00)	241.28±68.40 [b] (177.00±393.00)	**<0.001**
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	361.42±121.15 [a] (195.00±535.00)	294.14±102.23 [b] (168.00±470.00)	286.64±88.74 [b] (152.00±435.00)	**<0.001**
PED yüksekliği (µm)	81.35±55.54 (0.00±205.00)	73.07±51.31 (0.00±179.00)	74.28±54.41 (0.00±201.00)	0.353
KNV en geniş çapı (mm)	0.96±0.47 (0.51±1.91)	1.01±0.43 (0.55±1.78)	0.95±0.44 (0.56±1.71)	0.504
KNV alanı (mm^2)	2.37±2.29 (0.55±8.11)	2.51±2.13 (0.47±7.43)	2.43±2.26 (0.61±8.16)	0.751
KNV akımı (mm^2)	1.44±1.35 (0.39±4.81)	1.59±1.35 (0.24±4.66)	1.48±1.31 (0.39±4.52)	0.526

a,b: aynı harfe sahip değerler arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını göstermektedir

Spektral domain OKT'de ETDRS haritasına göre ölçülen SMK; PNV grubunda bazal 318.42±94.01 µm, 3. ayda 255.21±84.11 µm ve 6. ayda 241.28±68.40 µm idi. YBMD grubunda ise bazalde 326.54±97.22 µm, 3. ayda 289.45±67.37 µm ve 6. ayda 299.80±76.34 µm idi. YBMD grubunda tedavi sonrası 3.ay SMK ölçümü bazale göre istatistiksel anlamlı azaldı ($p<0.05$). PNV grubunda tedavi sonrası 3.ay ve 6.ay SMK ölçümü bazale göre istatistiksel anlamlı azaldı ($p<0.05$, $p<0.05$). SMK, YBMD ve PNV ile gruplar arası kıyaslandığında bazal, 3.ay ve 6. ayda istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). SMK değişimleri gruplar arası kıyaslandığında bazal 6 ay arası anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

Spektral domain OKT'de ölçülen subfoveal koroid kalınlığı; PNV grubunda bazalde ortalama 361.42±121.15 µm, 3. ayda 294.14±102.23 µm 6. ayda 286.64±88.74 µm idi. YBMD grubunda ise bazal 192.09±52.27 µm, 3. ayda 182.70±44.63 µm ve 6. ayda 176.29±44.59 µm idi. PNV grubunda tedavi sonrası 3. ay ve 6. aydaki bazale göre subfoveal koroid kalınlığındaki azalma istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$). YBMD grubunda tedavi sonrası 3. ay ve 6. aydaki subfoveal koroid kalınlığındaki azalma istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$). Subfoveal koroid kalınlığı YBMD ve PNV grupları arası kıyaslandığında bazal, 3.ay ve 6.ayda PNV grubunda daha fazla idi ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Subfoveal koroid kalınlığı değişimleri gruplar arası kıyaslandığında bazal 3 ay ve bazal 6 ay arası anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

Spektral domain OKT'de ölçülen PED yüksekliği, PNV grubunda 81.35±55.54 µm, 3. ayda 73.07±51.31 µm ve 6. ayda 74.28±54.41 µm idi. YBMD grubunda bazalde 155.83±80.32 µm, 3. ayda 141.16±70.31 µm ve 6. ayda 143.41±76.47 µm idi. PNV grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ay PED yüksekliğinde istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$, $p>0.05$). YBMD grubunda ise tedavi sonrası 3. aydaki PED yüksekliğindeki azalma bazale göre istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.05$). PED yüksekliği gruplar arası bazal, 3.ay ve 6.ayda kıyaslandığında YBMD grubunda daha fazla idi ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$). PED yüksekliği değişimi gruplar arası kıyaslandığında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Pakikoroid neovaskülopati olgularının 13'ünde (%92.9), YBMD olgularının 20'sinde (%64.5) SD-OKT'de subretinal sıvı saptandı. PNV olgularının 3'ünde (%21.4), YBMD olgularının 22'sinde (%71) intraretinal kist saptandı. Subretinal sıvı varlığı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), intraretinal kist YBMD olgularında daha sık izlendi ($p<0.05$). Pakikoroid neovaskülopati olgularında SD-OKT'de skar veya skizis görülmezken YBMD olgularının 1'inde (%3.2) skar ve 3'ünde (%9.6) skizis görüldü.

Optik koherens tomografi anjiografide tespit edilen KNV'nin en geniş çapı PNV grubunda bazalde ortalama 0.96±0.47 mm, 3. ayda 1.01±0.43 mm ve 6. ayda 0.95±0.44 mm idi. YBMD grubunda ise bazal 1.38±0.57 mm, 3. ayda 1.30±0.61 mm

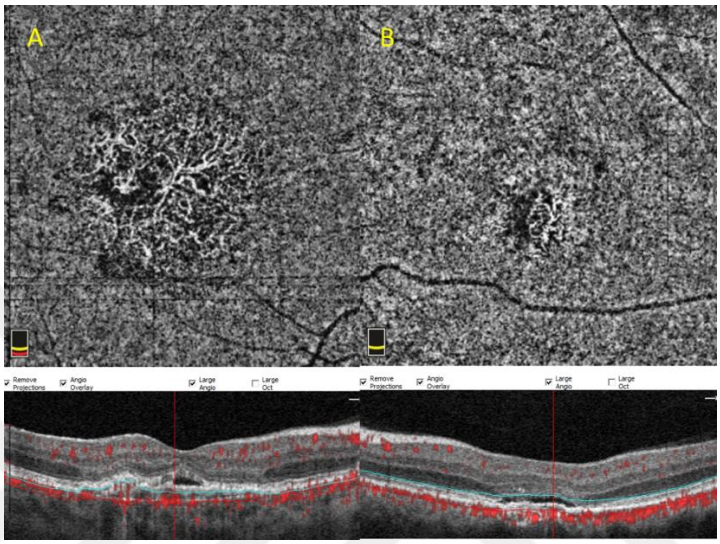
ve 6. ayda 1.28±0.54 mm idi. Hem YBMD hem PNV grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ay KNV'nin en geniş çapı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$, $p>0.05$). KNV'nin en geniş çapı bazalde YBMD grubunda PNV'ye göre daha fazla iken ($p<0.05$), tedavi sonrası 3.ay ve 6.ay gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$). KNV'nin en geniş çapı değişimleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). PNV grubundaki 8 hastanın başlangıçta eş zamanlı çekilen İSYA ve OKTA'da tespit edilen KNV'nin en geniş çapları sırasıyla 3.27±0.92 mm ve 0.90 ±0.43 mm idi. PNV grubunda KNV'nin en geniş çapı OKTA ile kıyaslandığında İSYA'da anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu ($p<0.05$).

Optik koherens tomografi anjiografide tespit edilen KNV alanı PNV grubunda ise bazalde ortalama 2.37±2.29 mm^2, 3. ayda 2.51±2.13 mm^2 ve 6. ayda 2.43±2.26 mm^2 idi. YBMD grubunda ortalama bazal 6.00±4.79 mm^2, 3. ayda 5.36±4.49 mm^2 ve 6. ayda 5.13±4.13 mm^2 idi. Hem YBMD hem PNV grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ay KNV alanı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$, $p>0.05$). KNV alanı bazal, 3.ay ve 6.ayda YBMD grubunda PNV grubuna kıyasla daha fazla idi ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). KNV alanı değişimleri gruplar arası kıyaslandığında bazal 3 ay arası anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Bazal KNV alanı ile bazal SMK ve subfoveal koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$).

Optik koherens tomografi anjiografide tespit edilen KNV akımı PNV grubunda bazalde 1.44±1.35 mm^2, 3. ayda 1.59±1.35 mm^2 ve 6. ayda 1.48±1.31 mm^2 idi. YBMD grubunda ortalama bazal 3.44±2.70 mm^2, 3. ayda 3.05±2.45 mm^2 ve 6. ayda 3.00±2.31 mm^2 idi. Hem YBMD hem PNV grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ay KNV akımı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$, $p>0.05$). KNV akımı bazal ve 6. ayda YBMD grubunda PNV'ye göre daha fazla iken ($p<0.05$, $p<0.05$), tedavi sonrası 3.ayda gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). KNV akımı değişimleri gruplar arası kıyaslandığında bazal 3 ay arası anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

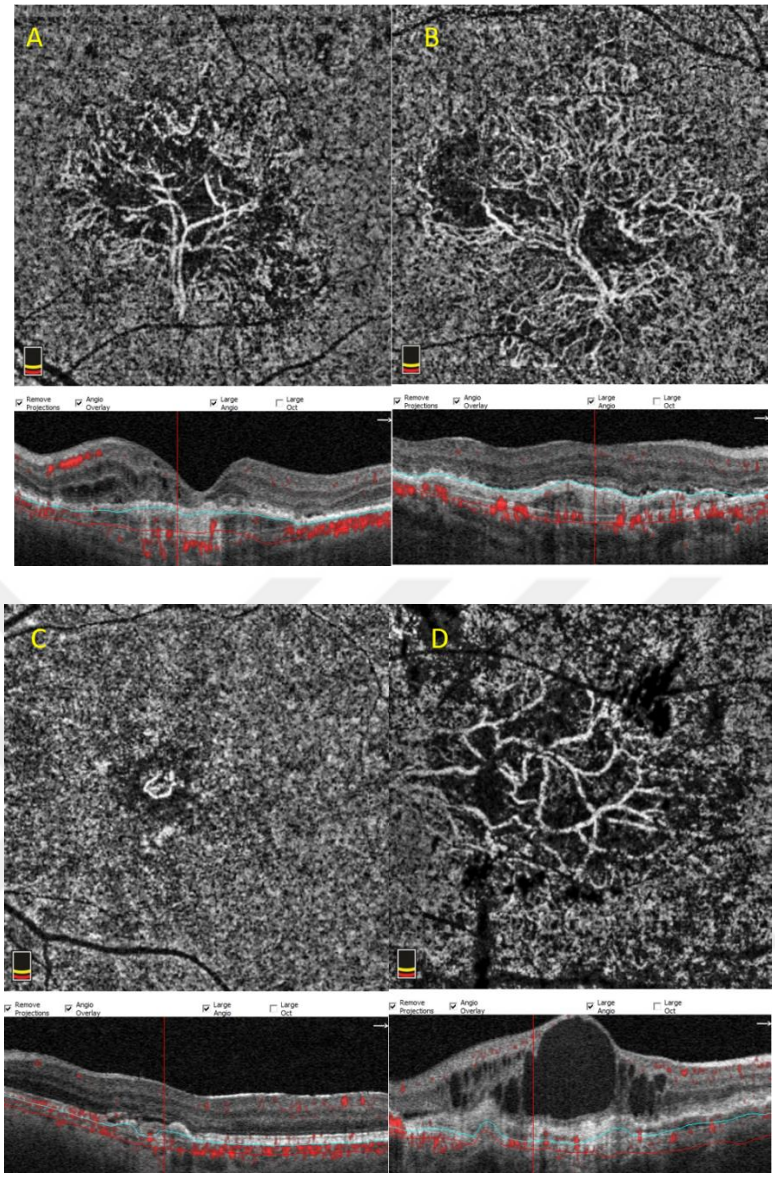
Optik koherens tomografi anjiografiye göre PNV olgularındaki başlangıçtaki KNV'nin ise 3'ünün (%21.4) medusa ve 11'inin (%78.6) belirsiz tipte olduğu

saptandı (Resim 4.1). Bazalde PNV olgularındaki KNV lezyonlarında seafan veya budanmış ağaç tipine rastlanmadı. PNV grubunda ise bazal 3. ay ve bazal 6. ay arası 1 hastada lezyonda patern değişikliği izlendi. Bazal 3 ay ve bazal 6 ay arası PNV grubunda sadece 1 hastanın belirsiz tipten medusa tipine dönüştüğü izlendi. PNV grubunda 3 ay-6 ay arası lezyonda patern değişikliği izlenmedi.



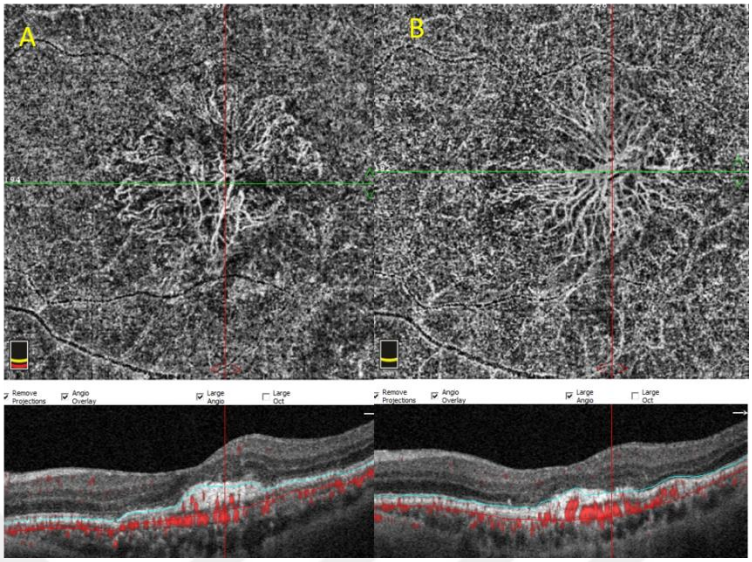
Resim 4.1. PNV grubu OKTA'daki KNV görünümü A: medusa, matür, dense tipte, B: belirsiz, immatür, dense tipte KNV

Optik koherens tomografi anjiografide YBMD grubunda 4 (%12.9) seafan, 13 (%41.9) medusa, 9 (%29) belirsiz ve 5 (%16.1) budanmış ağaç görünümü izlendi (Resim 4.2). YBMD grubunda bazal-3 ay, 3 ay-6 ay ve bazal-6 ay arasında 4 hastada lezyonda patern değişikliği izlendi. YBMD grubunda bazal-3 ay arası 1 hastanın budanmış ağaç tipinden belirsiz tipe, 3 hastanın medusa tipten budanmış ağaç tipine dönüştüğü izlendi. 3 ay-6 ay arası 1 hastanın medusa tipinden belirsiz tipe, 1 hastanın seafan tipinden budanmış ağaç tipine, 1 hastanın belirsiz tipten budanmış ağaç tipine, 1 hastanın budanmış ağaç tipinden medusa tipine dönüştüğü izlendi. Bazal 6 ay arası ise 1 hastanın medusa tipinden belirsiz tipe, 1 hastanın seafan tipinden budanmış ağaç tipine, 2 hastanın medusa tipinden budanmış ağaç tipine dönüştüğü izlendi. YBMD grubunda seafan, medusa, budanmış ağaç paternleri açısından PNV ile arasında anlamlı bir fark bulunmazken belirsiz patern PNV grubunda daha sık izlendi ($p<0.05$).



Resim 4.2. YBMD grubu OKTA'daki KNV görünümü A: seafan, matür, mikst tipte, B: medusa, matür, dense tipte C: belirsiz, immatür, loose tipte D: budanmış ağaç, hipermatür, loose tipte KNV

Matürite paternlerine bakıldığında YBMD grubunda 17 (%54.8) matür, 7 (%22.6) immatür ve 7 (%22.6) hipermatür KNV görünümü izlendi. YBMD grubunda bazal-3 ay, 3 ay-6 ay ve bazal-6 ay arasında 4 hastada (%9.7) lezyonda matürite patern değişikliği izlendi. YBMD grubunda bazal-3 ay ve 3 ay-6 ay arası 1 hastanın hipermatür tipten matür tipe, 3 hastanın matür tipten hipermatür tipe dönüştüğü izlendi (Resim 4.3). Bazal 6 ay arası ise 4 hastanın matür tipten hipermatür tipe dönüştüğü izlendi.



Resim 4.3. YBMD hastasında bazal ve 3 anti-VEGF sonrası 3.ay OKTA'daki KNV görünümü A: medusa, matür, dense tipte KNV B: budanmış ağaç, hipermatür, loose tipte KNV

Optik koherens tomografi anjiografiye göre PNV grubunda başlangıçta tespit edilen KNV'nin ise 4'ünün (%28.6) matür, 9'unun (%64.3) immatür ve 1'inin (%7.1) hipermatür tipte olduğu tespit edildi. PNV grubunda ise izlem süresinde matürite bakımından lezyonda patern değişikliği izlenmedi. YBMD grubunda matür ve hipermatür paternleri açısından PNV ile arasında anlamlı bir fark bulunmazken immatür patern PNV grubunda daha sık izlendi ($p<0.05$).

Optik koherens tomografi anjiografiye göre YBMD grubunda başlangıçta tespit edilen KNV'nin vasküler yoğunluk paternlerine bakıldığında 12 (%38.7) dense, 11 (%35.5) loose, 6 (%19.4) mikst ve 2 (%6.5) belirsiz tip izlendi. YBMD grubunda bazal-3 ay arasında 12 hastada, 3 ay-6 ay arasında 10 hastada ve bazal-6 ay arasında 4 hastada lezyonda vasküler yoğunluk patern değişikliği izlendi. YBMD grubunda bazal-3 ay arası 2 hastanın loose tipten mikst tipe, 2 hastanın loose tipten dense tipe, 4 hastanın mikst tipten loose tipe**,** 2 hastanın dense tipten loose tipe, 1 hastanın dense tipten belirsiz tipe, 1 hastanın dense tipten mikst tipe dönüştüğü izlendi. 3 ay-6 ay arası 3 hastanın mikst tipten loose tipe, 2 hastanın dense tipten loose tipe, 1 hastanın dense tipten mikst tipe, 1 hastanın belirsiz tipten dense tipe, 1 hastanın mikst tipten

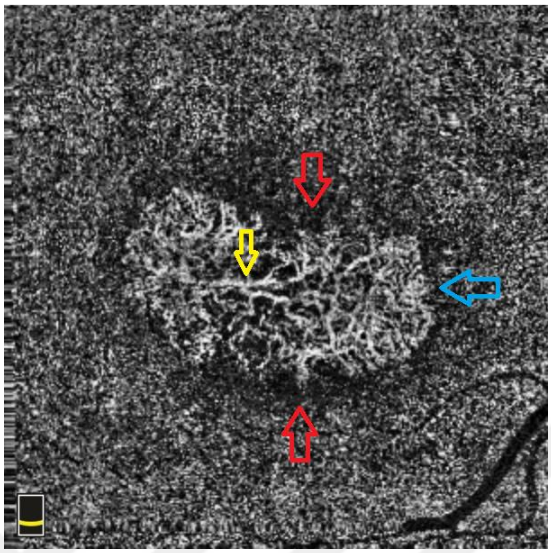
dense tipe ve 3 hastanın loose tipten mikst tipe dönüştüğü izlendi. Bazal 6 ay arası ise 2 hastanın mikst tipten loose tipe, 2 hastanın dense tipten loose tipe dönüştüğü izlendi.

Pakikoroid neovaskülopati grubunda ise 10'unun (%71.4) dense, 2'sinin (%14.3) loose, 1'inin (%7.1) mikst ve 1'inin (%7.1) belirsiz görünümde olduğu izlendi. PNV grubunda bazal-3 ay arasında 4 hastada, 3 ay-6 ay arasında 2 hastada ve bazal-6 ay arasında 4 hastada lezyonda vasküler yoğunluk patern değişikliği izlendi. PNV grubunda bazal-3 ay arası 1 hastanın mikst tipten dense tipe, 1 hastanın loose tipten dense tipe, 1 hastanın dense tipten loose tipe ve 1 hastanın belirsiz tipten loose tipe dönüştüğü izlendi. 3 ay-6 ay arası 1 hastanın dense tipten mikst tipe, 1 hastanın loose tipten mikst tipe döndüğü izlendi. Bazal 6 ay arası ise 1 hastanın belirsiz tipten loose tipe, 1 hastanın mikst tipten dense tipe, 1 hastanın loose tipten mikst tipe ve 1 hastanın dense tipten mikst tipe döndüğü izlendi. Vasküler yoğunluk paternleri arasında YBMD ve PNV grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve PNV grupları arası lezyonda görünüm, matürite ve vasküler yoğunluk patern değişikliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). YBMD grubunda 1 hastada belirsiz-immatür-loose tipte KNV tedavi sonrası 3.ayda OKTA'da kaybolup 6.ayda yeniden oluştuğu saptandı. 3. ayda OKT'ye göre aktif olan YBMD ve PNV gruplar arasında lezyon görünüm ve matürite paternleri açısından anlamlı fark görülmezken, vasküler yoğunluk paternleri açısından dense lezyonların PNV grubunda daha sık olduğu izlendi ($p<0.05$). 6. ayda OKT'ye göre aktif olan YBMD ve PNV gruplar arasında lezyonda görünüm, matürite ve vasküler yoğunluk paternleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Optik koherens tomografi anjiografide bazalde PNV grubunda tespit edilen KNV'de ana damar varlığı 4'ünde (%28.6), dallanan küçük damar varlığı 12'sinde (%85.7), periferik anastomoz 12'sinde (%85.7), periferik arkad 8'inde (%57.1), hipointens halo 4'ünde (%28.6) saptandı (Resim 4.4). PNV olgularında periferik loop görülmedi. 3.ayda KNV'de ana damar varlığı 4'ünde, dallanan küçük damar varlığı 13'ünde, periferik anastomoz 13'ünde, periferik arkad 9'unda, periferik loop 3'ünde, hipointens halo 6'sında saptandı. 6.ayda KNV'de ana damar varlığı 5'inde, dallanan

küçük damar varlığı 12'sinde, periferik anastomoz 12'sinde, periferik arkad 6'sında, periferik loop 4'ünde, hipointens halo 5'inde saptandı.



Resim 4.4. PNV olgusunda görülen KNV'yi oluşturan yapılar. Sarı ok: Ana damar ve ondan çıkan dallanan küçük damarlar, mavi ok: Periferik arkad, kırmızı oklar: Perilezyonel hipointens halo görünümü.

Optik koherens tomografi anjiografide bazalde YBMD grubunda tespit edilen tip 1 KNV'de ana damar varlığı 22'sinde (%71), dallanan küçük damar 22'sinde (%71), periferik anastomoz 19'unda (%61.3), periferik arkad 8'inde (%25.8), periferik loop 3'ünde (%9.7), hipointens halo 9'unda (%29) saptandı. 3.ayda KNV'de ana damar varlığı 21'inde, dallanan küçük damar 19'unda, periferik anastomoz 12'sinde, periferik arkad 6'sında, periferik loop 2'sinde, hipointens halo 6'sında saptandı. 6.ayda ise ana damar varlığı 21'inde, dallanan küçük damar 17'sinde, periferik anastomoz 13'ünde, periferik arkad 6'sında, periferik loop 3'ünde, hipointens halo 10'unda saptandı.

Bazalde YBMD grubunda ana damar varlığı daha sık izlenirken ($p<0.05$) dallanan küçük damar, periferik anastomoz, periferik arkad, periferik loop ve hipointens halo varlığı açısından PNV grubu ile arasında bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 3. ayda OKT'ye göre aktif olan PNV grubunda OKT'ye göre aktif olan YBMD grubuna kıyasla ana damar varlığı, dallanan küçük damar, periferik anastomoz ve periferik loop varlığı açısından anlamlı fark görülmezken, periferik

arkad ve hipointens halo varlığı açısından anlamlı fark izlendi. 6. ayda OKT'ye göre aktif olan YBMD grubunda OKT'ye göre aktif olan PNV grubuna kıyasla ana damar varlığı, dallanan küçük damar, periferik anastomoz, periferik arkad ve periferik loop varlığı açısından anlamlı fark görülmezken, hipointens halo varlığı açısından anlamlı fark izlendi.

Başlangıçta OKT'ye göre aktif olan 31 YBMD hastasının OKTA'da 17'sinin aktif, 14'ünün inaktif olduğu tespit edildi. OKT'ye göre aktif olan 14 PNV hastasının OKTA'da 12'sinin aktif, 2'sinin inaktif olduğu tespit edildi. 3. ayda OKT'ye göre aktif olan 19 YBMD hastasının OKTA'da 9'unun aktif, 10'unun inaktif olduğu tespit edildi. OKT'ye göre aktif olan 9 PNV hastasının OKTA'da hepsinin aktif olduğu tespit edildi. 6. ayda OKT'ye göre aktif olan 18 YBMD hastasının OKTA'da 7'sinin aktif, 11'inin inaktif olduğu tespit edildi. OKT'ye göre aktif olan 7 PNV hastasının OKTA'da 6'sının aktif, 1'inin inaktif olduğu tespit edildi. YBMD grubunda bazal, 3.ay ve 6.ayda OKT ve OKTA arasında uyum bulunmadı. PNV grubunda OKT ve OKTA arasında bazalde iyi derecede uyum, 3.ayda orta derecede uyum bulundu. PNV grubunda OKT ve OKTA arasında 6. ayda ise uyum bulunmadı. OKT ve OKTA uyumunun derecesi Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. YBMD ve PNV grupları arasında OKT ve OKTA uyumunun derecesi

	YBMD	PNV
OKT-OKTA	PABAK (%95 GA)	PABAK (%95 GA)
Bazal	0.096 (0-0.454)	0.714 (0.144-0.964)
3.ay	0 (0-0.339)	0.429 (0-0.832)
6.ay	0 (0-0.279)	0 (0-0.539)

PABAK: prevelance adjusted bias adjusted kappa
GA: güven aralığı
Pabak<0.2=uyum yok, pabak 0.2-0.4=düşük derecede, pabak 0.4-0.6=orta derecede, pabak 0.6-0.8=iyi derecede, pabak >0.8=yüksek derecede

Optik koherens tomografiye göre PNV grubunda bazalden 3.aya 5 hastada (%35.7) sıvının kaybolduğu, 6 hastada (%42.9) sıvının azaldığı, 2 hastada (%14.3) sıvının değişmediği, 1 hastada (%7.1) sıvının arttığı, 3.aydan 6.aya 2 hastada (%14.3) sıvının kaybolduğu, 2 hastada (%14.3) sıvının azaldığı, 1 hastada (%7.1) sıvının değişmediği, 5 hastada (%35.7) sıvının arttığı görüldü. 3. ayda sıvının gözlenmediği

4 hastada (%28.6) 6. ayda da yeni sıvı gelişimi saptanmadı. Bazalden 6.aya 6 hastada (%42.9) sıvının kaybolduğu, 6 hastada (%42.9) sıvının azaldığı, 1 hastada (%7.1) sıvının değişmediği, 1 hastada (%7.1) sıvının arttığı tespit edildi.

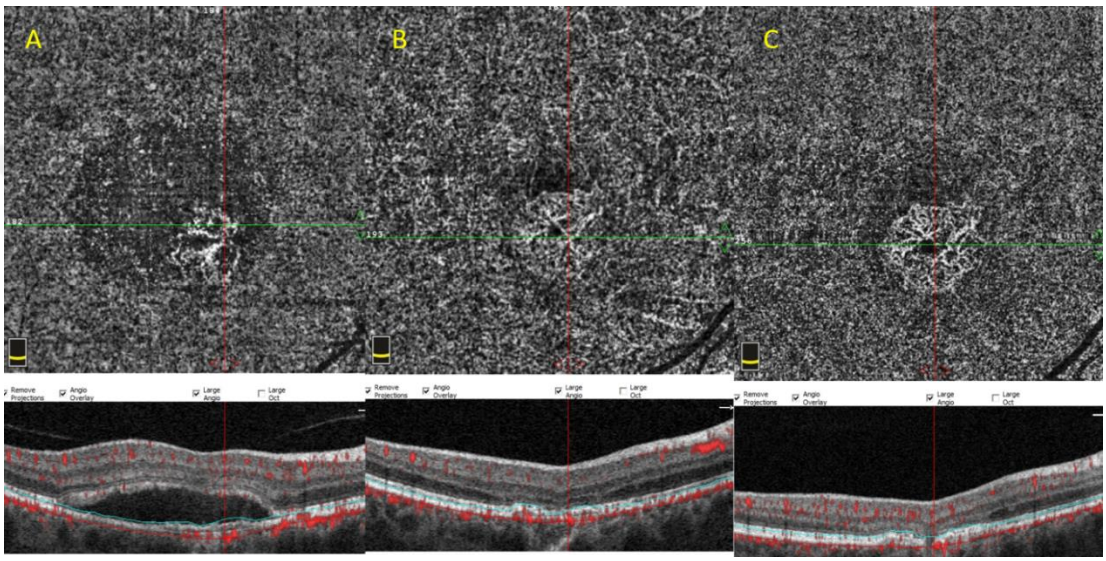
Optik koherens tomografiye göre YBMD grubunda bazalden 3.aya 10 hastada (%32.3) sıvının kaybolduğu, 10 hastada (%32.3) sıvının azaldığı, 3 hastada (%9.7) sıvının değişmediği, 8 hastada (%25.8) sıvının arttığı, 3.aydan 6.aya 5 hastada (%16.1) sıvının kaybolduğu, 8 hastada (%25.8) sıvının azaldığı, 4 hastada (%12.9) sıvının değişmediği, 7 hastada (%22.6) sıvının arttığı görüldü. 3. ayda sıvının gözlenmediği 7 hastada (%22.6) 6. ayda da yeni sıvı gelişimi saptanmadı. Bazalden 6.aya 12 hastada (%38.7) sıvının kaybolduğu, 10 hastada (%32.3) sıvının azaldığı, 5 hastada (%16.1) sıvının değişmediği, 4 hastada (%12.9) sıvının arttığı tespit edildi.

Optik koherens tomografi anjiografiye göre PNV grubunda bazalden 3.aya 4 hastada (%28.6) dallanmanın azaldığı, 6 hastada (%42.9) dallanmanın değişmediği, 4 hastada (%28.6) dallanmanın arttığı, 3.aydan 6.aya 4 hastada (%28.6) dallanmanın azaldığı, 7 hastada (%50) dallanmanın değişmediği, 3 hastada (%21.4) dallanmanın arttığı, bazalden 6.aya 2 hastada (%14.3) dallanmanın azaldığı, 6 hastada (%42.9) dallanmanın değişmediği, 6 hastada (%42.9) dallanmanın arttığı izlendi.

Optik koherens tomografi anjiografiye göre YBMD grubunda bazalden 3.aya 17 hastada (%54.8) dallanmanın azaldığı, 8 hastada (%25.8) dallanmanın değişmediği, 6 hastada (%19.4) dallanmanın arttığı, 3.aydan 6.aya 6 hastada (%19.4) dallanmanın azaldığı, 13 hastada (%41.9) dallanmanın değişmediği, 12 hastada (%38.7) dallanmanın arttığı, bazalden 6.aya 12 hastada (%38.7) dallanmanın azaldığı, 11 hastada (%35.5) dallanmanın değişmediği, 8 hastada (%25.8) dallanmanın arttığı izlendi.

Bazal-3.ay, 3.ay-6.ay, bazal-6.ay OKT'deki aktivite ve OKTA'daki dallanma YBMD ve PNV grupları arası kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hem PNV hem YBMD grubunda da bazalden 3.aya, 3.aydan 6.aya ve bazalden 6.aya aktivite ile dallanmadaki değişim arasında korelasyon izlenmedi ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$) (Resim 4.5). Ancak YBMD grubunda bazalden 3.aya KNV

alanındaki değişim ile sıvıdaki değişim ve dallanmadaki değişim arasında orta düzeyde ilişki bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$). Yine YBMD grubunda 3.aydan 6.aya ve bazalden 6.aya KNV alanındaki değişim ile sıvının değişimi arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$) dallanmadaki değişim ile sırasıyla orta ve zayıf düzeyde ilişki bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$). PNV grubunda ise bazalden 3.aya, 3.aydan 6.aya, bazalden 6.aya KNV alanındaki değişim ile sıvıdaki değişim ve dallanmadaki değişim arasında ilişki gözlenmedi ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).



Resim 4.5. PNV olgusunda tedaviyle sıvısının azalmasına rağmen KNV alanın ve vasküler dallanmanın artışı. A: Bazalden önce 2 anti-VEGF enjeksiyonuna rağmen subretinal sıvı mevcut ve KNV alanı 1.306 mm^2. B: Bazalde FDT yapılan hasta 3. ayda inaktif ve KNV alanı 1.674 mm^2 C: Takip edilen hastanın inaktivitesi devam ediyor ve KNV alanı 1.96 mm^2

5. TARTIŞMA

Tip 1 koroid neovaskülarizasyonu YBMD, üveit, koroid tümörleri ve SSKR gibi birçok hastalıkta mevcut patolojilere ek olarak görülebilmekte ve klinik durumu komplike etmektedir (14). Patogenezi tam olarak bilinmese de VEGF ekspresyonu ile birlikte Bruch membranının yırtılarak koroid damarlarının RPE altına ilerlemesiyle oluşmaktadır (93). PNV'de tip 1 KNV sıklıkla RPE-Bruch kompleksinin altında pakidamarların oluştuğu bölgede görülmektedir. Pakidamarlar Bruch membranında mikrotravma oluşturmaktadır. Bu damarların pulsatil akım etkisi ile iç koroid ve koryokapillariste volüm kaybı görülmektedir. Bunun sonucunda iskemik mikroçerçeve oluşmakta ve neovaskülarizasyon meydana gelmektedir (62).

KNV tanısı koymak için intravenöz boya maddesi gerektiren boya anjiyografilerde, nadiren de olsa bazı hastalarda bulantı ve anaflaksi görülebilmekte, ya da hamilelik gibi nedenlerle çekilmesi sakıncalı olabilmektedir (74). OKTA ile kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeden retina ve koroid damarları görüntülenerek uygun hastalarda KNV'nin tanısı konulabilmekte ve takip konusundaki yeterliliği güncel literatürde tartışılmaktadır (68). Bu tez çalışmasında PNV ve YBMD hastalarında görülen tip 1 KNV'nin OKTA özellikleri tanımlanarak, morfolojik özellikleri açısından farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PNV olgularının yaş ortalamasının YBMD olgularına göre daha genç olduğu ve subfoveal koroid kalınlığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu da iki hastalığın etyopatogenezinin farklı olduğunu destekleyen bir bulgudur. Literatürde Miyake ve ark.'nın yaptığı çalışma da iki gruptaki hastaların farklı genotipik özelliklere sahip olduğu, YBMD grubunda görülen ARMS2 mutasyonunun PNV grubunda daha az olduğu yine vitreus VEGF düzeyinin PNV grubunda daha az olduğu gösterilmiştir (16).

Genel olarak PNV'de ve yaş tipYBMD'nin bir grubunda görülen Tip 1 KNV; OKT'de sığ irregüler PED çift katman (double layer) bulgusu, FA'da geç fazda kaynağı belirsiz geç sızıntı ve İSYA'da geç fazda plak şeklinde görülmektedir (94).

Pakikoroid grubunda hızlı, kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan OKTA ile RPE'nin altında lokalize tip 1 KNV'yi oluşturan vasküler yapılar hakkında konvansiyonel anjiografilere kıyasla daha detaylı bilgiler elde edilmektedir (64, 81, 82, 90). Bu nedenle günümüzde giderek kullanımı artan OKTA ile, bu iki hastalık grubundaki KNV'lerin morfolojik görünümleri ya da tedavi cevapları açısından farklılık olup olmadığı araştırmaya açık bir konudur. Literatürde henüz bu konuda yayınlanmış membranın morfolojik farklılıklarını irdeleyen çalışmalar mevcut değildir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda OKTA'da koryokapillaris segmentasyonunda tespit edilen KNV'de; yüksek akımlı vasküler ağ, santral ya da periferal besleyici ana damar, geniş vasküler gövdeden yayılan ince çok sayıda kapiller ince dallar, lezyon periferinde anastomoz ya da loop varlığı, pariferik arkad varlığı, sekonder dallanmanın olmadığı sadece geniş vasküler gövdenin bulunduğu filamentöz akım ve hipointens halo olmak üzere 6 spesifik morfolojik özellik tanımlanmıştır (23, 89). Literatürde tanımlanmış KNV'nin bu özelliklerine göre Miere ve ark. YBMD'de görülen neovasküler membranları seafan, medusa, belirsiz ve budanmış ağaç olmak üzere 4 ayrı paternde görüldüğünü bildirmişlerdir (90). Lezyonun morfolojik görünümü dışında matürite ve vasküler yoğunluk paternlerine göre de literatürde birçok sınıflama yapılmıştır (91, 92). Çalışmamızda tip 1 KNV ayrımında her iki hastalıkta morfolojik ve matürite patern sınıflamasında belirgin farklılık izlenirken vasküler yoğunluğa göre yapılan sınıflamada anlamlı farklılık tespit edilememiştir. PNV olgularında belirsiz ve immatür tip daha sık görülürken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PNV olgularında budanmış ağaç görünümüne hiç rastlanmaması oldukça dikkat çekicidir. Bu PNV'de damarsal yapının farklı özellikte olduğunu ve ilerde tedavi anlamında farklılık gösterebileceğini düşündürmüştür. Spaide tedavi sonrası KNV yapısındaki ince kapillerin ve anastomozların kaybolarak geniş çaplı damarların ortaya çıkmasını arteriogenez olarak isimlendirmiştir (95). Perisitlerin proliferasyon, matürasyon ve migrasyonunda rol oynayan transforme edici büyüme faktörü (TGF-β), PDGF, anjiopoetin-1 gibi birçok hücresel faktörün PNV olgularında farklı miktarda olabileceğinden tedavi sonrası budanma görülmemiş olabilir. Ayrıca anjiogenezis

nedeniyle vasküler gövdeden ayrılan kapiller filizlere daha etkili olan anti-VEGF ajanların PNV olgularındaki yanıtı YBMD olgularına göre daha az olabilir.

Coscas ve ark. YBMD olgularında uzun filamentöz doğrusal damarlar, geniş çaplı matür damarlar, anastamozun az ve ölü ağaç manzarası olan KNV'yi inaktif KNV olarak tanımlanmıştır (89). Azar ve ark. yapmış olduğu çalışmada tip 1 KNV mevcut 5 PNV hastasının OKTA'da Coscas grubunun literatürde tanımlamış olduğu inaktif KNV yapısına uygun olduğu bildirilmiştir (65). Buna karşın bizim çalışmamızda bazalde 14 PNV olgusunun 12'sinin (%85.7), 31 YBMD olgusunun 17'sinin (%54.8) OKTA'ya göre aktif lezyon olduğu tespit edildi. Bu farklılık hem olgu sayımızın fazla hem de tedavi edilmemiş olguların daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Fakat tedavi almış inaktif KNV'lerde bile PNV grubunda bu görünüme rastlanmamıştır. PNV grubunda YBMD grubunun tersine hem takip başında hemde takip sonunda filamentöz ya da budanmış ağaç gibi inaktif KNV'lerde görülen paterne hiç rastlanmamıştır.

Al-Sheikh ve ark'nın aktif ve sessiz KNV mevcut YBMD hastalarında yapmış oldukları çalışmada OKTA'daki morfolojik özellikleri incelenerek kalitatif değerlendirmesi yapılmıştır. Aktif lezyonlarda küçük damar dallanma (%82) ve periferik arkad (%82) sessiz lezyonlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (96). Bizim çalışmamızda hem PNV hem YBMD grubunda hastaların çoğunun daha önce tedavi almış olması ve olgu sayısının az olması nedeniyle aktif ve inaktif lezyonlar arasındaki kalitatif parametreler arasında kıyaslama yapılamamıştır.

Kuehlewein ve ark yapmış oldukları çalışmada tip 1 KNV mevcut yaş tip YBMD olgularının %72'sinde ana damar tespit edilmiştir. 18 olguda anti-VEGF tedaviye rağmen KNV alanında ve damar yoğunluğunda değişme gözlenmemiştir. Bu nedenle santral besleyici damar ve dallanan vasküler ağ kompleksinin matür bir yapısı olup anti-VEGF tedaviye dirençli olduğu bildirilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda intravitreal anti-VEGF tedaviden sonra besleyici ana damarın ve büyük çaplı damarların değişmeden kaldığı, küçük çaplı damarların ise akımının azaldığı ya da regrese olduğu bildirilmiştir (83, 97). Bizim çalışmamızda da ana damar varlığı YBMD grubunda %70.9, PNV grubunda %28.6 oranında tespit edildi ve diğer

çalışmalara benzer tedaviyle ana damar varlığında her iki grupta değişim gözlenmedi. Literatürde ana damarın endotel hücrelerinin perisitler tarafından korunması nedeniyle anti-VEGF tedaviye dirençli olduğu, küçük çaplı damarların perisitlerle korunmasız olduğu için anti-VEGF tedaviye duyarlı olduğu bildirilmiştir (23, 95). Çalışmamızda ana damarın YBMD grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmesi YBMD hastalarındaki lezyonların matur olması ile açıklanabilir. Ayrıca PNV grubunda başta sıklıkla ana damar görülmezken ana damar görülen olgularda tedaviyle değişme gözlenmemiştir. Bu durum literatürdeki YBMD'deki KNV'nin ana damarının perisitler tarafından çevrili olmasının PNV'deki KNV ana damarı için de geçerli olduğunu düşündürmüştür.

Terao ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada YBMD ve PNV grupları arasında lezyon en geniş çapı ve lezyon boyutunun FA ve İSYA kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmediği bildirilmiştir (24). Daha önce literatürde YBMD ve PNV grupları arasında KNV boyutunu OKTA ile kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda her iki hastalıkta da koryokapillaris kesitinde en net görülebilen tip 1 KNV'nin YBMD grubunda PNV grubuna göre daha büyük olduğu saptandı. Büyük ihtimalle bu farklılık, OKTA'da sızıntı ya da boyama nedeni ile yorumu zorlaştırabilecek bir durumun olmaması nedeni ile gerçek boyutun daha iyi görüntülenebilmesinden kaynaklanmaktadır. Tip 1 KNV OKTA'da beklenilen boyutundan daha küçük görünebilir ya da İSYA ve FA'da sızıntı, skar boyanması, koroid hiperpermabilitesi gibi nedenlerle gerçek lezyonun sınırları net seçilemeyebilir ve daha geniş olarak yorumlanabilir. Bu nedenle boya anjiografilerle yapılan ve lezyon boyutunun kıyaslandığı çalışmalar hata içerebilir.Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve PNV grubunda boyut açısından olan bu farklılık KNV oluşumunda ve büyümesinde etkili sitokinlerin iki hastalıkta farklı miktarlarda olmasından da kaynaklanmış olabilir. Yapılan bir çalışmada, humor aköz sitokin analizinde VEGF-A, bFGF, GM-CSF ve MCP-1 düzeyinin anlamlı olarak YBMD grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur (24). Bu nedenle inflamasyon ve anjiogenezin YBMD'de belirgin bir şekilde artması lezyonun büyümesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda takipler boyunca her iki grupta OKTA'da ölçülen KNV alanı ve akımında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bunun nedeni tedavi sonrası 1.ay kontrollerinin olmaması ve farklı takip süresi ile ilişkili olabilir. Literatürde erken tedavi cevabında en net gözlenebilen lezyon boyutunda küçülme takiplerde saptanamamaktadır. Literatürde geniş olgu serileriyle yapılan boya temelli anjiografi çalışmalarında anti-VEGF tedavi sonrası lezyon boyutu ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalardan WIEW 1 ve WIEW 2 çalışmalarında KNV alanında azalma olduğu, MARINA çalışmasında KNV alanında değişme olmadığı, ANCHOR ve CATT çalışmalarında ise KNV alanında artış olduğu saptanmıştır (98-101). Tedaviye yanıtın OKTA ile değerlendirildiği çalışmalarda ise kısa dönemde tedavi sonrası KNV boyutunda belirgin azalma izlenirken uzun dönemde değişiklik olmadığı hatta KNV alanının artabileceği bildirilmiştir (23, 91, 102). Mastropasqua ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada ilk 24 saatte KNV alanında anlamlı azalma görülmezken başka bir çalışmada 48. saatte KNV alanında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir (102, 103). Coscas ve ark OKTA ile yapmış oldukları mikst tip KNV olgusunda aflibercept enjeksiyonu sonrası 1. ayda hem 1 hem tip 2 KNV alanında azalma olduğu tespit edilmiştir (104). Buna karşılık Kuehlewein ve ark'nın yapmış oldukları çalışmada ise 3 aydan fazla takip süresinde tip 1 KNV alan ve yoğunluğunun OKTA'da stabil kaldığı gözlenmiştir (23). Literatürde uzun dönem tip 1 KNV takibi mevcut Xu ve ark'nın YBMD hastalarında yapmış olduğu çalışmada 1 yıllık takip sonunda KNV alanında % 80 gözde 0,2 mm^2 anlamlı lezyon artışı izlenmiştir (91). Çalışmamızda da hastaların tedavi sonrası 1. ay takipleri mevcut olmadığı için akut dönemdeki KNV boyutundaki azalma gözlenememiştir. Ancak uzun dönemdeki 3. ve 6. ay takiplerinde lezyon boyutunun değişmediği gözlendi. Neovasküler endotel hücrelerinin perisitlerle çevrili olması nedeniyle mevcut anti-VEGF tedavisi lezyon aktivitesini azaltırken lezyon boyutunu küçültemeyebilir. Bu nedenle PDGF ve VEGF inhibe edici ajanların kombine edilerek kullanılması perisitlerin ayrılarak neovasküler dokunun regrese olmasını sağlayabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmaktadır (105).

Tedaviye yanıtın OKTA ile değerlendirildiği çalışmalarda lezyon boyutundaki değişimin yanısıra kalitatif olarak kısa dönemde anti-VEGF tedavi sonrası periferik

kapillerin regrese olduğu, santral ana damarın değişmeden kaldığı ve KNV kompleksinin dense vasküler ağdan loose vasküler ağa dönüştüğü bildirilmiştir (23, 83). Yaş tip YBMD hastalarında OKTA bulgularının klinik aktivite ile korelasyonunun incelendiği çalışmada aktif olan lezyonların OKTA ile tespit edilebildiği, inaktif olan lezyonların ise OKTA ile görüntülenemediği bildirilmiştir. OKTA ile görüntülenen KNV lezyonun özellikleri ile klinik aktivite bulguları uyumlu görülmemiştir (83). Benzer şekilde çalışmamızda da, OCTA paternleri ile klinik aktivasyon arasında ilişki bulunamamıştır. OKT ve OKTA ile lezyon aktivitesini gösterebilmeleri açısından YBMD grubunda hiç uyum görülmezken, PNV grubunda bazalde iyi olan uyumun tedavi sonrası azaldığı görülmüştür. Buna göre, bazalde OKTA'ya göre aktif olan KNV PNV grubunda OKT'ye göre de çoğunlukla aktif olduğu görüldü. Ancak tedavi sonrası klinik inaktif olan PNV, OKTA'ya göre aktif olabilmektedir.

İntravitreal anti-VEGF ajanların koroid dolaşımını etkilediği bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda aflibercептin ranibizumaba göre koroid kalınlığını daha fazla azalttığı gösterilmiştir (106). Literatürde subfoveal koroid kalınlığının, intravitreal aflibercept sonrası sıklıkla koroidal vasküler dilatasyon ve hiperpermeabilite gösteren PNV hastalarında YBMD hastalarından istatistiksel olarak anlamlı daha fazla azaldığı bildirilmiştir (107). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası 6. ayda KNV en geniş çapı, KNV alanı ve KNV akımındaki değişim arasında YBMD ile arasında fark bulunmazken subfoveal koroid kalınlığındaki azalmanın PNV grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Pakikoroid neovaskülopati'de tip 1 neovaskülarizasyon gelişimi koroid kalınlığı artışına sekonder olarak geliştiği düşünüldüğünden, KNV tedavisinin yanısıra koroid kalınlığının azalması da uzun dönem tedavi başarısını etkileyebilir (107). Tamamen aynı hastalık olmasa da aynı spektrum içinde yer alan kronik SSKR de yapılan bir çalışmada Kim ve ark. FDT sonrası subretinal sıvı rekürrensinin görüldüğü kronik SSKR olgularının daha kalın subfoveal koroide sahip olduğunu bildirmişlerdir (108). Bu nedenle KNV aktivitesini ve koroid kalınlığını etkin azalatan anti-VEGF'ler ya da FDT gibi KNV'nin oklüzyonunda ve koroid kalınlığını azaltmada uygulamalar tedavide daha etkin olabilir. Bu yüzden PNV hastalarında

intravitreal aflibercept enjeksiyonlarının FDT ile kombine edilmesi monoterapiden daha etkili bir tedavi seçeneğidir (109, 110). Bu nedenle bizim çalışmamızda da YBMD hastalarına sadece intravitreal anti-VEGF uygulanırken PNV hastalarının tedavisinde kombine tedavi uygulanmıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları gruplardaki olgu sayısının az olması, tedavi edilmemiş hastanın az olması ve hastalara farklı tedavilerin uygulanmasıdır. Fakat buna rağmen her iki grupta budanmış ağaç görünümü, subfoveal koroid kalınlığı ya da KNV boyutu gibi bariz göze çarpan farklılıkların olması anlamlıdır.

Özet olarak her iki hastalıkta da görülen tip 1 KNV'nin, YBMD grubunda OKTA'da daha geniş alana sahip olduğu ve ana damar varlığının daha sık olduğu izlendi. YBMD'de dallanma artışı KNV boyutunun artışına işaret ederken PNV olgularında bu durum yanıltıcı olabilmektedir. İleriki yapılacak prospektif çalışmalarla OKTA görüntülemede bu iki hastalıkta görülen tip 1 KNV'nin morfolojik ayrımı yapılabilir ve ayırıcı tanıda kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

Günümüzde yeni tanımlanmaya başlanan PNV olguları, literatürle uyumlu olarak YBMD'ye göre daha genç hastalarda görülmekte ve daha kalın koroide sahiptir.

PNV olgularındaki tip 1 KNV boyutunun OKTA'da daima İSYA'dan daha küçük olduğu saptanmıştır. OKTA'da damarlardan sızıntı olmadığı için tip 1 KNV'yi sınırları daha net ve detaylı bir şekilde gösterebilmektedir.

Optik koherens tomografi anjiografide KNV alanının, akım alanının ve en geniş çapının YBMD olgularında daha fazla bulunması, YBMD ve PNV hastalıklarının etyopatogenezlerinin farklı olduğu hipotezini desteklemektedir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında ana damarın, PNV olgularında immatür paternin daha sık olması YBMD'deki tip 1 KNV'nin daha matür bir yapıda olduğunu düşündürmektedir.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında OKTA'daki KNV alanı değişiminin takibinde OKTA'daki vasküler dallanmanın izlenmesi iyi bir belirteç iken OKT'deki sıvının değişimi açısından yanıltıcı olabilmektedir. Ancak PNV olgularında takiplerde OKTA'da vasküler dallanma azalsa bile lezyonlar büyüyebilmektedir. Hem YBMD hem PNV olgularında OKT'deki aktivite takibinde sadece OKTA'daki vasküler dallanmanın monitorizasyonu yeterli görünmemektedir.

Çalışmamızın tedavi almış olgulardan oluşması nedeniyle periferik arkad, loop, hipointens halo gibi KNV aktivite belirteçleri arasında her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Tedavi takibinde lezyon paterni, KNV alanı ve akım ölçümü yanıltıcı olabilmektedir.

Tip 1 KNV'nin görülebildiği her iki hastalık ayırıcı tanısında multimodal görüntülemeden yararlanılmaktadır. Çalışmamızda noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan OKTA kullanılmıştır. Literatürde bu yöntemle yapılmış her iki

hastalığın kıyaslandığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda deneyimlerin artması ile OKTA'nın tip 1 KNV teşhisi, tedavi takibi ve ayırıcı tanısında klinik kullanımdaki yeri artacaktır.

7. ÖZET

Tip 1 Koroid Neovaskülarizasyonun Morfolojik Özelliklerinin, Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı ve Pakikoroid Neovaskülopati Gruplarında Karşılaştırılması: Optik Koherens Tomografi Anjiografi Çalışması

Amaç

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile pakikoroid neovaskülopatideki (PNV) tip 1 koroid neovaskülarizasyonunun (KNV), görüntüleme ve tedavi yanıtında farklılık olup olmadığını optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) kullanarak incelemek.

Gereç ve Yöntem

Tip 1 KNV'si mevcut 31 YBMD ve 14 PNV hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. OKT ve OKTA'daki aktivite kriterlerinin varlığı değerlendirildi. OKTA'da KNV'nin en geniş çapı, alanı ve akım alanı manuel olarak ölçüldü. OKTA'daki lezyon tipi değerlendirildi. OKTA'da KNV; lezyon paterni (seafan, medusa, belirsiz), periferik anastomoz/loop varlığı, periferik arkad, hipointens halo ya da dallanan küçük damar görüntülerinin en az üçünün bulunması halinde aktif kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 31 YBMD ve 14 PNV hastası dahil edildi. PNV grubunda OKT ve OKTA'daki aktivite bulguları uyumu anlamlı olarak daha fazla idi. Başlangıçtaki ölçümlerde KNV'nin en geniş çapı, alan ve akım alanı ölçümü YBMD grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Seafan, medusa, budanmış ağaç paternleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Belirsiz patern PNV grubunda daha sık izlendi ($p<0.05$). YBMD grubunda ana damar varlığı daha sık izlendi ($p<0.05$). Dallanan küçük damar, periferik anastomoz, periferik arkad, loop, halo varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. YBMD grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ayda KNV alanındaki değişim

dallanan küçük damar değişimi ile pozitif korelasyon gösterdi. PNV grubunda bu korelasyon izlenmedi.

Sonuç

Non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan OKTA, tip 1 KNV teşhisinde ve ayırıcı tanısında oldukça yardımcıdır. YBMD grubuna kıyasla PNV grubunda OKT ve OKTA'nın aktivite uyumu daha belirgin olarak izlendi. OKTA, YBMD ve PNV'deki tedavi yanıtını değerlendirmek için OKT ile birlikte kullanılmalıdır. Bu görüntüleme çalışmasının verdiği bulgulara göre her iki hastalık grubunun farklı karakterlerde olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: optik koherens tomografi anjiografi, pakikoroid neovaskülopati, senil makula dejenerasyonu, koroid neovaskülarizasyonu, tip 1 koroid neovaskülarizasyonu

8. SUMMARY

Comparison of Morphological Features of Type 1 Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneratıon and Pachychoroid Neovasculopathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study

Purpose

To investigate whether there is any difference in imaging and treatment response of type 1 choroidal neovascularization (CNV) in pachychoroid neovascularization (PNV) and age-related macular degeneration (AMD) using optical coherence tomography angiography (OCTA)

Material and Method

The data of 31 AMD and 14 PNV patients with type 1 CNV were retrospectively analyzed. The presence of activity criteria on OCT and OCTA were evaluated. The CNV area, CNV flow area and greatest linear dimension of CNV were manually measured by OCTA. Lesion type on OCTA were analyzed**.** We evaluated CNV lesion pattern (sea-fan, medusa, indistinct), presence of peripheral anastomosis/loop, peripheral arcade, hypointens halo and branched small vessel appearance by OCTA images. The lesions with at least three of these features were accepted as active.

Results

Thirty-one AMD and 14 PNV patients were included in the study. The consistency of activity findings in OCT and OCTA was significantly higher in PNV group. In baseline measurements, the greatest lineer dimension, area and flow area of CNV lesion were significantly higher in AMD group ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively). Sea-fan, medusa and pruned vascular tree patterns were not significantly different between AMD and PNV groups. The indistinct pattern was more frequent in PNV group ($p <0.05$). There was no difference between AMD and PNV groups in terms of the presence of branched small vessels, peripheral anastomosis, peripheral arcade, loop and hypointense halo. Change in CNV area at

the 3rd and 6th months after treatment in AMD group showed positive correlation with branced small vessel alteration. This correlation was not detected in PNV group.

Conclusion

OCTA, a noninvasive imaging modality, is very helpful in differential diagnosis of type 1 CNV. The consistency of activity with OCT and OCTA was more prominent in PNV group compared to AMD group. In the evaluation of response to treatment, vascular branching rather than CNV area is important. OCT-A should be used in combination with OCT for evaluating the treatment response in AMD and PNV. According the findings of this imaging study, we suggest that both disease groups have different characteristics.

Key words: optical coherence tomography angiography, pachychoroid neovasculopathy, age related macular degeneration, choroid neovascularization, type 1 choroid neovascularization

9. KAYNAKLAR

1. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
2. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet.* 2013;84(2):160-166.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-943.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research G.Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.*2004;122(4):564-572.
5. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L.Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(11): 1640-1642.
6. Zarbin MA.Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.*2004;122(4):598-614.
7. Grossniklaus HE, Gass JD.Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.*1998;126(1):59-69.
8. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y, Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J.Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2006;103(7):2328-2333.
9. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL.Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.*1990;108(10):1442-1447.

10. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO.Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.*2003;22(1):1-29.

11. Strittmatter K, Pomeroy H, Marneros AG.Targeting Platelet-Derived Growth Factor Receptor beta(+) Scaffold Formation Inhibits Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol.*2016;186(7):1890-1899.

12. Lee J, Park DY, Park DY, Park I, Chang W, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo OJ, Koh GY.Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2014;55(4):2191-2199.

13. Lechner J, Chen M, Hogg RE, Toth L, Silvestri G, Chakravarthy U, Xu H.Peripheral blood mononuclear cells from neovascular age-related macular degeneration patients produce higher levels of chemokines CCL2 (MCP-1) and CXCL8 (IL-8). *J Neuroinflammation.*2017;14(1):42.

14. Liu B, Zhang X, Peng Y, Mi L, Wen F.Etiologies and Characteristics of Choroidal Neovascularization in Young Chinese Patients. *Ophthalmologica.* 2018;1-8.

15. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB.Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina.*2012;32(9):1829-1837.

16. Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, Ueda-Arakawa N, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N.Pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep.*2015;5(16204.

17. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.*1991;109(9):1242-1257.

18. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ.Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol.*2007;143(3):510-512.

19. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS.Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res.*2016;52(130-155.

20. de Carlo TE, Rosenblatt A, Goldstein M, Baumal CR, Loewenstein A, Duker JS.Vascularization of Irregular Retinal Pigment Epithelial Detachments in Chronic Central Serous Chorioretinopathy Evaluated With OCT Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.*2016;47(2):128-133.

21. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sarraf D.Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol.*2016;56(45-51.

22. Dansingani KK, Naysan J, Freund KB.En face OCT angiography demonstrates flow in early type 3 neovascularization (retinal angiomatous proliferation). *Eye (Lond).*2015;29(5):703-706.

23. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonini Filho MA, al e.Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.*2015;160(4):739-748 e732.

24. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, Kitazawa K, Hiraga A, Toda M, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J.Distinct Aqueous Humour Cytokine Profiles of Patients with Pachychoroid Neovasculopathy and Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Sci Rep.*2018;8(1):10520.

25. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY.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(2):e106-116.

26. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM.The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.*1997;104(1):7-21.

27. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Korb C, Erke MG, Bron A, Anastasopoulos E, Meester-Smoor MA, Segato T, Piermarocchi S, de Jong P, Vingerling JR, Topouzis F, Creuzot-Garcher C, Bertelsen G, Pfeiffer N, Fletcher AE, Foster PJ, Silva R, Korobelnik JF, Delcourt C, Klaver CCW, consortium E-R, European Eye Epidemiology c.Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology.*2017;124(12):1753-1763.

28. Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, Khanal S, Tan S, Thapa SS, van Rens G.Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clin Ophthalmol.*2017;11(963-972.

29. Krasnik V, Stefanickova J, Popov I, Valaskova J, Saxena S, Kruzliak P.Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Slovakia and Associated Risk Factors: A Mobile Clinic-Based Cross-Sectional Epidemiological Survey. *Semin Ophthalmol.*2017;1-6.

30. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piault E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P.Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.*2010;10(31.

31. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE.Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.*2008;126(1):115-121.

32. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR.The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol.*2012;96(5):752-756.

33. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, Cook DG, Owen CG.Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.*2015;160(1):85-93 e83.

34. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM.Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.*1999;106(6):1049-1055.

35. Mitchell P, Smith W, Wang JJ.Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1998;105(8): 1359-1363.

36. Hashemi H, Khabazkhoob M, Nabovati P, Ostadimoghaddam H, Shafaee S, Doostdar A, Yekta A.The Prevalence of Age-Related Eye Disease in an Elderly Population. *Ophthalmic Epidemiol.*2017;24(4):222-228.

37. Kulkarni SR, Aghashe SR, Khandekar RB, Deshpande MD.Prevalence and determinants of age-related macular degeneration in the 50 years and older population: a hospital based study in Maharashtra, India. *Indian J Ophthalmol.*2013;61(5):196-201.

38. Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, Peto T, Group PS.The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol.*2011;18(3):129-136.

39. Priya RR, Chew EY, Swaroop A.Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology.*2012;119(12):2526-2536.

40. Evans JR.Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.*2001;20(2):227-253.

41. Hawkins BS, Bird A, Klein R, West SK.Epidemiology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.*1999;5(26.

42. Adams MK, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, Hopper J, Guymer RH, Baird PN, Robman LD, Simpson JA.20/20--Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol.*2012;176(4):289-298.

43. Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM.Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.*1998;105(5):789-794.

44. Age-Related Eye Disease Study Research G.Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.*2000;107(12):2224-2232.

45. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE.Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.*2001;73(2):209-218.

46. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, 3rd, Fine SL.Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol.*1983;118(2):213-227.

47. Sperduto RD, Hiller R.Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.*1986;104(2):216-219.

48. Nowak JZ.Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep.*2006;58(3):353-363.

49. Sparrow JR, Boulton M.RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res.*2005;80(5):595-606.

50. Green WR.Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.*1999;5(27.

51. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC.Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*2000;342(7):483-492.

52. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA.Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.*2005;308(5720):421-424.

53. Williams MA, Craig D, Passmore P, Silvestri G.Retinal drusen: harbingers of age, safe havens for trouble. *Age Ageing.*2009;38(6):648-654.

54. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR.The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol.*1989;107(6):847-852.

55. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, Barron Y, Bergman A.Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the

geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1768-1779.

56. Chew EY, Clemons TE, Agron E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, Ferris FL, 3rd, Age-Related Eye Disease Study Research G.Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol.*2014;132(3):272-277.

57. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE.Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.*2007;114(2):253-262.

58. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.*1991;109(9):1220-1231.

59. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL, Jaffe GJ, Sivaprasad S, Wong TY, Cheung CMG.Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol.*2017;62(4):462-492.

60. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA.Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol.*2010;55(6):501-515.

61. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB.Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.*2013;33(8):1659-1672.

62. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB.En Face Imaging of Pachychoroid Spectrum Disorders with Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina.*2016;36(3):499-516.

63. Pang CE, Freund KB.Pachychoroid neovasculopathy. *Retina.*2015;35(1):1-9.

64. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, Sarraf D, Freund KB.Optical Coherence Tomography Angiography of Shallow Irregular Pigment Epithelial Detachments In Pachychoroid Spectrum Disease. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1243-1254 e1242.

65. Azar G, Wolff B, Mauget-Faysse M, Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B.Pachychoroid neovasculopathy: aspect on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.*2017;95(4):421-427.

66. Demirel S, Yanik O, Nalci H, Batioglu F, Ozmert E.The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*2017;255(12):2317-2324.

67. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG.Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.*2011;26(3):225-233.

68. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS.A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.*2015;1(5.

69. Novais EA, Roisman L, de Oliveira PR, Louzada RN, Cole ED, Lane M, Filho MB, Romano A, de Oliveira Dias JR, Regatieri CV, Chow D, Belfort R, Jr., Rosenfeld P, Waheed NK, Ferrara D, Duker JS.Optical Coherence Tomography Angiography of Chorioretinal Diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.*2016;47(9):848-861.

70. Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, Pitcher JD, Ho AC.Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.*2014;158(2):372-380 e371.

71. Wylegala A, Teper S, Dobrowolski D, Wylegala E.Optical coherence angiography: A review. *Medicine (Baltimore).*2016;95(41):e4907.

72. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, Flaxel CJ, Lauer AK, Wilson DJ, Hornegger J, Fujimoto JG, Huang D.Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2015;112(18):E2395-2402.

73. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, Zang E.Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology.* 1986; 93 (5): 611-617.

74. Su Z, Ye P, Teng Y, Zhang L, Shu X.Adverse reaction in patients with drug allergy history after simultaneous intravenous fundus fluorescein angiography and indocyanine green angiography. *J Ocul Pharmacol Ther.*2012;28(4):410-413.

75. Christenbury JG, Klufas MA, Sauer TC, Sarraf D.OCT Angiography of Paracentral Acute Middle Maculopathy Associated With Central Retinal Artery Occlusion and Deep Capillary Ischemia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.*2015;46(5):579-581.

76. Coscas G, Lupidi M, Coscas F.Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol.*2016;56(1-5.

77. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH.OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.*2014;45(6):510-515.

78. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, Cable AE, Duker JS, Huber R, Fujimoto JG.Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One.*2013;8(12):e81499.

79. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen CL, Durbin MK, An L, Stetson PF, Robbins G, Miller A, Zheng F, Rosenfeld PJ.Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(6): 1309-1319.

80. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, Wilson DJ, Huang D, Bailey ST.Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.*2015;35(11):2204-2211.

81. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baumal CR, Witkin AJ, Reichel E, Duker JS, Waheed NK.Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology.*2015;122(6):1228-1238.

82. Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, Sun X.The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol.*2016;2016(7521478.

83. Liang MC, de Carlo TE, Baumal CR, Reichel E, Waheed NK, Duker JS, Witkin AJ.Correlation of Spectral Domain Optical Coherence Tomography

Angiography and Clinical Activity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina.*2016;36(12):2265-2273.

84. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, Scorcia V, Souied EH, Bandello F, Querques G.Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naive Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.*2016;169(189-198.

85. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP.Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.*2003;48(3):257-293.

86. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Orlock D, Borodoker N.Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina.*2012;32 Suppl 1(416-434.

87. Novais EA, Adhi M, Moult EM, Louzada RN, Cole ED, Husvogt L, Lee B, Dang S, Regatieri CV, Witkin AJ, Baumal CR, Hornegger J, Jayaraman V, Fujimoto JG, Duker JS, Waheed NK.Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.*2016;164(80-88.

88. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, Miere A, Srour M, Quaranta-El Maftouhi M, Oubraham H, Blanco-Garavito R, Querques G, Souied EH.Type 2 Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.*2015;35(11):2212-2218.

89. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH.OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY VERSUS TRADITIONAL MULTIMODAL IMAGING IN ASSESSING THE ACTIVITY OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A New Diagnostic Challenge. *Retina.*2015;35(11):2219-2228.

90. Miere A, Butori P, Cohen SY, Semoun O, Capuano V, Jung C, Souied EH.Vascular Remodeling of Choroidal Neovascularization after Anti-Vascular

Endothelial Growth Factor Therapy Visualized on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.*2017.

91. Xu D, Davila JP, Rahimi M, Rebhun CB, Alibhai AY, Waheed NK, Sarraf D.Long-term Progression of Type 1 Neovascularization in Age-related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.*2018;187(10-20.
92. Sulzbacher F, Pollreisz A, Kaider A, Kickinger S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U, Vienna Eye Study C.Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.*2017;95(4):414-420.
93. Grossniklaus HE, Green WR.Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.*2004;137(3):496-503.
94. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB.Pachychoroid disease. *Eye (Lond).*2018.
95. Spaide RF.Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.*2015;160(1):6-16.
96. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D.Biomarkers of Neovascular Activity in Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.*2018;38(2):220-230.
97. Querques L, Giuffre C, Corvi F, Zucchiatti I, Carnevali A, De Vitis LA, Querques G, Bandello F.Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.*2017;101(5):609-615.
98. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U, View, Groups VS.Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.*2012;119(12):2537-2548.

99. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL, 3rd.Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.*2012;119(7):1388-1398.

100. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, Group MS.Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*2006;355(14):1419-1431.

101. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, Group AS.Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*2006;355(14):1432-1444.

102. Pilotto E, Frizziero L, Daniele AR, Convento E, Longhin E, Guidolin F, Parrozzani R, Cavarzeran F, Midena E.Early OCT angiography changes of type 1 CNV in exudative AMD treated with anti-VEGF. *Br J Ophthalmol.*2018.

103. Mastropasqua L, Toto L, Borrelli E, Carpineto P, Di Antonio L, Mastropasqua R.Optical Coherence Tomography Angiography Assessment of Vascular Effects Occurring after Aflibercept Intravitreal Injections in Treatment-Naive Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration. *Retina.*2017;37(2):247-256.

104. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Francais C, Cagini C, Souied EH.Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res.*2015;54(2):57-63.

105. Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, Devin F, Dugel PU, Eandi CM, Masonson H, Mones J, Pearlman JA, Quaranta-El Maftouhi M, Ricci F, Westby K, Patel SC.Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology.*2017;124(2):224-234.

106. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Sekiryu T, Okada AA, Iida T.Subfoveal Choroidal Thickness during Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results. *Ophthalmology*.2016;123(3):617-624.

107. Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H.Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovasculopathy and Type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*.2018;62(2):144-150.

108. Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, Park KH.Choroidal Thickness Changes After Photodynamic Therapy and Recurrence of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*.2015;160(1):72-84 e71.

109. Sato T, Kishi S, Matsumoto H, Mukai R.Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*.2010;149(6):947-954 e941.

110. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T.Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*.2011;151(4):594-603 e591.