

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA
DEJENERASYONU HASTALARINDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN
KOROİD VE RETİNA DOKULARI ÜZERİNE
ETKİSİ

DR. SABRİYE BOLAT

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SELİM CEVHER

ÇORUM 2025

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NEOVASKÜLER YAŞA BAĞLI MAKÜLA
DEJENERASYONU HASTALARINDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN
KOROİD VE RETİNA DOKULARI ÜZERİNE
ETKİSİ

DR. SABRİYE BOLAT

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SELİM CEVHER

ÇORUM 2025

T.C.

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Selim CEVHER

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan V.

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden beri yanımda olan, beni yetiştiren, rol model olan, mesleki bilgisi, hekim duruşu ile asistanı olmaktan gurur duyduğum, sadece bir hoca değil bir abi gibi desteklerini esirgemeyen biricik hocam Doç. Dr. Selim CEVHER'E,

Tez sürecimde ve asistanlığım boyunca büyük emeği olan, sabrı ve ilgisiyle tüm soru işaretlerime yanıt olup hasta yaklaşımına başka bir açı kazandıran, cerrahisini ve bilgisini rol model edindiğim, kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN'a,

Bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, cerrahide el veren, çalışkanlıkları ve cesaretlerini örnek aldığım, haklarını ödeyemeyeceğim saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK'a,

Geldiği günden beri fikirleri ve vizyonu ile bir ışık olan, en zorlandığım anlarda desteği ile güç veren değerli abim Dr. Caner ÖZTÜRK'e,

Asistanlığın en zor yıllarını beraber geçirdiğim, kimi zaman birbirimizi görmesek de desteklerini hep yanımda hissettiğim, yol arkadaşlarım Dr. Oğuzhan KARAKAŞ, Dr. S. Beyzanur YILMAZ ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni hep evimdeymişim gibi hissettiren, ailemin yokluğunu aratmayan, zor zamanlarımda yanımda olan ve benim için yalnızca bir iş arkadaşı değil aynı zamanda birer abla olan Zehra ŞENSES ve Semiha AÇIKGÖZ TAHTALI'ya ve tüm hemşire, sekreter ve personellerimize,

En önemlisi de beni büyütüp bu günlere getiren, varlıkları ile güç bulduğum, en büyük destekçilerim olan canım annem Rukiye BOLAT ve canım babam Süleyman BOLAT'a ve hayattaki en büyük şansım saydığım canım kardeşlerim Münevver USTALI, Süleyman BOLAT ve Ali BOLAT'a,

Ve tüm bu süreçte bilgisayarımın başında bekleyen, stresime ortak olan, tatlı kedim Joey'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR	IX
TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi ve Anatomik Yapısı	3
2.1.1. Retina Katmanları ve Yapısal Elemanları	4
2.1.2. Retina Pigment Epiteli	9
2.1.3. Retinal Vasküler Dolaşım	9
2.2. Maküla Anatomisi	11
2.3. Koroid Anatomisi ve Histolojisi	13
2.3.1. Bruch Membranı	13
2.3.2. Koryokapillaris	14
2.3.3. Vasküler Tabaka	14
2.3.4. Suprakoroid	15
2.4. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu	15
2.4.1. Epidemiyoloji	15
2.4.2. Risk Faktörleri	16
2.5.1. YBMD Patogenezi	18
2.5.2. YBMD Klinik Belirtileri ve Sınıflandırılması	26
2.5.3. YBMD Tanı Yöntemleri	34
2.5.4. YBMD Tedavisi	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER	88



III. ÖZET

Amaç: Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı alan hastalarda bevacizumab tedavisinin retina ve koroid dokuları üzerindeki kısa dönem etkisini tespit etmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak dizayn edilen çalışmaya tedavi naif 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Tüm hastalara tam oftalmoskopik muayene yapıldı. Koroidal parametreler için gelişmiş derinlik görüntüleme modunda optik koherens tomografi (EDI OKT) cihazı kullanıldı. Santral maküla kalınlığı (SMK) ve subfoveal (SFKK), temporal ve nazal koroidal kalınlıkları ölçüldü. Maküla OKT segmentasyonu ile retina katmanlarının kalınlığı elde edildi. Image J programı ile OKT görüntülerinin binarizasyonu sağlanarak total koroidal alan (TKA), luminal alan (LA), stromal alan (SA) ölçüldü ve koroidal vasküler indeks (KVI) hesaplandı. KVI, LA'nın TKA'ya oranı olarak tanımlandı. Hastalara aylık periyotlarla üç doz bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Ölçümler enjeksiyon öncesi, 1,2 ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonrasında gerçekleştirildi. Parametreler tedavi öncesi ve sonrası dönem olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıçta $355,6 \pm 96,81$ μm olan SMK ve $226,02 \pm 82,32$ μm olan SFKK tedavi sonrasında anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla $296,24 \pm 74,94$ μm , $220,02 \pm 80,83$ μm , $p < 0,05$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) başlangıca göre anlamlı artış izlendi ($p < 0,05$). Retina sinir lifi tabakası, iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabakada tedavi öncesine göre anlamlı azalma görülürken ($p < 0,05$), diğer tabakalarda anlamlı değişiklik izlenmedi ($p > 0,05$). Başlangıçta $0,38 \pm 0,12$ mm^2 olan TKA tedavi sonrası dönemde $0,36 \pm 0,12$ mm^2 ($p = 0,007$), başlangıçta $0,24 \pm 0,08$ mm^2 olan LA tedavi sonunda $0,23 \pm 0,08$ mm^2 olarak anlamlı azalma gösterdi ($p = 0,021$). Tedavi öncesi ve sonrası dönemde KVI, SA, LA/SA değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Santral maküla kalınlığı ve retina katmanlarındaki azalma ile birlikte SFKK, TKA ve LA' da izlenen anlamlı azalma bevacizumabın kısa dönemde retina katmanları yanında koroidal yapılar üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti- VEBF, Görüntü binarizasyon, Koroidal vasküler indeks, Segmentasyon, Subfoveal koroidal kalınlık

IV. ABSTRACT

Aim: To evaluate retinal and choroidal structural changes in naïve neovascular age-related macular degeneration patients treated with bevacizumab over a 3-month period.

Materials and Methods: The study was designed prospectively, included 50 eyes of 50 treatment-naïve patients. A comprehensive ophthalmological examination was performed. Central macular thickness (CMT) and nasal, temporal, and subfoveal choroidal thicknesses (SFCT) measured by enhanced depth imaging mode of optical coherence tomography (EDI-OCT). Thickness of retinal layers obtained through macular OCT segmentation. The ImageJ software was used to binarize OCT scans and measure total choroid area (TCA), luminal area (LA), and stromal area (SA). Choroidal vascularity index (CVI) was defined as the ratio of LA to TCA. Patients received three doses of bevacizumab injections at monthly intervals. Measurements were performed before injection, one month after the 1st, 2nd, and 3rd injections.

Results: CMT significantly decreased from $355.6 \pm 96.81 \mu\text{m}$ to $296.24 \pm 74.94 \mu\text{m}$ and SFCT showed a significant reduction after treatment from $226.02 \pm 82.32 \mu\text{m}$ to $220.02 \pm 80.83 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). A significant improvement in best-corrected visual acuity was observed compared to baseline ($p < 0.05$). Significant reduction was noted in the retinal nerve fiber layer, inner nuclear layer, and outer nuclear layer compared to pre-treatment values ($p < 0.05$). However, no significant changes were observed in other layers of retina ($p > 0.05$). TCA, which was $0.38 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ at baseline, significantly decreased to $0.36 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ in the post-treatment period ($p = 0.007$), and LA, which was $0.24 \pm 0.08 \text{ mm}^2$ at baseline, significantly decreased to $0.23 \pm 0.08 \text{ mm}^2$ at the end of treatment ($p = 0.021$). No significant differences were found in CVI, SA, or LA/SA values between pre- and post-treatment periods ($p > 0.05$).

Conclusion: The significant reduction observed in SFCT, TCA, and LA, along with the decrease in CMT and retinal layers, indicates that bevacizumab is effective not only on retinal layers but also on choroidal structures in the short term period.

Keywords: Anti-VEGF, Choroidal vascularity index, Image binarization, Segmentation, Subfoveal choroidal thickness

IV. KISALTMALAR

A

A2E: N-retiniliden-n-retiniletanol-amin

AL: Aksiyel uzunluk

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration

Apo: Apolipoprotein

AREDS: Age Related Eye Disease Studies

ARMS2: Age related maculopathy susceptibility 2

B

BKİ: Beden Kitle Endeksi

BrM: Bruch membranı

C

CA: Coğrafik atrofi

CATT: The National Eye Institute funded the randomized Comparison of AMD Treatments Trials

CFH: Kompleman faktör H

cORA: Tam dış retina atrofisi

cRORA: Tam RPE ve dış retinal atrofi

CONAN: Consensus on Neovascular AMD Nomenclature

D

DHA: Dokosaheksaenoik asitten

E

Eidgk: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

F

FDA: Food and Drug Administration | Gıda ve İlaç İdaresi

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

FGF2: Fibroblast Büyüme Faktörü

FOF: Fundus Otofloresans

G

GİB: Göz içi basıncı

H

HAWK ve HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

HIF-1: Hipoksiyle indüklenen faktör-1

HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

HTRA1: HtrA serin peptidaz 1

İ

iORA: Tamamlanmamış dış retina atrofisi

İSYA: İndosiyanın yeşili anyioğrafisi

iRORA: Tamamlanmamış RPE ve dış retinal atrofi

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

ROI: İlgi bölgesi

I

IRS: İntraretinal sıvı

IVAN: The Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularisation

K

KVİ: Koroidal vasküler indeks

L

LA: Luminal alan

logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition

M

MAK: Membran atak kompleksi

MARINA: The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody

Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

MMP: Matriks metalloproteinaz
MNV: Maküler neovaskülerizasyon

N

nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
NIRS: Yakın Kızılötesi Yansıma Spektroskopisi

O

OKT: Optik koherens tomografi
OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografisi

P

PDT: Fotodinamik Tedavi
PED: Pigment epitel dekolmanı
PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü
PIGF: Plasental büyüme faktörü

R

RAP: Retinal anjiyomatöz proliferasyon
ROS: Reaktif oksijen ürünleri

S

SA: Stromal alan
SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı
SMK: Santral maküla kalınlığı
SRS: Subretinal sıvı
SA: Stromal alan
SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı

T

TENAYA ve LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta
TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TKA: Total koroidal alan

V

VEBF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VEBF mesajcı ribonükleik asit (mRNA)

VEBFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

VIEW: The VEBF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

VISION: VEBF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

Y

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu



TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Tablolar Listesi

Tablo 1. Demografik veriler.....	50
Tablo 2. Farklı zaman aralıklarındaki koroid ve maküla kalınlıklarının karşılaştırılması	50
Tablo 3. Hastaların farklı zaman aralıklarında koroidal vasküler değişkenlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. Hastaların farklı zaman aralıklarında retina katmanları değişkenlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 5. Hastaların farklı zaman aralıklarında PED yüksekliği ölçümlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 6. Hastaların farklı zaman aralıklarındaki sıvı ve PED özelliklerinin dağılımları	57
Tablo 7. Hastaların enjeksiyondan önceki ve 3. enjeksiyondan sonraki sıvı özelliklerinin dağılımı	58
Tablo 8. Hastaların farklı zaman aralıklarında EİDGK ve GİB değişkenlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 9. Korelasyon tablosu.....	59

Şekiller Listesi

Şekil 1. Santral maküla kalınlıklarının farklı zaman aralıklarındaki karşılaştırılması... 51	51
Şekil 2. Koroid kalınlıklarının farklı zaman aralıklarındaki karşılaştırılması.....51	51
Şekil 3. Hastaların farklı zaman aralıklarında koroid vasküler parametrelerinin karşılaştırılması	54
Şekil 4. Retina katmanlarının farklı zaman aralıklarında değişimi.....56	56

Resimler Listesi

Resim 1: Retina katmanları.....	5
Resim 2: Retinal vasküler dolaşım.....	11
Resim 3: Farklı boyutlardaki druzen OKT görüntüsü.....	29
Resim 4: Koroid parametreleri ve PED boyutu ölçümü.....	47
Resim 5: KVI ölçüm diyagramı.....	48



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), maküla tutulumu sebebiyle primer olarak santral retinal bölgenin etkilendiği, görsel distorsiyon oluşumu ile karakterize, ileri evrelerde fotoreseptör-retina pigment epitel kompleksindeki nörodejenerasyon sebebiyle ilerleyici görme azlığına neden olan dejeneratif bir hastalıktır (1,2).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu; lipit, polisakkarit, glukozaminoglikan, protein içerikli materyaller bulunduran, druzen adı verilen ekstrasellüler depositlerin birikimine bağlı olarak retina pigment epitelinin (RPE) yavaş, ilerleyici bozulması ile karakterizedir. Hastalığın erken evreden orta evreye progresyonunda, druzen boyut ve sayısında artışın yanında makülada pigmenter değişiklikler gözlenir (3).

İleri evrede klinik özelliklerine göre; RPE, fotoreseptörler ve koryokapillaris tabakasının geri dönüşümsüz kaybı ile sonuçlanan ve coğrafik atrofiye (CA) progrese olan kuru (non-neovasküler) tip, koroid ve makülada neovakülerizasyon (MNV) oluşumu ile karakterize neovasküler (yaş, eksudatif) tip olarak 2 farklı şekilde prezente olur (3). Neovasküler YBMD (nYBMD), hasta popülasyonunun yaklaşık %10'unu etkilemesine karşın görme azlığı gelişiminde esas sebep olarak gösterilmektedir (4).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, yaş, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili multifaktöriyel bir hastalıktır. Ancak patofizyolojisindeki asıl mekanizma, Bruch membranında (BrM) gelişen ve retinaya uzanan anormal kan damarları ile beraberinde eksudasyon, hemoraji ve patolojik değişikliklerin eşlik ettiği, ilerleyici görme azlığı ile sonuçlanan maküler neovaskülerizasyon olarak gösterilmiştir (5).

Neovaskülerizasyon oluşumunun, artan oksidatif stres ve kompleman sistemi aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan hipoksi kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımına bağlı olarak subretinal ve sub-RPE alanda yeni koroidal damarların oluşması sonucunda geliştiği düşünülmektedir (6,7). Vasküler endotelial büyüme faktörü gelişiminin engellenmesi, nYBMD tedavisinin birincil ve en önemli basamağını oluşturmaktadır (8).

Tedavide Anti-VEGF ajanların kullanılmaya başlanması ile nYBMD tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın, uzun dönemde CA gelişen hastalarda halen gerçek bir tedavi seçeneği mevcut değildir (9). Bunun yanında, dış retinal katmanların beslenmesini sağlayan koroid tabakasında gelişebilecek iskemik veya dejeneratif değişikliklerin, hastalığın alevlenmesi ve CA gelişimini predikte edici faktör olabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır (10). Son dönemde geliştirilen swept source optik koherens tomografi (OKT) koroid tabakasının görüntülenmesi ve kantitatif değerler elde edilebilmesini mümkün kılmaktadır (11).

Anti-VEGF ajanlar, MNV üzerindeki etkilerinin yanı sıra koroid dokusunda da farmakolojik etki göstermektedirler (12). Ancak halen nYBMD nedeniyle anti-VEGF yapılan gözlerde tedavi sonrası koroidal dolaşımda meydana gelen değişiklikler konusunda net bir fikir birliği yoktur (13).

Bu çalışmada yeni tanı alan, daha önce tedavi uygulanmamış nYBMD hastalarında ardışık uygulanan intravitreal bevacizumab tedavisinin retina ve koroid dokuları üzerindeki etkileri araştırılmaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Retina Embriyolojisi ve Anatomik Yapısı

Retina, optik vezikülün distal ucunda bulunan nöroektodermden gelişim gösterir. Tek katlı kolumnar hücreler formundaki retina, dokuz katlı matür retina haline dönüşürken; RPE vezikülün iç yüzünde kolumnar hücre şeklinde değişmeden kalır. Müller hücreleri ilk gelişen retinal hücreler iken, maküla en son gelişen bölgedir (14).

Retina topografik olarak optik disk, maküla, fovea ve periferik retina olarak organize edilir (15). Retinanın merkezinde yaklaşık 2 x 1,5 mm boyutlarında beyaz renkli, oval görünümlü bir yapı olan optik disk bulunur. Optik sinir, retinadan beyine uzanan ganglion hücrelerinin aksonlarını bulundurur. Bununla birlikte, ana kan damarları, optik diskin merkezinden retinaya uzanır.

Optik diskin yaklaşık olarak 4-4,5 mm veya 2,5 disk çapı temporalinde, makülanın merkezi kabul edilen, kan damarı içermeyen fovea bulunur. Foveayı çevreleyen ortalama 6 mm çapındaki alan, santral retinal bölge kabul edilir.

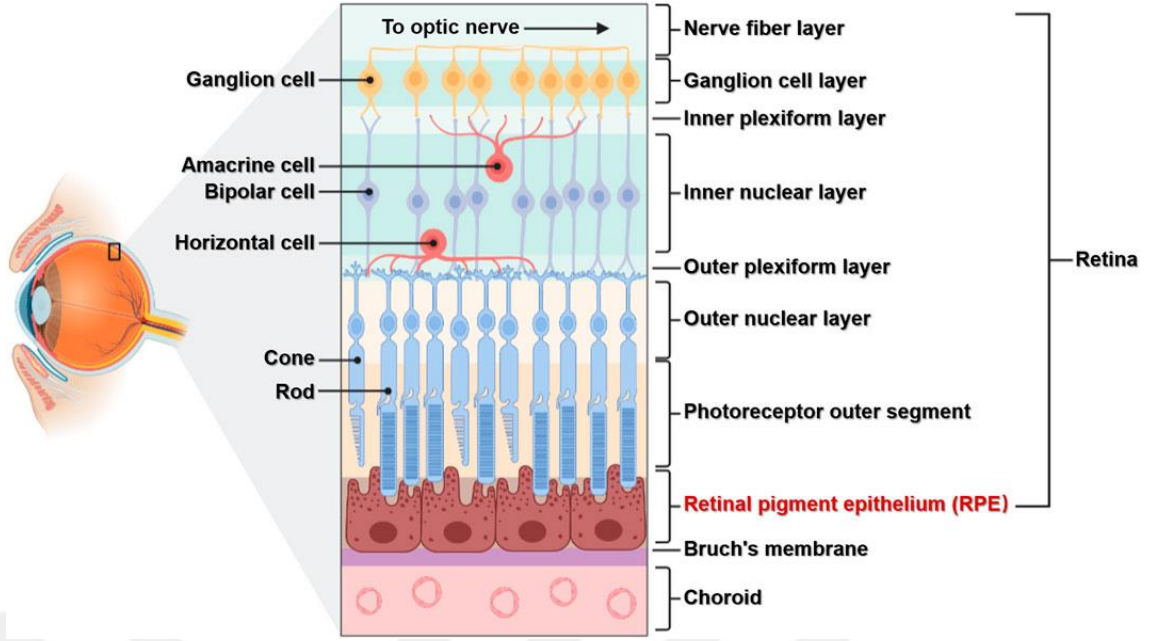
Santral retinal bölgenin dışından ora serrataya kadar uzanan bölüm ise periferik retina olarak adlandırılır. Fotreseptörlerin özellikle de koni hücrelerinin, bipolar ve ganglion hücreleriyle yaptığı sinaps dansitesinin daha yoğun olması sebebiyle santral retina periferik retinaya göre daha kalındır. Santral retinal alanda konik hücreler yoğunlukta iken periferik retinada rod hücreleri daha fazla bulunmaktadır (16).

1.1.1. Retina katmanları ve yapısal elemanları

Retina çeşitli katmanlarında bulunan altı farklı hücre yapısından oluşmuştur (17).

- Fotreseptörler: Dış nükleer tabakayı oluşturan rod ve koni hücrelerinden oluşmaktadır. Dış pleksiform tabakada bipolar hücreler ile sinaps yaparlar.
- Bipolar hücreler: İç nükleer tabakayı oluştururlar. İç pleksiform tabakada amakrin ve ganglion hücreler ile sinaps yaparlar.
- Amakrin hücreleri: Ganglion hücreleri ile bipolar hücreler arasındaki bağlantılar üzerine inhibitör etki gösterirler.
- Retinal ganglion hücreleri: Retinanın en iç katmanı olan ganglion hücre tabakasını oluşturur. Aksonal uzantıları optik siniri meydana getirir.
- Horizontal hücreler: Kontrast sensitivitesi, uzaysal algının sağlanmasında görev alır. Fotreseptörler ile bipolar hücreler arasındaki bağlantıyı sağlar (18).
- Müller hücreleri: Glial kökenli hücreler olup retinanın tüm katmanlarına yayılmış halde bulunur. Retinaya yapısal destek sağlamak, homeostazis, nörotransmitter geri dönüşümü gibi çeşitli görevleri bulunur (19).

Retina, nörosensöriyel retina ve retina pigment epitelinin oluşturduğu, sinapslarla birbirlerine bağlı olan 10 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru şu şekilde sıralanır:



Resim1: Retina katmanları (20)

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

1.1.1.1. Nörosensöriyel Retina Katmanları

1.1.1.1.1. İç Limitan Membran

Retina ile vitreus ara yüzeyinde difüzyon bariyeri oluşturan, retinanın iç yüzeyini kaplayan tabakadır. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya adezyon ile oluşur, 0.5-2 µm kalınlığında gerçek bir membran yapısındadır (21).

1.1.1.1.2. Retina Sinir Lifi Tabakası

Ganglion hücre nöronlarının aksonları tarafından oluşur. Kalınlığı porus opticustan ora serrataya doğru giderek azalır. Esas olarak ganglion hücrelerinin miyelinsiz aksonlarından oluşur. Optik sinir başında birleşerek optik siniri oluşturur. Lamina cribrosayı geçtikten sonra laminanın posteriorunda miyelinle kaplanır (22).

2.1.1.1.3. Ganglion Hücre Tabakası

İç nükleer tabakadaki nöronlardan gelen impuls iletimini sağlayan üçüncü sıra nöronlar olan ganglion hücrelerinin gövdeleri ve amakrin hücreleri bulunur. Makülada her bir ganglion hücresi bir fotoreseptör ile eşleşmiş olduğundan bu tabaka 8-10 kat halinde bulunabilirken, disk temporalinde 2 kat halindedir ve kalınlığı ora serrataya doğru giderek azalır (23).

2.1.1.1.4. İç Pleksiform Tabaka

İç pleksiform tabaka, görsel yolaktaki ikinci ve üçüncü sıra nöronlar olan bipolar hücrelerin aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritleri arasındaki sinaptik bağlantılardan oluşur. Bunun yanında amakrin hücreleri ile bipolar ve ganglion hücreleri arasındaki sinapslar da bu tabakada bulunur. Hareket algılama ve parlaklıktaki değişikliklerin işlenmesi ve kontrast ve renk tonunun tanınması bu katmanda başlar (14). Ayrıca amakrin hücreleri lateral inhibisyonda görev alır.

2.1.1.1.5. İç Nükleer Tabaka

Bipolar, horizontal, amakrin, Müller hücrelerinin nükleusları bu tabakada bulunur. Görsel ileti yolağının ikinci sıra nöronlarını oluştururlar. Horizontal hücreler, eksternal yerleşim gösterirler. Fotoreseptör ve bipolar hücreleri arasında negatif geri bildirim yoluyla sinyal düzenlemesi yaparak görüntü çözünürlüğüne yardımcı olurlar (24). Amakrin hücreleri ise, işlemlerin sonlandığı iç pleksiform tabakanın komşuluğunda internal yerleşim gösterir. Retinal kanlanmanın sağlandığı derin kapiller ağ da bu tabakada yer alır (25).

2.1.1.1.6. Dış Pleksiform Tabaka

Retinanın ilk sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörler, horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Maküla bölgesinde rod ve konilerin aksonları daha uzundur ve foveada oblik seyrederek. Bu tabakadaki daha kalın ve fibrotik olan bu bölge Henle tabakası olarak isimlendirilir. Sistemik hipertansiyon, diyabet gibi durumlarda yıldızlı paternde hemoraji, eksuda birikimi Henle tabakasının bu özelliğine bağlıdır (26).

2.1.1.1.7. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör nükleusları bu tabakada bulunur. Koni hücrelerinin dış liflerinin kısa olması nedeniyle koni çekirdekleri dış sınırlayıcı membran yakınında tek bir katman halinde bulunur. Rod hücrelerinin gövdeleri koni hücrelerinin gövdelerinin iç tarafında birkaç sıra halinde düzenlenmiştir (26).

2.1.1.1.8. Dış Limitan Membran

Gerçek bir membran değildir. Fotoreseptörler ile Müller hücreleri arasındaki zonula adherens bağlantılarından oluşur. Işık mikroskopisinde rod ve koni hücrelerinin uzantılarının geçtiği fenestralı bir tabakaya benzeyen çizgi şeklinde görülür. Bu zonula adherens yapısı büyük moleküllerin geçişini engelleyen bariyer işlevi görür (27).

2.1.1.1.9. Fotoreseptör Hücre Tabakası

Fotoreseptörler, renk ayırımını sağlayan koni hücreleri (fotopik görüş) ve düşük ışık seviyelerinde görüntü algılamaktan sorumlu olan rod hücreleri (skotopik görüş) olmak üzere iki farklı tipten oluşur. İnsan retinasında yaklaşık olarak 120 milyon rod hücresi, 6 milyon koni hücresi bulunmaktadır (28).

Rod hücreleri fovea santrali haricinde retinaya yayılmış olarak bulunurken, koni hücre yoğunluğunun en fazla olduğu yer foveadır. Rod ve koni hücreleri görsel yolağın birinci nöronlarıdır. Fotoreseptörler tarafından alınan görsel duyular ara nöronlar olan bipolar hücreleri aracılığı ile ganglion hücrelerine aktarılır (29).

1.1.2. Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli, retinanın altında bulunan ve retinayı izole eden, duysal olmayan, tek katlı, melanin pigmenti içeren hegzagonal epitel hücrelerinden oluşan tabakadır. Fotoreseptör tabaka ile BrM arasında yer alır. Morfolojik olarak heterojen bir yapı sergiler. Maküla, area santralis gibi ışığa en çok maruz kalan ve en yüksek görme keskinliğine sahip bölgelerde daha küçük hücreler gözlenirken, periferde daha büyük hücreler görülür (30). Ora serratada siliyer cismin pigmentli epiteline dönüşür (25).

Plazma membran bariyer bağlantıları ve özel taşıma proteinleri aracılığı ile iyon, sıvı ve metabolitlerin transepitelyal transportunu düzenleyen dış retina-kan bariyeri görevi görür. İyon transportunun düzenlenmesi, membran polarizasyon ve hiperpolarizasyonu ve pH regülasyonu açısından önem taşımaktadır (31).

Görme yolağının düzenlenmesini sağlayan retinoidlerin depolanması ve taşınması RPE tarafından gerçekleştirilir. Yaşam boyunca, yıpranan fotoreseptör dış segment uçları RPE tarafından fagosite edilir.

Retina pigment epitelinin sürekli ışığa ve yüksek oksijene maruziyeti, fotoreseptör dış segmentlerinin fagozitozu, deoksiribo nükleik asit (DNA), lipit ve protein yapısına zarar veren serbest oksijen radikalleri oluşumu için ortam hazırlar (32). Oksidatif hasar oluşumu, RPE'nin yapısında bulunan reaktif mavi ışığı filtreleyen maküler pigment, retinaya ulaşan ışık miktarını azaltan melanin ve çeşitli enzimatik (süperoksit dismutaz ve katalaz) ve enzimatik olmayan (glutasyon, askorbat, karetonoidler vb.) antioksidanlar aracılığı ile engellenir (33).

Bununla birlikte retinal homeostazisin sağlanması için gerekli çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri RPE tarafından salınır (34).

1.1.3. Retinal Vasküler Dolaşım

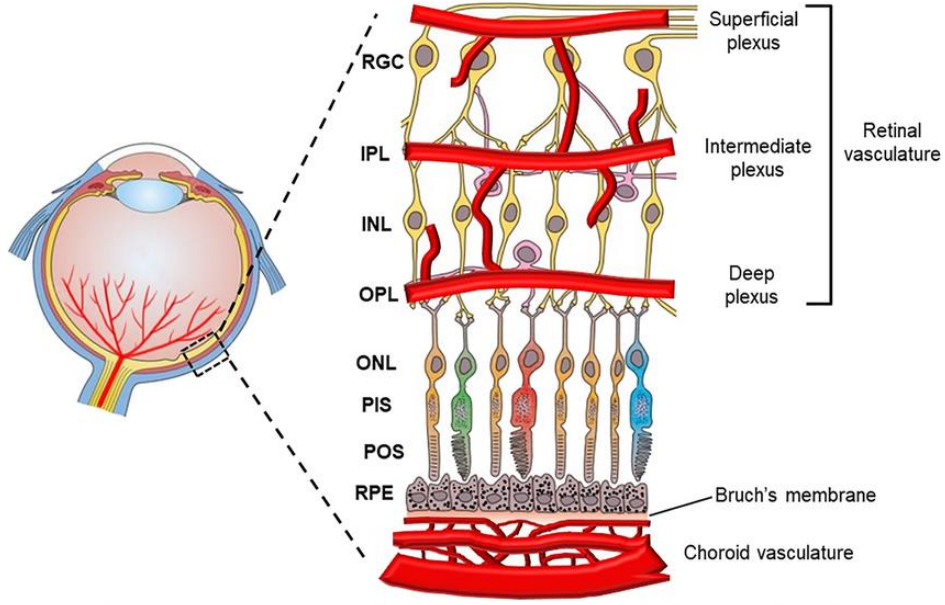
Retinal kan dolaşımı internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden (OA) kaynaklanır (35).

Santral retinal arter (SRA), OA'nın ilk dalıdır; bağımsız bir dal olabileceği gibi posterior siliyer arterlerden biriyle ortak bir dal olarak da izlenebilir. Santral retinal arter, OA'dan ayrıldıktan sonra optik sinirin inferiorunda ilerler ve globa 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoid zarı deler, glob içine kadar optik sinirin merkezinde, santral retinal ven ile beraber seyreder (36). Optik sinirden çıktıktan sonra superior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır ve bu dallar da kendi içinde temporal ve nazal dallara ayrılırlar. Retinal damarlar end-arteriyel yapıdadır, bu sebeple diğer damarlarla anastomoz yapmazlar. Koroidal dolaşım retinanın dış üçte birinin kan akımını sağlarken, SRA iç üçte ikisinin kan akımını sağlamaktadır. Retinal damarlar, iç limitan membran altında retina sinir lifi tabakasında uzanır. Bu damarlar histolojik olarak belirgin dört kapiller ağ oluşturur (37).

En içteki ağ, esas olarak ganglion hücre tabakasında yer alan yüzeysel vasküler pleksustur. Bunun altında iç pleksiform tabaka ile iç nükleer tabaka arasında yer alan ara kapiller pleksus bulunur. İç nükleer tabakanın dış kısmı ile dış nükleer tabakanın iç kısmında ise derin kapiller pleksus izlenir (38). Ara ve dış kapiller pleksus, yüzeysel kapiller pleksustan gelen dikey anastomozlar ile oluşur. Bu damar ağları, makülaya yaklaştıkça yoğunlaşır ancak fovea üzerinde foveal avasküler zon olarak bilinen alanda izlenmez. Ayrıca optik sinir etrafında radyal peripapiller kapiller pleksus adı verilen dördüncü bir kapiller ağ daha vardır (39).

İnsanların yaklaşık %25 inde optik sinir başı temporalinden, posterior siliyer arterlerin dalı olan siliyer arterler uzanır ve makülayı besler (40).

Oküler venöz drenaj, arteriyel sistemle yakından ilişkilidir. İç retinal kan, kapiller pleksuslardan geçtikten sonra, retinal venüller boyunca geri akar ve santral retinal vene girer. Koroidal dolaşım vorteks venlerine boşalır ve bu da sırayla üst ve alt oftalmik venlere, oftalmik venler kavernoöz sinüse ve oradan da juguler vene drene olur (39).



Resim 2: Retinal vasküler dolaşım (41)

1.2.Maküla Anatomisi

Maküla lutea:

İçerdiği ksantofil karotenoidleri, zeaksantin ve lutein içeriği nedeniyle sarı renkli görünen santral retinal bölgedir. Üst ve alt temporal arterler arasında, 5-6 mm çapında, disk merkezine yaklaşık 3,5 mm lateral ve 1 mm aşağıda yer alan dairesel bir retina bölgesidir. Bu bölge koni dominanttır ve histolojik olarak birden fazla ganglion hücre tabakasının varlığıyla karakterizedir (42).

Fovea:

Maküla merkezinde bulunan çukur bölgeye verilen isimdir. Bu çukurluk retinal nöronların yer değiştirmesi ve santralde yalnızca fotoreseptörlerin kalması nedeniyledir. Foveanın horizontal çapı yaklaşık olarak 1,5 mm'dir. Fovea anteriordan posteriora doğru çok ince bir iç pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, koni reseptörleri ve RPE bulunur (43).

Fovea içinde, çapı 0,4- 0,5 mm olan vasküler yapı içermeyen foveal avasküler zon adı verilen bir bölge mevcuttur. Bu bölgedeki kan damarlarının olmaması, ışığın engellenmeden fotoreseptör dış segmentine geçmesini sağlar.

Foveola:

Çapı yaklaşık 0,35 mm'dir. Retina yaklaşık 0,13 mm kalınlığındadır, ekvator da 0,18 mm ve ora serratada 0,11 mm'dir. Foveolada yalnızca koni hücreleri bulunur ve retinadaki en yüksek koni konsantrasyonuna sahip bölgedir (300.000/mm²). Foveola, tüm fotoreseptörlerin en küçük kesit çaplarına sahip en yoğun koni popülasyonunu içerir (44).

Foveolada bulunan katmanlar şunlardır: RPE, fotoreseptör tabakası, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, Henle lif tabakası ve iç sınırlayıcı membran. Foveanın lateraline doğru gidildikçe retinanın diğer katmanları görünür hale gelir. Müller hücre uzantıları maküler, foveal ve foveolar alanlarda bulunur.

Umbo;

Foveolanın ortasında yer alan, 150-200 µm çapındaki, koni hücre yoğunluğunun en fazla olduğu dolayısıyla en keskin görüşün sağlandığı alandır (16).

Parafovea:

Foveayı saran, bipolar ve ganglion hücre konsantrasyonunun en fazla olduğu, çapı 0,5 mm olan alandır (14). İç nükleer tabaka 12, ganglion hücre tabakası 7 hücre kalınlığında olabilir.

Perifovea:

Yaklaşık 1,5 mm çapında, parafoveal alanı saran, ganglion hücre tabakasının 4 hücre kalınlığında olduğu yerde başlayan, 1 hücre kalınlığı olduğu yerde biten alandır. Henle'nin lif tabakasının lifleri dış pleksiform tabakada bulunan olağan yönelime geri döner.

1.3. Koroid Anatomisi ve Histolojisi

Koroid, siliyer cisim ve iris ile birlikte gözün vasküler tabakasını oluşturur (45). Üveal yolun posterior kısmını meydana getiren beynin pia-araknoidinin analogudur. Sklera ile retina arasında bulunan pigmentli, vasküler gevşek bağ dokusundan oluşur, optik sinirden ora serrataya kadar uzanır. Temel görevi dış retinal katmanları beslemektir. Bununla birlikte koroidal pigment, ışığın emilmesini sağlar ve istenmeyen ışığın geri yansımalarını engelleyerek görmeye yardımcı olur. Gözün termoregülasyonunu ve aköz humor emilimini sağlayarak göz içi basıncının düzenlenmesine katkı sağlar.

İç yüzeyi pürüzsüzdür ve RPE'nin altında BrM'nin bir parçasını oluşturur. Dış yüzey, suprakoroid, düzensizdir ve skleranın lamina fuscasına sıkıca bağlıdır. Histolojik olarak BrM, koryokapillaris, vasküler tabaka (Sattler ve Haller tabakası) ve suprakoroid olmak üzere beş tabakadan oluşur (46).

2.3.1. Bruch Membranı

Bruch membranı, RPE tabakasının altında yer alan 2–4 µm kalınlığında asellüler ince bağ dokusudur ve beş farklı katmandan meydana gelir:

- Retina pigment epiteli bazal membranı (Gerçek BrM parçası değildir.)
- İç kolajen tabaka
- Elastik lifler
- Dış kolajen tabaka
- Koryokapillaris bazal membranı

Bruch membranı, metabolik olarak aktif RPE ile koryokapillaris arasında yer alır ve bu nedenle RPE'nin alt tabakasını oluşturur ve endotel damarların difüzyonu için fiziksel bir bariyer olarak iki önemli işlevi görür (47).

Retina ile koroid arasındaki besin moleküllerinin difüzyonunu düzenler. Biri RPE hücreleri, diğeri koryokapillaris endoteli için olmak üzere iki bazal membrandan oluşur. Bunlar kolajen tip IV, fibronektin ve laminin açısından zengindir. Bazal membranlar arasında, kolajen tip I ve tip III kolajenden oluşan iki katman (iç ve dış) yapısal kolajen bulunur. Her iki kolajen katmanı da esas olarak elastinden yapılmış BrM'nin orta katmanını sarar. Bruch membranındaki yaşa bağlı değişiklikler druzen olarak bilinen diffüz veya ayırık kalınlaşma alanlarına yol açar (46).

2.3.2. Koryokapillaris

Ön tarafta ora serrata'ya kadar uzanan ve özellikle fotoreseptörler olmak üzere dış retinal katmanların beslenmesini, fenestralı kılcal damarlardan oluşan vasküler bir ağıdır. En yoğun makülada bulunur.

Koryokapillaris hegzagonal lobülleri tabakası, Sattler tabakasından beslenir. Koroid iskemisi varlığında mozaik patern oluşması bu sebeptir (47).

2.3.3. Vasküler Tabaka

Koryokapillarisin altında yer alır, küçük ve orta büyüklükteki arter ve venleri içeren içteki **Sattler tabakası** ve büyük arter ve venlerden oluşan dıştaki **Haller tabakası** olmak üzere iki bölüme ayrılır.

Koroidal kan uzun ve kısa posterior siliyer arterlerden gelir. Anterior siliyer arterlerden gelen dallar anterior koroidal damarlarla anastomoz yapar. Venöz dreneaj vorteks venleri ile yapılır, inferior ve superior oftalmik venlere boşalır (46,48).

2.3.4. Suprakoroid

Koroid ve sklera arasında, 30 µm kalınlığındaki geçiş bölgesidir. Potansiyel bir boşluk ile (supra veya perikoroidal) ayrılmış melanositler, fibroblastlar ve bağ dokusu liflerinden oluşan, birbirine bağlı lamellerden oluşur. Patolojik durumlarda sıvı ve hemoraji ile ayrılabilir. Avasküler bir tabakadır (49).

1.4. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

2.4.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre katarakt, glokom, düzeltilmemiş refraksiyon bozukluğundan sonra en sık görülen körlük sebebi YBMD'dir.(50) Prevalansı dünya genelinde %8.7 olmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde 55 yaş ve üzeri popülasyonda en sık görülen legal körlük sebebidir. Artan yaşlı nüfusun bir sonucu olarak, hastalıktan etkilenmesi beklenen kişi sayısının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (51).

Wong ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan meta-analizde hastalık prevalansının etnik kökene bağlı olarak değişkenlik gösterdiği tespit edilmiş, Avrupa kökenli (%11,2) insanlarda Asya (%6,8) ve Afrika kökenli olanlara kıyasla, hastalık evresine bakılmaksızın prevalansın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Alt gruplar arasında CA (%0,44) ile nYBMD (%0,46) gelişimi açısından benzer prevalans saptanmıştır. Coğrafik atrofi gelişimi, Avrupa kökenli (%1,1) olanlarda diğer ırklara oranla daha sık gözlenirken, nYBMD gelişimi yönünden ırklar arasında fark gösterilmemiştir (51).

2.4.2. Risk Faktörleri

Yaş:

Hastalığın temel risk faktörü olmakla birlikte, yapılan tüm çalışmalarda yaş ile hastalık gelişimi ve progresyonu açısından güçlü bir bağlantı bulunmuştur (52).

İrk:

Multi-etnik kökenli çalışmalarda YBMD'nin ırklar arasında değişkenlik olduğu gösterilmiştir.(51,53) Kimi hipotezlere göre, RPE'deki artmış melanin miktarına bağlı olarak, RPE ve BrM'nin ultraviyole radyasyon veya serbest oksijen radikallerinden daha fazla korunmasına bağlı Afrika kökenli olanlarda YBMD gelişme riskinin daha az olduğu düşünülmektedir (54).

Genetik:

Yapılan araştırmalarda genetik faktörlerin YBMD patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiş ve genomik kalıtımın çoğunluğunun kompleman sistemi, ekstrasellüler matriks (ECM) yeniden şekillendirme ve lipit metabolizmasında rol oynadığı gösterilen 34 genetik lokustaki varyantla açıklanmaktadır (55).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun genetik yolla aktarıldığına kanıt olarak kromozom 1q32'de (kompleman faktör H'yi [CFH] kodlayan geni içerir) ve kromozom 10q26'da (PLEKHA1, LOC387715 ve HTRA1'i içerir) majör hastalık duyarlılığı olduğu tanımlanan alleller gösterilmektedir. Özellikle, YBMD geliştirme riski, 402. amino asit pozisyonunda tirozin yerine bir histidin kodlandığı bir CFH alleli ile ilişkilidir (56,57).

Işık Maruziyeti:

Özellikle ultraviyole radyasyon ve mavi ışığa maruziyetin RPE üzerinde doğrudan DNA hasarı, oksidatif stresi artması ve NLRP3, MAPK, P13K-AKT, NOTCH, JAK/STAT gibi inflamatuvar yolların aktivasyonu sonucu gelişen hücre apoptozu ve ölümü sebebiyle YBMD gelişimi veya progresyonu açısından risk faktörü olabileceği yönünde durulmaktadır (58).

Sigara:

Sigara, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (59). Sigara dumanında, retinal oksidatif stresin artması, RPE hücrelerinde inflamasyon, koroidal vasküler değişimler gibi farklı biyokimyasal yollarla patolojik etkilere neden olan toksik materyaller mevcuttur (60). Sigara kullanım öyküsü olanlarda YBMD gelişme riski, hiç sigara kullanmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır (61). Bununla birlikte sigara kullanım süresi ile hastalık gelişme ve progresyonu arasında doz bağımlı etkinin olduğu gösterilmiştir (62).

Beden Kitle Endeksi (BKİ):

Hastalığın gelişme riski ile BKİ arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (62,63), herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (64,65). Obez olan bireylerde pro-inflamatuar faktör salınımı daha fazladır ve bu durumun RPE hücrelerinde de inflamasyona sebep olabileceği düşünülmektedir. Vücut ağırlığı arttıkça karotenoidlerin depolandığı yer olan adipoz dokuya, adipositler tarafından daha fazla karotenoid emilir ve koruyucu özellikteki karotenoidler maküлада daha az bulunur (66).

Diyet ve Antioksidanlar:

Beslenme alışkanlıkları, YBMD gelişimi veya progresyonunun yavaşlatılması bakımından önemli bir role sahiptir. Antioksidanlardan zengin içeriklere sahip olan Akdeniz diyetinin, hastalık riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67,68).

Glisemik indeksi yüksek besinlerin, doymuş ve trans yağlar ile omega-6 yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketilmesinin hastalık riskini artırdığı izlenmiştir (69).

Age Related Eye Disease Studies (AREDS) çalışmaları ile YBMD'nin ilerlemesi açısından antioksidanların (yüksek doz C vitamini, 500 mg; E vitamini, 400 IU; beta karoten, 15 mg) ve çinkonun (80 mg) takviyelerinin, etkisine bakılmış ve yüksek riskli grupta plaseboya kıyasla ilerleme riskinin %17-25 azaldığı ve en büyük risk azalmasının antioksidan ve çinko kombinasyonu alanlarda gösterilmiştir Bununla birlikte beta karoten alan grupta artmış akciğer kanseri riski tespit edilmesi nedeniyle sigara kullananlarda beta karoten takviyeleri önerilmemektedir (67,69).

Sistemik Hastalıklar:

Yapılan çalışmalarda diyabet (70), hipertansiyon (71), kardiyovasküler (72) ve serebrovasküler hastalıklar (73) ile YBMD arasında hastalık gelişimi veya progresyonu açısından ilişki bulunduğunu söyleyen çalışmalar olmakla birlikte ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Katarakt Cerrahisi:

Katarakt ve YBMD'nin; yaş, sigara kullanımı, obezite, güneş ışığına maruziyet gibi ortak çevresel risk faktörlerini paylaşmasına bağlı olarak katarakt gelişen kişilerde YBMD gelişme riskinin yüksek olduğu görüşü savunulmaktadır (74).

Ayrıca, katarakt cerrahisinin yol açtığı potansiyel inflamasyonun ve cerrahi sonrası dönemde ultraviyole ışığa doğrudan maruziyetin artmış olması sebebiyle hastalık progresyonunun arttığı düşünülmektedir (75).

2.5.1. YBMD PATOGENEZİ

Primer olarak dış retinal katmanlar, özellikle fotoreseptör kompleksi, RPE, BrM ve koryokapillarisini içeren dejeneratif değişikliklerle karakterizedir. Hastalık maküla ile sınırlı olmamasına karşın en belirgin patolojik değişiklikler makülada gözlenir (76).

Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, patofizyolojisinde yaşlanmaya bağlı normal retinal homeostazisin disfonksiyonu, bozulmuş lipit metabolizması, immün aktivasyon ve kronik inflamasyon, oksidatif stres ve ECM disfonksiyonu, genetik faktörler gibi çeşitli mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte nöronal hücre kayıpları ve fotoreseptör hücrelerinin kısılmasına bağlı retina genelinde incelme izlenir (3).

Hastalık gelişimindeki en güçlü risk faktörün artan yaş olması sebebiyle normal retinal yaşlanma süreci ile YBMD patogenezi arasındaki fark göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.1.1. RPE, Bruch Membranı ve Koryokapillarisde Yaşa Bağlı Değişiklikler

a) RPE hücreleri:

En belirgin değişikliklerden birisi RPE hücrelerinin sayısındaki azalmadır ve normal yaşlanan retinadaki RPE kaybı YBMD'ye kıyasla nispeten daha düşüktür. Bununla birlikte azalan melanozom ve artan lipofuksin miktarına bağlı olarak RPE şekil ve pigmentasyonunda farklılık izlenir. Lipofuksin retinal otofloresansın ana kaynağıdır, başlıca bileşeni retinoid yan ürünü olan N-retiniliden-N-retiniletanol-amin'dir (A2E). Bu yan ürün RPE hücrelerinin işlevini etkileyerek RPE'nin apoptozuna ve ardından CA'ya yol açabilir. Bunun yanında RPE lipofuksini esas olarak fagosite edilmiş fotoreseptör dış segmentlerinden kaynaklanır, bu sebeple kendine özgüdür (77).

b) Bruch Membranı:

Yaşla birlikte BrM'de kolajen çapraz bağlanmasında artış meydana gelir. Bu durum ECM yapısında da değişikliğe neden olur. Çapraz bağlanma, kolajen ağının dayanıklılığını ve yoğunluğunu artırırken membran elastikiyeti, esnekliği ve filtrasyon miktarının azalmasına neden olur. Normal bir makülada ilk dekatta yaklaşık 2 pm olan BrM kalınlığı, yaşla birlikte artış göstererek onuncu dekatta yaklaşık 4-5 pm'ye ulaşır (78).

Buna ek olarak, BrM'de inflamasyonu tetiklediği düşünülen kolesterolden zengin apolipoprotein (Apo) B100 içeren lipoproteinler ve diğer lipoprotein benzeri partiküllerin birikimi sonucu bazal lamina depozitleri oluşur. Bruch membranı üzerindeki bu lipid birikintilerinin YBMD öncül lezyonları olduğu düşünülmektedir (49).

c) Koryokapillaris:

Artan yaş ile birlikte koryokapillaris çapında ve dansitesinde azalma gözlenir (78). Optik koherens tomografi anjiyografisi (OKTA) temelli çalışmalarda artan yaşla birlikte en belirgin makülanın 1 mm'lik çapındaki alanda olmak üzere santral 5 mm çapındaki alanda fokal defisit alanlarında artış izlenmiştir (79).

Histopatolojik çalışmalarda yaşlanmanın retina-RPE-BrM kompleksi üzerindeki en belirgin etkilerinden birinin koryokapillaris kaybına bağlı olduğu gösterilmiştir (80). Bu nedenle hastalığın RPE ve fotoreseptör tabakasındaki azalmış perfüzyonun, bir sonucu olarak artmış lipoprotein materyal birikintileri gibi ilerleyici patolojik durumların oluşumuna sebebiyet veren mikroanjiopati zemininde olduğu düşünülmektedir (81).

2.5.1.2. Yaşlanma ve Oksidatif Stres

Dokuların reaktif oksijen ürünlerini (ROS) üretmesi ile bu ürünlerin vücuttan uzaklaştırılması ve meydana gelen hasarın onarılması arasındaki farka oksidatif stres adı verilir. Reaktif oksijen ürünlerinin gelişimi mitokondri, fotosensitif moleküller (rodopsin, lipofuksin), poliansatüre yağ asitleri ve enzim sistemlerine bağlı endojen kaynaklı olabileceği gibi; sigara kullanımı, alkol, radyasyon, sağlıksız diyet kaynaklı ekzojen sebeplerle oluşabilir (82).

Genel olarak, sağlıklı hücreler, serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonunu sağlayan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimleriyle ROS'a karşı korunmayı sağlayan endojen antioksidan kapasitesine sahiptir. A, C ve E vitaminleri, karotenoidler (lutein, zeaksantin), çinko gibi antioksidanların diyetle alınması ve glutatyon, koenzim Q10 ve ubikinol gibi antioksidan moleküllerin endojen sentezi de ROS'u kontrol altında tutmaya yardımcı olur. Bununla birlikte, hastalıklar veya yaşlanma sırasında aşırı ROS üretimi ve/veya bozulmuş antioksidan koruma, redoks homeostazında bir dengesizliğe neden olabilir ve ortaya çıkan oksidatif stres, moleküler ve hücrel oksidatif hasara yol açabilir (83).

Lipofuksin, lizozomal bütünlüğü bozan, lipid peroksidasyonunu indükleyen, fagositik kapasiteyi azaltan ve RPE hücre ölümüne neden olan fotoindüklenebilir bir ROS üreticisidir. Mitokondriyal solunumu inhibe eden ve protein yanlış katlanmasına neden olan A vitamini türevi floroforlar içerir. Ayrıca bozulmuş lizozom fonksiyonu kaynaklı RPE'nin otofaji fonksiyonunda azalma gözlenir (84).

Literatürde, YBMD’de oksidatif stresin rolünü destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. YBMD hastalarının kan serumlarında, normal YBMD olmayanlara kıyasla malondialdehit, protein karboniller ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerinin artması ile oksidatif stres seviyelerinde yükselme görülmekte, bu da sistemik oksidatif stresin YBMD ile ilişkili olduğunu göstermektedir (85).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan donörlerin gözlerinden alınan kültürlerdeki RPE hücrelerinde, daha yüksek ROS üretimi ve mitokondrinin işlev bozukluğu olduğu ortaya konulmuştur (86) Donör gözlerde, normal gözlere kıyasla BrM’de daha yüksek oranda oksidatif stres altında dokosaheksaenoik asitten (DHA) oluşan lipit peroksidasyon ürünü olan karboksietilpirol görülmüştür (87). Ek olarak sigara dumanı özütünün RPE’de lipit peroksidasyonunu 8 kat artırdığı gözlemlenmiştir (88).

2.5.1.3 Ekstrasellüler Matriks Değişiklikleri

Matriks metalloproteinazlar (MMP’ler) ve metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP’ler), ECM’nin dinamik metabolizmasını yakından düzenler. Retina pigment epitel hücrelerinin yaşlanması ve işlevlerindeki bozukluklar sonucunda, ECM’nin yapısında değişim gelişir. Tip I, III, IV ve V kolajen miktarı artar ve BrM’nin her iki kolajen tabakasındaki kolajen lifleri düzensiz hale gelir (89). Glikozaminoglikanlardaki artış, kolajen metabolizmasındaki değişikliklerin bir diğer sorumlusudur.

Sırasıyla TIMP-2 ve TIMP-1 tarafından düzenlenen MMP-2 ve MMP-9, hem erken dönem kuru tip hem de ileri dönem neovasküler tip YBMD patogenezinde önemli bir rol oynar. Kolajen tip IV, V, fibronektin ve laminin gibi ECM’nin ana yapısal elemanlarını eliminasyonunda MMP-2 ve MMP-9 görev alır. Matriks metalloproteinaz-2 aktivitesinin kaybı, esas olarak kolajen IV’te bir artışa ve RPE tabakasının altında birikime yol açar (90) ve düzensiz aktivitesi erken YBMD gelişiminin ana nedenidir (91).

Bununla birlikte MMP-1 ve TIMP-3’ün de YBMD gelişiminde önemli rolleri vardır. Kolajen tip I, II, III’ü parçalayan MMP-1 aktivitesindeki azalma yumuşak druzen gelişiminde yatkınlığa neden olur. Bazal membranlardaki glikozaminoglikanlara güçlü

bir şekilde bağlanan TIMP-3, hücre apoptozunda rol oynar. Retina pigment epiteli hücreleri YBMD için rölâtif bir risk faktörü olan mavi ışığa maruz kalındığında, TIMP-3 üretimi azalır ve bu da çeşitli kolajenlerin miktarında ve erken kuru YBMD gelişiminde artışa neden olur.(90,91) Diğer yandan TIMP-3, neovaskülerizasyon gelişimini engellediği için koruyucu bir etki gösterir (92).

Meydana gelen materyallerin birikimi iki farklı şekilde izlenir. Bazal laminar depozitler (BLamD), RPE hücrelerinin sitoplazmik ve bazal membranı arasında depolanıp ve birikirken, bazal linear depozitler (BLinD), RPE bazal membranı ve BrM'nin iç kolajen tabakası arasındaki ECM'de depolanır ve birikir (93). Tüm bu faktörler BrM kalınlık artışı ve dolayısıyla da retinal filtrasyonun azalması ile sonuçlanır (94). Meydana gelen durum, daralan vasküler lümen ve azalmış koryokapillaris miktarı nedeniyle oluşan hipoperfüzyon sonucu giderek kötüleşir.

Hem BLamD hem de BLinD, fotoreseptörlerin ve RPE hücrelerinin dejenerasyon derecesinin bir endeksidir ve bu durum, görme keskinliğindeki azalma ve makülada klinik olarak izlenen pigment değişiklikleriyle pozitif korelasyon gösterir (93).

2.5.1.4. İmmün Mekanizmalar

Druzen yapısında faktör C3, C5 ve membran atak kompleksi (MAK) varlığını ortaya koyan çalışmalar ile YBMD patogenezinde kompleman aktivitesinin rol oynadığı ortaya konulmuştur.(95) Bununla birlikte hastalığa maruz kalan kişilerde plazma C3, C3Dd, C5a seviyelerinin arttığı izlenmiştir (96).

Genetik analizler, YBMD ile kompleman sistemi alternatif yolağının supresyonunu sağlayan kompleman faktör H, faktör I ve alternatif yolağın komponentleri olan faktör B, C3 kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte fonksiyonu net olarak bilinmeyen bir ECM proteini olan age related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) ve ECM proteinlerini işleyen bir serin proteaz olan HtraA serin peptidaz 1'in (HTRA1) yüksek riskli bir lokus varlığı bildirilmiştir (97).

Faktör C3a, fagositik hücrelerinin aktivasyonunu ve C3a reseptörüne bağlanarak tümör nekroz faktörü α (TNF α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artıran bir anafilatoksin görevi görür. Ayrıca RPE hücrelerinde bulunan C3a reseptörüne bağlanarak erken YBMD'nin belirteçlerinden biri olan sub-RPE depozit oluşumunu artırdığı, VEGF üretiminin indüklenmesine yol açarak nYBMD patogenezinde belirgin bir rol oynadığı öne sürülmüştür (98,99).

Yapılan çalışmalarda YBMD hastalarında hümor aköz ve vitreus materyalinde lokal kompleman miktarı da artmış olarak izlenmektedir (99).

2.5.1.5. Maküler ve Koroidal Neovaskülerizasyonun Biyolojik Temelleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda görülen neovaskülerizasyon en sık koryokapillaristen köken almakla birlikte derin retinal dolaşımdan da kaynaklanabilir. Koroidden köken alan neovaskülerizasyon, BrM defektlerine penetrasyon göstererek sub-RPE veya subretinal olarak çoğalır. Bu durum uzun yıllar KNV olarak isimlendirilmesine karşın Consensus on Neovascular AMD Nomenclature (CONAN)(100) tarafından maküler bölgede oluşan her türlü yeni vasküler oluşumlarını ifade eden MNV terimi kullanıma sunulmuştur.

Oksidatif stres, inflamasyon, lipid materyallerin birikimi gibi nedenlerle, RPE fonksiyonunun bozulması, BrM kalınlığının artması sonucunda koroidal vasküler direnç artar, koroid kan akımı azalır ve hipoksi gelişir. Hipoksiye bağlı olarak hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) salınımı artar, HIF-1 de anjiogenezi stimüle eder. Vasküler gelişimi tetikleyen sitokinler, integrin ve proteazların aşırı ekspresyonu ve inhibitör sitokinlerin ekspresyonunun azalması, artan neovaskülerizasyon oluşumu ile sonuçlanır (101,102).

a) VEGF:

Retinal anjiyogenezde rol oynayan büyüme faktörleri arasında MNV gelişimi üzerinde etkinliği bulunan başlıca mediatördür. Hem vazopermeabilite hem de

anjyogenik aktiviteye sahip 46kDa'lık bir homodimer glikoproteindir.(103) Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PlGF (plasental büyüme faktörü) olma üzere yedi üyeden oluşur. Etkinliğini tirozin kinaz reseptörleri olan VEGFR-1 ve VEGFR-2 bağlanarak gösterir. VEGFR-1, VEGF'nin VEGFR-2'ye bağlanmasını önleyen bir 'tuzak' reseptör gibi olduğu düşünülmektedir. VEGFR-2, VEGF'nin mitojenik, vasküler geçirgenliği artırıcı ve anjyogenik etkilerinden sorumlu reseptördür (103).

Diğer endotel hücre tiplerine kıyasla retinal endotel hücrelerinde çok sayıda yüksek afiniteli VEGF reseptörü bulunmaktadır (104). Hipoksinin, retinal endotel hücreleri, perisitler, RPE hücreleri, Müller hücreleri ve ganglion hücrelerinde VEGF mesajcı ribonükleik asit (mRNA) sayısını artırdığı gösterilmiştir (105).

Plazminojen aktivatörlerinin yanı sıra MMP interstisyel kolajenazın ekspresyonunu indükler. Bu ko-indüksiyon, lokal ECM'nin degrade olmasına sebep olarak endotel hücre göçünü kolaylaştırır. Ayrıca endotel hücre büyümesi için bir substrat görevi gören plazma protein sızıntısına neden olan vasküler hiperpermeabilitenin artmasına aracılık eder. Tüm bu özellikleri ile anti-anjyogenik tedavi için bir hedef özelliği taşır (106).

b) FGF2 (Fibroblast Büyüme Faktörü):

Retinanın iç nükleer ve ganglion hücre tabakalarının hücrelerinde lokalizedir (107). Cerrahi olarak çıkarılan MNV membranlarındaki RPE hücrelerinde mevcuttur ve FGF2 mRNA'sı, sıçanlarda lazerle indüklenen MNV lezyonlarında RPE, koroidal vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlarda artış göstermiştir (108).

c) IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1):

Maküler neovaskülerizasyon gelişimi üzerindeki etkisi net olarak anlaşılamamış olmakla birlikte erken neonatal dönemde IGF-1 eksikliğinin avasküler retina gelişimine ve prematüre retinopatisinin proliferatif fazına yol açtığı düşünülmektedir (109).

d) Anjiopietin:

Membran reseptörü olan Tie-2 üzerinden etki gösterir. Anjiopietin-1 (Ang-1), retinal damarları çevreleyen perisitlerde üretilen Tie2'nin tam endojen agonistidir. Tie2'ye

bağlandıktan sonra, reseptörü fosforile ederek vasküler geçirgenliği baskılayan ve vasküler stabiliteyi sağlayan yolakları aktive eder (110). Anyiopoietin-2 ise, fosforilasyonu baskılamak için Ang-1 ile kompetitif olarak Tie-2 reseptörüne bağlanarak ve Tie-2'nin aktivasyonuna yol açan, Tie-2'nin endojen parsiyel agonistidir. Anjiyogenez, damar destabilizasyonu ve inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (111). nYBMD hastalarının aköz humorunda tespit edilen artmış Ang-2 seviyeleri bu düşüncüyü destekler niteliktedir (112).

e) Interlökin 8:

Retina pigment epitel hücreleri tarafından eksprese edilir. Endotel hücreleri üzerinde mitojen ve kemotaktik etki gösterir. Proliferatif retinopatili hastaların vitreus örneklerinde artmış IL-8 seviyeleri gözlenmiştir (113).

f) PDGF (Platelet kökenli büyüme faktörü):

Hipoksi ile indüklenir. İskemik retinopatilerde VEGF ile beraber etkinlik gösterir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda diyabetik retinopatili hastaların epiretinal membranları üzerinde PDGF ve reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (114).

g) PEDF (Pigment epitel kökenli faktör):

Pigment epitel kökenli faktör, VEGFR-1'in transmembran bölgesinin hücre içi translokasyonu yoluyla anjiyogenezin bilinen en potent inhibitörüdür, RPE tarafından eksprese edilir. Hipoksi varlığında salınımı azalır. Yapılan çalışmalarda YBMD patogenezinde görülen RPE disregülasyonuna bağlı olarak yetersiz PEDF üretiminin olduğu ve nYBMD progresyonuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (115).

h) Nitrik oksit:

Nitrik oksit, endotel hücrelerindeki integrini arttırarak endotel hücre migrasyonu ve kapiller damarlara farklılaşmasına yol açarak anjiyogenezisi indükler (116).

i) TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü beta):

Endotel hücreleri ve perisitler arasındaki temas sonucu TGF- β aktive olur. Endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu engelleyerek vasküler stabiliteyi sağlar (117).

i) Ekstrasellüler matriks ile ilişkili moleküller:

Endotel hücre migrasyonu fibronektin, laminin ve integrin reseptörleri arasındaki etkileşimle ilişkilidir. Anjiyogenez, ECM'yi parçalayan MMP'ler ve bunların aktivitesini inhibe eden TIMP'lerden etkilenmektedir (91).

2.5.2. YBMD KLİNİK BELİRTİLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Erken ve orta evreleri genellikle asemptomatiktir. Hastalar, distorsiyon (metamorfopsi), özellikle okuma sırasında, yakın mesafede artan bulanıklık ve kontrast duyarlılığında azalma gibi değişiklikler fark ederler. Neovasküler YBMD varlığı genellikle akut veya giderek kötüleşen, derin görsel semptomlara yol açar. Bu semptomlar arasında şiddetli distorsiyon ve/veya retinal hemoraji ve sıvı birikimi nedeniyle oluşan santral skotom bulunur. Hastalar yüzleri tanımakta zorluktan şikayet edebilir. Coğrafik atrofisi olan hastalarda da distorsiyon ve santral skotoma benzer semptomlar var olabilir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, erken evrelerinin en belirgin bulgusu olan druzenin kademeli birikimi ile ortaya çıkar. Druzen, tipik olarak makülada RPE bazal membranı ile BrM iç kolajen tabakası arasında bulunur. İlerleyen dönemde fotoreseptör tabakayı, RPE'yi, BrM'yi ve koroidal mikrosirkülasyonu etkileyen dejenerasyon ve atrofiye sebep olur (118).

Son yıllarda, öncelikle druzen varlığına, boyutuna ve potansiyel pigment değişikliklerine dayalı olarak YBMD'nin farklı evrelerini belirlemek için çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır (119–121). Güncel olarak, en yaygın kullanılan evreleme sistemlerinden biri Ferris ve ark. tarafından AREDS bağlamında geliştirilen ve

Beckman Maküler Araştırma Sınıflandırma Komitesi Girişimi tarafından onaylanan sistemdir. Bu sistem, druzen ve pigment değişikliklerine dayalı olarak hastalığı beş evreye ayırır (121):

1. YBMD yok: Druzen veya pigmenter değişiklik mevcut değil.
2. Normal Yaşlanma: Küçük druzen (yeni ismi ile drupelet) ($\leq 63 \mu\text{m}$) varlığı, pigmenter değişiklik mevcut değil.
3. Erken evre YBMD: Orta boy druzen ($>63 \mu\text{m}$ ve $\leq 125 \mu\text{m}$), pigmenter değişiklik mevcut değil.
4. Orta evre YBMD: Büyük druzen ($>125 \mu\text{m}$) ve pigmenter değişiklik mevcut.
5. İleri evre YBMD: Kuru tip, Coğrafik Atrofi veya Neovasküler/yaş tip YBMD.

Beckman grubu tarafından, yaş ve kuru terimleri, YBMD'nin daha erken evreleri yerine, yalnızca iki ileri YBMD formu olan neovasküler YBMD'ye yaş ve CA'ya kuru terimlerinin kullanılması önerisi sunulmuştur.

Hastaların çoğunluğu her iki gözde de aynı hastalık evresini yaşarken, tek taraflı tutulum gösteren vakaların yaklaşık üçte birinde beş yıl içinde ikinci gözün etkilendiği gösterilmiştir (122). Erken evre genellikle asemptomatiktir ve herhangi bir belirti olmadan orta veya ileri evreye ilerleyebilir (123). Orta evreden ileri evre YBMD'ye progrese olma olasılığı beş yıl içinde yaklaşık %28 olarak öngörülmektedir (124).

YBMD, non-neovasküler/ non-eksudatif ve eksudatif/ neovasküler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Eksudatif olmayan YBMD en yaygın tiptir ve tüm vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Coğrafik atrofi, eksudatif olmayan YBMD'nin ileri evresidir. Neovasküler YBMD, daha az yaygın olmasına rağmen ileri görme kaybına daha hızlı ilerleme ile ilişkilidir.

2.5.2.1. Non-Neovasküler YBMD

Erken ve orta evre eksudatif olmayan, druzen ve RPE değişikliklerinin görüldüğü ve ileri evrede CA olarak izlenen YBMD formudur. Druzen, YBMD'nin klinik tanı ve

evrenlenmesinde önemli bir rol oynar, bu nedenle yapısal özelliklerinin, fenotiplerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması önem taşımaktadır.

Druzen:

Druzen, ilk olarak 1855'te Donders tarafından patolojik bulgulara dayanarak "Colloidkueln" (kolloidal top) olarak isimlendirilen, ekstrasellüler sarı-beyaz renkli birikintilerdir (125). Tipik olarak, RPE bazal membranı ile BrM'nin iç kolajen tabakası arasında yer alır.

Druzen boyutlarına göre üç gruba ayrılır:

- **Küçük druzen:** Sınırları belirgin, çapı $\leq 63 \mu\text{m}$ sarı-beyaz birikintilerdir. RPE ile BrM arasında yer alır. Gözün normal yaşlanma süreci olarak kabul edilen ve "drupelet" adı verilen küçük druzeni olan 55 yaş üstü bireylerde beş yıl içinde ileri YBMD gelişme olasılığı düşüktür (%0,4) (126).
- **Orta druzen:** Boyutları $63 \mu\text{m}$ ve $125 \mu\text{m}$ arasındadır.
- **Büyük druzen:** Boyutları $125 \mu\text{m}$ ve daha büyük boyuttaki druzenlerdir. Özellikle CA olmak üzere, ileri YBMD'de progresyon ile yakın ilişkili bulunmuştur (127).

Klinik görünümüne göre druzen çeşitleri:

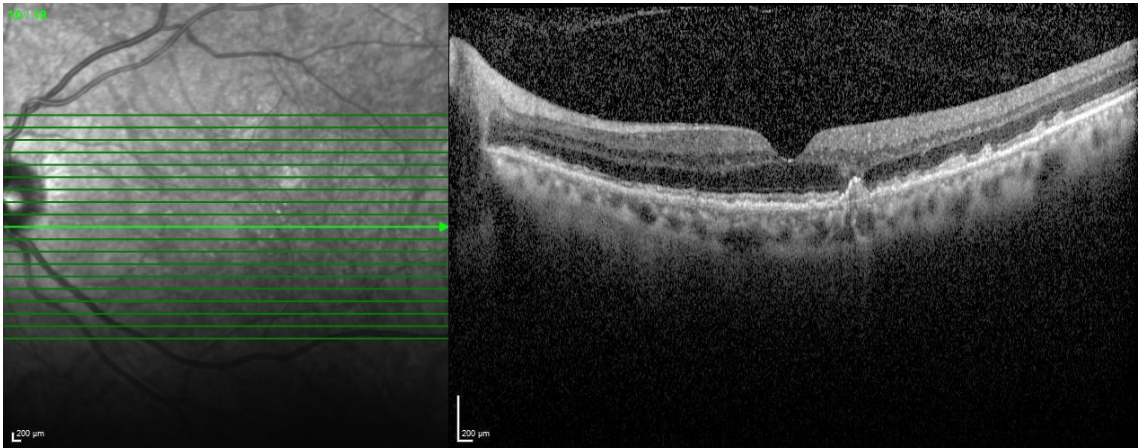
- **Sert druzen:** Tipik olarak küçük ($< 63 \mu\text{m}$), sınırları düzenli, sarı-beyaz noktasal birikintiler olarak görünür ve ileri dönemde atrofinin gelişmesine öncülük edebilir. Coğrafik atrofiye ilerlemeden kendiliğinden gerileyebilir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında sert druzen birikintileri sıklıkla görülse de bu druzen tipi normal yaşlanmanın bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülen tek druzen çeşididir.
- **Yumuşak druzen:** Genellikle $\geq 63 \mu\text{m}$ çapında, sınırları belirsiz sarı-beyaz renkte kubbe şeklindeki lezyonlardır. Özellikle boyutları $125\text{--}250 \mu\text{m}$ olan, pigment değişikliklerinin eşlik ettiği durumlarda nYBMD geliştirme açısından önemli bir risk faktörüdür (118).
- **Kalsifiye druzen:** Druzen daha uzun sebat ettiğinde kalsifikasyona uğrayabilir. OKT'de heterojen hiperreflektif bir yapı olarak görülür. Druzen kalsifikasyonu genellikle druzen regresyonunun bir işaretidir ve sonunda druzen üzerinde RPE

atrofisi gelişir. Bu da CA'ya yol açar. Kalsifiye druzenli hastalarda beş yıl içinde CA geliştirme olasılığı %26'nin dır (128).

- **Retiküler psödodruzen :** Fotoreseptör tabaka ile RPE arasındaki noktasal subretinal birikintilerdir ve sıklıkla ilk önce retinanın superior kısmında belirir ve daha sonra zamanla makülaya doğru uzanarak iç içe geçmiş ağlar oluştururlar (129). En iyi yakın kızılötesi yansıma spektroskopisi (NIRS) kullanılarak görüntülenir (130).

Tek taraflı nYBMD'li hastalar progresyon açısından yüksek risk altında olsalar da diğer gözde retiküler psödodruzen varlığı ek bir progresyon riski oluşturur ve hastalığın ilerlemesinde prognostik öneme sahiptir (131). Ek olarak, nokta psödodruzenler daha sıklıkla nYBMD gelişimiyle, birleşik psödodruzenler ise CA gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (132).

- **Kütiküler druzen:** Genellikle ilk önce periferik retinada oluşan ve daha sonra makülada görülen, RPE ve BrM arasında kümelenen çok sayıda küçük druzendir (129). Kütiküler druzen, fundus floresan anjiyografide (FFA) karakteristik hiperfloresan yıldızlı gökyüzü olarak tanımlanan görünüme sahiptir. Tek tek küçük druzen veya noktasal retiküler psödodruzen ile karıştırılabilirler, ancak testere dişli görünüşleri ve OKT'deki küresel veya üçgen şekilleri ile kütiküler druzen olarak tanımlanırlar (133). Genetik çalışmalarda, kütiküler druzenin CFH genindeki varyantlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134).



Resim 3: Farklı boyutlardaki druzen OKT görüntüsü (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları arşivinden alınmıştır.)

RPE değişiklikleri:

Maküladaki pigment değişiklikleri YBMD'nin bir diğer özelliğidir. Pigment değişiklikleri renkli fundus görüntüsünde, CA kriterlerini karşılamayan depigmente RPE alanları olarak görülen hipopigmentasyon olarak veya RPE'den kaynaklanan pigment birikimleri olan hiperpigmentasyon olarak görülür. Druzenlere ek olarak pigment değişikliklerinin de dahil olması, ileri YBMD geliştirme riskini önemli ölçüde artırır (131). Büyük druzen ve pigment değişiklikleri olan hastalarda beş yıl içinde ileri YBMD geliştirme olasılığı %47'dir (126).

OKT'deki hiperreflektif odakla, RPE bandına eşit veya daha yüksek reflektiviteye sahip, nöroretinada, genellikle druzenin üzerinde yer alan ve renkli fundus görüntüsünde hiperpigmentasyonla ilişkili lezyonlardır (135). Neovasküler YBMD ve CA'ya ilerlemeyle ilişkilidir (136).

2.5.2.1.1. Coğrafik Atrofi

Kuru YBMD olarak da adlandırılan CA, fotoreseptörlerin, RPE ve koryokapillarisin kaybı ve buna bağlı görme kaybı ile giden ileri evre YBMD tipidir. Fundus otofloresansta (FOF) CA, RPE'nin kaybı ile korelasyon gösteren ve CA lezyonunun sınırlarını belirleyen floresan sinyal yokluğuyla tanımlanır (137).

Coğrafik Atrofi, fotoreseptör tabakasının ve RPE'nin kaybolmasına bağlı olarak farklı tablolara dönüşür. Classification of Atrophy Meeting Group (CAM) sınıflandırmasına göre, CA şu şekilde alt bölümlere ayrılabilir:

iORA (Tamamlanmamış dış retina atrofisi): Dış retinanın incilmesi, sağlam bir RPE bandı ve BrM'nin altındaki koroide ışık hipertransmisyonu olmaması.

cORA (Tam dış retina atrofisi): Dış retinanın ciddi incilmesi, sağlam bir RPE bandı ve aralıklı ışık hipertransmisyonu ortamında gösterir.

iRORA (Tamamlanmamış RPE ve dış retinal atrofi): Fotoreseptörlerin dejenerasyonunu, düzensiz veya kesintiye uğramış bir RPE bandı ve kesintiye uğramış ışık hipertransmisyonunu gösterir.

cRORA (Tam RPE ve dış retinal atrofi): Fotoreseptörlerin dejenerasyonu ve en az 250 µm çapında ışık hipertransmisyonuyla birlikte tam bozulmuş bir RPE bandı bölgesi gösterir (138).

iRORA'yı karşılayan gözlerin %74'ü 5 yıl içinde cRORA geliştirir (139).

2.5.2.2. Neovasküler YBMD

Neovasküler YBMD, RPE'nin veya duysal retinanın seröz veya hemorajik dekolmanı, subretinal fibröz doku varlığı veya minimal subretinal fibrozisi ile karakterizedir. Retina altında neovaskülerizasyon gelişimi sonucu sızıntı veya hemoraji gelişir. Görme kaybının başlangıcı akuttur, ağır santral görme kaybının en yaygın nedenidir (140).

2.5.2.2.1. Pigment Epitel Dekolmanı

Pigment Epitel Dekolmanı (PED), RPE bazal laminası ile BrM iç kolajen tabakasının anatomik olarak birbirinden ayrılması sonucu gelişir. Ortaya çıkan sub-RPE boşluk seröz eksüda, hemoraji, fibrovasküler doku veya druzenoid materyal içerebilir.

Klinik olarak, PED morfolojisi şekil, boyut ve içeriğinin özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Şekillerine göre PED kubbe şeklinde, sığ ve düzensiz, multilobüler veya keskin ve sivri uçlu olabilir (141). Keskin ve sivri uçlu PED genellikle polipoidal koroidal vaskülopatide (PKV) görülür (142). Genellikle asemptomatiktir, ancak foveanın

etkilendiği durumlarda bulanık görme, metamorfopsi veya mikropsi şeklinde semptomatize olabilir. İndüklenen hipermetropi bir diğer olası semptomdur.

Klinik görünümüne göre 3 gruba ayrılır:

Seröz PED: Genellikle sarı-turuncu renkte subretinal sıvı halesi olan, sınırları düzgün, kubbe şeklinde RPE yükselmesi olarak tanımlanır. Karakteristik olarak, RPE'nin BrM'ye sıkıca yapışmasından dolayı lezyon sınırları keskindir. FFA'da erken dönemde hiperfloresans gösterir. Geç dönemlerde sızıntı olmadan giderek artan hiperfloresans izlenir (143). Seröz PED altında daha net MNV görüntülemesi sağladığı için indosiyanın yeşili anyografi (İSYA) ile kombine FFA yapılması ayırıcı tanıda yardımcıdır (144).

Ayrıca YBMD'ye sekonder seröz PED'li hastaların %10'unda RPE yırtıkları meydana geldiği bildirilmiştir, ancak MNV, PED'li hastalarda yırtık oluşumu için predispozan faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yırtıkların kendiliğinden, lazer tedavisinden sonra veya fotodinamik tedaviden sonra meydana geldiği tespit edilmiştir (145).

Druzenoid PED: Büyük yumuşak druzenlerin ilerleyici büyümesi ve birleşmesi zemininde olduğu düşünülmektedir. Druzenoid PED için karakteristik FFA bulgusu, sızıntı olmaksızın sub-RPE'nin kademeli olarak boyanması ve olası düzensiz yoğunlukta hiperfloresanstır (145).

Fibrovasküler PED: Gizli MNV'nin bir alt kümesidir. Fibrovasküler PED, seröz PED'nin düzenli, pürüzsüz yüzeyli yükselmesinin aksine, FFA'da en iyi şekilde görüntülenen düzensiz RPE yükselmesi olarak tanımlanır (146). Düzensiz yükselme, floresan enjeksiyonundan 1-2 dakika içinde ortaya çıkan benekli veya granüler hiperfloresans alanına karşılık gelir. Geç fazda floresansta artış izlenir.

2.5.2.2.2. Maküler Neovaskülerizasyon

Maküler neovaskülerizasyon, maküler, peripapiller ve periferik alanlarda meydana gelebilir. Erken MNV, RPE altında meydana gelir ve sonunda eksüdatif,

hemorajik veya diskiform YBMD'ye dönüşebilir. Neovasküler YBMD'de, lipit açısından zengin sıvı RPE veya nöroretina altında birikir. Hemorajik YBMD'de, kan RPE'den subretinal boşluğa ve bazen de vitreusa geçiş gösterir. Diskiform YBMD'de neovaskülerizasyon ve RPE'nin alternasyonu sonucu gelişen fibrotik doku, nöroretinanın yerini kısmen veya tamamen alabilir. Neovasküler YBMD'nin son evresidir. Dış nükleer tabaka ciddi şekilde zayıflar. Yapılan bir çalışmada fotoreseptör uzunluğunda neredeyse %70'lik bir azalma gösterilmiştir. Ek olarak RPE yırtığı, seröz eksüdasyon, hemoraji, gliosis ve kalsifikasyon gelişebilir (147).

Tip 1 NV:

Koryokapillaristen kaynaklanan ve BrM'deki defektler yoluyla sub-RPE boşluğuna uzanan neovaskülerizasyonu ifade eder. Floresein anjiyografide orta ve geç evrede sınırları belirsiz bir boyanma ve sızıntı deseni gösterir ve "gizli/okkült neovaskülerizasyon" olarak tanımlanır. Bununla birlikte PKV, neovasküler lezyon içinde eksüda gelişimine meyilli anevrizmal değişikliklerin eşlik ettiği tip 1 NV'nin bir çeşidi olarak kabul edilir. Genellikle Asya kökenli YBMD popülasyonlarında görülür (148).

Tip 2 NV:

Subretinal boşlukta, RPE üstünde yer alır ve FFA'da erken evrelerinde genellikle iyi tanımlanmış hiperfloresan lezyon olarak görülür ve geç evrelerde sızıntıya neden olur ve "klasik neovaskülerizasyon" olarak tanımlanır. Doğrudan subretinal boşluğa eksüdasyon veya kanama ile ilişkilidir ve erken dönemde fotoreseptör hasarına ve daha kötü görsel prognoza yol açar (149).

Tip 3 NV:

Derin retinal kapiller pleksustan köken alır. Orta retinadan RPE seviyesine doğru hiperreflektivitenin genişlemesi, intraretinal ödem, hemoraji ve telenjiektazi ile ilişkilidir, retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) olarak da isimlendirilir (5).

2.5.3. YBMD TANI YÖNTEMLERİ

Hastalık ile ilişkili bulguları tespit etmek için kullanılan objektif yöntemler arasında, yüksek kontrast ve yüksek parlaklıkta değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bulunur; ancak bu, hastalar tarafından fark edilmiş olabilecek ince hassasiyet değişikliklerini tespit etmez. Erken ve orta evre YBMD'li kişilerde beklenen defektif görme deneyimi koşullarını simüle eden işlevsel testler arasında, göze parlak bir beyazlatma ışığı uygulandıktan sonra retinal tepkinin değerlendirilmesini içeren düşük parlaklıkta görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve karanlık adaptasyon testleri bulunur (150).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyon tanısı temel olarak oftalmoskopiye dayanır. Klinik muayene, druzen, RPE pigment değişiklikleri, RPE atrofi gibi YBMD ile ilişkili çeşitli patolojileri ve sıvı, sert eksudalar, hemorajiler ve fibrozis gibi MNV ile bağlantılı değişiklikleri gösterir. Bu nedenle, oftalmoskopi, özellikle görüntüleme cihazlarının bulunmadığı veya erişilemediği ortamlarda YBMD teşhis etmek için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte Amsler grid testi metamorfopsi veya skotomun varlığını tespit etme ve kendi kendini izlemeye (self-monitoring) olarak tanır (151).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun görüntüleme yöntemleri arasında;

- Optik Koherens Tomografi (OKT),
- Fundus Otofloresans (FOF) ve Yakın Kızılötesi Yansıma Spektroskopisi (NIRS)
- Fundus Floresin Anjiyografi (FFA),
- İndosiyenin Yeşil Anjiyografi (ISYA),
- Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi (OKTA) yer alır.

Bu teknikler YBMD tanısında önemli bir rol oynar ve kendilerine özgü avantajları vardır.

2.5.3.1. Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens Tomografi, oküler yapıların kesitsel görüntülerinin alınmasında kullanılan yüksek çözünürlüklü, invaziv olmayan, hızlı bir tekniktir. B- mod ultrasonografiye benzer bir şekilde çalışır, ancak ses dalgaları yerine ışık dalgaları kullanır, bu nedenle daha net ve yüksek çözünürlüklü görüntü elde eder. Kısaca, OKT görüntülemenin prensibi, kızılötesi ışığın (dalga boyu 800–1.100 nm) bölünerek retinaya ve bir referans aynasına eşit şekilde yansıtılmasıdır. Bu ışık, retinanın çeşitli katmanları tarafından farklı şekilde yansıtılır, bu da bir fotodiyot tarafından algılanan ve elektronik bir sinyal olarak değerlendirilen bir girişim deseniyle sonuçlanır (152).

Optik Koherens Tomografi görüntülemenin klinik olarak en yaygın uygulamalarından biri, MNV'li bireylerde anti-VEGF tedavisine yanıtı izlemektir. Elde edilen görüntüler, retina katmanlarını karakterize eden hiperreflektif ve hiporeflektif bantlardır. Optik Koherens Tomografi ile druzen, subretinal sıvı, psödodruzen, RPE dekolmanı ve MNV gibi YBMD ilişkili patolojilerin yanında farklı birçok retinal, koroidal patoloji tespit edilebilir (3).

2.5.3.2. Fundus Otofloresans ve Yakın Kızılötesi Yansıma Spektroskopisi

Fundus Otofloresans görüntüleme, lipofuksin ve melanolipofuksinin gibi intrinsik retinal floroforların mavi ışık uyarımı (488 nm) aracılığı ile görüntülenmesini sağlar. Atrofik bölgelerdeki RPE ve florofor kaybının FOF sinyalinin azalmasıyla ilişkili olması nedeniyle CA'nın tanısı ve değerlendirilmesi için özellikle değerli olan yüksek kontrastlı retinal görüntüler sağlar (153).

Ek olarak, FOF sinyali, esas olarak maküla pigmentleri olan lutein ve zeaksantin tarafından emilimi nedeniyle merkezi makülada fizyolojik olarak azalır. Bu nedenle özellikle foveal tutulumdan şüphelenilen hastalarda eş zamanlı OKT veya Yakın Kızılötesi Yansıma Spektroskopisi (NIRS) görüntüleme önerilmektedir (3).

Yakın Kızılötesi Yansıma Spektroskopisi, nörosensöriyel katmanlar ve maküler pigmentler tarafından minimal düzeyde emilen yakın kızılötesi dalga boylarını (787–820 nm) kullanır. Fundus otofloresans görüntüleme ile birlikte foveal atrofik alanların görüntülenmesini kolaylaştırır (154). Bunun yanında NIRS görüntülerinin retiküler psödodruzen paterninin en yüksek hassasiyetle tespit edilmesini sağladığını gösterilmiştir (155).

2.5.3.3.Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein anjiyografide kullanılan boya sodyum floresein bir hidrokarbon bileşiğidir. Floresein, suda çözünürlüğü yüksek olan, turuncu renkli bir boyar maddedir. İntravenöz olarak verildiğinde yaklaşık %60-80'i albümin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır, %20 si plazmada serbest olarak dolaşır. Yalnızca mavi ışık geçmesine izin veren eksite edici filtre ve filme gelen mavi ışığı engelleyici bariyer filtre mevcut olan fundus kameraları yardımı ile gerçekleştirilir. İntravenöz yolla floresein verilmesinin ardından, bir flaş yardımıyla beyaz ışık yollanır ve floreseinin mavi ışık (465-490 nm) yakalama ve yeşil ışık (520- 530 nm) yayma özelliği kullanılarak yaklaşık 10 dk süren ardışık fotoğraf çekilerek görüntü elde edilir. Neovasküler YBMD'nin tespit edilmesi ve sınıflandırılmasında kullanılır. Geç dönem boya sızıntı paternine bakılarak klasik, okkült MNV ayrımı yapılabilir. Klasik (tip 2) erken fazda sınırları düzgün dantel şeklinde hiperfloresan bir alan görülürken, geç fazda yoğunluk ve boyutu artan lezyon marjininin soluklaştığı giderek artan hiperfloresans izlenir. Klasik MNV, RPE'nin üstünde izlenir. Okkült (gizli, tip1) erken evrede, klasik tipte olduğu gibi sınırları belirgin hiperfloresans yoktur. Benek şeklinde, yamalı, sınırları belirsiz bir hiperfloresans izlenir. Geç fazda ise subretinal boşlukta sıvı birikimine bağlı olarak sınırları belirsiz, geniş benekli bir hiperfloresan görüntü verir. Okkült MNV sub-RPE yerleşim gösterir (156).

2.5.3.4. İndosiyanin Yeşil Anjiyografi

İndosiyanin yeşili, plazma proteinlerine bağlanma afinitesi floreseinden daha fazladır. Bu nedenle fenestrali koryokapillaristen minimal sızıntı gösterir, koroidal damarların daha net görüntülenmesine izin verir. Buna bağlı olarak, İSYA, okkült MNV, retinakoroidal anastomozları ve PKV'yi tanımlamada daha başarılıdır.(157) Floresein anjiyografi ve İSYA'nın dezavantajları arasında invaziv olmaları, geç faz floresan görüntüleri elde etmek amacıyla daha uzun süren işlem süreleri (~5–20 dakika) ve intravenöz olarak verilen boyaya karşı reaksiyon geliştirme riski bulunur (158).

2.5.3.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi

Optik koherens tomografi temelli bir anjiyografi modalitesi olan OKTA, invaziv olmayan, hareket kontrastına dayanarak retinal ve koroidal dokulardaki mikrovasküler dolaşımın görüntülenmesini sağlar.(159) Ancak eşik değer altındaki veya üstündeki hızın akım değerlerini saptayamaması sebebiyle tüm vasküler ağı ve lezyonları gösteremeyebilir. Floresein anjiyografide olduğu gibi vasküler yapılar boya sızıntısı veya hemoraji ile gizlenmediğinden özellikle gizli MNV'nin tanısına olanak tanır (160).

Eksudatif olmayan YBMD'li hastalarda koryonik değişiklikleri gözlemlemek, MNV ve PKV tanısı koymak için kullanılabilir. Aktif MNV tespitinin genel duyarlılığı %80,7'dir. Optik koherens tomografi ve OKTA kombinasyonu, %82,6 duyarlılık ve %100 özgüllük ile PKV'yi taramak için kullanılabilir (161).

2.5.4. YBMD TEDAVİSİ

2.5.4.1. Non-Neovasküler YBMD Tedavisi

Eksudatif olmayan YBMD'nin küratif bir tedavisinin olmaması sebebiyle önlenabilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve gelecekte önleyici tedavilerin geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu bağlamda, YBMD progresyonu ile ilişkilendirilen, önlenabilir bir risk faktörü olan sigara kullanımının bırakılması gerektiği savunulmaktadır. Bunun yanında antioksidan takviyelerinin, hastalık ilerlemesini önleyici rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (63,124). Age Related Eye Disease Study (AREDS), günlük C vitamini (500 mg), E vitamini (400 IU), β -karoten (15 mg), çinko oksit (80 mg) ve bakır oksit (2 mg) dozunun, yüksek risk özelliklerine sahip bireylerde ileri YBMD geliştirme olasılığını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (162).

Age Related Eye Disease Study 2 çalışması, lutein ve zeaksantin, DHA ve eikosapentaenoik asit (EPA) veya her ikisinin AREDS formülasyonuna eklenmesinin ileri AMD geliştirme riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek ve AREDS formülasyonunda β -karotenin ortadan kaldırılmasının, çinko dozunun düşürülmesinin (25 mg'a) veya her ikisinin etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Katılımcılar lutein (10 mg) + zeaksantin (2 mg), DHA (350 mg) + EPA (650 mg), lutein + zeaksantin ve DHA + EPA veya plasebo almak üzere randomize edilmiş, birincil analizlerde AREDS formülasyonuna lutein + zeaksantin, DHA + EPA veya her ikisinin eklenmesinin ileri AMD'ye ilerleme riskini daha fazla azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak, eski sigara içicilerinde akciğer kanseri insidansının artma potansiyeli nedeniyle, β -karoteninin, lutein + zeaksantin formunun kullanılmasına karar verilmiştir (163).

Intravitreal Pegcetacoplan (C3 inhibitör) ve Avacincaptad Pegol (anti-C5 aptamer) 2023 yılında, CA tedavisinde FDA tarafından onaylanan kompleman sistemi inhibitör ajanlarıdır. Pegcetacoplan 24 ay takiplerinde CA büyüme oranında azalma göstermiştir. Yapılan çalışmalarda bu iki ajan ile tedavi sonrası kuru YBMD hastaları için iyi yanıt alındığı, 18 aylık tedaviden sonra yanıtın arttığı gösterilmiş , ancak bazı vakalarda gizli MNV ile komplike hale geldiği tespit edilmiştir (164).

Halen güncel, kuru YBMD'yi tedavi eden ajan bulunmamakla birlikte vizuel siklus, oksidatif stres, inflamatuvar yolakları hedef alan ajanlar ile kök hücre tedavileri üzerinde çalışılmakta ve bu çalışmalar hastalığın ilerlemesini geciktirme, görme kalitesini artırma potansiyeli taşımaktadır.

2.5.4.2. Neovasküler YBMD Tedavisi

2.5.4.2.1. Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon, 1980'lerin sonlarında geliştirilen, lokal, termal enerji kullanılarak gelişen yeni damarların yıkımını indükleyen, nYBMD'ye karşı geliştirilen ilk tedavi seçeneğidir. Ekstrafoveal nYBMD'si olan hastalar üzerinde yapılan Macular Photocoagulation Studies çalışmasında tedavinin önemli ölçüde etkili olduğunu gösterilmiş ancak, görsel dekompanzasyon ve görme keskinliğinde azalma gözlemlenmiştir. Ek olarak, skar formasyonunda artma, skotom gibi gecikmiş yan etkiler gözlemlenmiştir (165). Bu tedavi, ciddi yeni neovasküler oluşumlar ve retina hasarları sebebiyle artık kullanılmamaktadır.

2.5.4.2.2. Fotodinamik Tedavi (PDT)

Verteporfin fotosensitizör bir ajandır. Fotosensitizörün, boyayı normal damarlardan daha yoğun bir şekilde tutan MNV'ye olan seçiciliği, çevre dokulara zarar vermeden lezyona yönlendirilmiş hedeflemeyi sağlar. 689 nm lazer ışığıyla ışılandığında, verteporfin neovasküler endoteli hasara uğratan ROS yayar ve neovaskülerizasyondan kaynaklanan floresan sızıntısının kısa süreli olarak durmasını sağlar (166). Ancak, PDT'nin MNV üzerindeki yetersiz ve öngörülemeyen etkileri nedeniyle, çok sayıda tekrarlama ve yeniden tedavi ihtiyacına neden olmuştur. Diğer

tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, yaş tip YBMD'yi tedavi etmede PDT kullanımı azalmıştır. Anti-VEGF'ye dirençli vakalarda adjuvan olarak kullanılmaktadır.

2.5.4.2.3. Anti-VEGF Ajanlar:

Pegaptanib (Macugen®)

Neovasküler YBMD tedavisi için FDA'dan (Food and Drug Administration | Gıda ve İlaç İdaresi) onay alan ilk anti-VEGF ajanıdır. Spesifik olarak VEGF-165 izoformuna bağlanan bir RNA aptameridir (167).

VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) çalışmalarında, farklı tipte subfoveal MNV'si olan hastalar, 48 haftalık süre boyunca her 6 haftada bir 0,3, 1,0 veya 3,0 mg intravitreal pegaptanib enjeksiyonu almak üzere randomize edilmiştir. 48. haftada, 0,3 mg pegaptanib alan hastaların görme keskinliğinde artış izlenmiştir (168). Bu nedenle, 2004 yılında FDA tarafından 0,3 mg enjekte edilebilir solüsyon olarak onaylanmış, ancak, daha yeni ve daha etkili anti-VEGF ajanlar pegaptanib'in yerini almıştır.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını hedef alan ve VEGF moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasını inhibe eden bir IgG1 monoklonal Fab parçasıdır. Kullanımı 2006 yılında FDA tarafından onay almış, Türkiye'de 2008 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA)(169)

nYBMD'li 716 hasta üzerinde yapılan 2 yıllık, çok merkezli, çift kör bir çalışmadır. Hastalar 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab veya sham (sahte) intravitreal enjeksiyon yapılmak üzere üç tedavi koluna rastgele ayrılmıştır.

Aylık uygulanan ranibizumab tedavisi alan hastalar, sham grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, ortalama EİDGK'de başlangıç seviyesine kıyasla bir iyileşme göstermiştir. 12. ayda, 0,3 mg ve 0,5 mg gruplarında sırasıyla ortalama görme keskinliğinde 6,5 harf ve 7,2 harf artış olurken, sham grubunda 10,4 harflik bir azalma izlenmiştir (her iki karşılaştırma için de $p < 0,001$). 12. ayda, 0,3 mg ve 0,5 mg gruplarında hastaların sırasıyla %94,5'i ve %94,6'sı 15'ten az harf kaybederken, sham grubundaki hastaların %62,2'si kaybetmiştir. 0,3 mg ve 0,5 mg gruplarında hastaların sırasıyla %24,8'i ve %33,8'i görme keskinliğinde 15 harf veya daha fazla iyileşme bildirirken, sham grubunda bu oran %5,0 olmuştur.

Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR)(170) Ranibizumab'ı, PDT ile karşılaştıran çok merkezli, çift kör, faz III bir çalışmadır. Baskın olarak klasik MNV'si olan 423 hasta, 1:1:1 oranında verteporfin PDT artı aylık sahte intraoküler enjeksiyon veya sahte verteporfin PDT artı aylık intravitreal ranibizumab (0,3 veya 0,5 mg) enjeksiyonuna randomize edilmiştir. Ranibizumab'ın baskın olarak klasik MNV'nin tedavisinde PDT'den üstün olduğu ve 1 yılda görme keskinliğinde iyileşme sağladığı (%35,7-%40,3) gösterilmiştir.

An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (HORIZON)(171) nYBMD'li hastalarda uygulanan çoklu intravitreal ranibizumab enjeksiyonlarının uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için dizayn edilmiştir. Çoklu ranibizumab enjeksiyonları ≥ 4 yıl boyunca iyi tolere edildiği gösterilmiş, daha az sıklıkta takip daha az tedaviye yol açarken, aylık tedaviyle elde edilen görme keskinliği kazanımlarında kademeli bir düşüş olduğu tespit edilmiştir.

Bevacizumab (Avastin®)

Rekombinant monoklonal IgG1 olan bevacizumab, başlangıçta sistemik uygulama için bir kemoterapi ajanı olarak geliştirilen bir anti-VEGF-A antikordur ve VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanır ve onları inhibe eder. Malign solid tümörlerde anjiyogenezin inhibisyonu için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Ancak düşük maliyeti nedeniyle, ruhsat dışı kullanımı çeşitli retina hastalıklarının tedavisi için alternatif bir intravitreal anti-VEGF olarak yaygınlaşmıştır (172).

The National Eye Institute funded the randomized Comparison of AMD Treatments Trials (CATT)(173) 1208 hastayı aylık bevacizumab 1,25 mg, "ihtiyaç duyulduğunda" bevacizumab 1,25 mg (pro-re-nata, PRN), aylık ranibizumab 0,5 mg ve "ihtiyaç duyulduğunda" ranibizumab 0,5 mg şeklinde 4 tedavi koluna randomize eden çok merkezli, faz III klinik bir çalışmadır. Bu çalışma ile bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonlarının benzer programlarının 1 yıldaki ortalama görme keskinliği üzerinde eşdeğer etkilere sahip olduğunu gösterilmiştir.

Ranibizumab ve bevacizumab benzer dozaj rejimleri arasında, 2. yılda görme keskinliği üzerinde benzer etkilere bulunmuş, ancak her iki ilacın PRN rejimi, aylık dozaj rejimine kıyasla görme keskinliğinde daha düşük ortalama kazanımlar göstermiştir (2,4 harf, P=0,046).

The Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN)(174) çalışmasında CATT'e benzer şekilde EİDGK açısından bevacizumabın ranibizumabtan daha düşük etkili olmadığı gösterilmiştir.

Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept, tüm VEGF-A ve VEGF-B izoformlarına ve plasental büyüme faktörüne yüksek afinitesi olan anti-VEGF ajanıdır. İnsan IgG1 antikorumun Fc kısmına

VEGFR1 ve VEGFR2' nin ligant bağlayıcı elementlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş bir füzyon proteindir (175). Kullanım onayı FDA tarafından 2011 yılında almıştır.

The VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1 ve VIEW 2)(176) 2.419 katılımcıyı rastgele olarak aylık 0,5 mg aflibercept, aylık 2,0 mg aflibercept, üç başlangıç aylık dozundan sonra her 2 ayda bir 2,0 mg aflibercept veya aylık 0,5 mg ranibizumaba atayan iki paralel çalışmayı içermektedir. İki ayda bir olan grup dahil olmak üzere tüm aflibercept gruplarının aylık ranibizumabtan daha düşük olmadığı gösterilmiştir (176). Afliberceptin devam eden etkileri, daha yüksek bağlanma afinitesinden kaynaklanabilir (177).

Brolucizumab (Beovu®):

Brolucizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarının humanize tek zincirli antikor fragmanı inhibitörü olup, 2019 yılında FDA tarafından nYBMD tedavisi için onay almıştır.

HAWK ve HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration çalışmaları (178) tedavi görmemiş nAMD hastalarında brolucizumab ile aflibercepti karşılaştıran 2 yıllık, çift kör, faz 3 çok merkezli çalışmalardır. Brolucizumab, 48. Haftada görsel fonksiyonda aflibercept'ten daha az etkili değildi ve brolucizumab 6 mg ile tedavi edilen gözlerin >%50'si 48. Haftaya kadar 12 haftalık doz aralığında korundu. Anatomik sonuçlar açısından brolucizumab, afliberceptten daha üstün bulundu.

Ancak çalışmalarda 6 mg brolucizumab enjeksiyonu uygulanan gözlerde, aflibercepte kıyasla daha yüksek oranda intraoküler inflamasyon (IOA) izlenmiştir. HAWK (%4,7- %0,6) ve HARRIER (%0,8- %0,3). Ek olarak 96. hafta sonuçlarında brolucizumab uygulanan 10 hastada retinal arter oklüzyonu (RAO) bildirilirken, aflibercept yapılan iki hastada IAO ile birlikte RAO gelişmiştir.

Bunun yanında Şubat 2020'de Amerikan Retinal Uzmanları Derneği (ASRS), üyelerine brolocizumab enjeksiyonlarını takiben bildirilen 14 vaskülit vakasıyla ilgili bir uyarı yayınladı.

Faricimab (Vabysmo®):

Faricimab, göz içi kullanım için tasarlanmış ilk bispesifik antikorudur. Yeni bispesifik IgG monoklonal antikor olan faricimab, VEGF-A ve Ang-2'ye bağımsız olarak bağlanır ve onları nötralize eder (179). Kullanımı 2022 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

TENAYA ve LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (180) çalışmaları, neovasküler YBMD'de faricimabın aflibercept ile karşılaştırıldığında etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren, faz 3 randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalardır. Hem TENAYA hem de LUCERNE'de, faricimab grubunda başlangıç düzeyine göre elde edilen EİDGK kazanımları, aflibercept grubundan daha düşük değildi. Hiçbir hastada oklüziv retinit veya retinal vaskülit izlenmezken, hastaların sırasıyla %79,7'si ve %77,8'i ilk yılda 12 haftalık veya daha uzun süre tedavi aralığında korunduğu tespit edilmiştir (181).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2024 Haziran-Ekim ayları arasında Hitit Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, ilk kez tanı alan, daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış (naif) nYBMD hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Etik Bildirgesine uygun olarak, prospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiş olup Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.05.2024 tarihinde 2024-17 karar numarası ile onay almıştır. Etik kurul onayının alınmasının ardından dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Bkz. Ek1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı almış olmak
2. Daha önce intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Daha önceden intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon veya PDT yapılmış olmak
2. Geçirilmiş veya mevcut retinal hastalık varlığı (diyabetik retinopati, retinal vasküler tıkanıklık, dejeneratif miyopi vb)
3. Geçmiş oküler cerrahi öyküsü (katarakt cerrahisi hariç)
4. Oküler inflamatuvar hastalık öyküsü (üveit gibi) olanlar,
5. Glokom tanısı ile takip edilen hastalar
6. Ciddi kalp hastalığı öyküsü olan ve son 6 ay içerisinde akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar
7. Aylık kontrollerini aksatmış olmak
8. OKT çekimine uyumsuz olmak ve/veya OKT görüntüsünün kalitesini düşürecek şekilde ön segment patolojisi olmak (korneal skar, dense katarakt)
9. Sigara kullanmak

Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri, her hastanın her bir gözü için ayrı ayrı değerlendirilmiş olup dahil edilme kriterlerini karşılayan gözlere ait veriler çalışma kapsamında incelendi. Tüm hastalar hastalık teşhisi amacıyla standart floresein anjiyografi prosedürlerine tabii tutuldu. Çalışmaya katılmaya onay veren tüm hastalardan yazılı, bilgilendirilmiş onam alındı.

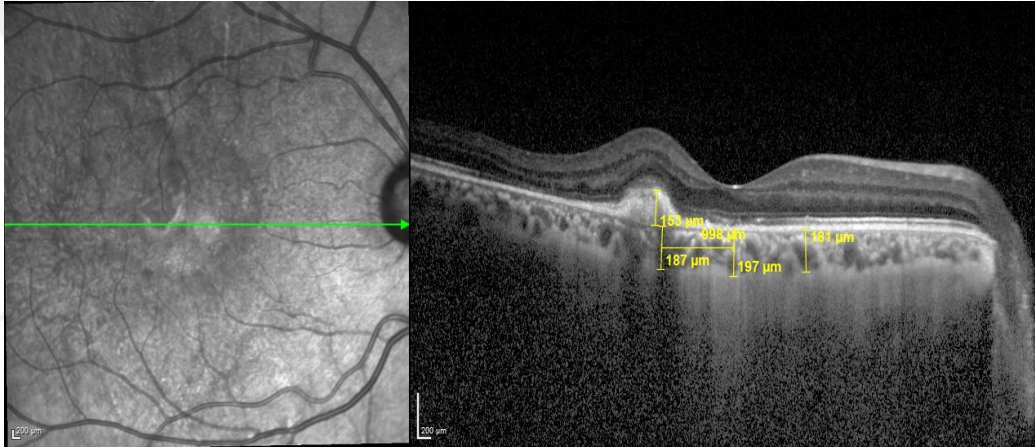
Çalışmaya nYBMD nedeniyle FFA prosedürü uygulanan 50 hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastalara refraksiyon ölçümlerini (TOPCON KR-8900; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya.), Snellen eşeline göre EİDGK, slit lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesini, Goldman applanasyon tonometrisi (Haag-Streit, Bern, İsviçre) ile göz içi basıncı (GİB) ölçmeyi ve %1 tropikamid (Tropamid, Bilim, İstanbul, Türkiye) ile genişletilmiş fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) görüntüleri alındı. Hastalara birer ay ara ile toplamda üç enjeksiyon uygulandı. Ölçümler enjeksiyondan önce, her enjeksiyon uygulamasından sonra 1. ayda gerçekleştirildi. Tüm OKT ölçümleri diurnal değişimi ekarte etmek için sabah 10.00-12.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Hastalara her enjeksiyon sonrası 4 hafta sonra olacak şekilde randevu oluşturularak aynı işlemler tekrarlandı. Aksiyel uzunluk (AL) ölçümleri Nidek AL-Scan (Nidek CO, Aichi, Japonya) optik biyometrisi ile üç ardışık ölçümle gerçekleştirildi. Her göz için AL ölçümü olarak üç ölçümün ortalaması kullanıldı.

Snellen eşeline göre alınan EİDGK değerleri, logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution or recognition) değerlerine çevirilerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Fundus Anjiyografisi için Topcon anjiyografi cihazı (Topcon TRC-50DX, Topcon Corporation, Japonya.) kullanıldı. Beş ml %10 solüsyon (500 mg florescein) (Florescein %10; Novartis Pharma, Bern, İsviçre) intravenöz olarak enjekte edildi ve standart FFA işlemi gerçekleştirildi. İşlem beşinci dakikada sonlandırıldı.

Maküla ve koroid görüntüleri için Heidelberg Spectralis® OKT (yaklaşık 840 nm'lik merkezi dalga boyu ve saniyede 40.000 A-scan tarama hızı) geliştirilmiş derinlik görüntüleme (EDI) modu ile kullanıldı. Başlangıçta ve her enjeksiyon uygulamasından

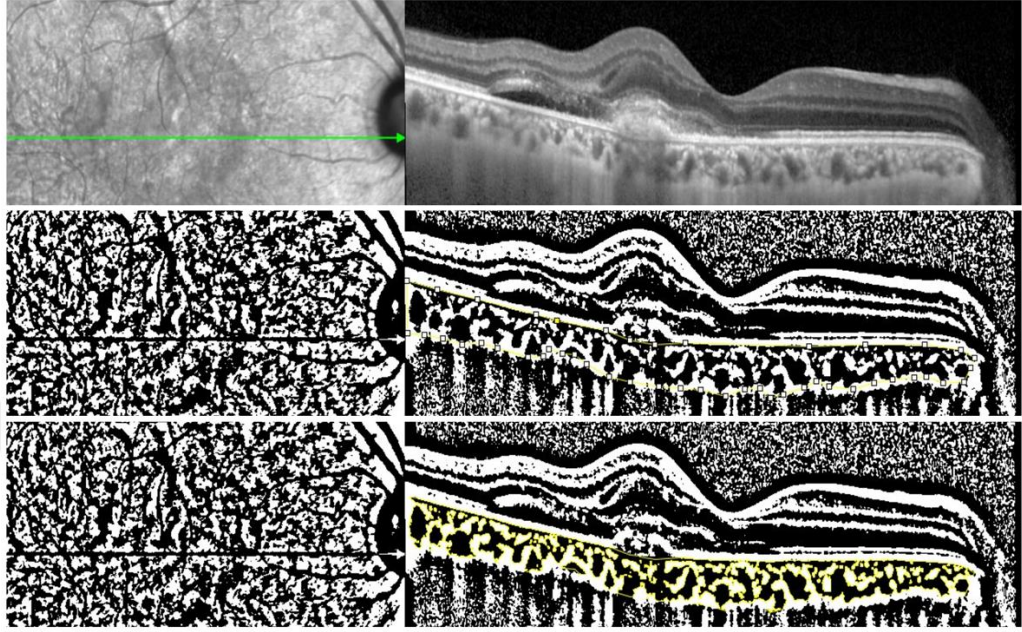
sonra 1 ay sonra olacak şekilde üç ölçüm şeklinde gerçekleştirildi. Koroid kalınlığı ölçümleri, OKT cihaz yazılımında mevcut olan kalınlık ölçer (kaliper) sistemi kullanılarak RPE alt sınırı ile ve koroid-sklera sınırı arasında manuel olarak ölçüldü. Ölçümler subfoveal bölge, foveaya 1000 µm nazal ve foveaya 1000 µm temporal olmak üzere üç bölgede alındı. Santral maküla kalınlığı (SMK) ölçümü alındı. Maküla görüntüleri segmente edilerek retina katmanlarının ayrı ayrı kalınlık dereceleri hesaplandı. PED varlığı ve yokluğu, var olan PED'in boyutu EDI-OKT üzerinden RPE alt sınırı ile PED'in en yüksek olduğu alan manuel olarak ölçülerek kaydedildi. Tüm vizitlerde; mevcut olan retinal sıvı paterni, intraretinal sıvı (IRS), subretinal sıvı (SRS) veya ikisinin mevcudiyeti durumunda kombine olarak kaydedildi.



Resim 4: Koroid parametreleri ve PED boyutu ölçümü (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları arşivinden alınmıştır.)

Koroidal vasküler indeks (KVI) hesaplanması için ücretsiz Fiji programı (<http://fiji.sc/Fiji>) kullanıldı. Polygonal araç ile koroid-skleral bağlantı noktasını alt sınır, RPE ise üst sınır olarak kabul edilen total koroidal alan (TKA) manuel olarak işaretlendi ve ilgi bölgesi (ROI) yöneticisine eklendi. Görüntü 8 bit formatına dönüştürüldükten sonra, Luminal alan (LA) ve stromal alanın (SA) sınırlandırılmasını sağlayan Niblack'in otomatik eşik aracı uygulandı. Daha sonra, görüntü kırmızı, yeşil ve mavi (RGB) renge geri dönüştürüldü ve renk eşiği aracı kullanıldı. Bu görüntü ROI yöneticisine eklendi. İlgi bölgesi yöneticisinde, TKA ve SA seçildi ve "AND" işlemi kullanılarak birleştirildi. Bu üçüncü alan ROI yöneticisine eklendi. ROI yöneticisindeki birinci ve üçüncü alan

sırasıyla TKA ve LA'yı temsil ediyordu. Koroidal vasküler indeks, LA'nın TKA'ya oranı olarak hesaplandı.



Resim 5: KVI ölçüm diyagramı (üstte: EDI-OKT görüntüsü, ortada: Niblack otomatik eşik aracı ile binarize edilmiş hali, altta: luminal alanı temsil eden görüntü) (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları arşivinden alınmıştır.)

İntravitreal enjeksiyon uygulaması HEPA filtreli göz enjeksiyon odasında gerçekleştirildi. Hastanın gözüne steril olarak topikal anestezi %0,5 proparakain hidroklorür damla (Alcaine, Alcon) damlatılarak 5 dk. beklendi. Göz çevresi %10 povidon iyot ile temizlendi. Steril örtü örtüldü. Göz kapakları ve kirpikler blefarosta yardımı ile ekarte edildi. Ardından %5 povidon iyot solüsyonu oküler yüzeyde 3 dakika boyunca bekletildi. Fakik gözlerde limbusa 4 mm mesafede üst temporalden ve psö dofakik gözlerde limbusa 3,5 mm mesafede üst temporalden vitreusa 1.25 mg/0.05 ml dozunda Bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Oküler yüzeye %5 povidon iyot damlatıldı. İşlem sonrası steril göz pedi ile göz kapatıldı. Hastaya profilaktik topikal moksifloksasin damla başlandı. Bir hafta boyunca, 4 saatte 1 damla kullanması önerildi.

Veri Analizi

Veri analizinde SPSS 26 program kullanılmıştır. Hastaların ölçümleri karşılaştırılırken parametrik yöntemlerin temel varsayımı olan normallik değerleri için çarpıklık değerlerine bakılmış ve bu değerler ± 2 arasındaysa dağılım normaldir (182) Tüm ölçümlerim tüm grupta normal dağılım gösterdiği saptanmıştır (Bkz. Ek2). Hastaların retinal ve koroidal değişkenler ile retina katmanları ölçümlerinin enjeksiyon öncesi, 1, 2 ve 3. Enjeksiyon sonrası ölçümleri tekrarlı ölçümlerde ANOVA yöntemi ile karşılaştırılmış ve anlamlı çıkan farklar ise Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların cinsiyeti ile sıvı (T0), PED (T0), sıvı (T3) ve PED (T3) değişkenleri arasındaki ilişki de tüm değişkenler kategorik olduğu için ki-kare analiz yöntemi kullanılmıştır. Son olarak cinsiyete göre hastaların başlangıç ve 3. Enjeksiyondan 1 ay sonrası Santral Maküla Kalınlığı, koroidal vasküler indeks, subfoveal koroid kalınlığı (SFKK), EİDGK ölçümlerindeki fark ölçümleri ise Mann Whitney U yöntemi ile karşılaştırılmıştır. İstatiksel analizler için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi incelenmiştir. Hastaların başlangıç ile tedavi sonrası dönem aralığındaki EİDGK, SMK, KVI, SFKK ölçümleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon yöntemi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu bölümde elde edilen bulgulara yer verilmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler

Değişken	Grup	f(%)
Cinsiyet	Erkek	29(58)
	Kadın	21(42)
Değişken	Min-Maks	Ort±ss
Yaş (yıl)	60-91	73,50±7,30
AL (mm)	21,19-24,93	22,90±1,00

Hastaların %58'ini erkek ve %42'sini kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastalar 60-91 yaş arasında olup yaş ortalamaları 73,50±7,30 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların gözlerinin aksiyel uzunlukları (AU) 21,19-24,93 mm arasında olup, ortalaması 22,90±1,00 mm şeklindedir.

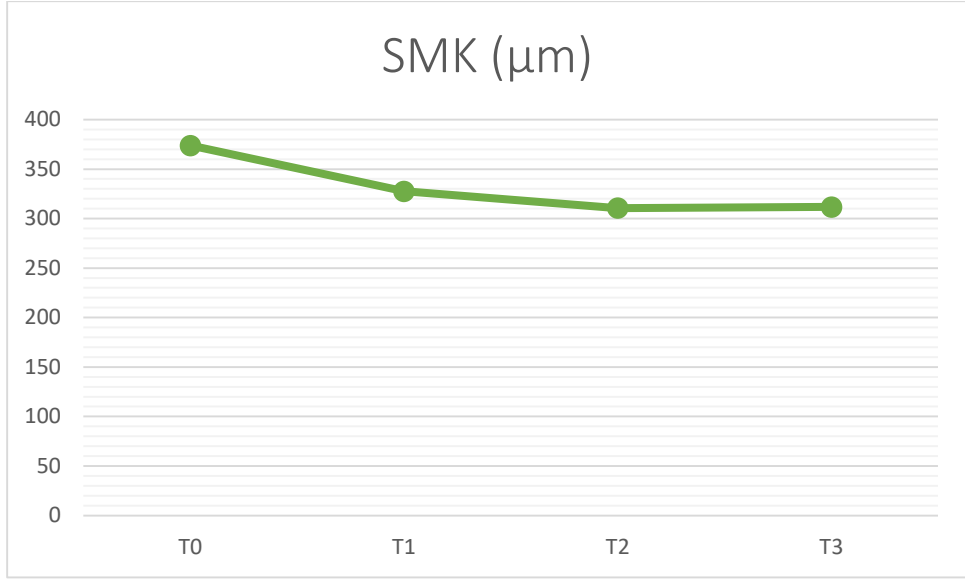
Tablo 2. Farklı zaman aralıklarındaki koroid ve maküla kalınlıklarının karşılaştırılması

Değişken	¹ T0	² T1	³ T2	⁴ T3	p	1-2;1-3;1-4	2-3;2-4;3-4
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		p	p
KK-N (µm)	215,84±76,97	215,46±81,14	215,3±79,7	208,82±84,43	0,108		
SFKK (µm)	226,02±82,32	225,6±86,82	219±81,62	220,02±80,83	0,036	0,883;0,006;0,07	0,228;0,133;0,725
KK-T (µm)	215,24±71,3	219,82±74,77	211,56±66,08	210,9±69,12	0,155		
SMK (µm)	373,8±99,44	327,54±93,03	310,58±81,31	311,68±88,21	<0,001	<0,001; <0,001; <0,001	<0,001;0,006; <0,001

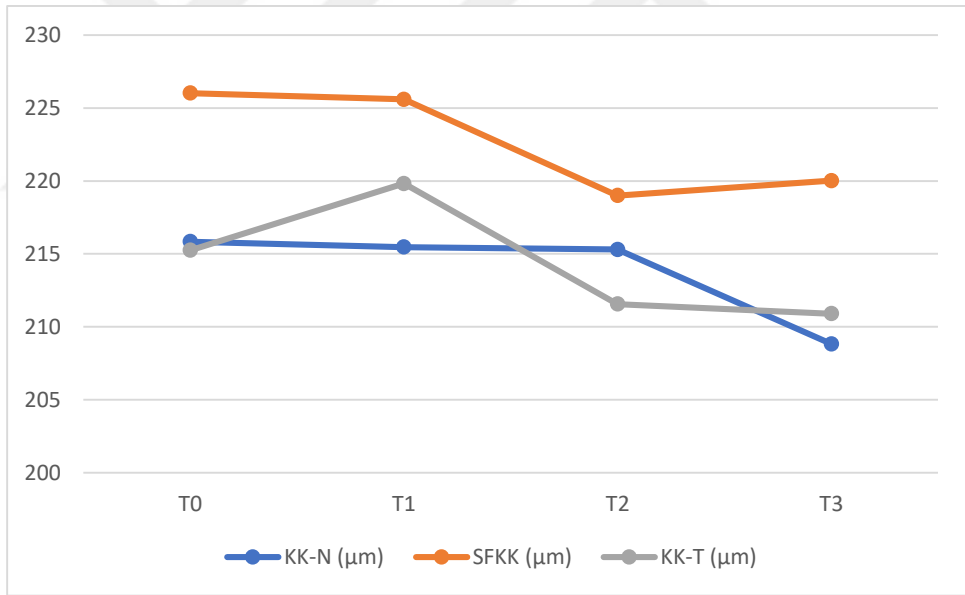
p: Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; TO: Enjeksiyondan Önce; T1: 1. enjeksiyondan 1 ay sonra; T2: 2. Enjeksiyondan1 ay sonra; T3: 3. Enjeksiyondan 1 ay sonra

Hastaların nazal koroid kalınlığı (KK-N) ölçümleri enjeksiyondan önce $215,84 \pm 76,97 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $215,46 \pm 81,14 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $215,3 \pm 79,7 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $208,82 \pm 84,43 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. Subfoveal koroidal kalınlık ölçümleri enjeksiyondan önce $226,02 \pm 82,32 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $225,6 \pm 86,82 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $219 \pm 81,62 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $220,02 \pm 80,83 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Temporal koroid kalınlığı (KK-T) ölçümleri enjeksiyondan önce $215,24 \pm 71,3 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $219,82 \pm 74,77 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $211,56 \pm 66,08 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $210,9 \pm 69,12 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Son olarak SMK ölçümleri enjeksiyondan önce $373,8 \pm 99,44 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $327,54 \pm 93,03 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $310,58 \pm 81,31 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $311,68 \pm 88,21 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır.

Hastaların başlangıç ile tedavi sonrası KK-N ($p=0,108$) ve KK-T ($p=0,155$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların enjeksiyon öncesi ile tedavi sonrası SFKK ($p=0,036$) ve SMK ($p<0,001$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Farkın kaynağı için Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Hastaların 2. ve 3. Enjeksiyondan 1 ay sonraki SFKK ölçüm ortalamaları başlangıç ölçüm ortalamasından anlamlı şekilde daha düşüktür ($p<0,05$). Hastaların enjeksiyondan önceki SMK ölçüm ortalamaları 1, 2 ve 3. Enjeksiyondan 1 ay sonraki ölçüm ortalamalarından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$).



Şekil 1. Santral maküla kalınlıklarının farklı zaman aralıklarındaki karşılaştırılması



Şekil 2. Koroid kalınlık ölçümlerinin farklı zaman aralıklarındaki karşılaştırılması

Tablo 3. Hastaların farklı zaman aralıklarında koroidal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması

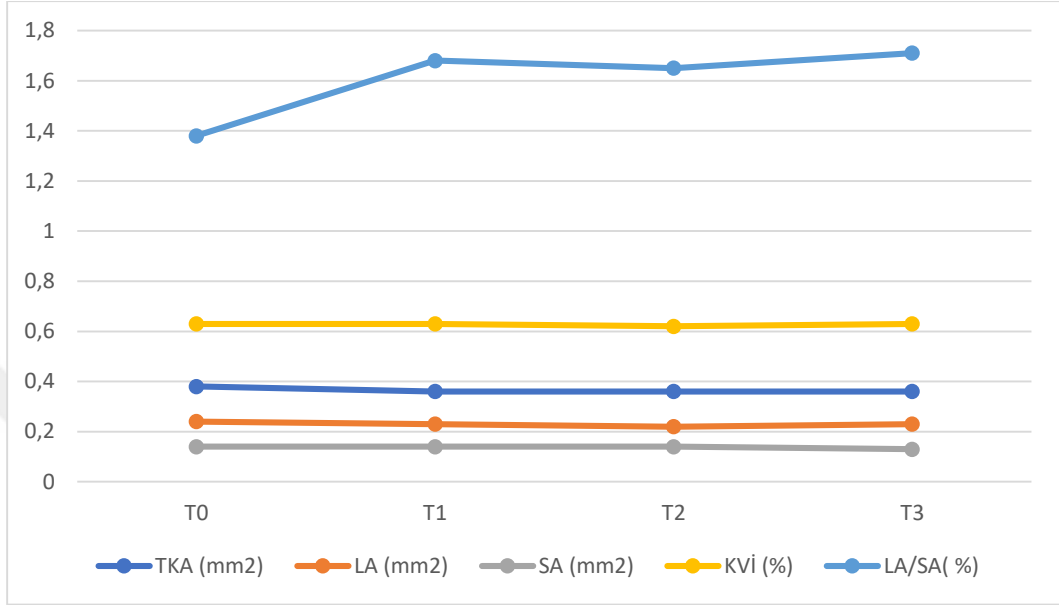
Değişken	¹ T0	² T1	³ T2	⁴ T3	p	1-2;1-3;1-4	2-3;2-4;3-4
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		p	p
TKA(mm ²)	0,38±0,12	0,36±0,12	0,36±0,11	0,36±0,12	0,007	0,015;0,001;0,002	0,191;0,36;0,475
LA (mm ²)	0,24±0,08	0,23±0,08	0,22±0,07	0,23±0,08	0,021	0,062;0,002;0,067	0,196;0,64;0,215
SA (mm ²)	0,14±0,05	0,14±0,05	0,14±0,04	0,13±0,04	0,773		
KVİ (%)	0,63±0,07	0,63±0,03	0,62±0,03	0,63±0,04	0,406		
LA/SA(%)	1,38±2,01	1,68±0,22	1,65±0,21	1,71±0,37	0,263		

p: Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; Fark: Farkın hangi zamanlardaki ölçümler arasında olduğunu gösteren Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucu; TO: Enjeksiyondan Önce; T1:1. enjeksiyondan 1 ay sonra; T2:2. enjeksiyondan 1 ay sonra; T3: 3. Enjeksiyondan 1 ay sonra

Total koroidal alan ölçümleri, enjeksiyondan önce 0,38±0,12 mm², 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,36±0,12 mm², 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,36±0,11 mm² ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,36±0,12 mm² olarak saptanmıştır. Luminal alan ölçümleri enjeksiyondan önce 0,24±0,08 mm², 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,23±0,08 mm², 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,22±0,07 mm² ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,23±0,08 mm² olarak bulunmuştur. Stromal alan ölçümleri enjeksiyondan önce 0,14±0,05 mm², 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,14±0,05 mm², 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,14±0,04 mm² ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,13±0,04 mm² olarak belirlenmiştir. Koroidal vaküler indeks ölçümleri enjeksiyondan önce 0,63±0,07%, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,63±0,03%, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,62±0,03% ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,63±0,04% olarak saptanmıştır. LA/SA ölçümleri enjeksiyondan önce 1,38±2,01%, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 1,68±0,22%, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 1,65±0,21% ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 1,71±0,37% olarak belirlenmiştir.

Hastaların başlangıç ile tedavi sonrası dönem arasında SA (p=0,773), KVİ (p=0,406) ve LA/SA (p=0,263) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Hastaların tedavi öncesi ile 3. enjeksiyondan 1 ay sonrasındaki TA (p=0,007) ve LA (p=0,021) ve ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Farkın kaynağı için Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Hastaların enjeksiyondan öncesi TA ölçüm ortalamaları, 1, 2 ve 3. enjeksiyondan sonraki ölçüm

ortalamalarından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$). Son olarak hastaların başlangıç LA ölçüm ortalaması 2. Enjeksiyondan 1 ay sonraki ölçüm ortalamasından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$).



Şekil 3. Hastaların Farklı Zaman Aralıklarında Koroid Vasküler Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. Hastaların Farklı Zaman Aralıklarında Retina Katmanları Değişkenlerinin Karşılaştırılması

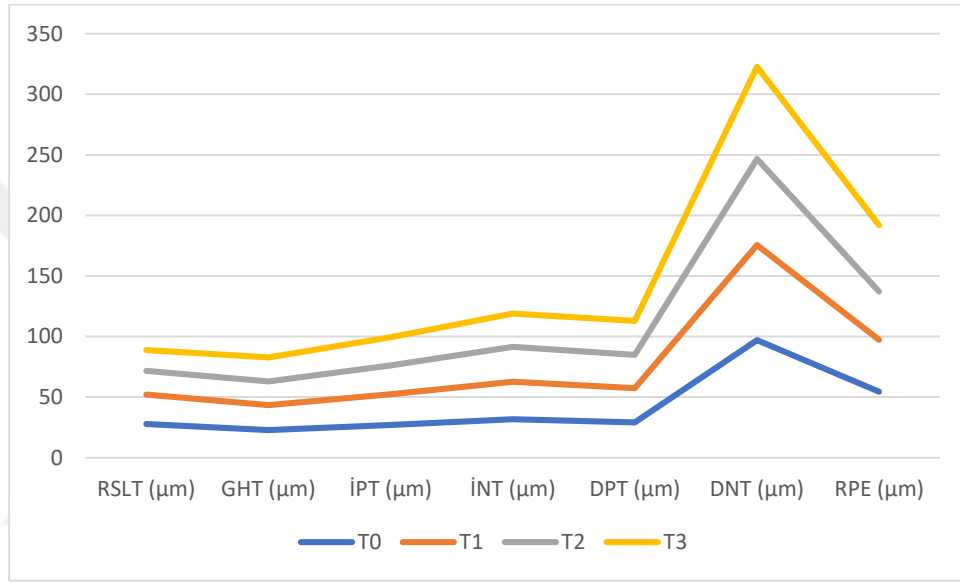
Değişken	¹ T0	² T1	³ T2	⁴ T3	p	1-2;1-3;1-4	2-3;2-4;3-4
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		p	p
SMK	355,6±96,81	312,28±91,01	298,72±75,41	296,24±74,94	<0,001	<0,001;<0,001;<0,001	0,099;0,081;0,601
RSLT	27,82±37,02	24,24±36,53	19,6±24,04	17,14±15,45	0,005	0,59;0,018;0,017	0,109;0,108;0,296
GHT	22,88±11,11	20,48±10,47	19,7±10,29	19,6±10,71	0,151		
İPT	26,96±9,9	25,42±10,96	23,8±9,09	23,32±9,93	0,063		
İNT	31,68±13,26	30,86±13,86	29,06±13,36	27,4±11,17	0,033	0,661;0,158;0,01	0,288;0,036;0,137
DPT	29,08±8,49	28,18±8,94	27,54±9	28,2±9,47	0,77		
DNT	97,08±54,98	78,44±46,15	71,02±25,28	76,16±35,67	0,026	0,047;0,003;0,016	0,23;0,658;0,13
RPE	54,52±39,5	42,76±32,09	39,98±32,47	54,7±122,31	0,154		
İRK	233,38±83,29	205,1±81,22	192,86±70,16	190,06±69,35	0,001	0,012;<0,001;<0,001	0,12;0,064;0,53
DRK	119,12±36,04	107,86±30,67	105,92±29,62	104,28±25,68	0,052		

p: Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; *Fark*: Farkın hangi zamanlardaki ölçümler arasında olduğunu gösteren Bonferroni çoklu karşılaştırma testi sonucu; *T0*: Enjeksiyondan Önce; *T1*:1. Enjeksiyondan 1 ay sonra; *T2*:2. Enjeksiyondan 1 ay sonra; *T3*: 3. Enjeksiyondan 1 ay sonra

Hastaların SMK ölçümleri enjeksiyondan önce $355,6 \pm 96,81 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $312,28 \pm 91,01 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $298,72 \pm 75,41 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $296,24 \pm 74,94 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ölçümleri enjeksiyondan önce $27,82 \pm 37,02 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $24,24 \pm 36,53 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $19,6 \pm 24,04 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $17,14 \pm 15,45 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. Ganglion hücre tabakası (GHT) ölçümleri enjeksiyondan önce $22,88 \pm 11,11 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $20,48 \pm 10,47 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $19,7 \pm 10,29 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $19,6 \pm 10,71 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. İç pleksiform tabaka (İPT) ölçümleri enjeksiyondan önce $26,96 \pm 9,9 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $25,42 \pm 10,96 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $23,8 \pm 9,09 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $23,32 \pm 9,93 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. İç nükleer tabaka (İNT) ölçümleri enjeksiyondan önce $31,68 \pm 13,26 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $30,86 \pm 13,86 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $29,06 \pm 13,36 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $27,4 \pm 11,17 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Dış pleksiform tabaka (DPT) ölçümleri enjeksiyondan önce $29,08 \pm 8,49 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $28,18 \pm 8,94 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $27,54 \pm 9 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $28,2 \pm 9,47 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir. Dış nükleer tabaka (DNT) ölçümleri enjeksiyondan önce $97,08 \pm 54,98 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $78,44 \pm 46,15 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $71,02 \pm 25,28 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $76,16 \pm 35,67 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. RPE ölçümleri enjeksiyondan önce $54,52 \pm 39,5 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $42,76 \pm 32,09 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $39,98 \pm 32,47 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $54,7 \pm 122,31 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. İç retinal katmanların (İRK) ölçümleri enjeksiyondan önce $233,38 \pm 83,29 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $205,1 \pm 81,22 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $192,86 \pm 70,16 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $190,06 \pm 69,35 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Dış retinal katmanların (DRK) ölçümleri enjeksiyondan önce $119,12 \pm 36,04 \mu\text{m}$, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra $107,86 \pm 30,67 \mu\text{m}$, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra $105,92 \pm 29,62 \mu\text{m}$ ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra $104,28 \pm 25,68 \mu\text{m}$ olarak belirlenmiştir.

Hastaların enjeksiyon öncesi ile 3. enjeksiyondan 1 ay sonraki döneme kadar olan GHT ($p=0,151$), İPT ($p=0,063$), DPT ($p=0,77$), RPE ($p=0,154$) ve DRK ($p=0,052$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Başlangıç ile 3. enjeksiyon sonrasına kadar olan dönemdeki SMK ($p=,000$), RSLT ($p=0,005$), İNT ($p=0,033$), DNT ($p=0,026$) ve İRK ($p=0,001$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların enjeksiyon öncesi SMK, DNT ve İNT ölçüm ortalamaları 1, 2 ve 3.

enjeksiyondan 1 ay sonra gerçekleştirilen ölçüm ortalamalarından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$). Hastaların enjeksiyondan önceki RSLT ölçüm ortalamaları 2 ve 3. enjeksiyondan sonra yapılan ölçüm ortalamalarından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$). Son olarak hastaların 3. enjeksiyondan 1 ay sonraki İNT ölçüm ortalaması, başlangıç ile 1. enjeksiyondan 1 ay sonra alınan ölçüm ortalamalarından anlamlı şekilde daha düşüktür ($p<0,05$).



Şekil 4. Retina katmanlarının farklı zaman aralıklarında değişimi

Tablo 5. Hastaların Farklı Zaman Aralıklarında PED Yüksekliği Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişken	T0	T1	T2	T3	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
PED Yük. (µm)	243,42±207,33	235,38±172,81	238,38±160,99	230,38±150,37	0,402

p:Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; T0: Enjeksiyondan Önce; T1:1. enjeksiyondan sonra; T2:2. enjeksiyondan sonra; T3: 3. enjeksiyondan sonra; PED: Pigment Epitelyal Dekolman

Hastaların PED yüksekliği ölçümleri enjeksiyondan önce 243,42±207,33 µm, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 235,38±172,81 µm, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 238,38±160,99 µm ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 230,38±150,37 µm olarak saptanmıştır. Hastaların

enjeksiyon öncesi ile 3. Enjeksiyondan 1 ay sonrasına kadarki dönemde alınan PED yüksekliği ($p=0,402$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Hastaların farklı zaman aralıklarındaki sıvı ve PED özelliklerinin dağılımları

Değişken	Grup	T0	T1	T2	T3
		f(%)	f(%)	f(%)	f(%)
Sıvı	Kuru	0(0)	1(2)	4(8)	5(10)
	SRS	9(18)	13(26)	11(22)	9(18)
	IRS	6(12)	14(28)	21(42)	18(36)
	Kombine	35(70)	22(44)	14(28)	18(36)
PED	Yok	24(48)	24(48)	23(46)	23(46)
	Var	26(52)	26(52)	27(54)	27(54)

TO: Enjeksiyondan Önce; T1:1. enjeksiyondan 1 ay sonra; T2:2. Enjeksiyondan 1 ay sonra; T3: 3. Enjeksiyondan 1 ay sonra; PED: Pigment Epitelyal Dekolman

Enjeksiyondan öncesi dönemde (T0) hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları kuru (%0), SRS (%18), IRS (%12) ve kombine (%70) olarak saptanmıştır. 1. enjeksiyondan 1 ay sonra (T1) hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları kuru (%2), SRS (%26), IRS (%28) ve kombine (%44), 2. enjeksiyondan 1 ay sonra (T2) hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları kuru (%8), SRS (%22), IRS (%42) ve kombine (%28), 3. enjeksiyondan 1 ay sonra (T3) hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları kuru (%10), SRS (%18), IRS (%36) ve kombine (%36) olarak saptanmıştır.

Enjeksiyon öncesi dönemde hastaların %48'inde PED yok iken, %52'sinde PED varlığı izlenmiştir. 1. enjeksiyondan 1 ay sonra hastaların %48'inde PED yokken, %52'sinde PED vardır. 2. enjeksiyondan 1 ay sonra hastaların %46'sında PED yokken, %54'ünde PED izlenmiştir. 3. enjeksiyondan 1 ay sonra hastaların %46'sında PED yokken, %54'ünde PED saptanmıştır.

Tablo 7. Hastaların enjeksiyondan önceki ve 3. enjeksiyondan sonraki sıvı özelliklerinin dağılımı

Değişken	Grup	Sıvı (T0)		
		SRS	IRS	Kombine
		f(%)	f(%)	f(%)
Sıvı (T3)	Kuru	0(0)	3(50)	2(5,7)
	SRS	5(55,6)	0(0)	4(11,4)
	IRS	0(0)	3(50)	15(42,9)
	Kombine	4(44,4)	0(0)	14(40)
Toplam		9(18)	6(12)	35(70)

T0: Enjeksiyondan Önce; T3: 3. enjeksiyondan 1 ay sonra; Yüzde değerleri sütuna göre verilmiştir. Toplam satırındaki yüzde değerleri toplam hasta sayısına göre verilmiştir.

Tüm hastaların enjeksiyondan önceki sıvı durumlarına göre dağılımları SRS (%18), IRS (%12) ve kombine (%70) olarak saptanmıştır. Enjeksiyondan önce (T0) SRS olan hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları 3. enjeksiyondan 1 ay sonra (T3) SRS (%55,6) ve kombine (%44,4) olarak saptanmıştır. Enjeksiyondan önce IRS olan hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları 3. enjeksiyondan 1 ay sonra kuru (%50) ve IRS (%50) olarak saptanmıştır. Enjeksiyondan önce kombine olan hastaların sıvı durumlarına göre dağılımları 3. enjeksiyondan 1 ay sonra kuru (%5,7), SRS (%11,4), IRS (%42,9) ve kombine (%40) olarak saptanmıştır.

Tablo 8. Hastaların farklı zaman aralıklarında EİDGK ve GİB değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	T0	T1	T2	T3	p	1-2;1-3;1-4	2-3;2-4;3-4
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		p	p
GİB (mmHg)	13,08±2,69	13,44±2,64	13,62±2,33	13,8±2,67	0,314		
EİDGK (logMAR)	0,85±0,62	0,78±0,54	0,73±0,52	0,71±0,53	0,013	0,149;0,018;0,001	0,268;0,132;0,506

p: Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi anlamlılık değeri; T0: Enjeksiyondan Önce; T1:1. enjeksiyondan 1 ay sonra; T2:2. enjeksiyondan 1 ay sonra; T3: 3. enjeksiyondan 1 ay sonra

Hastaların enjeksiyon öncesi ile 3. Enjeksiyondan 1 ay sonrasına kadarki ölçümleri incelendiğinde, GİB değerleri enjeksiyon öncesi 13,08±2,69 mmHg, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 13,44±2,64 mmHg, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 13,62±2,33 mmHg ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 13,8±2,67 mmHg olarak saptanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri logMARA göre sırasıyla enjeksiyon öncesinde 0,85±0,62, 1.

enjeksiyondan sonra $0,78\pm0,54$, 2. enjeksiyondan sonra $0,73\pm0,52$ ve 3. enjeksiyondan sonra $0,71\pm0,53$ olarak belirlenmiştir.

Hastaların enjeksiyon öncesi ile 3. enjeksiyon sonrasına kadarki GİB ($p=0,314$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların enjeksiyon öncesi ile 3. enjeksiyon sonrası dönemdeki EİDGK ($p=0,13$) ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 9. Korelasyon tablosu

Değişim	EİDGK Değişim	
	r	p
SMK (μm)	-0,162	0,262
KVİ (%)	-0,028	0,847
SFKK (μm)	0,031	0,833

r: Pearson korelasyon katsayısı

Hastaların başlangıç ve en son zaman aralığındaki EİDGK değişimleri SMK, KVİ ve SFKK değişim ölçümleri arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada intravitreal bevacizumab tedavisinin naif nYBMD hastalarının retina ve koroid dokuları üzerindeki kısa dönem etkisi değerlendirildi.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu fotoreseptör-RPE-BrM kompleksinin dejeneratif değişiklikleri ile seyir gösteren bir hastalıktır. Vasküler endotelial büyüme faktörlerini inhibe eden ajanlar nYBMD tedavisinde birinci basamak tedavi olarak uygulanmaktadır.

Bevacizumab, intravitreal kullanımı için FDA tarafından ruhsatlandırılmamış bir anti-VEGF ajan olmasına karşın nYBMD tedavisinde etkin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (173,174,183). Hollanda'da gerçekleştirilen BRAMD çalışması, aylık olarak 1,25 mg bevacizumab ve 0,5 mg ranibizumab ile tedavi edilen 327 nYBMD hastasının yer aldığı çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör klinik bir çalışmadır (183). Bu çalışmada hastaların bir yıl sonrasındaki görme keskinliğindeki ortalama kazanç, bevacizumab grubunda 5,1 harf ve ranibizumab grubunda 6,4 harf olarak tespit edilmiş, SMK üzerindeki değişim açısından iki ilaç arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, nYBMD tedavisinde intravitreal bevacizumab kullanımının, anti-VEGF tedavisine başlamak için tercih edilen ilaç olarak Hollanda Oftalmoloji Derneği'nin resmi yönergeleri için temel oluşturmuştur.

Bevacizumabın hastalık üzerindeki kısa dönem etkilerinin izlendiği çalışmaların birçoğunda, hastalarda belirgin bir görsel iyileşme olduğu ve ortalama SMK'nın azaldığı gösterilmiştir. Chen ve ark. (184) tarafından 102 nYBMD hastasında yapılan çalışmada Bevacizumab kısa dönem etkileri prospektif olarak karşılaştırılmıştır. Enjeksiyondan önce ortalama 20/80 olan EİDGK, 6. haftada 20/63 ve 10. haftada 20/50'ye arttığı ve 14 hafta sonra 20/50' de stabil kaldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde başlangıçta 251.0 ± 74 μ m olan SMK, 6. Haftada $214,9 \pm 41,7$ μ m'ye, 10. Haftada $204,8 \pm 33,6$ μ m'ye gerilemiş, 14 hafta sonra 210 μ m'de stabil kaldığı izlenmiştir.

Bashshur ve ark. (185) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 17 nYBMD hastasına 4 haftalık intervallerle bevacizumab uygulaması yapılmış ve her enjeksiyondan 4 hafta sonraki EİDGK ve SMK değerleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç EİDGK 20/252 iken ilk enjeksiyondan sonraki 4-8-12. haftalardaki EİDGK sırasıyla 20/105'e, 20/79'a şeklinde artış gösterirken, 12. haftada 20/76 olarak stabilize olmuştur. Başlangıçta 362 µm olan SMK 4. Haftada 279 µm 'ye, 8. Haftada 230 µm ve 12. Haftada 211 µm'ye kademeli olarak azalma göstermiştir.

Çalışmamızda hastaların başlangıçta ortalama EİDGK logMAR'a göre 0,85, 1. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,78, 2. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,73, 3. enjeksiyondan 1 ay sonra 0,71 olarak izlenmiştir. Başlangıç ile 1. ve 2. enjeksiyondan 1 ay sonraki ölçümler arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$), tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçüm parametreleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). Bununla birlikte başlangıçta 373,8 µm olan SMK, 1-2-3. enjeksiyondan birer ay sonraki ortalama ölçümleri sırasıyla 327,54 µm, 310,58 µm, 311,68 µm olarak belirlenmiştir. Enjeksiyon öncesi dönemdeki SMK değerleri, 1,2 ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonra yapılan ölçüm ortalamalarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ölçüm değerleri karşılaştırıldığında EİDGK'indeki anlamlı artış ve SMK değerlerindeki anlamlı azalma literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki bir diğer önemli parametre PED varlığı ve boyutundaki değişimlerdir. Pigment epitel dekolmanı, RPE'nin sub-RPE sıvı, kan, fibrovasküler membran veya druzenoid materyal varlığı nedeniyle BrM'den ayrılması ile oluşur (141). Neovasküler YBMD'de sık görülmekle birlikte kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Genellikle anti-VEGF tedavisine dirençlidir (186).

Ach ve ark. (187) tarafından yapılan çalışmada PED'in eşlik ettiği 26 naif nYBMD hastasında bevacizumabın PED üzerindeki etkisi ele alınmış, 1 hastada tedavi sonrası dönemde PED'in tamamen kaybolduğu izlenmiştir. 14 hastada PED boyutu başlangıca göre azalma yönünde seyir göstermesine karşın ne PED yüksekliği ne de EİDGK açısından başlangıç ölçümlerine kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır.

Freeman ve ark. (188) çalışmalarında hastalara aylık bevacizumab tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası dönemde PED komponentinde ilaca hiç yanıt alınmadığı veya minimal bir yanıt var olduğu izlenmiştir. Panos ve ark. (189) tarafından yapılan bir diğer

çalışmada seröz ve vasküler PED’i bulunan iki farklı gruba ranibizumab tedavisi uygulanmış, 12. ay kontrolünde her iki grupta da EİDGK’ de artış izlenmiş, başlangıca oranla PED boyutunda azalma gözlenmiştir. Ancak EİDGK’deki artış ile PED anatomik yanıtı arasında korelasyon saptanmamıştır. Au ve ark. (190) tarafından yapılan çalışmada aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab tedavilerinin PED boyutu üzerindeki etkileri karşılaştırılmış, afliberceptin diğer ajanlara oranla PED boyutunda daha fazla azalma sağladığı görülmüşle olmakla birlikte başlangıca kıyasla ilaçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Cho ve ark. (191) çalışmalarında aflibercept ve ranibizumaba verilen PED yanıtlarını değerlendirmiş ve aflibercept ile tedavi edilenlerde ranibizumab ile tedavi edilenlere göre daha iyi yanıt tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda Ach ve ark. ile Freeman ve ark. yaptığı çalışmalar ile benzer sonuçlar tespit edildi. Başlangıçta 26 hastada (%52) PED bulunmaktaydı ve ortalama PED yüksekliği 243,42 µm idi. 2 ve 3. enjeksiyondan 1 ay sonraki ölçümlerde 1 hastada daha PED geliştiği izlendi. Tedavi sonrası dönemde başlangıçtakine göre PED yüksekliğinde azalma görülmesine karşın istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$). Panos ve ark. yaptığı çalışmada, nYBMD tedavisinde ajan olarak ranibizumabın kullanılması, hastaların 12 aylık süre ile takip edilmeleri nedenlerine bağlı olarak PED boyutlarında değişim tespit edildiğini düşünmekteyiz.

Vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiyogenezi indüklemesinin yanı sıra; retina ganglion hücreleri (RGH), Müller hücreleri, RPE ve fotoreseptörler dahil olmak üzere birçok sinir dokusu ve hücrede nöroprotektif, nörotrofik ve nörorejeneratif etki gösterir. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda RGH, Müller hücreleri ve RPE’nin kendi sağ kalımlarını artırmak amacıyla VEGF salgıladıkları gösterilmiştir. Bu nedenle, VEGF'nin baskılanmasının RGH'nin sağ kalımını azaltabileceği ve RSLT’de azalmaya sebep olabileceği düşünülmektedir (192)

Abu Dail ve ark. (193) tarafından yapılan bir çalışmada, naif nYBMD hastaları 2 yıl süre ile takip edilmiş, ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab tedavilerinin GHT ve RSLT kalınlığına olan etkileri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası dönemde her üç ilacın da SMK, GHT, maküler volüm, IRS ve SRS üzerinde anlamlı azalma sağladığı, ancak EİDGK ve RSLT kalınlığı üzerinde anlamlı değişime neden olmadığı tespit edilmiştir.

Yine benzer bir çalışmada Wichrowska ve ark. tarafından anti-VEGF tedavisi alan nYBMD'li gözler ile nYBMD olmayan gözler karşılaştırılmış, anti-VEGF alan gözlerde GHT'de anlamlı azalma görülmüştür. RSLT üzerinde iki grup arasında anlamlı değişkenlik saptanmamıştır. Ayrıca enjeksiyon sayısı ile GHT incelenmesi arasında korelasyon saptanmıştır. Beck ve ark. (194) yaptığı çalışmada nYBMD'li gözlerde, non-nYBMD'li gözlere kıyasla RSLT veya GHT kalınlığında anlamlı bir azalma olmadığı gösterilmiş ancak anti-VEGF ajanlarla yoğun şekilde tedavi edilen gözlerde GHT'de başlangıç seviyesine kıyasla anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Ancak uzun vadeli takiplerde hastalığın doğal seyrine bağlı olarak görülen YBMD'nin ilerlemesi, anti-VEGF ilaçların etkisi veya intravitreal enjeksiyon sonrası gelişen göz içi basıncındaki artışa bağlı olarak GHT kalınlığında azalma görülebilir. Farklı sayıda ve/veya aralıklı olarak uygulanan intravitreal enjeksiyon tedavileri, anti-VEGF tedavisinin GHT üzerindeki etkisinin belirlenmesini zorlaştıran bir unsur özelliği taşımaktadır. Bu nedenle ajanların kısa dönem etkilerinin tespit edilmesi hastalığın progresyonuna bağlı gelişebilecek değişikliklerin eliminasyonu açısından faydalı olabilir. Kim ve ark. (195) tarafından yapılan bir çalışmada 3 doz yükleme anti-VEGF tedavisinin GHT ve IPT üzerindeki etkileri incelenmiştir. 6 kadrana ayrılarak yapılan ölçümlerde tedavi sonrası dönemde başlangıca kıyasla tüm kadrarlarda incelenen gözlerde, istatistiksel olarak yalnızca superotemporal kadranda anlamlı fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise Kim ve ark. çalışmasına benzer şekilde GHT ve IPL tabakalarında tüm ölçümlerde başlangıca oranla azalma görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,151$; $p=0,063$). Literatürden farklı olarak RSLT tabakasında başlangıç ölçümleri ile tedavi sonrası ölçümlerde anlamlı fark izlendi ($p=0,005$).

Demir ve ark. (196) ranibizumab ve aflibercept, İnan ve ark.(197) ranibizumab tedavisi uyguladıkları hastaların bir yıl sonraki takiplerinde başlangıca oranla İNT'de anlamlı azalma izlenmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da INT ve IRK'de azalma izlenmiştir. İç retinal katmanlardaki azalmanın, nYBMD'ye bağlı gelişen ödemin anti-VEGF tedavisi sonrası iç nükleer tabakada anlamlı azalma sağlamasına bağlı gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Dış retinal katmanlar üzerinde, anti-VEGF ajanların etkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte İnan ve ark. (197) tarafından yapılan bir çalışmada ranibizumab tedavi sonrası 3. ayda RPE ve DRK'de anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Zhou ve ark.(198) çalışmalarında anti-VEGF yapılan hastalarda DNT ve tüm retina katmanlarında başlangıç ile 6 ay sonraki ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmiştir. Zhou ve ark. benzer şekilde çalışmamızda DNT' de anlamlı fark görülmesine karşın, DRK'de anlamlı fark izlenmedi. Bu durum RPE, DPT de anlamlı azalma görülmemesi (sırasıyla $p=0,154$; $p=0,77$) ve DNT'de ki azalmanın istatistiksel olarak zayıf anlamlı ($p=0,026$) olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

The Alienor (Antioxydants, Lipites Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) (199) çalışmasında 80 yıldan büyük yaş, yüksek aksiyel uzunluk, yoğun sigara kullanımı, açlık kan şekerinin 7 mmol/L'den yüksek olması ve hiperlipitemi tedavisi SFKK ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Kim ve ark. (200) çalışmalarında YBMD'li gözlerde normal gözlere kıyasla SFKK' da azalma tespit etmişlerdir. Chung ve ark. (201) tarafından yapılan çalışmada erken evre YBMD ve nYBMD'li gözlerdeki SFKK'nin aynı yaş aralığındaki sağlıklı kişilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri retinadaki etkilerinin yanı sıra koroid üzerinde de etki göstermektedirler. Yamazaki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ranibizumab tedavisi uygulanan nYBMD hastalarında SFKK'nin başlangıca oranla azaldığı gösterilmiştir. İnan ve ark. (202) yaptıkları çalışmada hastalara ranibizumab tedavisi uygulamış, tedaviden 14 ay sonraki ölçümlerinde, SFKK'nin başlangıca oranla anlamlı azalma gösterdiğini tespit etmişlerdir. Mazaraki ve ark. (203), Koizumi ve ark. (204) 3 doz yükleme aflibercept tedavisi sonrası SFKK' da anlamlı azalma izlenmiştir. Kaya (205) tarafından yapılan çalışmada aflibercept ve ranibizumabın SFKK üzerindeki etkileri kıyaslanmış, 1,3 ve 6 aylarda yapılan takiplerde her iki ajanının da SFKK'de anlamlı azalma sağladığı ancak afliberceptin ranibizumaba oranla SFKK'de daha fazla azalmaya sebep olduğunu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada Gharbiya ve ark.(206) yaptıkları çalışmada iki ilacın 3 aylık yükleme dozu sonrası etkileri izlenmiş, ranibizumab ile tedavi edilenlerde SFKK'de anlamlı azalma tespit edilmezken aflibercept ile tedavi edilen gözlerde anlamlı azalma görülmüştür. Ünlü ve ark. (207) tarafından yapılan çalışmada bevacizumab ile tedavi sonrası 22. hafta ölçümlerinde SFKK'de başlangıca kıyasla anlamlı azalma gösterilmiş ancak EİDGK artışı ile

SFKK'deki azalma oranı arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine benzer şekilde Kim ve ark. çalışmalarında bevacizumab tedavisi sonrası SFKK'de anlamlı azalma tespit etmiştir (200).

Çalışmamızda Ünlü ve ark., Kim ve ark.'na benzer şekilde, başlangıçta 226,24 µm olan SFKK tedavi sonrası dönemde 220,02 µm'ye gerilemişti ($p < 0,05$). Bunun yanında tedavi sonrası temporal ve nazal koroid kalınlıklarında başlangıça kıyasla anlamlı fark mevcut değildi (sırasıyla $p=0,155$, $p=0,108$). Görme keskinliği artışı ile SFKK değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Subfoveal koroid kalınlığındaki azalma, VEGF-A'nın bloke edilmesine bağlı olarak koroidal damarlarda daralma gerçekleşmesi ve koroidal vasküler permeabilitenin azalması nedeniyle olabilir.

Koroid kalınlığı, yaş, cinsiyet, refraksiyon, etnik köken, sistolik kan basıncı ve dehidratasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik değişkenlerden etkilenebilir. Ayrıca diurnal ritmine bağlı olarak gün içerisinde de değişkenlik gösterir.(208) Koroid kalınlığı ölçümleri, koroid hakkında bilgi vermesine karşın, elde edilen iki boyutlu görüntüler ile vasküler ve stromal komponentler değerlendirilememektedir. Vasküler tabakadaki değişiklikler, YBMD'nin ilerlemesi ve nYBMD olanlarda hastalığın tekrarlaması ile ilişkilendirilmiştir (209).

Luminal alan ile total koroidal alanın oranı olan koroidal vaskülarite indeksi, fizyolojik faktörlerden minimal etkilenmesi ve daha az değişkenlik göstermesi nedeniyle SFKK ile karşılaştırıldığında koroid vasküler durumu değerlendirme açısından daha güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir (210).

Yakın dönemde ortaya çıkan bir parametre olması nedeniyle KVİ ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Koh ve ark. (209) tarafından yapılan bir çalışmada, YBMD'li hastaların hasta ve sağlam gözleri ile aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerin gözleri arasındaki KVİ değişimleri karşılaştırılmıştır. YBMD'li hastaların iki gözünün ayrı ayrı KVİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, YBMD hastalarının hasta ve sağlam gözlerinin KVİ değerleri, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç, yazarlar tarafından MNV'den önce ortaya çıkabilecek subklinik koroidal iskemi belirtisi olarak yorumlanmıştır. Özçalışkan ve ark. (211) çalışmalarında orta evre YBMD'li hastalarında kontrol grubuna oranla LA'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, SA ve KVİ'nin ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak

daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yazarlar koroiddeki vasküler dilatasyonun ve stromal tabaka kompresyonunun veya atrofisinin bu bulgulara yol açmış olabileceğini öngörmektedirler.

Literatürde anti-VEGF ajanların KVİ üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Pellegrini ve ark. (212) tarafından yapılan çalışmada, nYBMD hastalarına 3 doz yükleme aflibercept uygulanmış, tedavi sonrası dönemde SFKK, TA, LA, SA, KVİ parametrelerinde başlangıca göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. Başlangıç KVİ ile tedavi sonrası KVİ arasında anlamlı ilişki bulunurken, EİDGK ile KVİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Temel ve ark. (213) çalışmalarında aflibercept uyguladıkları nYBMD hastalarında koroidal vasküler parametreler üzerindeki 3. ve 12. aylarda değişimleri gözlemlemişlerdir. Neovasküler YBMD 'li gözlerde TA ve SA anlamlı şekilde artmış, KVİ azalmıştır. Luminal alan ve KVİ' de 3 ve 12. ayda, başlangıç ölçümlerine kıyasla azalma tespit edilmiştir (214). Alış ve Alış (215) tarafından, afliberceptin etkilerinin gözlemlendiği çalışmada, 12. ay sonundaki ölçümlerde TA, LA, SA ve KVİ'de anlamlı değişiklik saptanmamış, artan enjeksiyon sayısı ile KVİ azalması arasında ilişki gözlemlenmiştir. Boscia ve ark. (216) tarafından aflibercept ve brolocizumab etkileri karşılaştırılmış, aflibercept ile tedavi edilen gözlerde koroidal parametreler arasında anlamlı değişiklik izlenmezken, brolocizumab yapılan hastalarda TA, SA ve KVİ de belirgin azalma gözlemlenmiştir. Bu durum yazarlar tarafından brolocizumabın daha küçük boyutta olması ile dokularda daha fazla konsantrasyona ulaşmasına ve VEGF'ye daha yüksek bağlanma kapasitesine sahip olmasına bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmüştür (217).

Bilici ve Selçuk(218) çalışmalarında bevacizumab ile tedavi ettikleri 28 nYBMD hastasında, 3 aylık tedavinin sonunda TA, LA, SA'da başlangıca oranla anlamlı değişiklik saptamamış ancak tedavi sonrası dönemde KVİ'de azalma görmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda Bilici ve Selçuk çalışmasındaki sonuçlara zıt olarak TA ve LA' da anlamlı azalma görülürken, KVİ, SA, LA/SA parametrelerinde başlangıca oranla anlamlı fark izlenmedi. Bu durum LA'daki azalmanın TA'daki azalmaya oranla daha düşük anlamlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bir diğer sebep olarak takip süresinin nispeten kısa olması ve enjeksiyon sayısının az olmasına bağlı olabileceğini

kanaat getirmekteyiz. Ayrıca EİDGK ile parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamız, bilğimiz dahilinde nYBMD hastalarında bevacizumabın KVI, LA, SA gibi koroidal vasküler parametreler üzerindeki etkisini konu alan ilk prospektif çalışmadır. Bilici ve Selçuk çalışmasının retrospektif dizaynı sebebiyle aksiyel uzunluk, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı gibi koroid ölçümlerinde değişkenliğe sebep olacak parametreler elimine edilememiştir. Bizim çalışmamızda sonuçları etkileyecek parametreler dışlanmış ve 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bilici ve Selçuk çalışmasından 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farkların ölçümler arasındaki değişimlere neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yanları, dizaynının prospektif olması, çalışmaya tedavi naif hastaların alınması ve her hastaya rutin olarak uygulanan 3 doz yükleme tedavisinin etkinliğinin incelenmesidir. Kısıtlı yanları, hasta sayısının görece düşük olması ve hastaların kısa dönem takip edilmeleri, hastalık seyrinin yükleme dozu tedavisinden sonra da devam etmesi sebebiyle net sonuçlara varılmasının zorluğudur. Ayrıca KVI ölçümlerinin manuel olarak uygulanması, bireysel olarak farklı sonuçların çıkmasına neden olabilmekte ve uzun vadede, yoğun çalışma ortamlarında klinik pratiğe uygulanmasını zor hale getirmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Santral maküler kalınlık, bevacizumab enjeksiyonundan sonraki tüm zaman aralıklarında azalma göstermektedir.
2. Bevacizumab ile, enjeksiyon sonrası dönemde başlangıca göre EİDGK'de artış sağlanmıştır.
3. Bevacizumab, kısa dönemde PED yüksekliği üzerinde anlamlı etki göstermemiştir.
4. Retina sinir lifi tabakası, İNT, DNT ve İRK bevacizumab tedavisi sonrası başlangıca göre anlamlı azalma göstermiştir.
5. Subfoveal koroid kalınlığı başlangıca göre azalma göstermiştir.
6. Total koroidal alan ve LA başlangıca göre azalma gösterirken, KVİ, SA, LA/SA parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.
7. Santral maküler kalınlık, SFKK ve KVİ ile EİDGK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
8. Koroidal vasküler indeksin, koroid dokusunun vasküler ve stromal parametrelerindeki değişimlerinde ve ayrıca anti-VEGF ajanların koroid üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde yeni bir pencere açacağı düşünülmektedir.
9. Örneklem azlığı ve takip süresi göz önüne alındığında, daha net sonuçlara varılabilmesi ve uzun dönemde ortaya çıkan makuler atrofi, diskiform skar gibi patolojiler varlığında KVİ'nin uygulanabilirliğinin izlenmesi açısından, prospektif, randomize, kontrollü, çok merkezli, daha fazla hasta sayısının dahil edildiği kohort çalışmalarının yapılması önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Al-Zamil W, Yassin S. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. Ağustos 2017;Volume 12:1313-30.
2. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 29 Eylül 2018;392(10153):1147-59.
3. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 09 Ocak 2024;331(2):147-57.
4. Chen X, Xu Y, Ju Y, Gu P. Metabolic Regulation of Endothelial Cells: A New Era for Treating Wet Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. Ocak 2024;25(11):5926.
5. Sacconi R, Fragiotta S, Sarraf D, Sadda SR, Freund KB, Parravano M, vd. Towards a better understanding of non-exudative choroidal and macular neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 01 Ocak 2023;92:101113.
6. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS, Brucker AJ, Dunaief JL. Foveolar Choroidal Circulation and Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 Ocak 2008;49(1):358-63.
7. Boopathiraj N, Wagner IV, Dorairaj SK, Miller DD, Stewart MW. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Age-Related Macular Degeneration. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. Ağustos 2024;8(4):364-74.
8. Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs*. 2008;68(8):1029-36.
9. Hoven E, Michelet JT, Vettore MV, Lagali N. Choroidal thickness after anti-vascular endothelial growth factor in typical neovascular age-related macular degeneration – A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 01 Ocak 2025;70(1):86-95.
10. Salehi MA, Mohammadi S, Gouravani M, Rezagholi F, Arevalo JF. Retinal and choroidal changes in AMD: A systematic review and meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Surv Ophthalmol*. 01 Ocak 2023;68(1):54-66.
11. Xie R, Qiu B, Chhablani J, Zhang X. Evaluation of Choroidal Thickness Using Optical Coherent Tomography: A Review. *Front Med*. 2021;8:783519.

12. Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA. VEGF Expression and Receptor Activation in the Choroid during Development and in the Adult. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 Temmuz 2006;47(7):3135-42.
13. McDonnell EC, Heussen FM, Ruiz-Garcia H, Ouyang Y, Narala R, Walsh AC, vd. Effect of Anti-VEGF Treatment on Choroidal Thickness over Time in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 01 Kasım 2014;24(6):897-903.
14. Fischbarg J. *The biology of the eye*. 1st ed. Amsterdam Boston: Elsevier; 2006. (Advances in organ biology).
15. Mitra AK. *Ocular Transporters and Receptors: Their Role in Drug Delivery*. Elsevier; 2013. 276 s.
16. Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina*.
17. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: Development and disease. *Prog Retin Eye Res*. 01 Eylül 2014;42:44-84.
18. Chapot CA, Euler T, Schubert T. How do horizontal cells 'talk' to cone photoreceptors? Different levels of complexity at the cone–horizontal cell synapse. *J Physiol*. 2017;595(16):5495-506.
19. Lukowski SW, Lo CY, Sharov AA, Nguyen Q, Fang L, Hung SS, vd. A single-cell transcriptome atlas of the adult human retina. *EMBO J*. 16 Eylül 2019;38(18):e100811.
20. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol*. 28 Temmuz 2021;12:727870.
21. Wright KW, Spiegel PH. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Springer Science & Business Media; 2013. 1091 s.
22. Datta S, Baidya K, Banerjee M, Mahapatra S, Mukherjee S. Retinal Nerve Fibre Layer Thinning in Patients with Thalassaemia, Iron Deficiency Anaemia, and Anaemia of Chronic Diseases. *J Ophthalmol*. 18 Kasım 2020;2020:9268364.
23. Ramos MF, Attar M, Seals JR, Luhrs KA. Chapter 32 - Safety Evaluation of Ocular Drugs. İçinde: Faqi AS, editör. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development (Third Edition)* [İnternet]. Academic Press; 2024 [a.yer 16 Ekim 2025]. s. 879-944. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323857048000311>
24. Scribd [İnternet]. [a.yer 01 Ocak 2025]. Ryan's Retina 6th Ed | PDF | Ophthalmology | Doctor Of Medicine. Erişim adresi: <https://www.scribd.com/document/502055746/Ryan-s-Retina-6th-Ed>
25. Remington LA, Goodwin D. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System E-Book: Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2021. 290 s.

26. İnan S. Retina Anatomisi. Kocatepe Tıp Derg. 01 Aralık 2014;15(3):355-9.
27. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, vd. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. Proc Natl Acad Sci. 15 Mayıs 2007;104(20):8287-92.
28. Gomperts BD, Kramer IJM, Tatham PER. The Regulation of Visual Transduction and Olfaction. İçinde: Signal Transduction [İnternet]. Elsevier; 2009 [a.yer 02 Ocak 2025]. s. 159-83. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123694416000064>
29. Strauß O. Transport mechanisms of the retinal pigment epithelium to maintain of visual function. Heat Mass Transf. 01 Mart 2014;50(3):303-13.
30. Ferrell Ramos M, Attar M, Stern ME, Brassard JA, Kim AS, Matsumoto S, vd. Chapter 29 - Safety Evaluation of Ocular Drugs. İçinde: Faqi AS, editör. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development (Second Edition) [İnternet]. Boston: Academic Press; 2017 [a.yer 01 Ocak 2025]. s. 757-811. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128036204000293>
31. (PDF) Transport mechanisms of the retinal pigment epithelium to maintain of visual function. ResearchGate [İnternet]. 22 Ekim 2024 [a.yer 04 Ocak 2025]; Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/259633668_Transport_mechanisms_of_the_retinal_pigment_epithelium_to_maintain_of_visual_function
32. Kwon YH, Kim YA, Yoo YH. Chapter 3 - Loss of Pigment Epithelial Cells Is Prevented by Autophagy. İçinde: Hayat MA, editör. Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging [İnternet]. Academic Press; 2017 [a.yer 16 Ekim 2025]. s. 105-17. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054208000032>
33. Newsome DA, Miceli MV, Liles MR, Tate DJ, Oliver PD. Antioxidants in the retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res. 01 Ocak 1994;13(1):101-23.
34. Kwon YH, Kim YA, Yoo YH. Chapter 3 - Loss of Pigment Epithelial Cells Is Prevented by Autophagy. İçinde: Hayat MA, editör. Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging [İnternet]. Academic Press; 2017 [a.yer 03 Ocak 2025]. s. 105-17. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054208000032>
35. Snell RS, Lemp MA. The Orbital Blood Vessels. İçinde: Clinical Anatomy of the Eye [İnternet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1997 [a.yer 04 Ocak 2025]. s. 277-93. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118690987.ch9>
36. Journal of Retina-Vitreous [İnternet]. [a.yer 04 Ocak 2025]. Erişim adresi: <https://www.retinavitreous.com/abstract.php?lang=tr&id=1214>
37. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. Br J Ophthalmol. Şubat 1967;51(2):115-23.

38. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, vd. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* 10 Şubat 2017;7(1):42201.
39. Taylor TRP, Menten MJ, Rueckert D, Sivaprasad S, Lotery AJ. The role of the retinal vasculature in age-related macular degeneration: a spotlight on OCTA. *Eye.* Şubat 2024;38(3):442-9.
40. Das A, Byrd J. Retinal Vasculature: Structure and Pathologies. İçinde: McManus LM, Mitchell RN, editörler. *Pathobiology of Human Disease* [İnternet]. San Diego: Academic Press; 2014 [a.yer 04 Ocak 2025]. s. 2137-61. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864567047092>
41. ResearchGate [İnternet]. [a.yer 30 Mart 2025]. Retinal structure and vasculature. The retina is composed of multiple... Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Retinal-structure-and-vasculature-The-retina-is-composed-of-multiple-distinct-layers_fig2_353048277
42. Remington LA. Retina. İçinde: *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System* [İnternet]. Elsevier; 2012 [a.yer 05 Ocak 2025]. s. 61-92. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437719260100049>
43. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 01 Mayıs 2009;147(5):811-5.
44. Adler's Physiology of the Eye [İnternet]. 2011 [a.yer 02 Ocak 2025]. Erişim adresi: <https://shop.elsevier.com/books/adlers-physiology-of-the-eye/levin/978-0-323-05714-1>
45. Kenhub [İnternet]. [a.yer 05 Ocak 2025]. Choroid. Erişim adresi: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/choroid>
46. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Chapter 1 - Anatomy of the eye and orbit. İçinde: Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E, editörler. *The Eye (Fourth Edition)* [İnternet]. W.B. Saunders; 2016 [a.yer 03 Ocak 2025]. s. 1-102.e2. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702055546000010>
47. Curcio CA, Johnson M. Chapter 20 - Structure, Function, and Pathology of Bruch's Membrane. İçinde: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, vd., editörler. *Retina (Fifth Edition)* [İnternet]. London: W.B. Saunders; 2013 [a.yer 04 Ocak 2025]. s. 465-81. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455707379000205>
48. Lejoyeux R, Benillouche J, Ong J, Errera MH, Rossi EA, Singh SR, vd. Choriocapillaris: Fundamentals and advancements. *Prog Retin Eye Res.* 01 Mart 2022;87:100997.
49. Curcio CA, Johnson M, Rudolf M, Huang JD. The oil spill in ageing Bruch membrane. *Br J Ophthalmol.* 01 Aralık 2011;95(12):1638-45.

50. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, vd. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 01 Şubat 2021;9(2):e144-60.
51. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, vd. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. Şubat 2014;2(2).
52. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, vd. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 13 Aralık 2010;10(1):31.
53. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, vd. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 01 Mart 2006;113(3):373-80.
54. 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*. 01 Aralık 2000;107(12):2224-32.
55. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, vd. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. Şubat 2016;48(2):134-43.
56. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, vd. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci*. 17 Mayıs 2005;102(20):7227-32.
57. Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration | *Science* [İnternet]. [a.yer 18 Ocak 2025]. Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1110189>
58. Detrimental Effects of UVB on Retinal Pigment Epithelial Cells and Its Role in Age-Related Macular Degeneration - Mahendra - 2020 - *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 23 Ocak 2025]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/1904178>
59. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye*. Eylül 2005;19(9):935-44.
60. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140-70.

61. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk Factors for Age-Related Maculopathy: The Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol.* 01 Ekim 2001;119(10):1455-62.
62. Lechanteur YTE, van de Ven JPH, Smailhodzic D, Boon CJF, Klevering BJ, Fauser S, vd. Genetic, Behavioral, and Sociodemographic Risk Factors for Second Eye Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24 Ağustos 2012;53(9):5846-52.
63. Te C, Rc M, R K, Jm S, FL 3rd F, undefined. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. - Abstract - Europe PMC. [a.yer 15 Ocak 2025]; Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/15808240>
64. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, vd. Risk factors for incident age-related macular degeneration: Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology.* 01 Temmuz 2004;111(7):1280-7.
65. Saunier V, Merle BMJ, Delyfer MN, Cougnard-Grégoire A, Rougier MB, Amouyel P, vd. Incidence of and Risk Factors Associated With Age-Related Macular Degeneration: Four-Year Follow-up From the ALIENOR Study. *JAMA Ophthalmol.* 01 Mayıs 2018;136(5):473-81.
66. Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, Schalch W, Snodderly DM. Nutritional Manipulation of Primate Retinas, III: Effects of Lutein or Zeaxanthin Supplementation on Adipose Tissue and Retina of Xanthophyll-Free Monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 Şubat 2005;46(2):692-702.
67. AREDS Research Group. Associations of Mortality With Ocular Disorders and an Intervention of High-Dose Antioxidants and Zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol.* 01 Mayıs 2004;122(5):716-26.
68. Parekh N, Volland RP, Moeller SM, Blodi BA, Ritenbaugh C, Chappell RJ, vd. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Kasım 2009;127(11):1483-93.
69. Association Between Dietary Fat Intake and Age-Related Macular Degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): An Ancillary Study of the Women's Health Initiative | Cardiology | JAMA Ophthalmology | JAMA Network [Internet]. [a.yer 15 Ocak 2025]. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/424388>
70. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, vd. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108196.
71. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC, for the Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, Cardiovascular Disease, and Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 01 Mart 2000;118(3):351-8.

72. Rastogi N, Smith RT. Association of age-related macular degeneration and reticular macular disease with cardiovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 01 Temmuz 2016;61(4):422-33.
73. Wong TY, Klein R, Sun C, Mitchell P, Couper DJ, Lai H, vd. Age-Related Macular Degeneration and Risk for Stroke. *Ann Intern Med.* 18 Temmuz 2006;145(2):98-106.
74. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 Şubat 2017;2(2):CD006757.
75. Rosen ES. Age-related macular degeneration and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* Şubat 2014;40(2):173.
76. Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol.* Aralık 1973;57(12):951-65.
77. Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* Haziran 2008;2(2):413-24.
78. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 Mayıs 1994;35(6):2857-64.
79. Zheng F, Zhang Q, Shi Y, Russell JF, Motulsky EH, Banta JT, vd. Age-dependent Changes in the Macular Choriocapillaris of Normal Eyes Imaged With Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 01 Nisan 2019;200:110-22.
80. Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Workamelahu G, Johnston RM, vd. The Membrane Attack Complex in Aging Human Choriocapillaris: Relationship to Macular Degeneration and Choroidal Thinning. *Am J Pathol.* 01 Kasım 2014;184(11):3142-53.
81. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 01 Kasım 1997;124(5):677-82.
82. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med.* 01 Ağustos 2012;33(4):399-417.
83. Kushwah N, Bora K, Maurya M, Pavlovich MC, Chen J. Oxidative Stress and Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration. *Antioxidants.* Temmuz 2023;12(7):1379.
84. Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, Berta A, Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2012;90(4):299-309.
85. Totan Y, Yağci R, Bardak Y, Ozyurt H, Kendir F, Yilmaz G, vd. Oxidative macromolecular damage in age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* Aralık 2009;34(12):1089-93.

86. Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, Stoleru GL, Theos AC. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration. *Cell Death Dis.* Ocak 2017;8(1):e2537.
87. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, vd. Drusen proteome analysis: An approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 12 Kasım 2002;99(23):14682-7.
88. Kunchithapautham K, Atkinson C, Rohrer B. Smoke Exposure Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Lipid Accumulation in Retinal Pigment Epithelium through Oxidative Stress and Complement Activation *. *J Biol Chem.* 23 Mayıs 2014;289(21):14534-46.
89. Karwatowski WS, Jeffries TE, Duance VC, Albon J, Bailey AJ, Easty DL. Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age-related changes in the structural collagens. *Br J Ophthalmol.* 01 Ekim 1995;79(10):944-52.
90. Nita M, Strzałka-Mrozik B, Grzybowski A, Mazurek U, Romaniuk W. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 18 Haziran 2014;20:1003-16.
91. Marin-Castaño ME, Striker GE, Alcazar O, Catanuto P, Espinosa-Heidmann DG, Cousins SW. Repetitive Nonlethal Oxidant Injury to Retinal Pigment Epithelium Decreased Extracellular Matrix Turnover In Vitro and Induced Sub-RPE Deposits In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 Eylül 2006;47(9):4098-112.
92. Moses MA, Langer R. A metalloproteinase inhibitor as an inhibitor of neovascularization. *J Cell Biochem.* 1991;47(3):230-5.
93. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Histologic and Morphometric Analysis of the Choroid, Bruch's Membrane, and Retinal Pigment Epithelium in Postmortem Eyes With Age-Related Macular Degeneration and Histologic Examination of Surgically Excised Choroidal Neovascular Membranes. *Surv Ophthalmol.* 01 Ekim 1999;44:S10-32.
94. Hewitt AT, Nakazawa K, Newsome DA. Analysis of newly synthesized Bruch's membrane proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 Mart 1989;30(3):478-86.
95. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, vd. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res.* 01 Mart 2010;29(2):95-112.
96. Lechner J, Chen M, Hogg RE, Toth L, Silvestri G, Chakravarthy U, vd. Higher plasma levels of complement C3a, C4a and C5a increase the risk of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration. *Immun Ageing.* 16 Şubat 2016;13(1):4.
97. Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* Mayıs 2021;78(10):4487-505.

98. Fernandez-Godino R, Bujakowska KM, Pierce EA. Changes in extracellular matrix cause RPE cells to make basal deposits and activate the alternative complement pathway. *Hum Mol Genet.* 01 Ocak 2018;27(1):147-59.
99. Altay L, Sitnilska V, Schick T, Widmer G, Duchateau-Nguyen G, Piraino P, vd. Early local activation of complement in aqueous humour of patients with age-related macular degeneration. *Eye.* Aralık 2019;33(12):1859-64.
100. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, vd. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 01 Mayıs 2020;127(5):616-36.
101. Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res.* 01 Kasım 2003;22(6):721-48.
102. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci.* 25 Ocak 2021;22(3):1170.
103. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev.* 01 Ağustos 2004;25(4):581-611.
104. Thieme H, Aiello LP, Takagi H, Ferrara N, King GL. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells. *Diabetes.* Ocak 1995;44(1):98-103.
105. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Aralık 1995;113(12):1538-44.
106. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):257-93.
107. Gao H, Hollyfield JG. Basic fibroblast growth factor (bFGF) immunolocalization in the rodent outer retina demonstrated with an anti-rodent bFGF antibody. *Brain Res.* 10 Temmuz 1992;585(1):355-60.
108. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nisan 1996;37(5):855-68.
109. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, vd. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 08 Mayıs 2001;98(10):5804-8.
110. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, vd. Isolation of Angiopoietin-1, a Ligand for the TIE2 Receptor, by Secretion-Trap Expression Cloning. *Cell.* 27 Aralık 1996;87(7):1161-9.

111. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, vd. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 04 Temmuz 1997;277(5322):55-60.
112. Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, vd. Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation. *Sci Rep*. 27 Mart 2017;7:45081.
113. Yoshida A, Yoshida S, Khalil AK, Ishibashi T, Inomata H. Role of NF-kappaB-mediated interleukin-8 expression in intraocular neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Haziran 1998;39(7):1097-106.
114. Robbins SG, Brem RB, Wilson DJ, O'Rourke LM, Robertson JE, Westra I, vd. Immunolocalization of integrins in proliferative retinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Ağustos 1994;35(9):3475-85.
115. Holekamp NM, Bouck N, Volpert O. Pigment epithelium-derived factor is deficient in the vitreous of patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration1. *Am J Ophthalmol*. 01 Ağustos 2002;134(2):220-7.
116. Lee PC, Kibbe MR, Schuchert MJ, Stolz DB, Watkins SC, Griffith BP, vd. Nitric oxide induces angiogenesis and upregulates alpha(v)beta(3) integrin expression on endothelial cells. *Microvasc Res*. Kasım 2000;60(3):269-80.
117. Hirschi KK, Rohovsky SA, D'Amore PA. PDGF, TGF-beta, and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J Cell Biol*. 04 Mayıs 1998;141(3):805-14.
118. Algvare PV, Seregard S. Drusen maculopathy: a risk factor for AMD. Can we prevent visual loss? *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(5):427-9.
119. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, vd. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Eylül 2001;42(10):2237-41.
120. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, vd. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Kasım 2005;123(11):1484-98.
121. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, vd. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Kasım 2005;123(11):1570-4.
122. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, vd. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol*. 01 Eylül 2017;101(9):1185-92.

123. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 20 Temmuz 2020 [a.yer 22 Aralık 2024]; Erişim adresi: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0513>
124. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. Arch Ophthalmol. 01 Ekim 2001;119(10):1417-36.
125. Virchow R. XXVIII. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. İçinde: Band 24 [Internet]. De Gruyter; 1862 [a.yer 05 Mart 2025]. s. 557-70. Erişim adresi: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783112666128-028/pdf?licenseType=restricted>
126. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, vd. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 01 Nisan 2013;120(4):844-51.
127. Brader HS, Ying GS, Martin ER, Maguire MG, Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group. Characteristics of incident geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. Ophthalmology. Eylül 2013;120(9):1871-9.
128. Armstrong JR, Hubbard LD, Davis MD, Danis RP, Lee L–Y., Zhang B, vd. Association of Calcified Drusen With Progression of AMD in AREDS Participants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 01 Mayıs 2006;47(13):2128.
129. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A, vd. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. Prog Retin Eye Res. 01 Temmuz 2016;53:70-106.
130. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits. Ophthalmology. 01 Şubat 2010;117(2):303-312.e1.
131. Finger RP, Wu Z, Luu CD, Kearney F, Ayton LN, Lucci LM, vd. Reticular Pseudodrusen: A Risk Factor for Geographic Atrophy in Fellow Eyes of Individuals with Unilateral Choroidal Neovascularization. Ophthalmology. 01 Haziran 2014;121(6):1252-6.
132. Zhou Q, Daniel E, Maguire MG, Grunwald JE, Martin ER, Martin DF, vd. Pseudodrusen and Incidence of Late Age-Related Macular Degeneration in Fellow Eyes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 01 Temmuz 2016;123(7):1530-40.
133. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. Retina Phila Pa. Ekim 2010;30(9):1441-54.
134. Boon CJF, Klevering BJ, Hoyng CB, Zonneveld-Vrieling MN, Nabuurs SB, Blokland E, vd. Basal laminar drusen caused by compound heterozygous variants in the CFH gene. Am J Hum Genet. Şubat 2008;82(2):516-23.

135. Ho J, Witkin AJ, Liu J, Chen Y, Fujimoto JG, Schuman JS, vd. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. Nisan 2011;118(4):687-93.
136. Lei J, Balasubramanian S, Abdelfattah NS, Nittala MG, Sadda SR. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 01 Ağustos 2017;255(8):1551-8.
137. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. Şubat 2017;94(2):246-59.
138. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, vd. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 01 Nisan 2018;125(4):537-48.
139. Ferrara D, Silver RE, Louzada RN, Novais EA, Collins GK, Seddon JM. Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 17 Temmuz 2017;58(9):3519-29.
140. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. Şubat 2000;118(2):264-9.
141. Lumbroso B, Savastano MC, Rispoli M, Balestrazzi A, Savastano A, Balestrazzi E. Morphologic differences, according to etiology, in pigment epithelial detachments by means of en face optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. Mart 2011;31(3):553-8.
142. Liu R, Li J, Li Z, Yu S, Yang Y, Yan H, vd. DISTINGUISHING POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY FROM TYPICAL NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION BASED ON SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina Phila Pa*. Nisan 2016;36(4):778-86.
143. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser Treatment of Diffuse Retinal Pigment Epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 01 Temmuz 1992;2(3):103-14.
144. Baumal CR, Reichel E, Duker JS, Wong J, Puliafito CA. Indocyanine Green Hyperfluorescence Associated with Serous Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 01 Mayıs 1997;104(5):761-9.
145. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(3):227-43.
146. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (Exudative) Age-Related Macular Degeneration. İçinde: Volume 2: Medical Retina [Internet]. Elsevier Inc.;

2005 [a.yer 16 Ekim 2025]. s. 1075-113. Erişim adresi:
<https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/neovascular-exudative-age-related-macular-degeneration-3>

147. Kim SY, Sadda S, Pearlman J, Humayun MS, de Juan E, Melia BM, vd. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* Ağustos 2002;22(4):471-7.
148. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, Chen SJ, Chen Y, Freund KB, vd. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology.* Mayıs 2018;125(5):708-24.
149. Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, Wang M, Dustin L, Walsh AC, vd. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* Aralık 2008;115(12):2206-14.
150. Lamb TD, Pugh EN. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res.* Mayıs 2004;23(3):307-80.
151. Parment S, Lynn C, Glass RM. Age-Related Macular Degeneration. *JAMA.* 24 Mayıs 2006;295(20):2438.
152. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, vd. Optical Coherence Tomography. *Science.* 22 Kasım 1991;254(5035):1178-81.
153. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Mart 1995;36(3):718-29.
154. Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, vd. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology.* Nisan 2017;124(4):464-78.
155. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, Jaffe GJ, Fleckenstein M, Mukesh BN, vd. Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24 Ağustos 2011;52(9):5009-15.
156. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl.* 05 Mayıs 2012;379(9827):1728-38.
157. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol.* Haziran 1995;6(3):25-32.
158. Meira J, Marques ML, Falcão-Reis F, Rebelo Gomes E, Carneiro Â. Immediate Reactions to Fluorescein and Indocyanine Green in Retinal Angiography: Review of Literature and Proposal for Patient's Evaluation. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2020;14:171-8.

159. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 01 Ocak 2015;133(1):45-50.
160. Perrott-Reynolds R, Cann R, Cronbach N, Neo YN, Ho V, McNally O, vd. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. *Eye Lond Engl.* Şubat 2019;33(2):274-82.
161. Cicinelli MV, Cavalleri M, Consorte AC, Rabiolo A, Sacconi R, Bandello F, vd. SWEPT-SOURCE AND SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY VERSUS DYE ANGIOGRAPHY IN THE MEASUREMENT OF TYPE 1 NEOVASCULARIZATION. *Retina Phila Pa.* Mart 2020;40(3):499-506.
162. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. *Control Clin Trials.* Aralık 1999;20(6):573-600.
163. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 15 Mayıs 2013;309(19):2005-15.
164. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* Kasım 2023;51(8):835-52.
165. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. *Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Eylül 1994;112(9):1176-84.
166. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Principles of treatment of choroidal neovascularization with photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.* Mart 1999;14(1):2-10.
167. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 30 Aralık 2004;351(27):2805-16.
168. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, vd. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol.* Aralık 2008;92(12):1606-11.
169. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, vd. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 05 Ekim 2006;355(14):1419-31.
170. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, vd. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 05 Ekim 2006;355(14):1432-44.

171. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, vd. HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 01 Haziran 2012;119(6):1175-83.
172. Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 05 Ekim 2006;355(14):1409-12.
173. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G shuang, Jaffe GJ, vd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. Temmuz 2012;119(7):1388-98.
174. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, vd. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 12 Ekim 2013;382(9900):1258-67.
175. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol*. Eylül 2012;96(9):1157-8.
176. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, vd. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 01 Aralık 2012;119(12):2537-48.
177. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, vd. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. Haziran 2012;15(2):171-85.
178. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, vd. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 01 Ocak 2020;127(1):72-84.
179. Tan CS, Ngo WK, Chay IW, Ting DS, Sadda SR. Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD): A Review of Emerging Treatment Options. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2022;16:917-33.
180. Heier JS, Khanani AM, Ruiz CQ, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, vd. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 19 Şubat 2022;399(10326):729-40.
181. Khanani AM, Heier J, Quezada Ruiz C, Lin H, Silverman D, Brittain C, vd. Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Efficacy, Safety, and Durability in the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 21 Haziran 2021;62(8):428.
182. George, Darren. SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference, 17.0 update, 10/e. Pearson Education India, 2011.

183. Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MGW, vd. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. PLOS ONE. 20 May 2016;11(5):e0153052.
184. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Short-term Study. Am J Ophthalmol. 01 Mart 2007;143(3):510-2.
185. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol. 01 Temmuz 2006;142(1):1-9.
186. Pepple K, Mruthyunjaya P. Retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration: classification and therapeutic options. Semin Ophthalmol. Mayıs 2011;26(3):198-208.
187. Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M, Kretz FTA, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina Phila Pa. Ekim 2010;30(9):1420-5.
188. Freeman WR, Kozak I, Yuson RMS, Nigam N, Cheng L, Mojana F. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Retina Phila Pa. Ekim 2011;31(9):1812-8.
189. Panos GD, Gatziofias Z, Petropoulos IK, Dardabounis D, Thumann G, Hafezi F. Effect of ranibizumab on serous and vascular pigment epithelial detachments associated with exudative age-related macular degeneration. Drug Des Devel Ther. 2013;7:565-9.
190. Au A, Parikh VS, Singh RP, Ehlers JP, Yuan A, Rachitskaya AV, vd. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. Temmuz 2017;101(7):970-5.
191. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of Pigment Epithelial Detachment to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol. Haziran 2016;166:112-9.
192. Froger N, Matonti F, Roubex C, Forster V, Ivkovic I, Brunel N, vd. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. Sci Rep. 24 Temmuz 2020;10(1):12409.
193. Abu Dail Y, Seitz B, Sideroudi H, Abdin AD. Impact of intravitreal ranibizumab, aflibercept and bevacizumab on retinal ganglion cell and nerve fibre layer thickness in Neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol (Copenh). Mayıs 2023;101(3):330-41.
194. Beck M, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

- for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* Temmuz 2016;167:10-7.
195. Kim SY, Yoon MH, Chin HS. Changes in the Ganglion Cell-inner Plexiform Layer after Consecutive Intravitreal Injections of Anti-vascular Endothelial Growth Factor in Age-related Macular Degeneration Patients. *Korean J Ophthalmol KJO.* Şubat 2020;34(1):11-8.
 196. Demir N, Kayhan B, Sevincli S, Sonmez M. Comparison of ranibizumab and aflibercept effects on inner retinal layers in neovascular age-related macular degeneration. *J Retina-Vitr.* 2022;31(2):111.
 197. Inan ÜÜ, Baysal Z, Inan S. Long-term changes in retinal layers in patients undergoing intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 01 Aralık 2019;39(12):2721-30.
 198. Zhou D, Hu Y, Qiu Z, Liu Z, Jiang H, Kawasaki R, vd. Retinal layers changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-VEGF agents. *BMC Ophthalmol.* 13 Kasım 2023;23(1):451.
 199. Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Schweitzer C, vd. CHOROIDAL THICKNESS, VASCULAR FACTORS, AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ALIENOR Study. *Retina Phila Pa.* Ocak 2019;39(1):34-43.
 200. Kim H, Lee K, Lee CS, Byeon SH, Lee SC. Subfoveal choroidal thickness in idiopathic choroidal neovascularization and treatment outcomes after intravitreal bevacizumab therapy. *Retina Phila Pa.* Mart 2015;35(3):481-6.
 201. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* Mayıs 2011;118(5):840-5.
 202. Inan S, Baysal Z, Inan UU. Long-Term Changes in Submacular Choroidal Thickness after Intravitreal Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 14-Mo Follow-Up. *Curr Eye Res.* Ağustos 2019;44(8):908-15.
 203. Mazaraki K, Fasnacht-Riederle H, Blum R, Becker M, Michels S. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naïve eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 01 Ekim 2015;99(10):1341-4.
 204. Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Kawasaki R, vd. Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* Nisan 2015;159(4):627-33.
 205. Kaya F. Change in choroidal thickness after intravitreal injection for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Ranibizumab versus aflibercept. *J Fr Ophtalmol.* Aralık 2017;40(10):832-8.

206. Gharbiya M, Cruciani F, Mariotti C, Grandinetti F, Marengo M, Cacace V. Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration: Ranibizumab Versus Aflibercept. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(6):357-62.
207. Ünlü C, Erdogan G, Onal Gunay B, Sezgin Akcay BI, Kardes E. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(4):849-51.
208. Sadeghi E, Valsecchi N, Rahmanipour E, Ejlalidiz M, Hasan N, Vupparaboina KK, vd. Choroidal biomarkers in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 01 Mart 2025;70(2):167-83.
209. Koh LHL, Agrawal R, Khandelwal N, Sai Charan L, Chhablani J. Choroidal vascular changes in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Kasım 2017;95(7):e597-601.
210. Agrawal R, Ding J, Sen P, Rousselot A, Chan A, Nivison-Smith L, vd. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index. *Prog Retin Eye Res*. 01 Temmuz 2020;77:100829.
211. Ozcaliskan S, Balci S, Yenerel NM. Choroidal vascularity index determined by binarization of enhanced depth imaging optical coherence tomography images in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. Kasım 2020;30(6):1512-8.
212. Pellegrini M, Bernabei F, Mercanti A, Sebastiani S, Peiretti E, Iovino C, vd. Short-term choroidal vascular changes after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Nisan 2021;259(4):911-8.
213. Temel E, Örnek K, Aşıkgarip N. Choroidal structural changes determined by the binarization method after intravitreal aflibercept treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 18 Ağustos 2021;14(8):1213-7.
214. O'Dwyer PA, A. Y. Uveal Sistem Embriyolojisi. in Temel Göz Hastalıkları (ed. Tutkun I, K. E.) (Güneş kitabevi, 2015).
215. Alis A, Guler Alis M. Long-term effect of intravitreal aflibercept treatment on choroidal vascularity index in neovascular age-related macular degeneration. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 01 Aralık 2021;36:102582.
216. Boscia G, Pozharitskiy N, Grassi MO, Borrelli E, D'Addario M, Alessio G, vd. Choroidal remodeling following different anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Sci Rep*. 22 Ocak 2024;14(1):1941.
217. Fukuda Y, Sakurada Y, Matsubara M, Hasebe Y, Sugiyama A, Kikushima W, vd. Comparison of Outcomes between 3 Monthly Brolucizumab and Aflibercept Injections for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Biomedicines*. Eylül 2021;9(9):1164.

218. Bilici S, Selçuk N. Short-term effect of intravitreal bevacizumab therapy on choroidal structures in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Retina-Vitr.* 2023;32(4):252.



EK 1

EK2

Tablo 11. Normallik Tablosu

Ölçümler	T0		T1		T2		T3	
	Çarpıklık	Basıklık	Çarpıklık	Basıklık	Çarpıklık	Basıklık	Çarpıklık	Basıklık
KK-N (μm)	0,358	-0,257	0,487	-0,282	0,58	-0,116	0,462	-0,311
KK-SF (μm)	0,478	0,019	0,53	0,199	0,47	-0,05	0,562	-0,066
KK-T (μm)	0,725	0,782	0,739	0,507	0,591	0,612	0,96	0,956
SMK (μm)	0,848	0,333	1,687	1,287	1,669	1,975	1,395	1,006
TKA (mm^2)	0,366	-0,109	0,399	-0,482	0,357	-0,319	0,351	-0,448
LA (mm^2)	0,844	1,069	0,398	-0,479	0,317	-0,717	0,44	-0,482
SA (mm^2)	-0,583	1,195	0,446	-0,45	0,467	0,536	0,13	-0,086
KVİ (%)	1,67	1,07	0,062	-0,874	0,306	-0,203	0,746	1,778
LA/SA(%)	-1,982	0,15	0,317	-0,79	0,696	0,273	1,982	1,589
SMK (μm)	1,121	1,117	1,058	1,689	1,783	1,026	1,585	1,794
RSLT (μm)	1,384	1,474	1,229	1,357	1,609	1,98	1,711	1,447
GHT (μm)	1,436	1,293	1,3	1,789	1,559	1,755	1,491	1,68
İPT (μm)	1,4	1,877	1,484	1,893	1,387	1,613	1,62	1,247
İNT (μm)	0,894	0,993	0,675	-0,085	0,616	-0,814	0,679	-0,185
DPT (μm)	0,211	-0,693	0,183	-0,283	1,094	1,331	0,687	-0,051
DNT (μm)	1,599	1,325	1,189	1,459	1,494	1,124	1,289	1,658
RPE (μm)	1,266	1,354	1,545	1,19	1,135	1,475	1,568	1,095
İRK (μm)	0,929	0,558	1,934	1,729	1,77	1,895	1,348	1,978
DRK (μm)	1,106	0,85	1,506	1,017	1,889	1,23	0,934	0,082
PED YÜKS	1,632	1,727	1,23	1,477	1,578	1,185	1,377	0,915
GK	0,929	0,203	0,118	-0,008	0,594	-0,899	0,709	-0,314
TO	0,466	-0,334	0,364	-0,693	0,139	-0,295	0,357	-0,71

