

**TC.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
AFLİBERCEPT'İN  
KOROİD KALINLIĞINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ŞEYMA MATARACI**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR HÜSEYİN FINDIK**

**RİZE-2018**

**TC.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONUNDA  
AFLİBERCEPT'İN  
KOROİD KALINLIĞINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ŞEYMA MATARACI**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR HÜSEYİN FINDIK**

**RİZE-2018**

## ÖNSÖZ

Başta tez danışmanım Yrd. Doç. Hüseyin FINDIK hocama ve Prof. Dr. Şaban ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. Feyzahan UZUN, Yrd. Doç. Dr. Murat OKUTUCU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN hocalarıma;

Asistanlık eğitimimin büyük kısmını birlikte geçirdiğimiz üzerimde çok emeği olan Doç. Dr. Berrak ŞEKERYAPAN GEDİZ hocama;

Bu yorucu yolculukta birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Ekip ruhunu her adımda hissettiren kliniğimizin tüm personel ve hemşirelerine;

Ömrüm boyunca desteklerini bir an bile benden esirgemeyen ve her zaman bana güvenen anneme, babama, kardeşlerim Merve ve Mehmet'e;

Ve sevgili eşime en içten teşekkürlerimle...

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

**‘Yaşla bağı makula dejenerasyonunda Aflibercept’in koroid kalınlığına etkisi’** başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

**Dr. Şeyma MATARACI**

## ÖZET

### Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Aflibercept'in Koroid Kalınlığına Etkisi

**Amaç:** Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda yapılan intravitreal Aflibercept enjeksiyonunun 3 yükleme dozu sonrası koroid kalınlığına etkisi

**Materyal ve Metod:** Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Temmuz 2015 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında, yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı almış, 3 yükleme dozu intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmış, 26 hastanın 26 gözü retrospektif olarak incelendi. Her hastanın enjeksiyon öncesi ve her enjeksiyon sonrası 1. ayda; görme keskinliği, göz içi basıncı, OKT bulguları değerlendirildi. Bu çalışmada hastaların enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri, santral foveal kalınlıkları ve koroidal kalınlıkları değişimine bakıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $75,27 \pm 8,31$  yıl olan daha önce hiç tedavi almamış 19 hasta ile, en az altı ay önce herhangi bir anti-VEGF ile tedavi alan 7 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 16'si klasik tip KNVM, 10'u okült tip KNVM olarak değerlendirildi. Kadın hastaların %69,2'sinin sol gözünde, erkek hastaların ise % 69,2'sinin sağ gözünde lezyon mevcuttu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Enjeksiyon sonrasında 22 hastanın makulası kurummuş olmakla birlikte, 4 hastanın makulası kurumamış olup, devam eden subretinal veya intraretinal sıvısı mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası aylık kontrollerinde çekilen EDI-OKT görüntülerinden manuel olarak koroid kalınlığı 7 bölgeden ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama subfoveal koroidal kalınlık farkı  $60,88 \mu\text{m}$  olup, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hem ortalama nazal koroidal kalınlık farkı hem de ortalama temporal koroidal kalınlık farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ortalama koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde

anlamli düşüş gösterdi. Ortalama nazal koroidal kalınlığı değişimi ile ortalama temporal koroidal kalınlıkları değişimleri arasında istatistiksel bir anlam bulunamadı. Koroidal kalınlık düşüşü en fazla 1. enjeksiyon sonrası olduğu görüldü. Diğer aylardaki değişim gittikçe azaldı, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamli değildir. Tekrarlayan ölçümler analizinde hastaların başlangıç, birinci, ikinci ve üçüncü ay ortalama subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlıkları karşılaştırıldı. Her üç lokasyonda da koroid kalınlıklarının düşüş düzeyi istatistiksel olarak anlamli olduğu görüldü. Görme keskinliği 6 hastada azalmış, 9 hastada sabit kalmış ve 11 hastada ise artmıştı. Görme keskinliği değişim gruplarında; ortalama koroid kalınlığının değişimi istatistiksel olarak anlamli bulunamadı. Başlangıçtaki ortalama subfoveal koroid kalınlık, enjeksiyon sonrası makulası kuru kalan ve kalmayan gözler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Enjeksiyonların göz içi basıncına hiçbir etkisi olmamıştır. Santral foveal kalınlık enjeksiyonlarla birlikte her ay giderek azaldı. Enjeksiyon öncesine göre santral foveal kalınlıktaki değişim istatistiksel olarak anlamlidir. Erkeklerde sağ göz tutulumu ve klasik lezyon daha sık, kadınlarda da sol göz tutulumu ve okült tip lezyon daha sık olarak tespit edildi. Fakat gruplar arasında anlamli fark yoktu.

**Sonuç:** Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda 3 yükleme dozu intravitreal Aflibercept enjeksiyonu hem santral foveal kalınlıkta hem de tüm makuler koroidal kalınlıkta önemli ölçüde azalmaya sebep olmaktadır. Sonuç olarak anatomik başarı elde edilmekle birlikte fonksiyonel başarı elde edilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Koroidal Kalınlık, Görme Keskinliği, Optik Kohorens Tomografi

## ABSTRACT

### **The Effect of Intravitreal Aflibercept on Choroidal Thickness in Age Related Macular Degeneration**

**Aim:** Effect of Intravitreal Aflibercept injection on wet type age related macular degeneration(AMD) on choroidal thickness after 3 loading doses.

**Materials and Methods:** The research was carried out in Recep Tayyip Erdoğan University Educational Research Hospital Eye Diseases Department. Between July 2015 and July 2017, age-related macular degeneration was diagnosed, 3 loading doses of intravitreal Aflibercept treatment were performed, and 26 eyes of 26 patients were retrospectively examined. Before each injection of the patient and every month after each injection, visual acuity, intraocular pressure, OCT findings were evaluated. all patients, before and after the injections in the first month; visual acuity, intraocular pressure, OCT findings were evaluated. In this study, visual acuity, central foveal thickness and choroidal thickness of patients were evaluated after injection. The obtained data were evaluated statistically.

**Findings:** 19 patients with a mean age of onset of  $75,27 \pm 8,31$  years who had never been treated before, and 7 patients with a mean age of onset of  $75,27 \pm 8,31$  years and who received at least six months of treatment with any anti-VEGF were included. 16 of these patients were classified as classical type CNVM, 10 as occult type CNVM. The lesion was present in the left eye of 69.2% of the female patients and in the right eye of the 69.2% of the male patients. The difference between the groups was statistically significant. 22 patients were dry after the injection, 4 of them weren't dry, and there was ongoing subretinal or intraretinal fluid. The EDI-OCT images taken at the pre and post-treatment monthly controls of the patients were manually measured in 7 areas of choroidal thickness. The mean subfoveal choroidal thickness difference before and after treatment was  $60.88 \mu\text{m}$ , which was statistically significant. Both the mean nasal choroidal thickness difference and the mean temporal choroidal thickness difference were statistically significant before and after the treatment. When the mean choroidal thickness was compared to the pre-injection period, all measurements at the post-injection period

showed a significant decrease. There was no statistical significance between mean nasal and temporal choroidal thickness changes. The choroidal thickness decrease was found to be at most after the 1st injection and the changes in other months have been steadily decreasing, but this decrease is not statistically significant. In the analysis of repetitive measurements; When the mean subfoveal, nasal and temporal choroidal thicknesses of the patients were compared in the beginning, first, second and third month; it was observed that the decline of the choroidal thicknesses was statistically significant at all three area. In visual acuity change groups; the change in mean choroidal thickness was not statistically significant. When the mean initial subfoveal choroidal thickness was examined, there was no statistically significant difference between the sensible dry and not-dry eyes after injection. Injections have no effect on intraocular pressure. Central foveal thickness decreased gradually with injections every month and this decrease was statistically significant. The right eye involvement and classical lesion are more frequent in males and the left eye involvement and occult type lesions are more common in females but there is no significant difference between groups.

**Results:** Three doses of intravitreal Aflibercept injection in age-related macular degeneration cause significant reduction in both central foveal thickness and all macular choroidal thickness. However, anatomic success was achieved but functional success was not achieved.

**Key Words:** Age Related Macular Degeneration, Choroidal Thickness, Visual Acuity, Optic Cohorens Tomografi



## KISALTMALAR DİZİNİ

ALFK	: Argon Lazer Fotokoagülasyon
AREDS	: Age-Related Eye Disease Study
BLD	: Bazal Laminar Depozit
BMP-4	: Kemik Morfogenetik Protein
CA	: Cografik Atrofi
CFH	: Kompleman Faktör H
EDI	: Enhanced Dept Imaging
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDA	: Food and Drug Administration
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
GK	: Görme Keskinliği
IL-8	: İnterlökin 8
İLM	: İnternal Limitan Membran
İSYA	: İndosiyanin Yeşili Anjiografi
KBGK	: Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak
KMÖ	: Kistoid Maküler Ödem
KNV	: Koroid Neovaskülarizasyonu
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
LIPC	: Hepatik Lipaz Geni
MPS	: Macular Photocoagulation Study
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
PED	: Pigment epitel dekolmanı
PEGF	: Pigmet Epitel Growth Faktör
PIGF	: Plasental Growth Faktör
PKV	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
RAP	: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

RTEÜ EAH	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Kohorens Tomografi
SFK	: Santral Foveal Kalınlık
SSKR	: Santral Seröz Koryoretinopati
SS-OKT	: Swept Source Optik Kohorens Tomografi
TRL3	: Toll-like Reseptör 3
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VEGFR	: VEGF Reseptörü
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Başlangıç, 1., 2. ve 3. aylardaki görme keskinliği ve koroid kalınlığı değişimi tablosu,

Tablo 2: Görme keskinliği değişim gruplarında ortalama koroid kalınlığı değişimi tablosu

Tablo 3: Tedavi sonrası makulası kuruyan ve kurumayan hastaların diğer gruplara göre dağılımı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Makula anatomisi

Şekil 2: FFA erken evrede coğrafik atrofi görünümü

Şekil 3: FFA'da klasik tip KNVM'nin giderek floresansının artması

Şekil 4: Kaynağı belirsiz geç sızıntının FFA'de erken ve geç evrelerinin görünümü

Şekil 5: İSYA ve FFA'de okült membran görünümü

Şekil 6: EDI-OKT'de koroid kalınlığı görünümü

Şekil 7: OKT'de seröz PED görünümü

Şekil 8: OKT'de fibrovasküler PED görünümü

Şekil 9: OKT'de skar görünümü

Şekil 10: Ortalama koroid kalınlığının zamana bağlı değişimi

Şekil 11: Subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığının zamana göre değişim grafiği

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Makulanın Yapısı.....	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Retinanın Yapısı.....	4
2.1.3. Koroidin Yapısı.....	5
2.1.3.1. Koroid Anatomisi ve Histolojisi .....	5
2.1.3.2. Koroidal Dolaşım.....	6
2.1.3.3. Koroidal İnnervasyon.....	7
2.1.3.4. Koroidin Fonksiyonu.....	7
2.1.3.5. Koroid Kalınlığı Değişimi.....	8
2.2. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Risk Faktörleri.....	9
2.3. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Patogenezi.....	13
2.3.1. Non-Neovasküler Değişiklikler.....	15
2.3.2. Neovasküler Değişiklikler.....	16
2.4. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Klinik.....	18
2.5. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Sınıflandırma.....	18
2.5.1. Non-Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Sınıflandırması.....	19
2.5.2. Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunun Sınıflandırması.....	20
2.6. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tanı Yöntemleri.....	23
2.6.1. Fundus Floresein Anjiografi.....	23

2.6.2. İndosiyenin Yeşili Anjiografi.....	26
2.6.3. Optik Kohorens Tomografi.....	28
2.7. Neovasküler Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Tedavi	
Yöntemleri.....	33
2.7.1. Lazer Tedavisi.....	33
2.7.2. Fotodinamik Tedavi.....	34
2.7.3. Radyasyon Tedavisi.....	34
2.7.4. İntravitreal Anti-VEGF ve Steroid Tedavileri.....	35
2.7.5. Cerrahi Tedaviler.....	41
2.7.6. Güncel Tedaviler.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKLAR.....	67

## 1.GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) Otto Haab tarafından 50 yaşın üstündeki bireylerde merkezi görme azalmasıyla birlikte maküladaki atrofik değişikliklerle giden bir hastalık olarak ilk defa 1885'te tanımlandı <sup>1</sup>. 1967'de Gass, makülanın diskiform dekolmanı ile sonlanan koryokapillerlerdeki eksudatif reaksiyonda, koroide ait dejeneratif, iltihabi ve neoplastik hastalıkların gelişebileceğini bildirmiş, “senil maküla koroid dejeneresansı” terimini kullanmıştır <sup>2</sup>. Günümüzde ise yaygın olarak ‘Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD)’ terimi kullanılmaktadır. YBMD, gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerde santral görme kaybının en sık nedenidir <sup>3,4,5,6</sup>. Sıklığı 65-74 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 olarak bulunmuştur, bu nedenle önemli bir toplum sağlığı sorunudur <sup>7</sup>. Wong ve arkadaşlarının yaptıkları analize göre tüm dünya genelinde 2020 yılında 196 milyon YBMD hastası olacağı ve bu sayının 2040 yılında 288 milyona ulaşacağı öngörülmektedir <sup>8</sup>.

Hastalık birincil olarak koryokapillaris, bruch membranı ve retina pigment epitelini (RPE) etkiler. Buna karşın görme kaybı tipik olarak eş zamanlı sıvı birikimi, kanama, lipid eksudasyonu ve fibrozis ile birlikte giden, atrofi veya koroid neovaskülarizasyonu (KNV) sonucu gelişen fotoreseptör disfonksiyonuna bağlıdır <sup>9-10</sup>. Yaş ve kuru tip olarak 2 tipe ayrılır. Neovasküler / eksudatif / yaş tip, tüm YBMD hastalarının %10-15'inde görülür; ancak YBMD'na bağlı ağır görme kayıplarının %88'inden sorumludur. Neovasküler olmayan / atrofik / kuru tip ise olguların %85-90'ında saptanır. Yavaş ilerleyen kuru tip YBMD'da ağır görme kaybı olguların %10- 12'sinde ortaya çıkar <sup>11-12</sup>. Bu nedenle özellikle yaş tip YBMD'nun tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır.

Yaş tip YBMD için 1990'lı yıllarda tek tedavi seçeneği olan argon lazer fotokoagülasyonun (ALFK), tüm lezyonlarda başarı şansı %15 olarak bildirilmiştir. Ancak en sık yerleşimli tip olan subfoveal tipte geri dönüşsüz fotoreseptör hasarı ve santral skotom oluşabilmektedir <sup>13</sup>. Fotodinamik tedavi ise retina damarlarına hasar vermeden neovaskülarizasyonu tıkararak görme keskinliğinde stabilizasyon sağlamaktadır <sup>14</sup>. Son yıllarda ise KNV'ların tedavisinde normal retinayı etkilemeden anormal damarların hedef alındığı yeni tedavi modaliteleri üzerinde

alışılmış ve koroidal neovasküler membran (KNVM) patogenezinde neovaskularizasyonla birlikte vasküler geçirgenlikte artış ile retina ve altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) bloke etme fikri ortaya atılmıştır <sup>15</sup>. Anti-VEGF tedavi, yaş tip YBMD'nin günümüzde etkinliği çok merkezli kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış en önemli tedavi seçeneklerinden biridir.





## 2.GENEL BİLGİLER

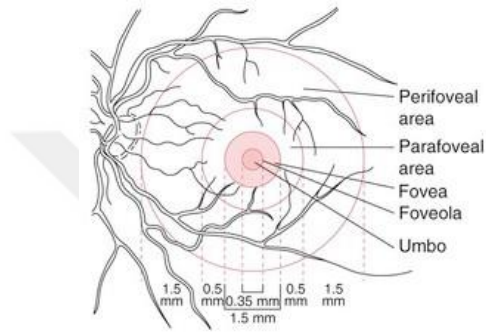
### 2.1. Makülanın Yapısı

#### 2.1.1. Embriyoloji

Retina optik vezikülün distal kısmındaki nöral ektodermden gelişir. Bu tabaka metamorfik değişime uğrayarak tek tabakalı kolumnar hücrelerden çok tabakalı (dokuz tabakalı) matür retinaya dönüşür. Pigment epiteli optik vezikülün iç kısmında nöral ektodermden oluşan kolumnar hücreler şeklinde kalır. Optik vezikül kendi üzerine katlandığı için retina hücreleriyle pigment epiteli tepe noktaları yüz yüze gelirler ve aralarında sıkı bir bağlantı oluşmaz. Oluşan bu potansiyel boşluk hayata boyu kalır ve bazı patolojik tablolarda kolaylıkla retina altı bu potansiyel boşlukta sıvı birikebilir. 6. haftadan 3. aya kadar nöroepitel tabakası daha sonra matür retinayı oluşturacak olan nöroblastik tabakaya dönüşümünü tamamlar. Fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina gelişimini en son tamamlarken, gangliyon hücrelerine dönüşecek olan iç retina ise ilk olarak gelişimini tamamlayan dokudur. Retinanın primer destek elemanı olan müller hücreleri ilk gelişen retina hücreleridir. Diferansiyasyonun bir diğer önemli aşaması gestasyonun 4. ayında gerçekleşir. Bu safhada iç ve dış nöroblastik tabaka amakrin ve müller hücreleriyle birleşmek için içe doğru yönelir ve sonuçta iç nükleer tabaka oluşur. Arka kutup retina periferinden erken gelişim gösterse de makula en son gelişen bölgedir. Morfolojik olarak retina matür görünümüne gestasyonun 6. ayına kadar ulaşamaz. 8. ay civarında iç retinanın vasküler sisteminin oluşması doğum sonrası 6. aya kadar sürecektir olan fovea gelişimi dışında retina maturasyonunun tamamlandığını gösterir. 8. aydan sonra mitotik proliferasyon ve sellüler hipertrofi gerçekleşmez<sup>16</sup>.

### 2.1.2. Retinanın Yapısı

Maküla; sınırları majör temporal damar yaylarının seyriyle uyumluluk gösteren, yaklaşık çapı 5.5 mm olan, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda yer alan alandır <sup>17</sup>. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea hep birlikte makülayı meydana getirirler (Şekil 1) <sup>18</sup>. Maküla bölgesi veya santral retina en az iki ganglion hücre tabakası içerir.



Şekil 1: Maküla Anatomisi

Fovea; yaklaşık çapı 1,5 mm (optik disk çapı) olan maküla merkezindeki iç retina yüzeyinde yer alan bir çöküntüdür. 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşturur. Sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. Santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak çapı 1,5 mm ve kalınlığı 0,55 mm olan iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde bir refle olarak gözlenir.

Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur, ganglion hücresi içermez. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 200-600 µm genişliğinde foveolar avasküler zonu (FAZ) oluştururlar.

Umbo; foveolanın tam merkezinde 150-200 µm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümüdür. Koni dansitesi 385 000 koni/µm kadar yüksek olabilir.

Parafovea; foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retina düzenli

mimari özelliğini kazanır. Sinir lifi tabakası relatif olarak özellikle nazal kenar papillomakuler demette kalındır. Koni-basil oranı 1:1'dir.

Perifovea; maküla bölgesi periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir. Koni-basil oranı 1:2'dir <sup>19</sup>.

### **2.1.3. Koroidin Yapısı**

Koroid; latince 'membran' ve 'yapı' kelimelerinden köken alan bir terimdir. Koroid ile ilgili çalışmalara çok eskilere dayanmakta olup, koryokapillaris ilk defa 'Hovius' tarafından tanımlanmıştır <sup>20</sup>. Koroid mükemmel anatomik ve histolojik yapıya sahip olup geniş fenestralı kapillerle birlikte mikrosirkülasyon sağlamaktadır. Arkada optik diskten önde siliyer cisme uzanan, sklera ile retina arasına yerleşmiş bol damarlı tabakadır. Suprakoroid adını alan, sklera ile koroid arasında bulunan potansiyel boşluk, pigmentli ince bağ dokusu lifleri ile örülü olup, içinden uzun ve kısa arka siliyer arter ve sinirler geçer <sup>20</sup>.

#### **2.1.3.1. Koroid Anatomisi ve Histolojisi**

Koroidin iç yüzü düzdür ve retina pigment epiteline sıkıca tutunur. Bu bağlantı fotoreseptörlere kıyasla daha güçlü bir bağlantıdır. Koroidin dış yüzü ise pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik olarak uzanım gösteren bağ dokusu lifleriyle tutunur <sup>20</sup>. Koroid optik sinir çevresinde, arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göz küresine girdiği yerlerde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkı yapışıktır <sup>21</sup>.

Koroid toplamda 5 histolojik tabakadan oluşur. Bunlar içten dışa sırasıyla; bruch membranı, koryokapillaris, sattler tabakası, haller tabakası, suprakoroid tabakadır. En içte yer alan bruch membranının dıştan içe doğru yapıları; koryokapillaris tabakasının endotel hücrelerinin bazal laminası, dış kollajen tabaka, elastik tabaka, iç kollajen tabaka ve retina pigment epitelinin bazal laminası olarak 5 histolojik tabakadan oluşur. Bruch membranı florosein gibi küçük moleküllere

geçirgendir. Koroidin en kalın kısmı makulada 0,22 mm'dir. Perifere gittikçe incelik ve ora serratada 0,1 mm kalınlığındadır <sup>21</sup>.

Koryokapillaris kapiller ağı en yoğun olduğu bölge olan foveada 10µ kalınlıktadır. Perifere doğru 7µ'a düşer <sup>22</sup>. Koryokapillaris, 40-60µ çapında, endoteli çok sayıda pencere içeren bir kapiller yataktır. Kapillerler sattler tabakasındaki arteriollerden köken almaktadır. Sattler tabakasındaki her arteriol koryokapillariste altıgen veya lobüler şekilli kapiller ağ tabakasını besler. Arka kutupta lobüler, ekvator bölgesinde iğ şeklinde, fundus periferinde merdiven tarzında patern gösteren ve end-arteriol gibi fonksiyon gösteren bir sistemdir. Koryokapillarisin retinal kapillerlerden daha geniş çapta fenestralara sahip olması moleküllerin hızlı geçişini sağlar <sup>20</sup>.

### **2.1.3.2. Koroidal Dolaşım**

Koroidal arterler ve venler birbirine paralel değildir. Kısa arka siliyer arterler, iki uzun arka siliyer arter ve ön siliyer arterler koroidin arteriyel dolaşımını sağlar. Arka koroidi ve peripapiller bölgeyi kısa arka siliyer arter, ön koroidi uzun arka siliyer arterler ve ön siliyer arter besler. Ön siliyer arterler oftalmik arterin dalıdır ve rektus kaslarıyla öne doğru seyrederek siliyer cisme girerek iris ve ön koryokapiller tabakayı besler. Kan, kısa arka siliyer arterlerle koroide girer. Koroidal damarların dış tabakası olan Haller tabakası göreceli olarak büyüktür ve buradaki damarlar Sattler tabakasındaki daha küçük çaplı damarlarla birleşirler. Kısa arka siliyer arterlerden gelen kan böylece tüm koroid boyunca dağılır. İnternal koroid arterin ilk dalı olan oftalmik arter, medial ve lateral arka siliyer arter olarak iki dala ayrılır. Bu iki dalın her biri, bir uzun arka siliyer arter ve değişen sayıda kısa arka siliyer arteri oluşturur. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede sklerayı deler ve suprakoroidal aralıkta öne doğru seyrederek. Kısa arka siliyer arterlerin bir takım küçük dalları optik disk çevresinde anastamoz yaparak Zinn halkasını oluşturular. Zinn halkasından çıkan küçük dalların bazıları optik siniri çevreleyen piamaterdeki kan damarları ile anastamoz yaparlar <sup>23-24</sup>.

Koryokapillarisin venöz drenajı 4-5 tane vortex veni ile sağlanır. Kan koryokapillarisine ulaştınca, ampullalara dönüşen venüller içinde toplanır. Ampullalar

toplama kanalı işlevi görür. Vorteks venleri üst ve alt oftalmik vene drene olur. Globun venöz drenajının büyük bir kısmını sağlayan üst oftalmik ven, superior orbital fissürden geçip kavernöz sinüse boşalır. Alt oftalmik ven ise üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra inferior orbital fissürden geçip pterygoid pleksusa ilerler. Az miktarda drenaj ise siliyer cisim ve ön siliyer ven yoluyla meydana gelir. Venöz anastomozlar koroid tabakada sıkça görülmektedir.

### **2.1.3.3. Koroidal İnnervasyon**

Koroid hem parasempatik hem sempatik sinir lifleri içerir. Parasempatik sistemin koroid kan akışı üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutarak oteregülasyon sağlar. Koroidin büyük kısmı yaklaşık 20 adet kısa arka siliyer sinir tarafından innerve edilmektedir. Kısa arka siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıkar, optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede suprakoroidal alana ve ardından koroide girerler ve burada hemen çok miktarda dal verirler. Kısa arka siliyer sinirler koroide girdikten sonra miyelin kılıflarını kaybederler. İki uzun arka siliyer sinir ise koroidin ön kısmının innervasyonuna kısmen katılır. Uzun arka siliyer sinirler nazosiliyer sinirin dallarıdır <sup>22</sup>.

### **2.1.3.4. Koroid fonksiyonu:**

Vücudun en fazla kan dolaşımına sahip olan koroidin kanlanma oranı beyin on katı, böbreğin dört katıdır. Göze gelen kanın %70'ini koroid alır <sup>20</sup>. Koroid dolaşımı koroidi, retina pigment epitelini ve fotoreseptör tabakasını besler. Foveal avasküler zonun yani dış retinadan iç nükleer tabakaya kadar oksijen sağlanmasını koroid sağlar <sup>22</sup>.

Koroidal sirkülasyonu 700-900 µl/dk'lık kan akımına sahiptir. Koroidal akım hızı hipoksi ve hiperoksi durumunda minimal değişime uğramasına rağmen, hiperkapni durumunda artabilir <sup>25</sup>. Ayrıca koroidin termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanması gibi özellikleri de mevcuttur <sup>22</sup>. Diğer olası fonksiyonlar, ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler

basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması şeklindedir. Koroid, uveaskleral yol üzerinden aköz hümanın drenajında da rol oynar<sup>22-21-23-24</sup>.

Vücuttaki en yüksek kan akımına sahip koroidin beslendiği retina, ağırlığına göre metabolizma oranı en yüksek dokulardandır. Koryokapillaristeki akım hızı yüksek olsa da, tüm kardiyak devir sırasında kan akımı sabit değildir. Koroidi terk eden venöz kanda dahi çok yüksek oksijen oranı bulunmaktadır. Koryokapillarisin üzerinde bulunan retina pigment epiteli hücreleri, herhangi bir dokudan daha yüksek oksijen oranına maruz kalırlar ve oksidatif hasar olasılığı da artar. Koroid damarlarının arasına serpiştirilmiş melanositler, retina ve RPE tarafından geçirilmiş olan aşırı ışığın emilmesine yardım eder. Koroidin hızlı kan sirkülasyonu, ışık emilimi ile oluşan ısı enerjisinin azaltılmasına katkı sağlar<sup>26</sup>.

#### **2.1.3.5. Koroid Kalınlık Değişimi:**

Koroid kalınlığı değişimiyle ilgili çalışmalar aslında yıllar öncesine dayanmaktadır. Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona katkı sağlayabileceği hipotezi uzun yıllar önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez 1995 yılında Wallmann ve ark.'nın tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Miyopik defokus konveks camlar kullanılarak oluşturulmuştur. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir.

Koroid kalınlığının değişimi izah etmek için farklı hipotezler ortaya atılmıştır<sup>27</sup>.

A.Koroide su geçişini arttıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması

B. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklüğünün ve sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması

C.Ön kamaradan uveaskleral yolla koroide giren sıvı miktarının artması

D.RPE ve bruch membranı üzerinden retina sıvı transportundaki değişiklikler

E.Vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişiklikler

Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır <sup>22</sup>. Koroidal kalınlığın daha önce yapılmış çalışmalarda diüurnal bir varyasyona sahip olduğu gösterilmiştir ve genel olarak sabah saatlerinden akşama doğru azaldığı belirtilse de farklı bir çalışmada tam tersi veriler tespit edilmiştir. Diüurnal varyasyon oluşumundaki hipotez, vücudun kan akımını etkileyen hormonal değişikliklerin sirkadiyen ritmine bağlanabilir. Sabah saatlerinde artmış sempatik destek de koroidal damarları etkileyerek bu etkiye sebep olabilir <sup>28-29-30</sup>.

## 2.2. YBMD'da Risk Faktörleri

YBMD'da risk faktörlerinin saptanması, hastalık açısından yüksek riskli kişilerin tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Böylece bu kişilerde değiştirilebilir faktörlerin ve yaşam şeklinin düzenlenmesi ile hastalık bulgularının başlamasının veya progresyonunun engellenmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Literatürde birçok risk faktörü tanımlanmıştır ancak bu faktörlerin gücü çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir <sup>31-32</sup>.

**Yaş:** Tüm çalışmalarda YBMD prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Erken evre YBMD olgularının da dahil edildiği Beaver Dam Eye Study verilerine göre, YBMD prevalansı 43-54 yaş aralığında %10 iken, 75 yaş ve üstü gruplarda %46'ya ulaştığını, yaşlanmanın hastalığın görülme sıklığının yanı sıra ilerleme hızını da arttırdığını, dolayısıyla yaşlanmayla hastalığın insidansının da arttığını göstermektedir <sup>33</sup>. Yaşlanmayla YBMD evresinde artış olduğu gibi, diğer sağlam gözde de YBMD gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca binoküler tutulumu olan olgularda, yaşlanmayla birlikte hastalığın ilerleme hızının tek taraflı olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir <sup>34</sup>.

**İrk:** Farklı çalışmaların ortak verilerine göre siyah ve koyu tenli bireylerde koroidal neovaskülarizasyonuna bağlı görme azalması beyaz ırka göre daha az görülmektedir. Beyaz ve siyah ırkta RPE'deki melanin pigmenti miktarları çok benzerken, siyahlardaki koroidal melanin pigment miktarı beyazlara göre daha fazladır. Siyah ırkta koroidal melanin pigmentinin ışığı beyazlara göre daha fazla absorbe ederek RPE, fotoreseptör ve bruch membranını koruması, bu ırkta YBMD prevelansının daha az olmasını sağladığı düşünülmektedir. Melanin tirozinden türeyen yüksek molekül ağırlıklı bir molekül olup bruch membranı ve RPE seviyesinde antioksidan etki göstermesi de siyahlarda YBMD prevelansının azalmasında etkili olmaktadır <sup>35</sup>.

**Cinsiyet:** Kadınlardaki YBMD insidans ve prevelansının aynı yaş grubundaki erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kadınların yaşam sürelerinin erkeklerden genel olarak fazla olduğu için ileri dekadlara gidildikçe toplumdaki YBMD'lu kadın sayısı daha da artmaktadır <sup>36</sup>. Rotterdam çalışmasında erken menapozun geç YBMD riskini arttırdığı, Blue Mountain çalışmasında ise menarş – menapoz arası zamanın fazla olmasının erken YBMD riskini azalttığı bulunmuştur <sup>36</sup>.

**Genetik:** Genel olarak YBMD'da genetik yatkınlık %45 oranında görülmekte olup, farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda, ailesinde YBMD olanlarda bu hastalığın görülme oranının daha fazla olduğu, özellikle YBMD'lu olgularla birinci derece akraba olanlarda YBMD görülme oranlarının, akrabaları sağlıklı olan benzer yaş gruplarındakilere göre daha çok olduğu gözlenmiştir. Monozigot ikizlerde gözlenen YBMD fenotipini oluşturan yumuşak drusenler, 20'den fazla olan sert drusenler ve pigmenter değişikliklerin varlığı ve lokalizasyonunun yüksek oranda uyumlu olduğu, ancak bu uyumun dizigot ikizlerde olmadığı gözlenmiştir <sup>37</sup>.

Asya kökenlilerde kromozom 8p21 lokasyonundaki polimorfizm ile yaş tip YBMD arasında güçlü bir bağlantı bildirilmiştir. Kompleman Faktör H (CFH) Y402H'da YBMD gelişiminde etkili bir genetik faktör olup, C3b'yi bağlayarak



alternatif kompleman ara yolunda defekte yol açmaktadır. CFH Y402H homozigot olanlarda YBMD riski 7,4 kat artmaktadır <sup>38</sup>.

ARMS2/HtrA1 geni ile YBMD arasında güçlü bir bağlantı saptanmış olup, Hepatik Lipaz Geni (LIPC) ve toll-like reseptör 3 (TLR3) genindeki rs3775291 varyasyonu ile de YBMD arasında bağlantı bildirilmiştir. Birçok hastada bu saptanan genetik varyasyonların birkaçı aynı anda mevcut olabilir. Bu nedenle YBMD tek bir genle bağlantılı bir hastalık değildir <sup>39</sup>. Daha birçok araştırılmakta olan genetik faktörler mevcuttur.

**Sigara:** Sigara içmenin YBMD gelişmesine etkisi doza ve süreye bağlı olarak artmaktadır. Sigara plazma oksidanlarını özellikler C vitamini ve karotenoidleri azaltmakta, koroidal kan akımını değiştirerek hipoksiye yol açmaktadır. Ayrıca retinadaki lutein pigment miktarında azalmaya neden olur ve RPE detoksifikasyon reaksiyonlarını etkiler. Sigara kullanımı ile eksudatif YBMD arasında sıkı korelasyon bulunduğunu, kuru tip YBMD ile ilişkili olmadığı görülmüştür. İleri yaşta olup sigara içmeyen ancak geçmişte sigara alışkanlığı olan kişilerde, aktif içicilere göre daha az ama yine de anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. Kesin olarak kanıtlanmasa da sigaranın bırakılmasının YBMD ilerlemesini durdurduğu bildirilmektedir <sup>40</sup>.

**Sistemik Hipertansiyon:** Sistemik hipertansiyonun, maküla altındaki kısa arter ve arteriollerini etkileyerek YBMD gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmektedir <sup>41</sup>.

**Diyabet:** Diyabetik fizyopatolojik süreçte, bruch membranının kalınlığının artıp, koryokapillarisin lümeninin daralmasına karşın epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin YBMD riskini arttırmadığı belirtilmiştir <sup>41</sup>.

**Kardiyovasküler Faktörler:** İnternal karotis arterde plakların bulunmasının yaş tip YBMD riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir <sup>42</sup>.

**Hiperlipidemi:** Artan serum lipidleri, koroid damarlarında aterosklerotik etkiyi arttırarak YBMD gelişim riskini arttırmaktadır. Beaver Dam çalışmasında,

diyetle yüksek yağ alımının erken YBMD gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir<sup>42</sup>.

**Alkol:** Damar yapısında aterosklerotik değişikliklere neden olabileceği belirtilse de, epidemiyolojik çalışmalarda YBMD ile direk ilişkisi gösterilmemiştir.

**Ultraviyole Işınlari:** Beaver Dam Çalışmasında ultraviyole ışığın YBMD riskini arttırdığı bildirilmiştir.

**Diyet:** Akdeniz tipi beslenmede yer alan omega-3 poliansatüre yağ asitleri inflamasyon, anjiogenezis ve apoptozisi önleyerek YBMD gelişmesi ve ilerlemesini önlemektedir. Resveratrol da omega-3 benzeri etki göstermesinin yanı sıra, normal retina pigment epitelindeki VEGF seviyesini koruyup, özellikle YBMD başlamış patolojik retina pigment epitelinde salgılanan VEGFR1 proteinini azaltarak YBMD'nu önlemede etkilidir. Trans resveratrol içeren fıstık, üzüm, kırmızı meyve tüketimi anti-anjiyojenik ve nöroprotektif etkiyle YBMD önlenmesinde önemlidir. Makular karotenoidlerin yapısında bulunan ve normal diyetle alınan lutein ve zeoksantin fotokimyasal hasara yol açan dalga boyundaki ışığı absorbe ederler. Ayrıca oksijen radikallerini de bloke ederler<sup>43</sup>.

AREDS çalışmasına göre C ve E vitamini, beta karoten, çinko ve bakır alımının bir gözde orta veya ileri evre YBMD olanlarda diğer gözde ileri evre YBMD'na geçme riskini %25 azaltır.

İlave beta karoten alımı lutein ve zeoksantin emilimiyle kompetitif inhibisyon oluşturarak YBMD'nu olumsuz etkiler ve akciğer kanserli kişilerin ölüm riskini arttırır. Oral çinko alımının YBMD gelişimini geriletği gösterilse de hastalıkla ilişkili olarak serum çinko seviyelerinde azalma tespit edilememiştir. Balık, meyve ve yeşil yapraklı sebze tüketen, serum antioksidan seviyeleri yüksek olan kişilerde, YBMD gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunduğu bildirilmiştir<sup>44</sup>.

D vitamininin anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve retinal neovaskülarizasyonu inhibe edici etkisi mevcuttur. Yaşlanmayla birlikte deride D vitamini sentezi ve reseptör kapasitesi azalır. Millen ve ark. yaptığı çalışmada D vitamini düzeyiyle

hem erken evre YBMD oluşumu hem de geç evreye geçiş arasında bağlantı saptanmıştır<sup>45</sup>.

Son zamanlarda YBMD ile ilişkili tanımlanmış risk faktörlerinin dışında, YBMD ile intestinal mikrobiyom değişiklikleri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Güncel bir çalışmada YBMD hastalarının Anaerotruncus, Oscillibakter, Ruminococcus ve Eubakrerium ventriosum gibi intestinal mikrobiyom suşlarında artış olduğu, L-alanin fermantasyonu, glutamat degradasyonu ve arjinin biyosentez yollarıyla ilişkili genlerde indüklenme, yağ asidi elongasyon yolağıyla ilgili genlerde ise azalma olduğu bildirilmiştir<sup>46</sup>.

Tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde ileri yaş ve genetik yapı en önemli risk faktörleri olup, sigara içimi de en önemli çevresel faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

### **2.3.YBMD Patogenezi**

Yaşla birlikte RPE'nin bazal yüzeyinin altında materyal birikimi sonucu bruch membranında kalınlaşma görülür. Koroid, bruch membranı ve RPE'de minimal fonksiyonel semptomlarla ortaya çıkan değişiklikler normal yaşlanmanın belirtisidir fakat YBMD'da bu yapılarda santral görme kaybı şeklinde kendini gösteren özgül patolojiler izlenir. Mitotik aktiviteye sahip olmayan merkezi sinir sistemi ve retina gibi dokularda yaşlanma etkileri daha sık ortaya çıkar. Normal yaşlanma sürecinde fundusta, iç retinal tabakalardaki hücrelerin kaybı ile foveal ve foveolar reflelerin kaybı, drusen oluşumu, RPE düzensizliği, senil tigroid fundus görünümü gelişir.

YBMD'nun patogenezinde ise oksidatif hasar, lipofuskin birikimi, kronik inflamasyon, apoptozisle ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar ve büyüme faktörleri mevcuttur<sup>47</sup>.

Oksidatif stres altında, RPE hücrelerinde antioksidan enzimlerin değişmesi, DNA zincirlerinin kırılması ve lipoperoksidasyon gelişir. YBMD ile ilişkili kompleman sistemindeki mutasyonlar, RPE-bruch membranı-koroid kompleksi seviyesinde kontrolsüz artmış inflamasyon riskine de yol açar.

İnsan hayatı boyunca lipofuskin RPE hücrelerinin içinde birikir. Lipofuskin ana kaynağı fotoreseptör dış segment metabolizması ürünleridir. RPE'nin bu metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneği zamanla kaybolur. Aşırı RPE lipofuskin birikimi, YBMD patogeneğinde önemli bir yere sahiptir <sup>48</sup>.

YBMD'lu gözlerde submaküler ve parafoveal alandaki makrofaj sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Makrofajları aktive eden C reaktif protein de YBMD'lu hastaların serum ve koroidlerinde yüksek bulunmuştur. Kompleman C3a ve C5a'nın biyoaktif parçaları drusende mevcuttur ve RPE'de VEGF ekspresyonunu uyarır. Böylece neovasküler YBMD'lu gözlerde konfluen drusen bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar <sup>49</sup>.

Uyumsuz kompleman faktör aktivasyonu doku hasarına yol açar. Kompleman faktör ilişkili genlerin mutasyonu YBMD ile ilişkilidir. Bu genler; CFH, kompleman faktör B, kompleman komponent 2, kompleman C3, kompleman faktör I, FCN1, F13B ve C9 olarak sıralanabilir. Bu mutasyonların bazıları hastaların anti-VEGF tedaviye verdiği cevap ile ilişkili olduğu görülmüştür <sup>50-51</sup>.

Böylece kendisini drusen ve pigment değişimi olarak gösteren hastalık ilerleyen safhalarda cografik atrofi (CA) veya KNV olarak karşımıza çıkar. Günümüzde neden bazı hastalarda GA, bazılarında KNV veya bazılarında her ikisi birden geliştiği sorusunun cevabı hala bilinmemektedir.

Kemik morfogenetik protein (BMP-4) birçok dokudaki apoptosiz düzenleyicidir. BMP-4 oksidatif stresin uyardığı yaşlanmada bir mediatör olarak rol alır. Yaş tip YBMD'da kuru tipe göre ekspresyonu düşüktür. Muhtemel bu düşük ekspresyon, pro-inflamatuar mediatörlerin lokal ekspresyonunun bir sonucudur <sup>52</sup>.

Kronik oksidatif stresle yaşlanan RPE hücreleri, sağlıklı RPE hücrelerinden 4 kat daha fazla interlökin 8 (IL-8) salgırlar. Yaş tip YBMD'de IL-8 pro-inflamatuar, pro-anjiojenik ve pro-fibrotik özellikleriyle dikkat çekmektedir. IL-8 ayrıca endotel hücrelerinin proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve migrasyonunu arttırarak anjiogenezisi uyarır <sup>53</sup>.

KNV gelişiminde, bruch membranının büyük ve yumuşak drusen ile ilişkili diffüz olarak kalınlaştığını ve sonrasında da koryokapillaristen yeni damarların büyümesine zemin hazırlayacak bruch membran çatlakları oluştuğunu

göstermektedir. Bruch membranı yırtıklarının dışındaki alanlarda da KNV gelişebilmesi tek başına bruch membranı yırtıkları ile KNV gelişimini açıklayamamaktadır<sup>54</sup>.

Deneysel çalışmalarda endotel hücrelerinin bruch membranı gibi bazal membranların sindirimi için gerekli enzimleri üretebildiğini göstermiştir. Bu bulgular KNV'nun bruch membranı boyunca büyümesinin yanı sıra koryokapillaris endotel hücrelerinin bu yırtıkları oluşturabileceği fikrini desteklemektedir<sup>55</sup>.

Büyüme faktörlerinin de KNVM gelişiminde etkili rolü tartışılmaz ve VEGF bunların başında gelir. VEGF, vasküler endotel tarafından yerel hipoksi, transforming growth factor- $\beta$ , fibroblast büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler ve glikolizasyon son ürünlerinin uyarısı sonucunda salgılanır. Vasküler endotelial büyüme ailesi; plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'den oluşmaktadır. İnsanda VEGF-A'nın 4 izoformu izole edilmiştir. VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206. VEGF'ün sorumlu olduğu neovaskülarizasyon ile kan-retina bariyerinin yıkım nedeni olduğu açıktır. RPE tarafından üretilebilir ve sekresyonu RPE'nin endotele komşu olan bazal kenarından gerçekleşir<sup>56</sup>.

Son kanıtlar, KNV patofizyolojisinde hematopoetik kök hücrelerin önemli bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Bu kök hücreler fonksiyonel VEGF-1 reseptörünü eksprese etmektedir<sup>56</sup>.

Farklı büyüme faktörleri arasındaki denge anti-anjiyojenik, anti-proteolitik ve anti-migratuvar aktivite yönüne doğru kayar ve KNV'nin inaktif evresi ile sonuçlanır. KNV kollajenize olur ve diskiform skar formuna dönüşür. Tüm bu evreler RPE tarafından yönetilir.

### **2.3.1. Non-neovasküler Değişiklikler**

YBMD'nin ilk morfolojik bulgusu olan drusen; RPE altında anormal ekstraselüler madde birikimidir. Drusen boyutuna ve görünümüne göre sınıflandırılabilir.

Boyutuna göre:

- Küçük drusen : <64 µm
- Orta drusen : 64-124 µm arası
- Büyük drusen : >124 µm

Görünümüne göre:

- Sert drusen: Belirgin ve keskin sınırlı
- Yumuşak drusen: Amorf ve belirsiz sınırlı
- Konfluent drusen: Drusen arası sınırlar devamlı olarak izlenir.

Sert drusen 60 µm civarında keskin sınırlı sarı-gri nodüllerdir. Histolojik olarak hyalin materyalden oluşmuş pigment epitel çıkıntılarınıdır. Birçok toplulukta görülebilir, yaşa bağlı değildirlir ve KNVM gelişimi için riski arttırmazlar. Üzerinde pigment epitel bozulduğunda drusen geriler, beyaz ve sert bir hal alır, fokal kalsifikasyon olur. Bu lezyon kalsifiye (gerileyen) drusen olarak tanımlanır. Daha sonra hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyonlar oluşur ve sonunda pigment epitel atrofi gelişir. Atrofi nokta nokta olduğunda non-coğrafik atrofi olarak, geniş bir alanı tuttuğunda coğrafik atrofi (CA) olarak isimlendirilir. Non-neovasküler YBMD' da görme kaybı genellikle foveal bölgeyi tutan coğrafik atrofiye bağlıdır.

Yumuşak drusen, sert drusenden daha büyük (>63µm) olan bruch membranının iç yüzeyinin anormal kalınlaşması ile ilişkili sarı sınırları belirsiz birikintilerdir. Bazal lineer depozitin lokalize birikmesi veya bazal laminar depozitlerin (BLD) lokalize dekolmanı gibi farklı tipleri söz konusudur. En sık görülen şekli bazal lineer maddenin lokalize birikimi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tip drusen RPE'nin seröz dekolmanına neden olabilir ve KNVM gelişiminde rol oynar<sup>54</sup>.

### **2.3.2. Neovasküler Değişiklikler**

Neovasküler doku ve diskiform skarlar yaş tip YBMD'nin bulgularıdır. Oksidatif stres RPE'nde kompleman-indükte VEGF-A salgılanmasını arttırmaktadır. KNVM'nin büyümesi etyolojik nedenlerden bağımsız olarak

makülanın dış nükleer tabakasında ve RPE'nde anjiojenik büyüme faktörlerinin artması ile ilişkilidir <sup>57</sup>. Hastalığın gelişim sürecinde en büyük risk faktörünün yaşlanma olduğu bilinmektedir ancak neovasküler YBMD'nun patogenezi henüz tam açıklanamamıştır. Histopatolojik çalışmalarda YBMD'da KNVM yakınında koroidde iskemi alanları görülmüştür, buna cevap olarak kalan RPE hücreleri KNVM büyümesine yol açan birçok madde üretmektedir <sup>58</sup>. KNVM baskın olarak koryokapillaristen kaynaklanır ve endotel hücreleri bruch membranı çatlaklarından RPE altı ve retina altı alanlara yürür. KNVM gelişiminden sorumlu olan, biriken depozit ve lipidler RPE'nden köken alan büyüme hormonunun bruch membranına doğru geçişine neden olurlar. Bu uyarılma sırasında yeni damar oluşumunu tetikleyici VEGF ve yeni damar oluşumunu inhibe edici Pigmet Epitel Kökenli Faktör (PEGF) olayla ilişkilidirler <sup>56</sup>. Anjiogenezisin başlangıcında kapiller duvarın endotel hücreleri arasında boşluklar oluşur ve endotel hücrelerinde pencereler meydana gelir, böylece kapillerler plazma proteinlerine ve fibrinojene geçirgen hale gelirler. Fibrinojen pıhtılaşması fibrin oluşumuna neden olmakta ve yeni büyüyen damarlara destek matriks olarak görev yapmaktadır. Sonrasında vasküler yatak içinde endotelyal hücreler proliferer olur ve lümen formasyonu oluşur. İnce duvarlı, perisitten fakir gelişen kapillerler, yeni membran oluşturmaya başlar. Damarların oluşumunda VEGF salınımı önemli rol oynamaktadır. Bu oluşumlar sırasında VEGF salınımının inhibisyonu vasküler büyümede supresyona neden olmaktadır.

Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir <sup>56</sup>. Drusenin üzerindeki RPE'nde iskemi görülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM formasyonuna neden olmaktadır. Gelişen neovaskülarizasyonda tek etkenin iskemi olmadığı, gelişen dokunun histopatolojisi incelendiğinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir <sup>59</sup>. KNVM'nın sızdırması ya da kanaması sonucu seröz pigment epitel dekolmanı (PED), hemorajik PED ya da retina dekolmanı gelişebilir. Neovasküler dokudan kanama diskiform skar oluşumuna yol açar. Bu eksudatif formun son evresidir. Bir gözde diskiform skar varsa diğer gözde eksudatif lezyon gelişme riski % 12-34tür <sup>60</sup>.

## 2.4. YBMD'da Klinik

YBMD, 50 yaşın üzerinde görülen, patogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik, dejeneratif bir hastalıktır. Çoğu hastada başlangıçta asemptomatik olabileceği gibi tek ya da çift taraflı bulanık görme, metamorfopsi, özellikle loş ışıkta düşük okuma kapasitesi, karanlık uyumunda azalma ile kendini gösterebilir. Neovasküler YBMD dışında başlangıç subakuttur. Metamorfopsi takibi için Amsler testi (santral % 20 görme alanı) kullanılır. Yapılan çalışmalarda görme kaybının %80-90'ı KNVM'na, %5-10'u seröz PED'na, % 5'ten azı da RPE atrofisine bağlı olduğu tespit edilmiştir <sup>61</sup>. Bulgular; 50 yaş ve üzerinde, çift taraflı olarak drusen varlığı, coğrafik atrofi, seröz PED, KNV, RPE kümelenmesi veya kaybı, subretinal sıvı veya kanama, lipid eksudasyonu, subretinal fibrozis (diskiform skar)'dir.

## 2.5. YBMD'da Sınıflandırma

-Konvansiyonel olarak ikiye ayrılır:

1. Non-neovasküler / Atrofik form / Kuru tip
2. Neovasküler / Eksudatif / Yaş tip

-Age-Related Eye Disease Study (AREDS) alışmasına göre YBMD, bulgulara bağlı olarak çeşitli evrelerde incelenebilir <sup>62</sup>:

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

Grup 2: (Erken Evre YBMD): En az bir gözde yaygın küçük drusen, 20'den az sayıda orta drusen veya pigment anomalileri,

Grup 3: (Orta Evre YBMD): En az bir gözde büyük drusen, yaygın orta drusen, merkezi olmayan coğrafik atrofi,

Grup 4: (İleri Evre YBMD): En az bir gözde foveayı tutan CA veya KNV veya drusenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal drusen gibi erken evre YBMD lezyonlarına bağlı olarak görme keskinliğinin (GK) 20/32'den az olması.

Erken evre, orta evre ve CA genellikle kuru tip YBMD olarak adlandırılır.



-Yaş tip YBMD sınıflandırılması ilk olarak 1991 yılında ‘Macular Photocoagulation Study (MPS)’ çalışmasında yapılmıştır. Floresein anjiyografi (FFA) görünümüne göre klasik veya gizli KNV olarak alt tiplere ayrılmıştır.

-Gass ise histopatolojik ve anjiyografik görünümüne göre lezyonları tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayırmış ve RPE altında büyüyen neovaskularizasyonların (tip 1) daha az sızıntı ile daha az aktif, buna karşılık RPE üzerinde, nörosensöriyel tabaka altında büyüyen neovaskularizasyonların (tip 2) yoğun sızıntı ile daha aktif bir özellik gösterdiklerini belirtmiştir <sup>63</sup>.

-Daha sonraki yıllarda floresein ve indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) görüntüleme yöntemlerine ek olarak yüksek çözünürlüklü spektral domain optik kohrens tomografi (SD-OKT) görüntüleme yöntemi geliştirilmiş, klasik ve gizli KNV yanı sıra yaş tip YBMD’nun diğer alt tipleri olan polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) ve retinal anjiomatöz proliferasyon da (RAP) detaylı olarak görüntülebilmıştır <sup>64</sup>. Buna göre yaş tip YBMD; klinik, anjiyografik ve SD-OKT bulguları göz önüne alındığında 3 gruba ayrılabilir:

- a) Tip 1 neovaskularizasyon: (RPE altında yerleşir.) Gizli KNV ve PKV
- b) Tip 2 neovaskularizasyon: (RPE üzerinde yerleşir.) Klasik KNV
- c) Tip 3 neovaskularizasyon: (RPE altında yerleşir.) RAP <sup>65</sup>

### **2.5.1. Non-neovasküler/atrofik/kuru tip YBMD**

Kuru tip YBMD’nun iki önemli bulgusu drusen ve retina pigment epitel değişiklikleridir. Sert drusende FFA’de pencere defekti şeklinde erken fazda hiperfloresans ortaya çıkar. Küçük sert drusen KNV gelişmesi açısından önemli risk oluşturmaz. Yumuşak drusen ise FFA’de geç ve hafif hiperfloresans verir ve genellikle birleşme ve kümeler oluşturma eğilimindedirler. 1000 µm’nun üzerine çıktıklarında drusenoid pigment epitel dekolmanı olarak tanımlanırlar. Drusen genel olarak üzerinde yer alan fotoreseptörleri etkilemediği için çoğunlukla vizüel semptomlara yol açmaz. Ancak küçük miktarda fotoreseptör kaybı olan bazı

hastalarda görme keskinliğinde azalma ile birlikte karanlık adaptasyonunda bozulma görülebilir.

Eskiden psödodrusen olarak adlandırılan subretinal drusenoid birinkintiler en sık makula üst temporalinde olmak üzere makulanın her yerinde yer alabilen, sarımsı, birbiriyle dantel gibi birleşik birikintilerdir. Bunlar fotoreseptör düzensizliğiyle birlikte olan ve RPE apikal uçları ile noktalanmış izole veya konfluen drusenoid yığınlarıdır. FFA'de genellikle bulgu vermez, OKT'de RPE üzerinde yassı ve konik şekilli birinkintiler olarak izlenir. Yumuşak drusen ve subretinal drusenoid birinkintiler KNV gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Non-neovasküler YBMD'nun drusen dışındaki diğer bulgusu RPE değişiklikleri depigmentasyon, hipertrofi, selüler hiperplazi ve atrofidir. YBMD ile ilişkili legal körlüklerin %12-21'i atrofiye bağlıdır. Atrofi birleşik olmayan benekli şekildeyse non-cografik, birleşik ise cografik atrofi olarak adlandırılır. Ancak cografik atrofide RPE'deki kayıp çok daha fazladır ve birlikte sensöryel retina ve koryokapillaris atrofisi de söz konusudur. Non-cografik atrofının aksine keskin sınırlı pigmentasyon kaybı ve koroid büyük damarlarının belirginleşmesi mevcuttur<sup>66-67</sup>.

### **2.5.2. Neovasküler/eksudatif/yaş tip YBMD**

Yaş tip YBMD, kuru tip YBMD'dan bruch membranı ve RPE kompleksinin bütünlüğü bozulduğunda ortaya çıkan PED ile ayrılır. Koryokapillaristen kaynaklanan koroidal yeni damarlanma (neovaskülarizasyon) bruch membranını geçerek bunun kalınlaşmış iç yüzeyinde veya subretinal sahada gelişebilir. Bu yeni damarlar ve bunlara eşlik eden fibroblastlar, fibrovasküler bir kompleks oluştururlar ve bu da koryokapillaris, bruch membranı ve RPE'nin normal düzenini bozarak görme bulanıklığı, çarpık görme, metamorfopsi, santral skotom gibi lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili semptomlara yol açar. Oftalmoskopik olarak gri-yeşil subretinal kabarıklık, subretinal hemoraji, lipid veya sıvı neovaskülarizasyona işaret eder<sup>68</sup>.

## **Pigment Epitel Dekolmanı**

Temel mekanizmanın kalın ve fonksiyonu bozulmuş bruch membranının hidrolik iletkenliğinin azalması olduğu ve böylece sıvının RPE'den koroide hareketinin engellenmesi olduğu düşünölmektedir <sup>68</sup>.

PED, klinik görünümü ve anjiyografik özelliğine göre sınıflandırılır:

- **Seröz PED**; keskin sınırlı, kubbe biçiminde RPE elevasyonlarıdır. Kubbede pigmente bandın olması kronik olduğunu gösterir. Koryoretinal katlantı veya hemoraji olması KNV'ü düşöndürür. Anjiyografik olarak uniform sınırlı hızlı floresans gösterirler. Geç fazda göllenir fakat sızdırmaz. Çevrelenen alanda çentik olası KNV varlığını belirtir. Tanı alanların 1/3'ünde 2 yıl içinde KNV gelişir <sup>68</sup>.

- **Drusenoid PED**; konfluen, geniş yumuşak drusenden gelişir. Genellikle sığdırlar ve sınırları düzgün değildir <sup>68</sup>. Anjiyografik olarak erken fazda zayıf floresans gösterirler. Tanıyı takip eden 10 yılda %25 KNV, %75 CA gelişir. Drusenoid PED'ları en az diskiform skara ilerleyen gruptur <sup>68</sup>.

- **Hemorajik ve vasküler PED** yakın ilişki içindedir, tüm hemorajik PED'ların zemininde KNVM veya PKV olduğu kabul edilir. Fakat anjiyografik özellikleri çok farklıdır. Hemorajik PED'ndaki hemoraji KNVM belirlenmesine mani olur, vasküler PED'nda KNVM normal olarak görülür <sup>68</sup>.

PED, dört şekilde sonuçlanabilir; persistan PED, PED'nın spontan düzleşmesi, spontan RPE yırtığı ve KNVM. RPE yırtıkları PED'ların görsel olarak ağır bir komplikasyonudur. Spontan, ALFK ya da fotodinamik (FDT) tedavi sonrası, anti VEGF enjeksiyonu sonucu gelişebilir <sup>68</sup>. Etyolojisi tam olarak belli değildir. İki hipotezden biri kronik PED'ların zayıf atrofik kenarları olması, diğeri ise RPE altı fibrovasküler skar dokusu kontraksiyonudur <sup>69</sup>. PED'nın en sık komplikasyonu KNVM oluşumudur. Drusenoid PED hariç sıklıkla tüm gruplarda oluşur. Meredith ve ark. hasta yaşının ve PED büyüklüğünün KNVM oluşumu için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında 56 yaşın altında hiçbir olguda KNVM gelişmezken, 56-75 yaş arasında % 29 ve 75 yaşın üzerinde %62,5 oranında

KNVM gelişmiştir. Ayrıca PED bir disk çapından küçükse KNVM gelişmemiştir  
70.

### **Koroidal Neovasküler Membran**

KNVM, koryokapillaristen bruch membranına kan damarı kompleksinin anormal büyümesinden oluşan KNV ile birliktelik gösterir<sup>68</sup>. Neovaskularizasyon RPE altı alanda sınırlı kaldığında Tip 1, RPE'ni penetre edip retina altı alana girdiğinde Tip 2 olarak isimlendirilir<sup>63</sup>.

Damar büyümesini teşvik ederek etki eden lokal olarak aktif sitokinlerin özellikle endotel hücre reseptörlerine bağlanan anjiogenez ve vasküler sızıntıyı teşvik eden VEGF'ün etkisi büyüktür<sup>68</sup>.

Prezentasyon oldukça hızlı başlangıç gösteren, ağrısız, santral görmede bulanıklık ve metamorfopsi ileidir. KNVM'nın kendisi gri-yeşil lezyon olarak görülür ve bulguların çoğu aşağıdaki komplikasyonlardan kaynaklanır;

- Lokale subretinal sıvı ve bazen kistoid maküler ödem (KMÖ).
- İntra ve subretinal lipid depolanması.
- Subretinal, preretinal, vitreus ve PED ile birlikte olabilen kanama.
- Yayılan veya tedavi edilen lezyonda retinal ve subretinal skatrizasyon (diskiform skar).
- Eksüdatif retina dekolmanı<sup>68</sup>.

### **Diskiform Skar**

Eksüdatif YBMD'de, özellikle hemorajik formda son dönem makulopati, diskiform skar oluşumudur. Retinal veya subretinal skatrizasyondan oluşan diskiform skarın üzerinde retina atrofiktir.

## 2.6. YBMD'da Tanı Yöntemleri

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu tanısında en önemli basamak hastanın semptomları ve oftalmoskopik muayene bulgularıdır. Metamorfopsi, santral veya parasantral skotom, ani nonspesifik merkezi görme azalması semptomlarından herhangi biri mevcut olan yaşlı hastalarda YBMD'dan şüphelenilmelidir. YBMD için en spesifik semptom metamorfopsidir, bu da Amsler grid testi ile tespit edilebilir. Oftalmoskopi ile saptanan bulgular ise; gri-yeşil renkte subretinal lezyon, subretinal sıvı veya hemoraji, kistoid maküler ödem, PED ve diskiform skardır <sup>71</sup>.

YBMD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri şunlardır:

- Fundus Floresein Anjiografisi (FFA)
- İndosiyanın Yeşili Anjiografisi (İSYA)
- Optik Koherens Tomografisi (OKT)

### 2.6.1. FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ (FFA)

FFA, KNVM şüphesi olan olgularda lezyonun özelliklerini belirlemek ve hastanın eldeki tedavi yöntemlerinden yararlanma potansiyelini tespit etmek için faydalıdır. KNVM'nin varlığını tespit etmek, boyutunu, yerleşimini, bileşenlerinin içeriğini değerlendirmek tedavi endikasyonu olup olmadığına ve eğer endikasyon varsa hangi tedavinin uygun olduğuna karar vermek için büyük öneme sahiptir.

### Non-neovasküler YBMD'da FFA Bulguları

Sert drusen üzerindeki RPE'nin incelmeye ve depigmentasyonuna bağı olarak pencere defekti gösterir. Yumuşak drusen progresif hiperfloresans ve sınırları aşmayan boya göllenmesi gösterir. Yumuşak drusenler bir araya geldiğinde sonuç drusenoid PED'dir. Drusenoid PED, FFA'de seröz PED'dan daha az floresandır. Zayıf boyanır ve geç fazlarda solar. Fokal hiperpigmentasyon floresansın blokajı şeklinde görülür. Non-coğrafik atrofi tipik olarak erken noktalı floresans gösterir ve pencere defektine uyacak şekilde geç dönemde solar. Aksine coğrafik atrofi koryokapillarisin atrofisine bağı olarak erken hiperfloresans

göstermez, sadece büyük koroid damarları izlenir (Şekil 2). FFA'nin geç fazında ortaya çıkan derin koroid ve sklera boyanması sınırları belirgin hiperfloresans olarak görülür <sup>72</sup>.



Şekil 2: FFA erken evrede coğrafik atrofi görünümü

### **Neovasküler YBMD'da FFA Bulguları**

KNVM anjiografik olarak 3 grupta sınıflandırılır:

#### **1. Klasik KNVM:**

#### **2. Gizli KNVM :**

- a) Fibrovasküler PED
- b) Kaynağı belirsiz geç kaçak (KBGK)

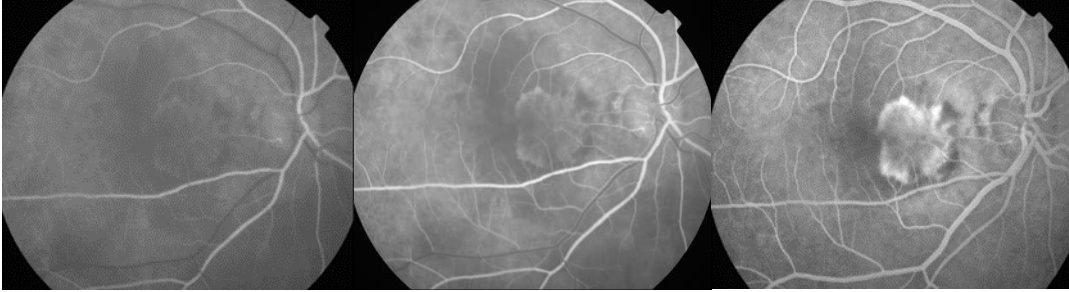
#### **3. Mikst KNVM:**

- a) Baskın klasik : % 50'si ve daha fazlası klasik komponent
- b) Minimal klasik :% 50'sinden azı klasik komponent

#### **1. Klasik KNVM FFA bulguları**

Yeni tanı konulan lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. Lezyon FFA'nin erken fazından itibaren sınırları belirgin dantelsi bir damar ağı şeklinde görülür. İlerleyen fazlarda hiperfloresans artar, lezyon genişler, sızıntı oluşur (Şekil 3) . Hemoraji ve lipid sızıntıları hipofloresans olarak izlenir <sup>73-65</sup>. Bu tip KNV, FAZ merkezine uzaklığına göre ektrafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı  $\geq 200$   $\mu\text{m}$ ),

jukstafoveal (FAZ merkezinden uzaklığı 1-199 µm) ve subfoveal (FAZ merkezinin altında) olarak sınıflandırılabilir.



Şekil 3: FFA'de klasik KNVM'nin giderek floresansının artması

## 2. Gizli KNVM FFA bulguları

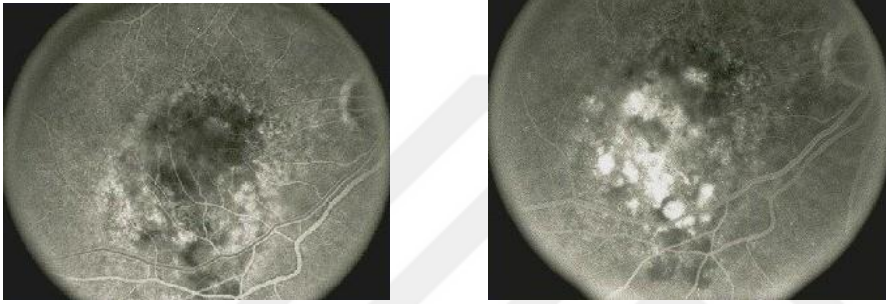
Yaş tip YBMD'nin en sık görülen alt tipidir. FFA ile lezyonun sınırları tam olarak belirlenemediğinden gizli (okült) KNVM adını almıştır. Olmazsa olmaz bulgusu PED, en sık PED formu ise fibrovasküler PED'dir. Seröz PED oftalmoskopide kolayca görülebilen, oval veya yuvarlak, saydam görünümlü, sınırları belirgin RPE elevasyonudur. PED'nin düzensiz kabarıklığı FFA'de düzgün olmayan noktalar şeklinde hiperfloresans gösterir. Geç fazda ise boyanma ve göllenmeyle floresans artar. Ancak belirgin bir neovasküler membran tespit edilemez. Hiperfloresansın progresyonu floreseinin bruch membranından RPE altı alana hızlı hareketini gösterir. Drusenoid PED, erken fazda zayıf floresans gösterir, geç fazda solar. Hemorajik PED'inde hemoraji tüm fazlarda koroid floresansını bloke eder.

Gizli KNVM iki şekilde anjiyografik bulgu verir:

**a) Fibrovasküler PED:** Enjeksiyondan 1-2 dk sonra gittikçe artan hiperfloresans izlenir. Midfazda benekli boyanma, sınırları klasik kadar keskin sınırlı ve parlak değildir, geç fazlarda boyanma olabilir. Birlikte seröz PED

bulunabilir. Klasik KNVM'dan erken hiperfloresansın belirgin ve parlak olmaması, sınırlarının genelde silik kalması ile ayrılır.

**b) Kaynağı Belirsiz Geç Kaçak (KBGK) :** Erken ve orta fazlarda kaynağı belli olmayan bir hiperfloresans veren (klasik membran kadar parlak olmayan), daha sonra benekli, iğne ucu hiperfloresans, yaygın sızıntı ve boyanma olarak görülür (Şekil 4) . Anjiyogramın erken veya orta fazlarında klasik KNVM ve fibrovasküler PED sızıntısının kaynağı değildir <sup>73</sup>.



Şekil 4: Kaynağı belirsiz geç sızıntının FFA'de erken ve geç evrelerinin görünümü

### 3. Mikst KNVM FFA bulguları

Anjiyografik olarak klasik komponenti %50'den fazla olanlar baskın klasik, %50'den az olanlar ise minimal klasik olarak sınıflandırılmıştır <sup>65</sup>.

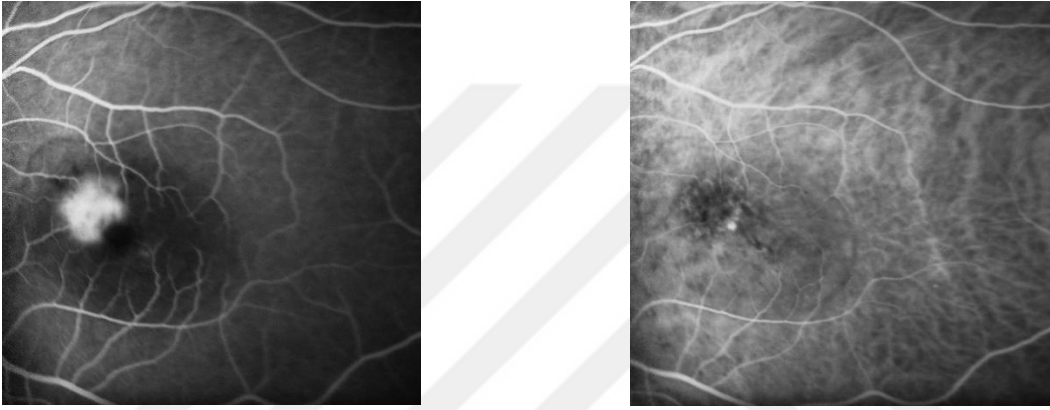
#### 2.6.2. İndosiyenin Yeşil Anjiyografi (İSYA)

İSYA koroidal dolaşımı izlemede, FFA'den daha değerlidir. Dolayısıyla, İSYA gizli KNV alanlarının (kanama, eksuda veya pigmentle sınırları gizlenmiş) tespitinde daha yararlıdır. İSYA'deki görünümüne göre KNV üçe ayrılır:

- sıcak (fokal) noktalar
- plaklar (sınırları belirli veya belirsiz)
- kombine lezyonlar (fokal noktalar ve plakların birlikte olması)



Koroidal dolaşımı göstermede İSYA'nin FFA'ye birçok üstünlüğü vardır. Kanda indosiyanın yeşilinin %98'i proteinlere bağlıyken, floreseinin %60-80'i bağlıdır. Proteinlere bağlanma arttıkça koryokapillaristeki fenestralardan sızma da azalır. Bu yüzden floresein koroidal damarları iyi göstermez. Sınırları belirsiz okült KNV geç fazda indosiyanın yeşili ile boyanır (Şekil 5) . Kızılötesi spektrumdaki ışık fundusta floreseinden daha derinlere iner, lipid, seröz eksuda ve hemorajiden geçebilir<sup>73</sup>.



Şekil 5: Sağdaki resimde İSYA'de okült membran görünümü, soldaki resimde ise aynı lezyonun FFA'deki görünümü.

FFA'de izlenen klasik KNV'lar İSYA'de benzer bir hiperfloresans paternine sahiptir, ancak yoğunluğu daha hafif ve sınırları daha az belirgindir. İSYA'de KNV'na işaret eden bulgular sıcak nokta ve plaklardır. Sıcak noktalar bir disk alanından küçüktür ve muhtemelen sızdıran aktif proliferatif damarları temsil etmektedirler. RAP, fokal gizli KNVM ve PKV hot spotların sub-gruplarıdır. Plaklar ise bir disk alanından büyüktür, geç fazda hafif bir floresans verirler ve sızdırmayan inaktif KNV'ları temsil ettikleri düşünülmektedir. Fokal spotlar ve plaklar birlikte görüldüğünde 'kombine lezyonlar' olarak tanımlanır. Seröz PED, İSYA'de normal koroid damarlarının blokajı şeklinde izlenir. İSYA, PED'ndeki KNVM'ı FFA'den daha kolaylıkla ortaya çıkarabilir. İSYA'de PED hipofloresandır. Erken fazda damar ağı, geç fazda hiperfloresan odak veya plak

görülebılır. İSYA'de seröz PED altındaki KNV, PED'nın kenarında ya da daha nadir olarak santralinde hot spot olarak izlenir <sup>74</sup>.

### **2.6.3. Optik Kohorens Tomografi (OKT)**

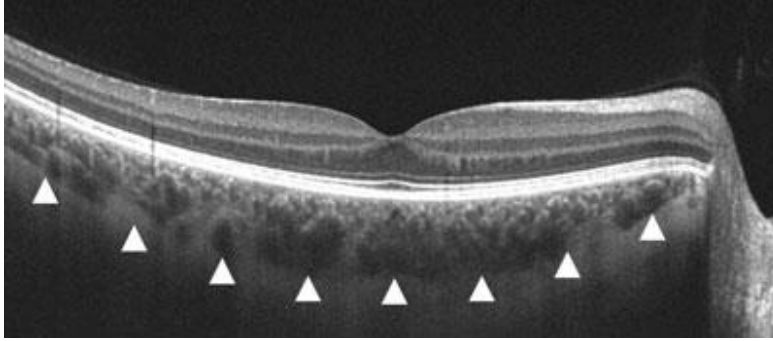
Optik kohorens tomografi (OKT) biyolojik dokulardan yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan görüntüleme yöntemidir. OKT ilk olarak Huang ve Fujimoto tarafından 1991 yılında geliştirilmiştir. OKT, biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte, mikron düzeyinde ve tomografik kesitler olarak görüntüleyen güncel bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen kızıl ötesi ışığın farklı dokularda oluşan, farklı yansıma gecikme zamanlarını ve şiddetini ölçerek görüntüleyen bir tekniktir. İlk OKT makinası OKT-1 olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki yıllarda çözünürlüğü daha da arttırılan OKT-2 ve OKT-3 (stratus OKT) geliştirilmiştir. İlk 3 cihazın kullanıldığı teknoloji time domain OKT'dir. OKT'nin görüntü elde etme mekanizmasını basit bir şekilde, dokudan yansıyan ışığın görüntüye çevrilmesi şeklinde tanımlanamak mümkündür. OKT'de aksiyel çözünürlüğü 3 µm gibi oldukça düşük bir değere ulaşmış olup 3 boyutlu görüntü verebilmektedir. Bunun sayesinde dokuya temas dahi etmeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüleri elde edilir. Bu nedenle OKT, invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır.

OKT sistemlerinde görüntü oluşması için en hassas nokta farklı dokulardan yansıyan ışıklardaki zamansal farkın, başka bir ifade ile yansıma gecikmesinin ölçümüdür. Işığın yansırken meydana gelen gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Çekim sırasında OKT cihazında göze ve referans olarak kabul edilen cihazdaki yansıma sağlayan ortama (aynaya) ışık gönderilir ve yansımalar arasındaki zamansal fark referans aynası verilerine bakılarak ölçülür. Joseph Fournier tarafından geliştirilen Spektral Domain OKT (SD-OKT)'ye Fournier Domain OKT de denir. SD-OKT'nin geliştirilmesiyle görüntü elde etme hızı 400 A mod taramadan 70.000 A mod taramaya yükseltilmiştir. SD-OKT'de ışık kaynağı olarak geniş bant yüksek aydınlatmalı diod lazer kullanılmaktadır ve referans aynası sabittir.

SD-OKT cihazları paylaşım yazılımları ve geniş band dalga boyu kullanımı sayesinde fotografik, anjiografik (OKT anjiografi) ve otofloresans görüntülerin OKT görüntüleriyle eş zamanlı alınmasına imkan tanımaktadır.

OKT temel olarak retina içi yapıların görüntülenmesi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Ancak SD-OKT'nin kullanımıyla Enhanced dept imaging (EDI) tekniğinin kullanıma girmesiyle retina altını görmemiz mümkün olmuştur. Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak derin dokuların net görünebilmesi sağlanmaktadır ancak görüntü terstir. SD-OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDI eklenmiştir ve bu sayede düz görüntü oluşmaktadır. Koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif RPE'nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arasındaki mesafe olarak şekilde manuel olarak ölçülmektedir (Şekil 6)

65.



Şekil 6: EDİ-OKT'de koroid kalınlığı görünümü.

### **Kuru tip YBMD'da OKT Bulguları**

Sert drusen tabanı bruch membranı üzerinde, tepeleri retinaya doğru yükselen üçgen şekilli hafif hiperreflektif oluşumlar olarak görünür. Yumuşak drusen farklı büyüklüklerde RPE altında kubbe şeklinde elevasyonlar olarak görünür, büyüklükleri fovea merkezine doğru artar. Bazen sert drusenler birleşerek yumuşak drusen gibi görünebilir.

Drusenoid PED, RPE kontüründe fokal kabarıklık görülür, içerisinde solid materyal ve kısmen sıvı bulunabilir, ancak gölgelenme olmaz ya da çok hafiftir.

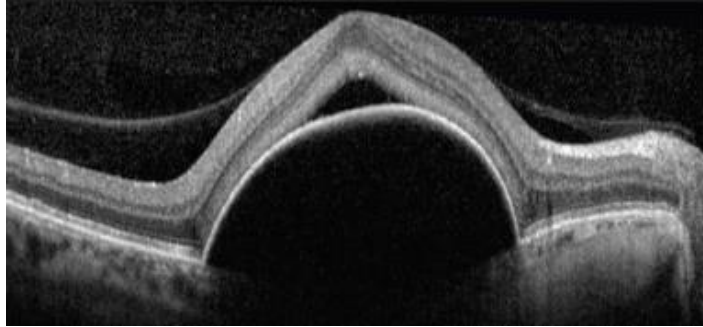
Coğrafi atrofi bölgesinde, RPE-koryokapillaris kompleksinin neden olduğu hiperreflektans band ve retina içi dokular incelmıştır. RPE'nin altındaki yüzeyel

koroid dokusuna ait yansımalar, RPE'nin incelmesine bağlı gölgelenme etkisi zayıfladığı için daha belirginleşir <sup>65</sup>.

### Yaş tip YBMD'da OKT Bulguları

Klasik KNVM; RPE-koryokapillaris kompleksinin üzerinde artmış bir yansıma şeklinde farkedilebilir. İntraretinal sıvı, intraretinal kistler ve subretinal sıvı görülebilir. Hemoraji, retina içi veya altı sıvı birikimi hemen her zaman hastalığın aktif olduğuna işaret eder. Fibrotik komponenti fazla olan membranlar ise genellikle düşük aktivitesi olan membranlardır. Kanama ve lipid farklı tabakalarda yansıma artışına neden olur. Lezyon büyüdükçe kalınlaşan IS/OS bandı (fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerini ayıran çizgi) RPE önündeki bu hiperreflektif yapıyı sınırlar ve geride bir gölgelenme olur <sup>65</sup>.

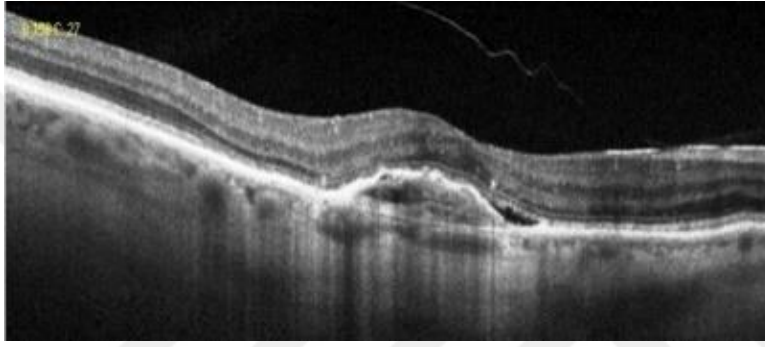
Seröz PED, retinanın ve RPE'nin lokalize elevasyonu olarak görülür. PED altında kalan bölge mutlak hiporeflektans özelliğe sahip olduğu için siyah boşluk şeklinde görülür (Şekil 7) . Dekole RPE bölgesinin altında kalan koroid yansıması gölgelenme etkisinden dolayı kaybolmuştur.



Şekil 7: OKT'de seröz PED görünümü.

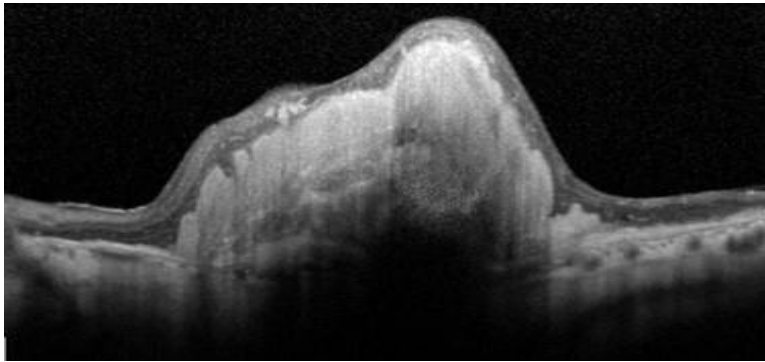
Fibrovasküler PED (gizli KNV), daha küçük ve daha sığ RPE elevasyonlarına neden olurlar. İçerisindeki fibrovasküler komponent düşük yoğunlukta bir yansımaya yol açar (Şekil 8), bu da dekolman bölgesinin altındaki boşluğun siyah değil, mavi-kırmızı renkte, alacalı bir görüntü vermesine neden olur. KNVM sınırlarını seçmek mümkün değildir. Hatta çoğu olguda KNV, PED altında gizlendiği için OKT'de görülemez. KNV'nun üzerinde görülen subretinal sıvı

hiporeflektiftir ve aktif neovaskularizasyon bulgusudur. Gizli KNVM'ların hemorajik komplikasyonları retinal, subretinal ve subpigment epitelyal olabilir. Subretinal hematomlar OKT'de yoğun hiperreflektiftir ve altındaki dokularda blokaja yol açar. Seröz ve hemorajik PED'larda RPE yırtığı gelişebilir. Hemorajik PED'da, dekle bölgedeki RPE altında kalan boşluk kanın etkisi ile orta derecede yansımaya neden olur. Kan zamanla yerçekiminin etkisiyle alt seviyelerde birikerek OKT'de dekle bölgenin altındaki boşlukta yoğunlaşmış kan ve bunun üstünde seröz sıvı şeklinde iki farklı yansıma özelliği gösterebilir <sup>65,75</sup>.



Şekil 8: OKT'de fibrovasküler PED görünümü.

Diskiform skar, KNV'nin fibrotik komponenti çok ileri olduğu için yüksek yansımaya neden olur (Şekil 9) . OKT'de RPE-koryokapillaris kompleksini temsil eden hiperreflektans band kalınlaşır, sınırları bozulur ve daha çok yansımaya neden olur. Skar dokusunun üstündeki retina aşırı incelmıştır <sup>76</sup>.



Şekil 9: OKT'de skar görünümü.

### **Polipoidal Koroidal Vaskülopati**

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), posterior uveal kanama sendromu olarak da bilinen, ilk olarak siyahi bir kadında tanımlanmış bir hastalık olup genellikle geç-orta yaş döneminde, ani başlangıçlı, tek taraflı görme bozukluğu ile ortaya çıkar. PKV, iç koroid damarlarındaki çok sayıda terminal anevrizmal çıkıntı ile beraber dilate bir ağla karakterize idiopatik koroidal vasküler bir hastalıktır <sup>77</sup>. Bu polipoidal lezyonlar çoğunlukla peripapiller alana lokalize olmasına rağmen makula ve midperiferde de görülebilir. PKV sıklıkla erkeklerde (%63) görülür, tek taraflıdır (%90) ve çoğunlukla makula tutulumu (%85) gösterir. Olgularda seröz makula dekolmanı (%52), submaküler kanama (%30) ve RPE dejenerasyonu (%10) gelişebilmektedir <sup>78</sup>. İndirekt oftalmoskopik muayenede tipik kırmızı portakal renginde görülebilen bu lezyonların kesin tanısı ancak İSYA ile konulmaktadır <sup>79</sup>.

PKV, FFA'de gizli KNV özelliği gösterirken İSYA'de koroid vasküler yapısında, iyi sınırlı sakküler dilatasyon ile vasküler kanallar arasında bağlantılarla tanınır. İSYA'da erken fazda polipoidal damarlar hiperfloresan, etrafları hipofloresan olarak belirir. PED varlığında polipoid lezyonlar PED kenarında olup çentikte sıcak nokta olarak görülürler. OKT'de genellikle sığ ve oldukça geniş bir PED içerisinde orta derecede yansıma gösterir. Bununla birlikte görülen polipler çeşitli büyüklüklerde sivri tepeli olarak farkedilebilir <sup>79</sup>. Düzensiz küçük sivri görünümlü çok sayıda PED benzeri lezyona beklenenden kalın bir koroid kalınlığı eşlik ediyorsa akla mutlaka PKV gelmelidir <sup>65</sup>.

### **Retinal Anjiomatöz Proliferasyon**

RAP eksüdatif YBMD'nin neovasküler koo kompleksinin majör komponentinin başlangıçta retina lokalize olduğu bir varyanttır. Derin retinal kapiller pleksus ve koroid kaynaklı 2 adet neovasküler odak olması RAP için tipiktir. Koroidden kaynaklandığında altta yatan KNV olmaksızın erkenden retino-koroidal anastomoz oluşumu görülür. Hastalık daha çok kadınlarda, genellikle bilateral ve simetrikdir. Görsel kötüleşme hızlı ve derin olabilir. Muayenede yüzeysel intraretinal hemoraji ve ödem, sert eksüda, PED birlikteliği retinal damarlar ile koroidal damarlar arasında bağlantılı ile ilişkilidir ve RAP için patognomik bulgudur. Üç evreden oluşmaktadır;

1. İntraretinal neovaskülarizasyon, retino-retinal anastomoz, hemoraji ve ödem görülür.
2. Subretinal neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, artmış ödem, PED ve eksüdatif dekolman görülebilir.
3. Vaskülarize PED ve retina-koroidal anastomoz ile dilate retina venülleri görülür.

Evre 1 olgularda, fundusta hafif bir nodüler kabarıklık şeklinde intraretinal ödem ve kanamalar görülür. FFA'de intraretinal neovaskülarizasyon ve ödeme bağlı sınırları belirsiz hiperfloresans izlenebilir. İSYA'de neovaskülarizasyon küçük bir hiperfloresan odak olarak tespit edilir.

Evre 2 olgularda, lezyon sensöryel retina altına ilerlediğinden FFA'de hiperfloresan sızıntı etrafında sensöryel retina dekolmanına bağlı hipofloresans görülebilir. İSYA'da intraretinal ve subretinal neovasküler oluşumlar hiperfloresan olarak izlenirken, sensöryel retina dekolmanı yine hipofloresans olarak izlenir.

Evre 3 olgularda, FFA'de fibrovasküler PED ve retina-koroidal anastomozlar, ile İSYA'da vaskülarize PED üzerinde intraretinal neovaskülarizasyonlar izlenebilir. OKT anjiyografide ise tip 3 neovaskülarizasyon olgularında, dış retina tabakasında yüksek akımlı, püskül şeklinde anormal proliferasyona koryokapillaris tabakasındaki yumak şeklinde proliferasyonun eşlik ettiği görülmüştür<sup>65, 80, 81</sup>.

## **2.7. NEOVASKÜLER YBMD'DA TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

### **2.7.1. Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi**

KNV için lazer tedavisi uzun yıllar standart tedavi olmuştur. Klasik KNV'da lazer tedavisinin etkinliğini ortaya koyan çalışma 'Makula Fotokoagülasyon Çalışması'dır. Bu tedavini temeli lazer ışığına bağlı olarak RPE proliferasyonunun ortaya çıkması, RPE proliferasyonunun KNV'u çevrelemesi ve subretinal sıvıyı absorbe etmesidir. Tedavide hedef KNV'un sınır bölgesinden başlayarak tüm alanında tek tipte beyaz yanık oluşturmaktır. Argon yeşili ya da krypton kırmızısı

laser kullanılarak koroidal kanama ve maküler kırışıklık gibi komplikasyonların insidansının azaldığı ortaya konulmuştur <sup>82</sup>.

Makula fotokoagülasyon çalışmasının bulguları şu şekildedir:

1. Okült KNV'lerde yüksek rekürrens oranının tespit edilmiştir <sup>83</sup>.
2. KNV tedavisinden fayda görenlerinde, çoğunluğu ilk yılda olmak üzere ilk 3 yılda hastaların yarısında rekürrens görülmüştür <sup>84</sup>.
3. Subfoveal KNV'da tedavi sonrası hemen 3 sıralık bir görme kaybı ortaya çıkmaktadır. 3.ayda görme keskinliği tedavi edilmeyen gruba göre daha düşük, 6. ayda benzerdir <sup>84</sup>.

### **2.7.2. Fotodinamik Tedavi (FDT)**

FDT; ilaçlarla ışığa duyarlılaştırılmış dokulara uygulanan düşük şiddette (689 nm, 50j/cm<sup>2</sup>, 83 sn) laser tedavisi ile dokularda fotokimyasal etkilerin ortaya çıkarılmasıdır <sup>85</sup>. Bu tedavide verteporfinin intravenöz infüzyonu sonrasında KNV'ü içeren makula bölgesi laser şiddetinin binde biri kadar bir laser enerjisi ile tedavi edilir. Verteporfinin KNV içerisinde konsantre olduğu ve laser enerjisiyle uyarılması sonucu KNVM damarlarında trombüs oluşumuna ve oklüzyona neden olduğu düşünülmektedir <sup>86</sup>. FDT sırasında nörosensöryel retina korunarak KNV selektif bir şekilde hasar görmektedir. Laser tedavisi gibi ani görme kaybı ortaya çıkmaz. 'Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group' çalışmasında baskın klasik KNV'lu gözlerde en fazla tedaviye yanıt olduğu gösterilmiştir. FDT ciddi görme kaybı ihtimalini azaltmaktadır. Küçük ve iyi sınırlanmış KNVM'nda başarılı bir tedavidir <sup>85</sup>. FDT tedavisi ciddi görme kaybını önleyebilse de görme keskinliğinde artış nadiren yapmaktadır, bu yüzden kombine tedaviler kullanılmaktadır <sup>87</sup>.

### **2.7.3. Radyasyon Tedavisi**

Radyasyonun spesifik olarak anti-anjiojenik, anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkilere sahiptir <sup>88</sup>. Anti-VEGF'ler vasküler permeabiliteyi sınırlandırır fakat KNV regresyonuna neden olmazlar. Radyasyon tedavisi ise endotelial hücre



apoptozisi yoluyla KNV'ü doğrudan yok etme potansiyeline sahiptir. Anti-fibrotik özelliği ile KNV'un fibrotik glia dokusuna dönüşmesini engellemektedir. Radyasyon ile tümör tedavilerinde vazotoksik etkinin tedavini terapötik doz aralığına uyulduğunda sadece mitotik olarak aktif olan (KNV gibi) endotel hücrelerinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir<sup>89</sup>. 10 Gray'den az radyoterapi dozunda sıklıkla fayda görülmemekte, 10-30 Gray dozda membran regresyonu olmakta, 30 Gray'den fazla dozlarda ise optik nöropati, koroidapati ve katarakt gibi sorunlar gözlenmiştir<sup>90</sup>.

#### **2.7.4. İntravitreal Anti-VEGF Tedaviler**

1983 yılında Senger ve Drovak tarafından ilk olarak tanımlanan VEGF'ün, endotel hücrelerine özgü, 45 kDa ağırlığında bir glikoprotein olduğu ve damar gelişimi ve permeabilite artışında sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Yara iyileşmesi, kemik gelişimi, plasental damarlanma, nöral dokularda akut iskemiden koruyucu ve glial hücre proliferasyonunu uyarıcı olmak gibi yaşamsal fizyolojik etkileri vardır. Retinada ise gangliyon hücreleri, müller hücreleri, RPE hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından üretilir<sup>91</sup>.

VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, plasental büyüme faktörü (PIGF) ve yılan zehiri VEGF (svVEGF, VEGF-F) olmak üzere yedi üyeden oluşmaktadır. Temel olarak anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır. VEGF-A anjiyogenezle en çok ilişkisi olan faktördür, VEGFR1 (VEGF reseptörü 1) ve VEGFR2 (VEGF reseptörü 2) yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir<sup>92</sup>.

PIGF, VEGFR1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir. PIGF ayrıca VEGF-A gibi endotel hücrelerinde mitojenik, kemotaktik ve vasküler geçirgenlik faktörü olarak etki etmektedir<sup>92</sup>. VEGF-A; YBMD'da anjiyogeneze yön veren primer patojenik faktör iken PIGF; vasküler yeniden yapılanmadan (remodeling) da sorumlu tutulmaktadır. PIGF, direkt olarak

patolojik angiogenez ve vaskülogeneze neden olurken indirekt olarak VEGF-A'nında etkisini artırır<sup>93</sup>.

### **Pegaptanib Sodyum**

50 KDa'luk bir RNA oligonükleotid aptamerdir. İnsanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılması onaylanan ilk aptamerdir. Spesifik olarak VEGF165'in heparin bağlayıcı bölgesine bağlanarak etki eder. Teorik olarak heparin bağlayıcı bölge içeren diğer büyük VEGF-A izoformlarını da bağlar. YBMD tedavisinde kullanılan ilk VEGF'e spesifik tedavi ajanıdır<sup>94</sup>.

### **Bevacizumab**

Bevacizumab, pegaptanib ve Ranibizumabtan farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanseri için FDA (Food and Drug Administration) onayı olan bir ilaçtır. Ancak aynı laboratuarda (Genentech, Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan Ranibizumab ile benzer yapısı ve etkileri dolayısıyla ve çok daha ucuz maliyeti ile tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur<sup>95</sup>. Bevacizumab; rekombinan, humanize monoklonal antikordur. VEGF'ün biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. Bevacizumab ve Ranibizumab fare monoklonal antikorundan elde edilmiş, benzer özelliklere sahip proteinlerdir. İkisi arasındaki fark boyutları ve VEGF afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bevacizumab VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur, Ranibizumab ise antikor parçasıdır (Fab) ve VEGF için sadece bir bağlanma yeri içerir, ancak Ranibizumabın bağlanma afinitesi 3-6 kez fazladır<sup>95</sup>. Bevacizumab molekülünün büyüklüğü nedeniyle retinayı penetre edemeyeceği ve retina altındaki bir patolojiyi (KNVM) tedavi edemeyeceği öne sürülmüştür, çünkü hayvan çalışmalarında büyük moleküllerin internal limitan membran (İLM) ve iç pleksiform tabakayı aşamadıkları gösterilmiştir. Ancak intravitreal bevacizumab ile sağlanan başarılı sonuçlar hasta retinanın büyük moleküllere geçirgen olabileceğini, yüksek doz uygulamalarının difüzyon bariyerlerini etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca insan foveasında İLM çok ince olup iç pleksiform tabaka yoktur böylece ilaç retinayı penetre edebilir. Yine vitre ve retinadaki VEGF'ün inhibisyonu RPE altındaki KNVM'dan sızıntıyı ve büyümeyi önleyebilir<sup>96</sup>.

Yapılan çalışmalar lokal ve sınırlı olmakla beraber elde edilen sonuçlar Bevacizumabın YBMD'na sekonder KNVM'da etkili olduğunu göstermektedir. Yan etkiler açısından incelendiğinde diğer anti-VEGF ajanlardan farklı bulunmamıştır. Ancak yine de kontrolsüz hipertansiyonda, son 5-6 ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay veya miyokard infarktüsü olgularında kullanılmaması uygundur <sup>96</sup>. Ekonomik ve ulaşılabilir olması özellikle az gelişmiş ülkelerde YBMD'dan oluşabilecek körlüklerin önlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Ancak en büyük dezavantajı ilacın sadece kolon kanserleri için FDA onayının olması ve göz hastalıklarında kullanım ruhsatının bulunmamasıdır.

### **Ranibizumab:**

VEGF'ün YBMD'daki rolünün anlaşılmasıyla intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanları YBMD tedavisinde en önemli tedavi aracı olarak yerini almıştır. Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini inhibe eden, humanize edilmiş, 48 kD büyüklüğünde, oküler kullanıma özel geliştirilmiş bir monoklonal antikor parçasıdır. Retina içine penetrasyonunu arttırmak amacıyla tam boy antikorun Fc kısmının çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Molekülün antikor parçası olması sistemik eliminasyonunu hızlandırır. Fc kısmı olmadığı için kompleman aracılı veya hücreye bağlı toksisiteye neden olma potansiyelinin de ortadan kaldırır. Ayrıca bu şekilde molekülün yarılanma ömrünün azalmasıyla sistemik yan etki açısından güvenilir olmuştur. Ülkemizde 2008 yılında ruhsat alarak kullanıma girmiştir <sup>97</sup>.

Ranibizumab, VEGF-A'nın aktif formlarının reseptör bağlayıcı bölgesine yüksek afinite ile bağlanarak molekülün endotel hücrelerindeki reseptörlerine (VEGFR1 ve VEGFR2) bağlanmasını önler. Böylece anjiogenezisi inhibe eder ve vasküler geçirgenliği azaltır. Yaş tip YBMD'da Ranibizumabın dozu 0,5 mg intravitreal olarak uygulandığında intraoküler VEGF baskılanmasını ortalama 38 gün (26-49 gün) sağladığı gösterilmiştir <sup>97</sup>.

Günümüzde Ranibizumab monoterapisi tedavi rejimleri aylık sabit doz, üç ayda bir tedavi, gerektiğinde tedavi (PRN-pro re nata), tedavi et ve uzat (treat and extend), bekle ve uzat ile bireyselleştirilmiş tedavi şeklidir. MARINA

(Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında minimal klasik ve gizli KNV'lu olgularda 0.3 mg veya 0.5 mg Ranibizumab tedavisini aylık olarak kullanılmış, 12. ayda sırasıyla %94,5 ve %94,6 oranında başlangıca göre 15 harf daha az görme kaybı izlenmiştir. Her iki grubun sham grubuna üstünlükleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur <sup>98</sup>.

Bir diğer çalışma olan ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında baskın klasik KNV'lu olgular 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba aylık 0.3 mg Ranibizumab ve sham FDT, ikinci gruba aylık 0,5 mg Ranibizumab ve sham FDT, üçüncü gruba ise sham enjeksiyon ve FDT yapılmıştır. 12. ayda 15 harften az görme kaybı oranı sırasıyla %94,3, %96,4 ve %64,3 olarak tespit edilmiştir. İlk iki grubun sonuçları yalnız FDT tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur <sup>99</sup>.

0,5 mg Ranibizumab PRN tedavi rejiminin ilk uygulandığı çalışma olan PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular Age Related Macular Degeneration Treated with intraocular Ranibizumab) çalışmasında subfoveal KNV'lu 37 hasta 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastaların %43'ünde 15 harf ve üzeri görme keskinliği artışı gerçekleşmiştir. PRONTO çalışmasından elde edilen görsel sonuçlar daha az enjeksiyon sayısına rağmen ANCHOR ve MARINA çalışmalarında elde edilen sonuçlarla kıyaslanabilecek düzeydedir <sup>100</sup>.

PIER çalışmasında üç ayda bir tedavi rejimi kullanılmıştır. İlk 3 yükleme dozu sonunda kazanılan görme keskinliği 12. ay sonunda korunamamıştır <sup>101</sup>.

Tedavi et ve uzat tedavi (TRES) rejiminde ise hastalık aktivasyonu kaybolana kadar her ay enjeksiyonlar yapılır. Aktivasyon bulgusu kaybolduktan sonra bir sonraki enjeksiyon bir-iki hafta uzatılarak yapılır. Tedavi her muayenede uygulanır ve nüks olduğunda ise tedavi aralığı kısaltılır. Aylık sabit doz ve TRES rejimini karşılaştıran TRES-AMD (Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında TRES rejimi sayesinde daha az tedavi yükü ile aylık sabit doz rejimine benzer anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir <sup>102</sup>.

## **Aflibercept**

Aflibercept (VEGF-Trap), biyomühendislik yoluyla elde edilmiş ve insan VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerinin ekstrasellüler parçasına bağlanan, bir rekombinant füzyon proteindir <sup>103</sup>. 2011'den bu yana FDA onayı bulunmaktadır. İntravitreal enjeksiyon için geliştirilmiş Eylea (Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya) 2 mg/0,5 ml flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon formunda tedarik edilmektedir.

Aflibercept, insan VEGFR1'in ikinci ve VEGFR2'nin üçüncü kısımları ile insan IgG1'in Fc parçası ile birleştirilmiş bir füzyon proteindir. Tamamı insan ait aminoasit dizileri içerir ve VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi bağlar. İnsan IgG1'in Fc parçası füzyon proteininin yarılanma ömrünü uzatmış, stabilitesini ve çözünürlüğünü fazlalaştırmıştır. Aflibercept, VEGF dimerini iki yanından sıkıca bağlar ve sıkı 1:1 bağlanma oranı meydana getirir. Böylece konglomerat oluşturmayıp immün yanıt indüklenme riskini ortadan kaldırır <sup>103</sup>. VEGF-A, VEGFR1'e VEGFR2'den daha yüksek afinite gösterirken anjiyogenezi primer olarak VEGFR2 üzerinden uyarmaktadır. Çünkü VEGFR2'nin tirozin kinaz aktivitesi, dolayısıyla patolojik etkisi VEGFR1' den daha yüksektir <sup>104</sup>. Bunun yanı sıra PlGF, VEGFR1'e bağlanarak VEGF-A'nın aktivitesini primer olarak VEGFR2 üzerinde yürütülmesini kolaylaştırmaktadır <sup>93</sup>. PlGF'ün direkt etkisinin yanı sıra, VEGF-A'nın VEGFR1'e bağlanmasını engelleyici, dolayısıyla VEGF-A'nın VEGFR2'ye bağlanmasını kolaylaştırıcı etkisi de vardır. Aflibercept PlGF'e bağlandığında, VEGF-A'nın VEGFR1 bağlanmasını kolaylaştırır. Böylelikle VEGF-A'nın patolojik etkisi azalmış olur. Yani Aflibercept direk olarak VEGF-A'ya bağlanarak onu inhibe etmesinin yanında indirekt olarak da PlGF'e bağlanıp VEGF-A'nın etkisini azaltır <sup>93</sup>.

Aflibercept'in faz III çalışmaları olan VIEW-1 ve VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) çalışmasında , ilacın tüm doz gruplarında iyi tolere edildiğini, oküler ve sistemik yan etki profilinin Ranibizumaba benzer olduğunu bildirmiştir <sup>105</sup>. Enjeksiyon sonrası en sık yan

etkiler, konjonktival hemoraji, ağrı, vitre dekolmanı olarak sıralanabilirken enjeksiyonla ilişkili en ciddi durum endoftalmi olarak rapor edilmiştir. Afliberceptin intravitreal uygulaması sonrası ilacın vitre içindeki yarı ömrü 4,7 gündür, bu Bevacizumab ve Ranibizumab yarı ömründen daha uzundur <sup>106</sup>. Afliberceptin ilk üç gün içerisinde sistemik dolaşıma geçişi yaklaşık 0.02 µg/ml olup bu düzey iki hafta sonunda saptanamayacak kadar azalmaktadır. Yapılan çalışmalar bu geçişin aktif sistemik VEGF inhibisyonuna neden olabilecek düzeyin neredeyse yüzde biri olduğunu ortaya koymuştur ve intravitreal Aflibercept enjeksiyonu sonrası kan basıncı değişikliği gibi yan etkiler beklenmemektedir <sup>107</sup>.

Ayrıca VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmalarında da vurgulandığı üzere anti-VEGF tedavi ile ilişkili en önemli sistemik sorun olarak gösterilen tromboembolik olay insidansının Aflibercept sonrası %3,3 olduğu gözlenmiş ve bu durum Ranibizumab sonrası oranlara yakın (%3,2) olarak bulunmuştur <sup>105</sup>.

VIEW-1 ve VIEW-2 çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü, prospektif çalışmalardır. Bu çalışma 4 ana grup hastadan oluşmaktadır. Birinci gruba 4 hafta arayla 2 mg Aflibercept, ikinci gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Aflibercept, üçüncü gruba 8 hafta arayla 2 mg Aflibercept ve dördüncü gruba 4 hafta arayla 0,5 mg Ranibizumab uygulanmıştır. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında 52. haftanın sonunda her üç aflibersept yönteminin de görme keskinliğinde artma ve santral foveal kalınlığındaki azalma bakımından en az Ranibizumab tedavisi kadar etkili olduğu görülmüştür. 52. ve 96. haftalar arasında tedavide PRN rejimine geçilmiş, yeni enjeksiyonlar için kriter ortaya konmuştur. Post hoc analizlerle 52. ve 96. haftalar arasındaki enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında ise Aflibercept ile tedavi edilen gruplarda Ranibizumabla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı şekilde daha az enjeksiyon sayısı olduğu görülmüştür <sup>105</sup>.

VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları, Afliberceptin yaş tip YBMD tedavisinde ardışık 3 aylık enjeksiyonu ile tedaviye başlamasını tavsiye etmektedir. Bu standart bir başlangıç protokolü olarak kabul edilebilir ve tedavi ile ilişkili olabilecek masif kanama veya RPE yırtığı kaynaklı kötüye gidiş bu süreçteki en önemli sorunlardandır. Buna ilaveten yaklaşık %20'lik hasta grubunda 3 enjeksiyon sonrası kuru retina elde edilmemekte ve bu hasta grubunda kuru retina sağlanana kadar aylık Aflibercept enjeksiyonuna devam edilmesi önerilmektedir. Kuru retina

elde edildikten sonra ilk bir yıl süresince enjeksiyon ve ziyaret aralığı 2 ay olarak uygulanabilmektedir. Küçük bir hasta grubunda 2 aylık enjeksiyon aralığında küçük dalgalanmalar görülmesine rağmen iyi tolere edilebilir bu durum aktivasyon olarak değerlendirilmemekte ve 2 aylık enjeksiyonlara devam edilmesi gerekmektedir. Buna ilaveten analizler 4 haftalık aralıklarla uygulanan rejimin 8 haftalık aralıklarla uygulanandan daha üstün olmadığını göstermiştir <sup>108</sup>. Ayrıca VIEW-1 ve VIEW-2 çalışmaları ortaya koymuştur ki, başlangıçta intraretinal sıvı olan gözlerde başlangıç ve sonuç görme keskinliği daha düşükken subretinal sıvı ve PED sonuç görmeyi etkilememektedir <sup>109</sup>.

Yaş tip YBMD tedavisinde Aflibercept ile tedavi et ve uzat modelinin uygulandığı ATLAS çalışmasında 2. yıl veriler incelendiğinde %75 hastada tedavi aralığı 8 hafta ve üzeri iken %38 hastada ise 12 hafta ve üzeridir. Birinci yıl sonundaki harf kazanımı ikinci yıl sonunda bir miktar düşse de buna anatomik bozulma eşlik etmemiş ve nüks olarak yorumlanmamıştır.

Retinal Körlükle Mücadele Grubu'nun gerçekleştirdiği gözlemsel çalışma yaş tip YBMD'de Aflibercept ile uygulanan tedavi et ve uzat rejiminin etkinliğini yüksek hasta sayısı ve azalan enjeksiyon sayısı ile ortaya koymuştur <sup>110</sup>.

### **Steroid Tedavisi**

Triamsinolon; kısa etki etki süresi, göz içi basınç artışı ve katarakt progresyonu üzerine olumsuz etkileri nedeniyle yaş tip YBMD tedavisinde az tercih edilmektedir. Deksametazon; diğer tedavi seçenekleri olan FDT ve anti-VEGF ilaçlar ile birlikte uygulandıklarında anti-VEGF monoterapisinin başarısını aşan görsel sonuçlara ulaşamamaktadır. Bununla birlikte anti-VEGF tedavisine direnç gösteren seçilmiş olgularda uzun süreli anti-inflamatuvar etki ile başarılı anatomik sonuçlar sağlanabilmektedir. Steroidlerin kombinasyon tedavileriyle ziyaret sıklığını ve enjeksiyonları azaltabilmesi bir diğer başarısı olarak ön plana çıkmaktadır <sup>111,112</sup>.

### **2.7.5. Cerrahi Tedavi**

- Makula Translokasyonu
- Submakuler Cerrahi
- Retina Pigment Epitel Transplantasyonu

## 2.7.6. Güncel tedaviler

A- Sürekli anti-VEGF uygulama sistemleri

-Ranibizumab port uygulama sistemi

-Oftalmik mikropompa sistemi

-NT-503 Enkapsüle hücre teknolojisi

-Adenoviral vektörler

-Posterior kapsül ilaç halkası

-Lipozomlar

B- Yeni anti-VEGF ajanlar

-Brolusizumab

-Konbersept

C- Tasarlanmış Ankirin Tekrar Proteini (Apicipar Pegol)

D- Çözülebilir fms-benzeri Tirozin Kinaz-1 (Sflt-1)

E- Geliştirilmekte olan diğer ajanlar

-Fovista

-Tirozin kinaz inhibitörleri

-PAN-90806

-siRNA (Small İnterfering Ribonükleik Asit)

-İSONEP

F- Kök Hücre ve Gen Tedavisi



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi (RTEÜ EAH) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi için 3 yükleme dozu intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmış 26 hastanın 26 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Temmuz 2015 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında, RTEÜ EAH Göz Hastalıkları Kliniği'nde YBMD tanısı ile 3 yükleme dozu intravitreal Aflibercept (2 mg) tedavisi uygulanmış; en az 3 ay süreyle takip edilmiş hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya 60 yaş üzeri daha önce hiç tedavi görmemiş veya en az 6 ay önce herhangi bir anti-VEGF tedavi almış olan neovasküler YBMD'lu hastalar dahil edildi. Çalışmada; gözünde görme kaybı başka bir retinal ve koroidal hastalığa bağlı olan hastalar, patolojik miyopi ve hipermetroplar (sikloplejik sferik ekivalan olarak 6 dioptriden yüksek olanlar), diğer oküler hastalıklara bağlı gelişen koroidal neovaskülarizasyonu olanlar, kontrol altında olmayan sistemik hipertansiyonu olanlar, diyabetik retinopati bulgusu olan hastalar ve kardiovasküler yan etkiler nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca polipoidal koroidal vaskülopati ve retinal anjiomatöz proliferasyon vakaları dışlandı.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki aylık kontrollerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi (EİDGK) snellen eşeli ile alınmış, biyomikroskop ile ön segment muayenesi yapılmış, non-kontakt tonometre (Nidek NT-2000) ile göz içi basınçları ölçülmüştü. %1'lik tropikamid (Tropamid Forte; Bilim ilaç, Türkiye) ve %2,5'lük fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon, Teksas, ABD) damlalarıyla dilate edilerek fundus muayeneleri yapılan hastalara fundus floresein anjiyografi (FFA) Topcon TRC-50DX cihazı ile çekilerek kesin tanı konulmuştu. Yine tedavi öncesi ve sonrasındaki aylık kontrollerde her hastaya spektral domain gelişmiş derin görüntülemeli OKT (Carl Zeiss Meditec, Cirrus HD-OCT™ MODEL 400) aynı kişi tarafından çekilmişti.

İntravitreal Aflibercept (Eylea®, Bayer, Regeneron) uygulanması ameliyathane şartlarında yapılmıştı. Enjeksiyon öncesi göz kapağı ve çevresi temizliği %10'luk povidon-iodin ile yapıldıktan sonra propakain hidroklorür ile topikal anestezi sağlanarak, %5'lük povidon-iodin damla konjontivaya uygulanmıştı. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra, fakik hastalarda limbusun 3,5 mm gerisinden, psodofakik ve afak hastalarda limbusun 3,0 mm gerisinden pars planaya üst temporalden 30-gauge iğne

ile 2 mg/0.05 mL Eylea vitreus içine enjekte edilmişti. Uygulama sonrasında hastalara moksifloksasin topikal antibiyotik tedavisi başlanarak 1 hafta kullanırılmıştı.

Hastalara birer ay arayla 3 kez 2 mg intravitreal Aflibercept enjeksiyonu uygulanmış, her enjeksiyondan 1 ay sonra kontrole çağırılmıştı. Her kontrolde görme keskinliği bakılmış, göz içi basıncı ölçülmüş, ön ve arka segment muayeneleri ve OKT ölçümleri yapılmıştı. 3 yükleme dozundan sonra fundus muayenesi ve OKT'ye göre tekrar enjeksiyon yapılmıştı. Hastanın görme keskinliğinde düzelme olup, makulası kuru ise kontrol aralığı uzatılarak takibe alınmıştı.

Olguların görme keskinlikleri istatistiksel işlemler için test mesafesi ve basamaklar arası mesafe farkından etkilenmeyen Log-MAR eşdeğerine çevrildi. Anjiyografik görüntülerine göre klasik ve okült olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çekilen OKT'de santral foveal kalınlık ve koroidal kalınlık manuel olarak farklı 2 kişi tarafından ölçülüp ortalamaları alındı. Koroidal kalınlık, subfoveal bölgede OKT yazılımın ölçüm arası kullanılarak manuel olarak RPE tabakasının dış kenarından başlayan ve bu kenara dik bir çizginin koroid-sklera sınırına getirilerek iki kenar arasındaki mesafe ölçümü ile değerlendirildi. Fovea ve foveadan nazale ve temporale doğru 300µm aralıklarla toplam 7 ölçüm kaydedildi. Ölçümler aynı kişi tarafından yapılarak istatistiksel analiz için 7 ölçüme ait ortalamalar alındı.

Çalışma; Temmuz 2015 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 6.10.2017 tarihli Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2017/158 karar numaralı etik kurul izni alındıktan sonra RTEÜ EAH Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Olgulardan elde edilen veriler SPSS 22.0.0 bilgisayar paket programında istatistiksel analize tabi tutuldu. Ölçümsel veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak, niteliksel veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Ölçümsel verilerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk testi, skewness ve kurtuosis değerleri ile karar verildi. Gruplar arası ölçümsel verilerin kıyası bağımsız gruplarda independent sample t testi, ANOVA, bağımlı gruplarda tekrarlayan ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin tekrarlayan ölçümleri Friedman testi ile değerlendirildi. Gruplarda elde edilen ölçülebilir veriler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman Korelasyon Testi ile incelendi. Lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlendi.

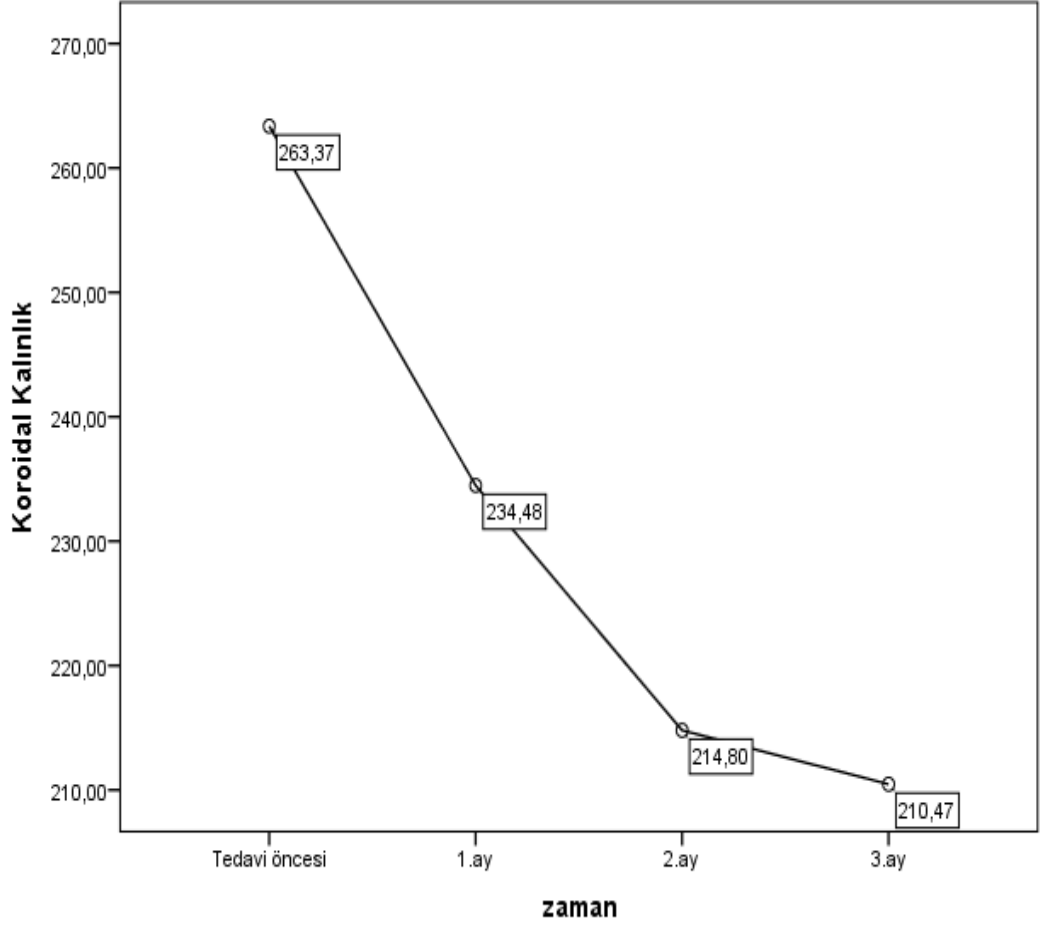
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı almış, ardışık 3 doz intravitreal Aflibercept enjeksiyonu yapılan 26 hastanın 26 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $75,27 \pm 8,31$  (55-89) olup 13'ü (%50) kadın, 13'ü (%50) erkekti. 19 (%73,1) hasta daha önce hiç tedavi almamış, 7 (%29,9) hasta ise en az altı ay önce herhangi bir anti-VEGF ile tedavi almıştı. Hastalar çekilmiş fundus anjiografilerine göre klasik ve okült tip olarak 2 gruba ayrıldı. 16 (%61,5) hasta klasik tip, 10 (%38,5) hasta okült tip olarak değerlendirildi. 3 doz enjeksiyon sonunda hastalar OKT bulgularına göre makulası kurumuş ve makulası kurumamış olarak ikiye ayrıldı. 22 (%84,6) hastanın tedavi sonunda makulası kurumuş olmakla birlikte 4 (%15,4) hastanın makulası kurumamış olup, devam eden subretinal veya intraretinal sıvısı mevcuttu.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası aylık kontrollerinde çekilen EDI-OKT'lerinden manuel olarak koroid kalınlığı 7 bölgeden ölçüldü. Ortalama koroid kalınlığı tedavi öncesi  $263,368 \pm 60,577 \mu\text{m}$  (173,86-450,14), 1.doz sonrası  $234,478 \pm 62,215 \mu\text{m}$  (149,71-393,86), 2. doz sonrası  $214,796 \pm 55,385 \mu\text{m}$  (126,57-337,71) ve 3. doz sonrası  $210,467 \pm 55,018 \mu\text{m}$  (119,14-358,57)'du. Ortalama koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0.001$ , tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi). Fakat 2.ay ile 3. ay arasında koroid kalınlığı düşüşü anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). (Şekil 11)

Subfoveal koroid kalınlığı ise tedavi öncesi  $284,00 \pm 68,098 \mu\text{m}$  (186-486), 1. doz sonrası  $247,35 \pm 65,654 \mu\text{m}$  (147-420), 2. doz sonrası  $227,85 \pm 64,180 \mu\text{m}$  (103-373) ve 3. doz sonrası  $223,12 \pm 69,276 \mu\text{m}$  (115-386)'du. Subfoveal koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0,001$ , tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi). Fakat 2.ay ile 3. ay arasında koroid kalınlığı düşüşü anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası subfoveal koroidal kalınlık farkı  $60,88 \mu\text{m}$ 'du.

Tedavi sonrası ortalama subfoveal kalınlıkta azalma  $60,8 \mu\text{m}$  olup bu azalma % 21,4 oranına tekabül etmektedir.

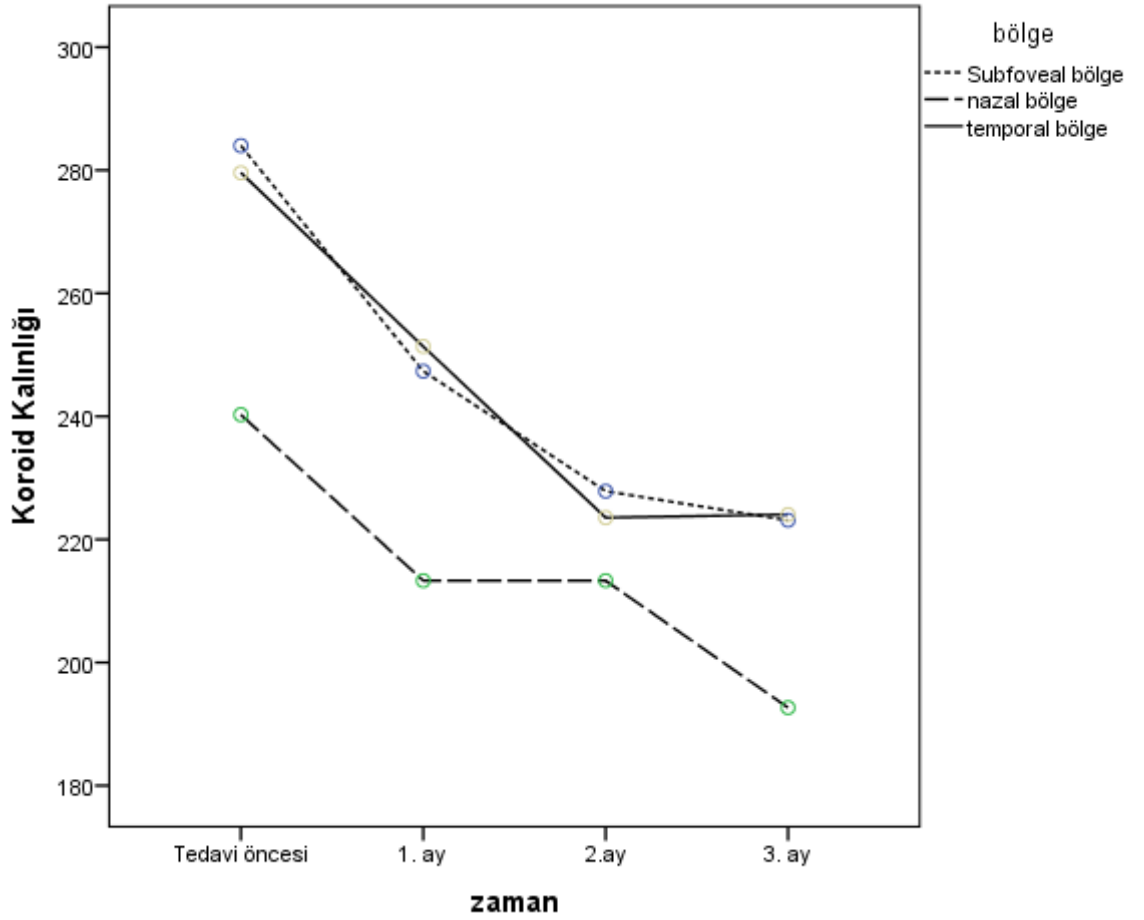


Şekil 10: Ortalama koroid kalınlığının zamana bağlı değişimi

Fovea nazalinden 300µm aralıklarla yapılan 3 ölçümün ortalaması alındı. Nazal koroidal kalınlık ortalaması tedavi öncesi  $240,269 \pm 68,007 \mu\text{m}$  (125,67-423), 1. doz sonrası  $213,307 \pm 69,025 \mu\text{m}$  (118-383), 2. doz sonrası  $213,307 \pm 69,025 \mu\text{m}$  (118-383) ve 3. doz sonrası  $192,666 \pm 57,137 \mu\text{m}$  (95-322)'du. Ortalama nazal koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0,001$ , tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi). Fakat 1.ay ile 2. ay arasında koroid kalınlığı düşüşü anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama nazal koroidal kalınlık farkı  $47,60 \mu\text{m}$ 'du.

Fovea temporalinden 300µm aralıklarla yapılan 3 ölçümün ortalaması alındı. Temporal koroidal kalınlık ortalaması tedavi öncesi  $279,589 \pm 61,536 \mu\text{m}$  (165,67-465,33), 1. doz sonrası  $251,359 \pm 64,496 \mu\text{m}$  (175-422,67), 2. doz sonrası  $223,551 \pm 54,222 \mu\text{m}$  (135,67-359,33) ve 3. doz sonrası  $224,051 \pm 56,073 \mu\text{m}$  (132,67-385,33)'du.

Ortalama temporal koroid kalınlığı enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde anlamlı düşüş göstermiştir ( $p < 0,001$ , tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi). Fakat 2. ay ile 3. ay arasında koroid kalınlığı düşüşü anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama temporal koroidal kalınlık farkı  $55,53 \mu\text{m}$ 'du. (Şekil 11, Tablo 1)



Şekil 11: Subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığının zamana bağlı değişim grafiği

Tablo 1: Başlangıç, 1, 2 ve 3. aylardaki görme keskinliği ve koroid kalınlığı değişimi tablosu

Aflibercept Sonrası YBMD'lu 26 Gözün Görme Keskinliği ve Koroid Kalınlığı Değişimi				
	Tedavi öncesi	1.ay	2.ay	3.ay
EDGK (logMAR) ± SD(aralık)	0,94 (0,1-1,9)	0,86 (0,1-1,9)	0,89 (0,1-1,9)	0,91 (0,1-1,9)
Koroidal Kalınlık (µm) ± SD(aralık)				
Subfoveal	284,00 (186-486)	247,35 (147-420)	227,85 (103-73)	223,12 (115-386)
Nazal ortalama	240,31 (125,67-423,00)	213,31 (118-383)	213,3 (118-383)	192,7 (95-322,67)
Temporal ortalama	279,58 (165,67-465,33)	251,36 (175-422,67)	223,55 (135,67-359,3)	224,05 (132,67-385,3)
EDGK: En İyi Düzeyilmiş Görme Keskinliği; SD: Standart Deviasyon p<0.001				

Ortalama nazal koroidal kalınlığı değişimi ile ortalama temporal koroidal kalınlıkları değişimleri arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır (p>0,05)

Ortalma koroid kalınlığı değişimi 0. ay ile 1. ay arasında  $28,89 \pm 39,00 \mu\text{m}$ , 1.ay ile 2.ay arasında  $19,68 \pm 28,66 \mu\text{m}$ , 2.ay ile 3.ay arasında  $4,32 \pm 24,39 \mu\text{m}$ 'dur. Ortalama koroid kalınlığı değişimi en fazla 1. enjeksiyon sonrası olduğu görülmüştür.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ortalaması logMAR cinsinden tedavi öncesi 0,94 (0,1-1,9), 1. doz sonrası 1.ayda 0,86 (0,1-1,9), 2. ayda 0,89 (0,1-1,9) ve 3. ayda 0,91 (0,1-1,9) düzeyindeydi.

Görme keskinliği 6 (%23,1) hastada azalmış, 9 (%34,6) hastada sabit kalmış ve 11 (%42,3) hastada ise artmıştı. Ortalama koroid kalınlığı görme keskinliği azalan grupta  $250,738 \pm 33,40 \mu\text{m}$ 'dan  $194,166 \pm 51,66 \mu\text{m}$ 'a, sabit kalan grupta  $250,317 \pm 39,678 \mu\text{m}$ 'dan  $189,730 \pm 37,388 \mu\text{m}$ 'a ve artan grupta da  $280,935 \pm 82,268 \mu\text{m}$ 'dan  $236,324 \pm 61,910 \mu\text{m}$ 'a düşmüştür. Görme keskinliğinin değişim gruplarında ortalama koroid kalınlığının değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 2)

Başlangıç ortalama subfoveal koroidal kalınlık görme seviyesi azalan ve sabit kalan grupta  $266,67 \pm 32,65 \mu\text{m}$  iken, görme seviyesi artan grupta  $307,64 \pm 28,66 \mu\text{m}$  idi. Görme keskinliğinin değişim gruplarında başlangıç koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ )

Tablo 2: Görme keskinliği değişim gruplarında ortalama koroid kalınlığının değişimi tablosu

Görme Keskinliği Değişim Gruplarında Ortalama Koroid Kalınlığının Değişimi*				
EDGK	n	Tedavi öncesi OKK ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SD	Tedavi sonrası OKK ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SD	Fark ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SD
Azalan	6	$250,73 \pm 33,40 \mu\text{m}$	$194,16 \pm 51,660 \mu\text{m}$	$56,57 \pm 43,30 \mu\text{m}$
Sabit	9	$250,31 \pm 39,67 \mu\text{m}$	$189,73 \pm 37,38 \mu\text{m}$	$60,58 \pm 36,39 \mu\text{m}$
Artan	11	$280,93 \pm 82,26 \mu\text{m}$	$236,32 \pm 61,91 \mu\text{m}$	$44,61 \pm 40,32 \mu\text{m}$

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, SD: Standart Deviasyon, n: kişi sayısı, OKK: Ortalama Koroid  
\* $p>0,05$

Başlangıç ortalama subfoveal koroid kalınlığı, 3 doz enjeksiyon sonrası makulası kuru kalan gözlerde  $276,86 \pm 53,72 \mu\text{m}$  ve makulası kuru kalmayan gözlerde  $323,25 \pm 126,55 \mu\text{m}$  idi. Tedavi öncesi ile 3 doz Aflibercept yükleme enjeksiyonu sonrası subfoveal koroidal kalınlık azalma miktarı makulası kuru kalan grupta  $60,0 \pm 55,01 \mu\text{m}$  iken makulası kurumayan grupta  $65,77 \pm 61,76 \mu\text{m}$ 'du. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi ile 3 doz Aflibercept yükleme enjeksiyonu sonrası ortalama koroid kalınlıkları en az altı ay önce herhangi bir anti-VEGF ajanla tedavi görmüş hastalarda  $54,122 \pm 54,881 \mu\text{m}$  iken daha önce hiç tedavi almamış yeni tanı YBMD hastalarında  $52,451 \pm 32,931 \mu\text{m}$  idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).



Tedavi öncesi ile 3 doz Aflibercept yükleme enjeksiyonu sonrası ortalama koroid kalınlığı kadınlarda  $46,395 \pm 40,901 \mu\text{m}$ , erkeklerde ise  $59,406 \pm 37,003 \mu\text{m}$  azalmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi ile 3 doz Aflibercept yükleme enjeksiyonu sonrası ortalama koroid kalınlığı farkı klasik tip lezyonda  $52,839 \pm 42,708 \mu\text{m}$ , okült tip lezyonda ise  $53,00 \pm 33,741 \mu\text{m}$  idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi subfoveal koroid kalınlığı erkeklerde  $280,85 \pm 72,85 \mu\text{m}$  iken kadınlarda  $287,15 \pm 65,81 \mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tedavi sonrası makulası kuruyan hastaların %68,2'si klasik tipte olup, makulası kurumayan hastaların %75'i okült tipte olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kadın hastaların %69,2'sinin sol gözünde lezyon olup, erkek hastaların ise %69,2'sinin sağ gözünde lezyon mevcuttu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

3 yükleme dozu sonrası makulası kuruyanların %50'si erkek, %50'si kadın idi. Hem erkek hem de kadın grubunun %84,6'sının makulası kurumuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 3)

Anjiyografik olarak klasik olarak sınıflandırılan grubun %93,8'inin 3 yükleme dozu sonrası makulası kurumuş, okült olarak sınıflandırılan grubun ise %70'inin makulası kurumuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 3)

Daha önce tedavi almamış hastaların %84,2'sinin makulası 3 doz Aflibercept yükleme enjeksiyonundan sonra kurumuştur. Daha önce tedavi almış hastaların ise %85,6'sının makulası ise yükleme dozundan sonra kurumuştur. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). (Tablo 3)

Tablo 3: Tedavi sonrası makulası kuruyan ve kurumayan hastaların diğer gruplara göre dağılımı

		Makulası kuruyan	Makulası kurumayan
		n (%)	n (%)
Cinsiyet	Kadın	11 (%84,6)	2 (%15,4)
	Erkek	11 (%84,6)	2 (%15,4)
Tip	Klasik	15 (%93,8)	1 (%6,3)
	Okült	7 (%70)	3 (%30)
Önceki tedavi durumu	Tedavi almamış	16 (%84,2)	3 (%15,8)
	Tedavi almış	6 (%85,6)	1 (%14,3)

\* Satır yüzdeleri ifade edilmiştir.  
\* p>0,05

Klasik tip olarak sınıflandırılan grubun %62,5'i erkek, %37,5'i kadın idi. Okült tip olarak sınıflandırılan grubun ise %70'i kadınlardan %30'u erkeklerden oluşmaktaydı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Sağ gözü hasta grubun %76,9'unun klasik tipte lezyonu mevcutken, sol gözü hasta olan grubun %53,8'i okült tipte lezyona sahipti. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Klasik tip lezyonu mevcut olan grubun %62,5'inin sağ gözünde, okült tip lezyonu mevcut olan grubun %0,70'inin sol gözünde lezyon vardı.

Erkeklerde sağ göz tutulumu ve klasik lezyon daha sık, kadınlarda da sol göz tutulumu ve okült tip lezyon daha sıktır.

Ortalama göz içi basıncı enjeksiyon öncesi  $16 \pm 2,2$  mmHg iken, 3.ay sonunda  $16,31 \pm 2,4$  mmHg'dır. Enjeksiyonların göz içi basıncına etkisi olmamıştır (p>0,05).

Santral foveal kalınlık enjeksiyonlarla birlikte her ay giderek azalmıştır. Ortalama santral foveal kalınlık enjeksiyon öncesi  $387,46 \pm 239,16$   $\mu$ m, 1.enjeksiyon sonrası  $248,31 \pm 178,40$   $\mu$ m, 2.enjeksiyon sonrası  $224,88 \pm 197,77$   $\mu$ m ve 3.enjeksiyon sonrası  $193,77 \pm 147,36$   $\mu$ m'du. Santral foveal kalınlık değerleri normal dağılıma uymamaktadır. Bu yüzden Friedman testi uygulanmıştır. Santral foveal kalınlıktaki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001).

Başlangıç subfoveal koroid kalınlığı normal dağılmadığı için subfoveal koroid kalınlığı değişimi ile arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile ölçülmüştür. Anlamlı ve orta düzeyde bir pozitif korelasyon mevcuttur (r=0,464, p=0,017).

Başlangıç ortalama koroid kalınlığı normal dağıldığı için ortalama koroid kalınlığı değişimi ile arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile ölçülmüştür. Anlamlı ve orta düzeyde bir pozitif korelasyon mevcuttur ( $r=0,457$ ,  $p=0,19$ ).

Yapılan regresyon analizinde her  $1\mu$  başlangıç ortalama koroid kalınlığı değişimi için  $23,85\mu$  ortalama koroidal kalınlık farkı değişmektedir.



## 5. TARTIŞMA

Yaş tip yaşa bağlı maküler dejenerasyon gelişmiş ülkelerde 60 yaşın üstündeki insanlarda ciddi görme kaybına yol açan en önemli nedenlerden biridir. YBMD hastalarının %90'ı kuru tip iken, yaklaşık %10'u yaş tiptir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezi çevresel ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Erken ve orta evre hastalığın ilerlemesi fokal hiperpigmentasyon ve drusen oluşumu ile sonuçlanan oksidatif hasar ve RPE inflamasyonu sonucudur. Yaşın ilerlemesiyle meydana gelen sklera sertleşmesinin koroidal perfüzyonda bir azalmaya neden olduğu, bunun sonucu dış retinal tabakalarda iskemi meydana geldiği ileri sürülmektedir <sup>113</sup>. Sonraki evrelerde dış retina, RPE ve koryokapillarisin noneksudatif kaybı sonucu coğrafik atrofi veya VEGF'ün neden olduğu eksudasyon sonucu koroidal neovasküler membran ortaya çıkabilir.

Vücudumuzda en fazla kan dolaşımına sahip ve oldukça vaskülarize olan koroid dokusu, retina dış katları ve optik sinirin beslenmesini sağlamakla birlikte retinanın termoregülasyonunu sağlar. Koroidin yapısına etki eden birçok göz hastalığı varlığı dolayısıyla koroiddeki kalınlık değişimi bu hastalıkların tanı ve takibinde önemli yer tutar. Diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, glokom gibi hastalıkların patogenezinde koroidal kan akımındaki değişiklikler rol oynar <sup>114</sup>.

Koroidin gerçek yapısının ve kalınlığının tanımlanması için *invivo* görüntülenmesi gerekmektedir. Yakın zamana kadar normal gözlerdeki koroid kalınlığı hakkında bilinenler kadavralar üzerinde yapılan histolojik çalışmalara dayanmaktaydı. Bu histolojik çalışmalarda koroid kalınlığı 170-220 µm aralığında bildirilse de dinamik bir doku olan koroidin gerçek ölçümlerini yansıtmamaktaydı <sup>20,115</sup>.

Koroidin klinik değerlendirmesi ise OKT kullanılmadan önce fundus floresein anjiyografi, indosiyanin anjiyografi ve ultrasonografi yöntemleriyle yapılmaktaydı. İlk çıkan OKT'ler ile koroidin görüntülenmesi mümkün değilken OKT teknoloji ve yazılımındaki yeni gelişmeler koroidin yapısının değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

Koroidin görüntülenerek kalınlığının ölçülmesi EDI-OKT kullanılarak artırılmış derinlikli görüntüleme tekniği ile ve aynı pozisyonda çok sayıda B-tarama sinyallerinin ortalamasının alınmasıyla yapılabilmektedir. Böylece koroidin kesitsel, *invivo*, noninvaziv ve tekrarlanabilir görüntülenmesi sağlanmıştır <sup>116</sup>.

Koroid kalınlığının OKT ile ölçüldüğü ilk çalışmayı 2008'de Spaide ve ark. yapmıştır. Bu çalışmada 17 gözde yapılan ölçümlerde ortalama subfoveal koroid kalınlığı

sağ gözde 318 µm, sol gözde 335 µm bulunmuştur <sup>117</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalardaki ortalama subfoveal koroid kalınlığı Shin ve ark. tarafından 270,82 µm, Manjunath ve ark. tarafından 272 µm bulunmuştur <sup>118,119</sup>. Çalışmalar arasındaki sonuçların bu kadar farklılık göstermesinin nedenlerinin, ölçüm yapılan farklı yazılımlar, OKT'nin ışık kaynağındaki farklar, etnik farklar, hasta göz yapısındaki farklılıklar ve başka faktörler olabileceğini pek çok yazar bildirmiştir <sup>116,118,119</sup>.

Margolis ve Spaide yaptığı çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığını  $287 \pm 76$  µm bulmuştur. Bunun yanında yaş ve koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon varlığını ortaya koyarak her dekatta 15,6 µm incelmeye olduğu ortaya koymuşlardır <sup>116</sup>. Çalışmamızda yaşın koroide olan etkilerini dışlayabilmek amacıyla çalışmaya katılım kriteri olarak 55-90 yaş aralığı belirlenmiştir.

Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada subfoveal koroid kalınlığı 62,2 µm (%18) farkla erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur <sup>120</sup>. Bir çalışmada bu farka yol açan nedenin kadın ve erkekteki hormonal farklılık olduğu ve koroid dokusunda bulunan östrojen reseptörlerinin bu duruma yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca cinsiyet ve hormonal durumun koroidal kan akımını etkileyerek koroid kalınlığında farka yol açabileceği öne sürülmüştür <sup>121</sup>. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi erkeklerdeki subfoveal koroid kalınlığı kadınlara göre yüksek bulunmuştur fakat anlamlı fark saptanmamıştır.

Fujiwara ve ark. koroidal kalınlık ile refraktif değişiklik arası bağlantıyı tespit etmişlerdir. Koroid hipermetroplarda daha kalın, miyoplarda ise daha ince bulunmuştur. Ancak bu ilişkinin -6D ve +6D arasında anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Benzer şekilde artmış aksiyel uzunluk ve ilerleyen yaş nedeniyle incelen koroid miyoplarda görülen dejeneratif değişikliklerden sorumlu tutulmuştur <sup>22,122</sup>. Bu yüzden yaptığımız çalışmamızda kırma kusuru sferik eşdeğeri de -6D'nin altında ve +6D'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Yıu ve ark. koroid kalınlığının yaş ve refraktif değişiklik ile ilişkili olduğunu fakat YBMD'nun evresiyle (ileri ve orta evre) belirgin bir koroidal kalınlık değişikliği olmadığını tespit etmişlerdir <sup>123</sup>. Çalışmadaki hastalarımızın tümü ileri evre yaş tip YBMD hastalarıdır.

Wei ve ark. sistemik açıdan sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada subfoveal koroidal kalınlık ile erkek cinsiyet, genç yaş, kısa aksiyel uzunluk, derin ön kamara, kalın lens,

daha düz kornea ve yüksek görme keskinliği arasında doğru orantı olduğunu ortaya koymuşlardır <sup>124</sup>.

Literatürdeki oldukça fazla rapora göre, bir dizi retinal hastalığın patofizyolojisinde özellikle koroid kalınlığının önemli olduğu düşünülmektedir ve bazı oküler hastalıkların koroid kalınlığı ile ilişkisi incelenmiştir. Santral seröz koryoretinopatinin (SSKR) daha kalın koroid, YBMD'nun ise daha ince koroid ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SSKR'de bildirilen kalın koroidin, koroidal dolaşımında hiperpermeabiliteye ve hidrostatik basınçta artışa yol açarak hastalığın patogenezinin esas kısmını oluşturduğu öne sürülmüştür <sup>125</sup>. Ayrıca SSKR gibi, PKV ve Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı gibi hastalıkların da koroidal kalınlaşmaya neden olduğu gösterilmiştir <sup>125, 126, 127</sup>.

Hem Manjunath ve ark. hem de Yun ve ark. ise yaş tip YBMD'lu gözlerde kuru tip YBMD bulunan gözlerden daha ince koroid kalınlığı tespit etmişlerdir <sup>128, 129</sup>. Hatta hastalığın ilerlemesine bağlı olarak devam eden koroidal incelmeyi, YBMD'nun kuru formundan yaş formuna dönüşümünü tetikleyebileceği öne sürülmüştür <sup>129</sup>.

Koroidal kalınlığın gün içerisindeki diurnal değişimi de incelenmiştir. Usui ve ark. koroidal kalınlığın akşam saatlerinde sabaha göre daha yüksek değerlerde olduğu belirtmişlerdir <sup>130</sup>. Çalışmamız retrospektif olması sebebiyle ölçüm zamanı ile ilgili bilgimiz ne yazıkki mevcut değildir.

Diabetes mellitus, hipertansiyon gibi sistemik bazı hastalıklar da koroidal kalınlığı etkileyebilmektedir. Ahn ve ark. hipertansif retinopatili hastaların koroidinde interstisyel sıvı birikimi nedeniyle kalınlık artışı tespit etmişlerdir <sup>131</sup>. Regatieri ve ark. ise koroid kalınlığının diyabet hastalığında değişeceğini ve retinopatinin şiddeti ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca diyabetik maküler ödemin varlığı koroid kalınlığında belirgin bir düşüş ile ilişkilidir <sup>132</sup>. Çalışmamıza diyabetik retinopatili ve hipertansif retinopatili hastalar dahil edilmemişlerdir.

Sigara kullanımı periferik vazokonstriksiyon sonucu koroidal kan akımını azaltarak koroidal kalınlığını azaltabilir <sup>133</sup>. Nitrik oksit içeren sildenafil gibi ilaçların ise vazodilatasyon etkisi ile koroidal kalınlığı arttırabileceği söylenmiştir <sup>134</sup>.

Son yıllarda YBMD tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Neovasküler YBMD patogenezinde rol oynayan VEGF-A'nın koroid üzerindeki farmakolojik etkileri; mikrovasküler geçirgenlikte artış, anjiyogenez ve vasküler endotel hücrelerinin hayatta kalması gibi etkilerdir. Anti-VEGF ajanların gelişmesi neovasküler YBMD'lu hastalara

umut olmuştur. Bu ajanlar; yeni, olgunlaşmamış kan damarlarının büyümesini önlemesi ve vasküler geçirgenliği azaltması nedeniyle sıkça tercih edilir hale gelmişlerdir.

Artık günümüzde anti-VEGF ajanlar YBMD'daki KNVM'ı baskılamak için en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. En çok kullanılan ruhsatlı ajanlar ise Ranibizumab ile Aflibercept'tir.

Ranibizumab tüm aktif VEGF-A izoformlarına bağlanarak VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini inhibe eden, humanize edilmiş bir monoklonal antikor parçasıdır. Ranibizumab'ın YBMD hastalarında sistemik ve oküler yan etki riski düşük olmakla birlikte, görme düzeyinde belirgin bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir <sup>97</sup>.

Aflibercept ise insan VEGFR1'in ikinci ve VEGFR2'nin üçüncü kısımları ile insan IgG1'in Fc parçası ile birleştirilmiş bir füzyon proteindir. Tamamı insan ait aminoasit dizileri içerir ve VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi bağlar <sup>103</sup>.

VIEW 1 ve 2 çalışmaları; 3 aylık yükleme dozu sonrasında aylık ya da 2 ayda 1 intravitreal Aflibercept enjeksiyonlarının, aylık Ranibizumab enjeksiyonuna kıyasla daha az olmayan etkinlik ve güvenlik gösterdiğini ortaya koymuştur <sup>105</sup>. Enjeksiyonların sıklığı, Ranibizumab ve bevacizumab ile karşılaştırıldığında, tedavi yükünü ve enjeksiyonla ilgili komplikasyonların potansiyelini azaltmaktadır. VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmalarının yapıldığı sırada neovasküler YBMD için en sık kullanılan tedaviler Ranibizumab ve Bevacizumab idi. Elde edilen verilerin analizinde Aflibercept'in eşit derecede etkili ve güvenilir olduğu ve neovasküler YBMD bulunan hastalarda birinci basamak tedavisi olarak uygulanabileceği, çünkü benzer sonuçların elde edilmesi için daha az enjeksiyon yapılması gerektiği düşünülmektedir. İntravitreal Aflibercept'in bir ve iki yıllık tedaviden sonra görme keskinliğinde düzelme ve stabilite üzerindeki etkilerinin Ranibizumab ile tedavi gören gözlerde kullanıldığına benzer olduğunu gösterilmiştir. Hem Aflibercept hem de Ranibizumab'ın görme keskinliğine göre yararlı etkileri OCT görüntülemesinde gözlenen retina kalınlığı ve KNVM lezyon boyutundaki değişikliklerle tutarlıdır. Aflibercept veya Ranibizumab kullanımı ile ilişkili olumsuz etkilere ilişkin mevcut bilgi, her iki ilacın da sistemik veya görmeyi tehdit eden komplikasyon insidansını arttırdığını göstermez. Aflibercept'in avantajı, enjeksiyonlar arasındaki aralıkların daha uzun olmasından dolayı tedavi yükünün azalmasıdır <sup>135</sup>.

Koroid sirkülasyonundaki anormalliklerin YBMD gelişimine katkı sağladığı hipotezi YBMD hastalarında koroide özel dikkat gerektirir <sup>136</sup>. KNVM gelişimi ve görme kaybı, azalmış koroid kan hacmi ve akımı ile ilişkili olduğu söylenmektedir <sup>137</sup>. Sağlıklı

kişilerdeki subfoveal koroid kalınlığı, herhangi bir müdahale olmadan bile yılda yaklaşık 4 µm azalmaktadır <sup>116</sup>. Yaşlanan insan gözü ile ilgili histolojik çalışmalarda ise, koroid kalınlığında bir değişiklik olmaksızın, koryokapillaris yoğunluğunda ve çapında aşamalı bir gerileme olduğu görülmüştür <sup>138</sup>.

Bununla birlikte anti-VEGF tedavi ile yaşlanma sonucu gelişen koroid incelmesinden daha fazla koroidal incelmeye olduğu söylenmektedir <sup>139,140</sup>. Bazı yazarlar anti-VEGF tedavi ile koroid kalınlığı azalmasının VEGF'ün baskılanmasıyla koroidal vasküler hiperpermeabilite inhibisyonu ve nitrik oksit üretiminin azalmasıyla indüklenen direkt veya sekonder vazokonstriksiyon etki ile olduğunu ifade etmişlerdir. <sup>141,142</sup>.

Yamazaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 0,5 mg Ranibizumab enjeksiyonu, yeni tanı YBMD hastalarına, 3 aylık yükleme dozu sonrası 12 ay boyunca PRN rejimle uygulanmıştır ve 12 ay sonunda başlangıca kıyasen subfoveal koroidal kalınlıkta önemli derecede azalma olduğunu rapor etmiştir <sup>143</sup>. Fakat bazı çalışmalarda tedavi sonrası subfoveal koroidal kalınlıkta önemli değişiklik bulunmaması <sup>144</sup>, Ranibizumab enjeksiyonu sonrası koroid kalınlığının değişip değişmediğine ilişkin verilere netlik kazandıramamaktadır.

Koizumi ve ark.'nın Aflibercept'in uzun dönem sonuçlarını ele alan çalışmasında ise; 12 ay sonunda başlangıca göre ortalama subfoveal kalınlıkta azalma 35,7 µm olup, %13,3 oranında azalmış olarak bulunmuştur <sup>140</sup>. Bu çalışmada 3 yükleme dozu sonrası koroidal kalınlığın neredeyse en düşük düzeye kadar düştüğü, daha sonra 12.aya kadar küçük dalgalanmalar gösterse de neredeyse değişmeden kaldığı görülmüştür <sup>140</sup>. VIEW 1 ve 2 çalışmalarında, üç yükleme dozundan sonra iki ayda bir 2.0 mg Aflibercept kullanılan kolda santral retina kalınlığı açısından benzer dalgalanmalar bulunmuştur <sup>142</sup>. Çalışmamızda 3 yükleme enjeksiyonu sonunda ortalama subfoveal kalınlıkta azalma 60,8 µm olup bu azalma % 21,4 oranına tekabül etmektedir.

Hikichi ve arkadaşları ise anti-VEGF ile tedaviden sonra koroid kalınlığındaki azalmanın foveal retinal kalınlıktaki azalmayla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir <sup>145</sup>. Koroid kalınlığında dalgalanmanın varlığı, Aflibercept'in koroid üzerindeki farmakolojik etkisinin bir kısmının reversibl olduğunu düşündürebilir <sup>140</sup>. Fakat elimizde bu konuda yeterince bilgi mevcut değildir. Literatürdeki çalışmalarda hem Aflibercept hem de Ranibizumab enjeksiyonu sonrası koroid kalınlığındaki azalmanın büyük kısmı, 3 yükleme dozundan sonra olduğu gösterilmiştir <sup>140</sup>.



Aflibercept'in kısa dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalarda koroid kalınlık değişiklikleri ile anatomik ya da görsel sonuç değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olsa da<sup>139</sup>, Aflibercept'in uzun dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalarda yükleme fazından sonra persistan veya rekürren retinal sıvı bulunmayan gözlerde subfoveal koroid kalınlığındaki azalmanın daha fazla olduğunu bulunmuştur<sup>140</sup>. Dolayısıyla koroidal neovasküler membrana kan akışının azaltılması yoluyla azalmış koroid kalınlığının daha az hastalık aktivitesine neden olabileceği düşünülebilir. Tedavi sonrası kuru kalan gözlerde koroid kalınlığı azalmasıyla birlikte görsel sonuç artmıştır, fakat kurumayan gözlerde böyle bir ilişki bulunamamıştır. Subfoveal koroid kalınlığı ile görme sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yapılmış, 12. ayda ortalama subfoveal koroid kalınlığındaki değişim ile görme keskinliği değişimi arasında korelasyon gösterilememiştir<sup>140</sup>. Çalışmamızda da 3 yükleme dozu sonrası subfoveal koroidal kalınlık anlamlı oranda azalsada görsel sonuçlar ile arasında korelasyon bulunamamıştır.

Kang ve ark. yaş tip YBMD'da Ranibizumab enjeksiyonu sonrası görsel sonucun ve tedaviye cevabın başlangıç koroid kalınlığı ile ilişkisini değerlendirmiştir. Tedaviye yanıt, 3 aylık intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında subretinal sıvının 100 µm veya daha fazla azalması veya tam kaybolması olarak tanımlarken, tedavi yanıtı 100 µm'dan küçük değişiklikler veya OKT ile subretinal sıvının 100 µm'dan fazla artışı olarak tanımlamıştır. Tedaviye cevap veren grupta, vermeyen gruba göre daha iyi görsel sonuç ve başlangıç koroid kalınlığının daha kalın olduğu görülmüştür. Yazarlar, çalışma sonunda subfoveal koroid kalınlığı tedavi sonrasındaki görsel kazanım ve tedavi cevabı için öngörü sağlayabilir sonucuna varmışlardır<sup>146</sup>. Koizumi ve ark. ise başlangıç ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile yükleme fazından sonra persistan sıvısı olan ve olmayan gözler arasında anlamlı farklılık gösterememiştir<sup>140</sup>. Çalışmamızda da yükleme fazından sonra persistan sıvısı olan ve olmayan gözler arasında başlangıç ortalama subfoveal koroid kalınlık ilişkisi ve görsel sonuç ilişkisi gösterilememiştir.

Yazarlar Aflibercept enjeksiyonunun sadece foveal merkezde değil, bütün makulada koroidal kalınlıkta azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın 0,5 mg Ranibizumab enjeksiyonuna kıyasla daha fazla olduğu belirtmişlerdir. Bu tüm makuladaki azalmış koroid kalınlığının, neovaskülarizasyon sürecinin baskılanmasını takiben sekonder bir etki olarak Aflibercept'in direkt altta yatan koroide etkisi ile olabileceğini düşünülmektedir<sup>139,140</sup>. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da sadece

subfoveal koroid kalınlığında değil nazal ve temporal koroidal kalınlıklarda da azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte en fazla azalmanın birinci enjeksiyon sonrası olduğu görülmüştür.

Gharbiya ve ark. da farklı anti-VEGF ajanlardan farklı cevaplar bildirmiştir. Bu yazarlar, Aflibercept tedavisinin 3 yükleme dozu sonrasında yeni tanı YBMD'lu gözlerde, subfoveal koroid kalınlıklarında anlamlı azalmalar olduğunu açıkladılar ancak Ranibizumab ile tedavi edilen gözlerde koroid kalınlığında anlamlı bir azalma görülmediğini ifade etmişlerdir <sup>147</sup>.

Yamazaki ve ark. ile Razavi ve ark. yaş tip YBMD'lu gözlerde intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu sonrasında ortalama subfoveal koroid kalınlığının anlamlı olarak azaldığını söylerken, Ranibizumab enjeksiyonlarının muhtemelen, sadece neovasküler membranda değil alttaki koroid üzerinde de farmakolojik etkisi olabileceğini söylemişlerdir <sup>143,148</sup>. Diğer yandan Minnella, Ogasawaki ile Ellabban ve ark. koroid kalınlığında azalma olmadığını savunmuş, Ranibizumab enjeksiyonlarının, sadece KNVM'da farmakolojik bir etki ortaya çıkarmakta olduğunu, KNVM altındaki koroid sirkülasyonuna etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir <sup>144,149,150</sup>.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, Ranibizumab'ın intravitreal enjeksiyon sonrası koroide erişmek için tüm retinal katmanlara hızla nüfuz ederek retina ve koroiddeki tüm VEGF-A izoformlarının aktivitelelerini inhibe ettiği söylenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan birçok çalışmada ortalama subfoveal koroid kalınlığındaki azalma, Aflibercept'te Ranibizumab'a göre daha fazla olduğu yönündedir <sup>143,139,151,152</sup>. Yani Aflibercept'in alttaki koroid üzerinde daha fazla etkisi olabilir. Bunun sebebinin Aflibercept'in retinal ve koroidal farmakokinetiği henüz açıklığa kavuşturulmamış olmasına rağmen, Aflibercept'in Ranibizumab'a göre VEGF-A'ya çok daha fazla afinitesinin olması, yarı ömrünün daha uzun olması ve VEGF-A'ya ek olarak VEGF-B ve PIGF' de inhibe etmesi olarak düşünülmektedir <sup>153</sup>. Fakat alışmalar netlik kazanmamıştır.

Daha önce bahsedilen etkilerine ek olarak, VEGF, vasküler endotel hücrelerinin vazodilatasyonunu ve hayatta kalmasını sağlayan koryokapillarislerin korunmasında fizyolojik bir rol oynamaktadır <sup>56</sup>. Anti-VEGF ajanların koroid üzerindeki etkisi bir deneysel çalışmada, maymun gözlerinde araştırılmış ve iki ilaç arasında farklı sonuçlar gösterilmiştir <sup>154</sup>. Koryokapillaris ve koroid damarlarındaki staz ve hemolizin, Ranibizumab tedavisiyle karşılaştırıldığında Aflibercept tedavisinden sonra daha sık

görüldüğü bildirilmiştir. Ek olarak, Aflibercept tedavisinden sonra koryokapillaris endotel kalınlığındaki azalma ve fenestrasyon sayısındaki azalma hemoliz alanlarında daha belirgin olmuştur. Koroid üzerindeki bu farklı etkilerin, Ranibizumab'ın yoksun olduğu parçalanmış, kristalize edilebilir bölgeye sahip olan Aflibercept'in yapısından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür <sup>154</sup>.

Campbell ve Humphries tarafından tarif edildiği gibi, dış kan-retina bariyeri, RPE hücre tabakasında oluşturulan bariyer anlamına gelir ve kısmen çözeltilerin ve besleyicilerin koroidden altındaki retinaya hareketini düzenlemek için işlev görür <sup>155</sup>. Kan-retina bariyerinin inflamatuvar koşullar tarafından bozulması, göze verilen ilaçlarının klirensini etkileyerek koroid kalınlığını değiştirebilir <sup>149</sup>.

Koroid kalınlığındaki aşırı azalmanın YBMD'li bazı gözlerde zararlı etkilere yol açma ihtimalini de mevcuttur, çünkü koroid, dış retina katmanlarına besin maddeleri ve oksijen tedarikinde önemli bir rol oynamaktadır <sup>140</sup>. Tipik neovasküler YBMD'na oranla daha ince koroidli tip 3 neovaskülerizasyonlu RAP'lu gözlerde, coğrafi atrofi insidansı tipik neovasküler YBMD'na göre daha yüksektir; bu nedenle, anti-VEGF tedavisinden sonra incemiş koroidin coğrafi atrofi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. RAP'lu gözlerdeki ince koroidin, hipoksik koşullara neden olduğu ve dolayısıyla neovaskülerizasyon formunun gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir <sup>156</sup>. Ayrıca, Cho ve ark., RAP hastalarında ince koroidin anti-VEGF tedavisinden sonra coğrafi atrofi gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bunun da koroid kalınlığının RAP prognozunda önemi olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle, RAP'da anti-VEGF tedavinin koroid kalınlığında daha fazla düşüşe neden olması, koroidal perfüzyon üzerinde negatif bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir <sup>157</sup>.

PKV'li gözler ise genellikle kalın bir koroid sergiler <sup>138</sup>. Subfoveal koroid kalınlığı 300 µm'dan küçük gözlerle karşılaştırıldığında, subfoveal koroid kalınlığı 300 µm veya daha fazla olanların 5,6 kat daha yüksek PKV olma olasılığı vardır <sup>158</sup>. Son çalışmalarda anti-VEGF tedavi sonrası subfoveal koroid kalınlığındaki azalmanın PKV'de görme keskinliği düzeyi ile ilişkili olduğunu, ancak tipik neovasküler YBMD'da görme keskinliği ilişkisi görülmediğini tespit edilmiştir <sup>140</sup>. Bu azalma hem tipik neovasküler YBMD'da hem de PKV'de hastalık aktivitesinin supresyonu ile ilişkilidir. Aflibercept'in PKV'li gözlerde koroid kalınlığı üzerinde daha büyük etkisinin olması ise retinal sıvının daha iyi suprese edilmesinden dolayı olduğu ve böylece görsel sonuçlarının daha iyi olduğu düşünülmektedir <sup>140</sup>. Fakat tipik neovasküler YBMD'li gözlerin PKV'li gözlere kıyasla

başlangıçta daha ince bir koroidinin olması, bu çalışmada elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir <sup>140</sup>.

Kim ve ark. Aflibercept veya Ranibizumab ile 3 ay tedavi edilmiş gözlerde koroid kalınlığı değişimini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hem Ranibizumab hem de Aflibercept kullanılarak tedavi edilenlerde koroid kalınlığında belirgin bir düşüş kaydedilmiştir. Koroid kalınlığındaki azalma Aflibercept ile tedavi edilen gözlerde Ranibizumab ile tedavi edilen gözlerden daha fazla olmuştur. Ayrıca PKV'li gözlerdeki koroid kalınlığındaki azalmanın tipik neovasküler YBMD'li gözlerden daha belirgin olduğu gösterilmiştir <sup>151</sup>.

Koroidal vasküler hiperpermeabilite, PKV'de tipik neovasküler YBMD'ye göre daha sık görülen bir bulgudur, bundan dolayı Aflibercept'in PKV'li gözlerin tedavisinde olası bir avantajının olduğu düşünülmektedir <sup>151</sup>

Ancak, çelişkili veriler de bildirilmiştir. Sizmaz<sup>160</sup> ve ark. ile Rahman<sup>161</sup> ve ark.'nın çalışmalarında anti-VEGF tedavisi sonrası koroid kalınlığında belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Bu çalışma, anti-VEGF tedavisinin koroid inceltmesini hızlandırmadığı sonucuna varmıştır. Dahası, McDonnell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, neovasküler YBMD bulunan gözlerde anti-VEGF tedavisinin kullanılıp kullanılmamasına bakılmaksızın koroid kalınlığı azalmıştır. Bu çalışmanın yazarları, anti-VEGF tedavisinin koroidal incelmeyi hızlandırmadığı sonucuna ortaya koymuştur <sup>162</sup>.

İntravitreal olarak enjekte edilen anti-VEGF ilaçlarının sadece neovasküler dokuda değil, alttaki koroid üzerinde de farmakolojik etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmalar sadece maküler bölgenin koroidini incelemiş ve üstteki retina patolojisine sahip olmayan makula dışındaki normal koroidin intravitreal anti-VEGF enjeksiyonundan etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Optik diski çevreleyen peripapiller koroid maküladan farklı bir kan tedarikine sahiptir, çünkü koroid çeşitli siliyer arterlerden beslenir ve arterleri arasında anastomozsuz ayrı segmental dağılımlara sahiptir <sup>163</sup>.

Yun ve ark. anti-VEGF ajanların makula dışı koroid kalınlığına etkisine bakmak istemiştir. Maküla dışındaki koroid alanı olarak inceledikleri peripapiller koroidal kalınlık ve özellikle nazal peripapiller koroidal kalınlık, sadece Aflibercept grubunda azalmıştır. Aflibercept grubunda ortalama nazal peripapiller koroidal kalınlık miktarındaki ve oranındaki azalma, Ranibizumab grubundakine göre daha fazla olmuştur. Temporal

peripapiller koroid kalınlığı sınırda istatistiksel olarak anlamlı azalış eğilimi göstermiştir. Bunun nedeni temporal peripapiller koroidin fovea yakınında bulunması ve anti-VEGF tedavisi sonrası maküler koroid ile koroid değişikliğine yol açması olduğu düşünülmüştür. Bu Aflibercept'in sadece maküler koroidin yanı sıra maküla dışındaki koroidi de etkilediğini göstermektedir <sup>159</sup>.

Bununla birlikte, mevcut araştırmanın sonuçlarının klinik önemi sınırlı kalmaktadır çünkü anti-VEGF tedavileri sonrası hastalığın prognozu üzerine azaltılmış koroid kalınlığının uzun vadeli etkisi aydınlatılamamıştır. Fakat klinik açıdan bakıldığında hem Aflibercept hem de Ranibizumab tedavileri, neovasküler YBMD'lu gözlerde görme keskinliği ve eksüdatif retina değişikliklerini açıkça iyileştirmektedir <sup>105</sup>. Hata ve ark. yaptıkları çalışmada fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ile koroidal hiperpermeabilite ilişkisini tedavi grupları arasında karşılaştırmıştır. İSYA'da orta ve geç evrede multifokal hiperfloresan olarak görülen koroidal hiperpermeabilite alanları (koroidal vasküler aşırı geçirgenlik) SSKR ve yaş tip YBMD gibi bazı maküler hastalıklarda karakteristik bir bulgu olarak görülmektedir. İSYA'da görülen koroidal vasküler aşırı geçirgenlik, EDI-OKT'de görülen koroidal kalınlaşma ile yakından ilişkilidir. Bildirildiğine göre SSKR'li gözlerin % 90 ila % 100'ünde, PKV'li gözlerin % 98 ila % 59,3'ünde ve YBMD'lu gözlerin %37,5'inde görülmektedir. Koroidal hiperpermeabilite, YBMD veya PKV'li hastalarda terapötik etkinliği ve diğer klinik özellikleri etkiler. Örneğin, koroidal hiperpermeabiliteye sahip gözler daha kalın bir koroid oluştururlar ve anti-VEGF ilaç enjeksiyonu sonrası persistan retinal sıvı gösterirler <sup>164</sup>. Başka bir çalışmada da, koroidal hiperpermeabilite sergileyen gözlerin neovasküler YBMD ve PKV tedavisinde üçüncü Ranibizumab enjeksiyonundan bir ay sonra retina sıvısını ısrarlı bir şekilde koruduğuna işaret edilmiştir <sup>158</sup>. Ayrıca, FDT, koroidal hiperpermeabilitesi olan PKV'li gözlerde, olmayan gözlere göre daha etkilidir. Dolayısıyla, optimal tedavi seçeneği, neovasküler YBMD veya PKV'li gözlerde koroidal hiperpermeabilite bulunup bulunmadığına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Hem koroidal hiperpermeabilitesi olan, hem de olmayan neovasküler YBMD'lu gözlerde Afliberceptin iyi bir terapötik etkisi olduğu ve Ranibizumab'ın koroidal vasküler hiperpermeabilitesi olanlarda daha az etkili olduğu bildirilmiştir <sup>164</sup>.

Öte yandan YBMD'lu gözlerde artmış koroidal kalınlık, hastalık aktivitesini yansıtabilir ve koroidal kalınlığı agresif terapiden fayda sağlayacak gözleri tanımlamak için yararlı bir tanı aracı olabileceği söylenmiştir <sup>163</sup>.

Koroidal incelmanın koroidal perfüzyon üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşturulmamasına rağmen, koroid vasküler hacmindeki bir azalma, koroidin RPE'ne ve dış retinaya uygun seviyelerde metabolit ve oksijen tedarik etme yeteneğini tehlikeye atabilir ve bu da gelişmesine katkıda bulunur<sup>116</sup>. Neovasküler YBMD'lu gözlerde azalmış koroid kalınlığı ile uzun dönem görme prognozu ve nüks arasındaki ilişki belirsizliğini koruduğu için, YBMD'lu gözlerdeki koroid kalınlığının rolünün aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>159</sup>

Anti-VEGF ilaçlarının çeşitlerine ve uygun tedavi rejimine göre risk ve yarar dengesini göz önünde bulundurarak dikkatli intravitreal enjeksiyon uygulamak zorunda olduğumuz uygun koroidal kalınlık sınırını belirlemek gerekli olabilir. Koroidal kalınlığın rolünü aydınlatmak ve değişimin potansiyel riskleri ve faydalarını karşılaştırmak için daha uzun süreli takip çalışmaları gerekecektir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalarımız mevcuttu. İlk olarak ölçüm değişkenliğini ele alacak olursak, koroid kalınlığının manuel ölçülmesinde ölçüm değişkenliği kaçınılmaz olarak karşılaşılan bir problemdir. Bu problemi aşmak için çekimler tek elden, ölçümler ise 2 farklı kişiler tarafından ölçülmüştür. Kim ve ark. değişik koşullarındaki koroid kalınlığı ölçümlerinin değişkenliğini ortaya koydukları çalışmalarında subfoveal koroid kalınlığı ile ölçüm değişkenliği arasında anlamlı bir pozitif korelasyon göstermişlerdir. Noneksudatif YBMD, eksudatif YBMD ve normal gözlerde değişkenlik nispeten küçük olmakla birlikte, PKV'de nispeten büyük bir değişkenlik kaydedilmiştir<sup>138</sup>. Retina pigment epitel dekolmanı ve altta yatan dokunun görüntü kalitesini kötüleştirecek subretinal kanamaların sık görüldüğü PKV gibi kalın koroid sergileyen hastalıklarda koroid ölçüm önemli derecede etkilenir. Koroid kalınlığı 400 µm'yi aştığında ölçüm daha fazla değişkendir. Çalışmalara göre, koroid-sklera ara yüzü, büyük bir PED veya kalın subretinal kanama mevcut olmadıkça, 400 µm'den küçük koroid kalınlığına sahip gözlerdeki EDI-OKT görüntülerinde genellikle iyi görünmektedir. Daha koyu bir koroid olan gözlerde belirsiz, bulanık koroid-sklera arayüz sıklıkla karşılaşılmaktadır. Koroid kalınlığı 400 µm'yi aştığında koroid sklera arayüzünün görüntüsü kötüleşir ve bireysel takdirin önemli bir etkisi olabilir<sup>138</sup>. Bu durum göz önüne alınarak son zamanlarda volümetrik koroid kalınlık ölçüm yöntemleri bildirilmiştir<sup>165</sup>.

Volümetrik koroid kalınlığı ölçümü 1 µm dalga boyu bölgesindeki 100.000 Hz A tarama tekrarı hızında çalışan bir ışık kaynağı olarak ayarlanabilir bir lazer kullanan bir Swept Source OKT (SS-OKT) prototip sistemi ile yapılmaktadır. 512 × 128 A taramaları

içeren üç boyutlu hacimsel ölçüm 0,8 saniye içinde elde edilir. Bir dizi OKT görüntüsünden, maküler alanın kronik kalınlık haritası manuel bölütleme ile oluşturulmuştur. 1 µm'de SS-OKT sistemi maküla koroid kalınlık haritaları sağlar ve koroid kalınlığını daha doğru bir şekilde değerlendirebilmesine izin verir. 1 µm'de SS-OKT sistemi maküla koroid kalınlık haritaları sağlar ve koroid kalınlığını daha doğru bir şekilde değerlendirebilmesine izin verir <sup>165</sup>.

Diğer sınırlamalar çalışmanın retrospektif olarak yapılması, izlem süresinin tanıdan sonra 3 ay ile sınırlı olması ve az hasta sayısının olmasıydı. Kliniğimize daha çok kırsal kesimden hasta gelmesi ve sosyokültürel düzeyin düşük olması nedeniyle hastaların 3 aylık takiplerine ancak gelmesi hasta sayımızın az, takip süremizin kısa olmasını açıklamaktadır. Aynı zamanda Aflibercept'in koroid kalınlığı üzerindeki etkisindeki farkın uzun süre devam ettiğini ve bu farkın uzun vadeli klinik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemek için takip süremiz yetersizdi.

Görüldüğü üzere literatürde YBMD hastalarında uygulanan intravitreal Aflibercept'in koroid kalınlığı üzerindeki anatomik ve fizyolojik etkileri çeşitlilik göstermektedir. Daha fazla katılımcı sayısı, takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalar ile gelecekte daha net verilere ulaşılabilir.

## 6. SONUÇ

1. Koroidal kalınlık tüm kadranlarda enjeksiyon öncesi dönemle kıyaslandığında enjeksiyon sonrası bütün ölçümlerde anlamlı düşüş göstermiştir.
2. Görme keskinliğinin değişim gruplarında başlangıç koroid kalınlığı ile koroidal kalınlık değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
3. Ortalama koroid kalınlığı değişimi en fazla 1. enjeksiyon sonrası olduğu görülmüştür.
4. Erkeklerde sağ göz tutulumu ve klasik lezyon daha sık, kadınlarda da sol göz tutulumu ve okült tip lezyon daha sıktır.
5. Santral foveal kalınlıktaki değişim enjeksiyon sonrası her kontrolde istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir.
6. Enjeksiyonların göz içi basıncına etkisi olmamıştır.
7. Yapılan korelasyon analizinde başlangıç subfoveal koroid kalınlığı ile subfoveal koroidal kalınlık değişimi arasında anlamlı ve orta düzeyde anlamlı ilişki mevcuttur.
8. Başlangıç ortalama subfoveal koroid kalınlığı ile ortalama koroid kalınlığı değişimi ile arasındaki anlamlı ve orta düzeyde bir pozitif korelasyon mevcuttur.
9. Başlangıç ortalama subfoveal koroid kalınlığı, 3 doz enjeksiyon sonrası makulası kuru kalan gözlerde ve makulası kuru kalmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Haab, O. Erkrankungen der Macula lutea. *Cent. Augenheilkd* (1885).
2. JD, G. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. IV. Fluorescein angiographic study of senile disciform macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* (1967).
3. Leibowitz, H. M. *et al.* The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv. Ophthalmol.* **24**, 335–610
4. Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C. & Meuer, S. M. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **104**, 7–21 (1997).
5. Rahmani, B. *et al.* The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* **103**, 1721–6 (1996).
6. Jen, J. & Donald M Gass St Louis, B. J. Stereoscopic Atlas Of Macular Disease. Diagnosis And Treatment, Vols. 1 and 2. *Jama Netw.* (1988).
7. Smith, W. *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* **108**, 697–704 (2001).
8. Wong, W. L. *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* **2**, e106–e116 (2014).
9. Young, R. W. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* **31**, 291–306
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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* **107**, 2224–32 (2000).
11. Klein, R. *et al.* Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium. *Ophthalmic Epidemiol.* **21**, 14–23 (2014).

12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am. J. Ophthalmol.* **132**, 668–81 (2001).
13. Meyer, C. H., Lapolice, D. J. & Fekrat, S. Functional changes after photodynamic therapy with verteporfin. *Am. J. Ophthalmol.* **139**, 214–215 (2005).
14. Lin, R. C. & Rosenfeld, P. J. Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Int. Ophthalmol. Clin.* **47**, 117–137 (2007).
15. Histology of the human eye: an atlas and textbook [by] Michael J. Hogan ... - Michael John Hogan, Jorge A. Alvarado, Joan Esperson Weddell - Google Kitaplar.
16. O'Dwyer PA, A. Y. Uveal Sistem Embriyolojisi. in *Temel Göz Hastalıkları* (ed. Tutkun I, K. E.) (Güneş kitabevi, 2015).
17. SL, P. *The Retina*. (1941).
18. Fine BS, Y. M. *Ocular Histology, A text and Atlas*. (1972).
19. Krebs, W. & Krebs, I. P. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am. J. Anat.* **184**, 225–236 (1989).
20. Guyer DR, Schachat AP, G. W. The choroid: structural considerations. *Retina* **1**, (2006).
21. Snell, R. S. *Clinical Anatomy of the Eye*. (2013).
22. Nickla, D. L. & Wallman, J. The multifunctional choroid. *Prog. Retin. Eye Res.* **29**, 144–168 (2010).
23. Aydın P, A. Y. *Temel Göz Hastalıkları, Anatomi*. (Güneş kitabevi, 2001).
24. Besharse, J. C. & Bok, D. *The retina and its disorders*. (Academic Press, 2011).
25. Aydın P, A. Y. *Temel Göz Hastalıkları, Ön Üveitler*. (Güneş kitabevi, 2015).
26. Yanoff, M., Duker, J. S. & Augsburger, J. J. *Ophthalmology*. (Mosby Elsevier, 2009).
27. Wallman, J. *et al.* Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* **35**, 37–50 (1995).
28. Toyokawa, N., Kimura, H., Fukomoto, A. & Kuroda, S. Difference in morning and evening choroidal thickness in Japanese subjects with no chorioretinal disease. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* **43**, 109–14 (2012).

29. Linsell, C. R., Lightman, S. L., Mullen, P. E., Brown, M. J. & Causon, R. C. Circadian Rhythms of Epinephrine and Norepinephrine in Man\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **60**, 1210–1215 (1985).
30. Usui, S. *et al.* Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **53**, 2300 (2012).
31. Thapa, R. *et al.* Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clin. Ophthalmol.* **Volume 11**, 963–972 (2017).
32. Krasnik, V. *et al.* Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Slovakia and Associated Risk Factors: A Mobile Clinic-Based Cross-Sectional Epidemiological Survey. *Semin. Ophthalmol.* 1–6 (2017).  
doi:10.1080/08820538.2017.1316861
33. Klein, R., Klein, B. E. K. & Linton, K. L. P. Prevalence of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology* **99**, 933–943 (1992).
34. Bressler, N. M. *et al.* Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* **121**, 1621–4 (2003).
35. You, Q. S. *et al.* Five-Year Incidence of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **119**, 2519–2525 (2012).
36. Kawasaki, R. *et al.* The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **117**, 921–7 (2010).
37. Seddon, J. M., Cote, J., Page, W. F., Aggen, S. H. & Neale, M. C. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* **123**, 321–7 (2005).
38. Klein, R. J. *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* **308**, 385–9 (2005).
39. Yang, Z. *et al.* A Variant of the HTRA1 Gene Increases Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration. *Science (80-. )*. **314**, (2006).
40. Hurley, S. F., Matthews, J. P. & Guymer, R. H. Cost-effectiveness of smoking cessation to prevent age-related macular degeneration. *Cost Eff. Resour. Alloc.* **6**,

- 18 (2008).
41. Risk factors for age-related macular degeneration: an update : Current Opinion in Ophthalmology.
  42. Klein, R., Klein, B. E. K. & Jensen, S. C. The Relation of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors to the 5-year Incidence of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology* **104**, 1804–1812 (1997).
  43. Nagineni, C. N. *et al.* Resveratrol Suppresses Expression of VEGF by Human Retinal Pigment Epithelial Cells: Potential Nutraceutical for Age-related Macular Degeneration. *Aging Dis.* **5**, 88–100 (2014).
  44. Age-Related Eye Disease Study Research Group, A.-R. E. D. S. R. 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. (Chicago, Ill. 1960)* **119**, 1417–36 (2001).
  45. Millen, A. E. *et al.* Association Between Vitamin D Status and Age-Related Macular Degeneration by Genetic Risk. *JAMA Ophthalmol.* **133**, 1171 (2015).
  46. Martin S. Zinkernagel, Denise C. Zysset-Burri, Irene Keller, Lieselotte E. Berger, Alexander B. Leichtle, Carlo R. Largiadèr, G. M. F. & S. W. Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci. Rep.* (2017).
  47. Zarbin, M. A. *et al.* Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* **122**, 598 (2004).
  48. Sparrow, J. R. *et al.* A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res.* **43**, 2983–2990 (2003).
  49. Seddon, J. M., Gensler, G., Milton, R. C., Klein, M. L. & Rifai, N. Association Between C-Reactive Protein and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* **291**, 704 (2004).
  50. Gold, B. *et al.* Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* **38**, 458–62 (2006).
  51. Yates, J. R. W. *et al.* Complement C3 Variant and the Risk of Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* **357**, 553–561 (2007).
  52. Zhu, D., Wu, J., Spee, C., Ryan, S. J. & Hinton, D. R. BMP4 mediates oxidative

- stress-induced retinal pigment epithelial cell senescence and is overexpressed in age-related macular degeneration. *J. Biol. Chem.* **284**, 9529–39 (2009).
53. Zhu, D., Deng, X., Xu, J. & Hinton, D. R. What determines the switch between atrophic and neovascular forms of age related macular degeneration? - the role of BMP4 induced senescence. *Aging (Albany, NY)*. **1**, 740–5 (2009).
  54. Bressler, S. B., Maguire, M. G., Bressler, N. M. & Fine, S. L. Relationship of Drusen and Abnormalities of the Retinal Pigment Epithelium to the Prognosis of Neovascular Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* **108**, 1442 (1990).
  55. Penfold, P. L., Provis, J. M. & Billson, F. A. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **225**, 70–76 (1987).
  56. Witmer, A. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog. Retin. Eye Res.* **22**, 1–29 (2003).
  57. Tsutsumi, C. *et al.* The critical role of ocular-infiltrating macrophages in the development of choroidal neovascularization. *J. Leukoc. Biol.* **74**, 25–32 (2003).
  58. Zarbin, M. A. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Eur. J. Ophthalmol.* **8**, 199–206 (1998).
  59. Association for Research in Vision and Ophthalmology., P. L., Killingsworth, M. C. & Sarks, S. H. *Investigative ophthalmology & visual science. Investigative Ophthalmology & Visual Science* **27**, (C.V. Mosby Co, 1977).
  60. Schneider, S., Greven, C. M. & Green, W. R. Photocoagulation of well-defined choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: clinicopathologic correlation. *Retina* **18**, 242–50 (1998).
  61. Bressler, N. M., Bressler, S. B. & Fine, S. L. Age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* **32**, 375–413 (1988).
  62. Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **107**, 2224–2232 (2000).
  63. Grossniklaus, H. & Gass, J. D. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am. J. Ophthalmol.* **126**, 59–69 (1998).
  64. Imamura, Y., Engelbert, M., Iida, T., Freund, K. B. & Yannuzzi, L. A. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Review. *Surv. Ophthalmol.* **55**, 501–515 (2010).

65. Ozdemir H, Arf S, K. M. *Makula Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi*. (2015).
66. Karaçorlu M, Karaçorlu Arf S, Ö. H. *Koroid Neovaskülarizasyonları & Fotodinamik Tedavi*. (2006).
67. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Ö. H. *Temel Göz Hastalıkları*. (Güneş kitabevi, 2015).
68. Ken Nischal, A. P. *Kanski Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım*. (Güneş kitabevi, 2012).
69. Casswell, A. G., Kohen, D. & Bird, A. C. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **69**, 397–403 (1985).
70. Meredith, T. A., Braley, R. E. & Aaberg, T. M. Natural History of Serous Detachments of the Retinal Pigment Epithelium. *Am. J. Ophthalmol.* **88**, 643–651 (1979).
71. Bressler, N. M., Bressler, S. B. & Gragoudas, E. S. Clinical Characteristics of Choroidal Neovascular Membranes. *Arch. Ophthalmol.* **105**, 209–213 (1987).
72. Group, M. P. S. Subfoveal neovascular lesions in AMD: guidelines for evaluation and treatment. *Arch Ophthalmol* (1994).
73. Barbazetto, I. *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* **121**, 1253–68 (2003).
74. Regillo, C. D. The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology. *Current Opinion in Ophthalmolog* 189–196 (1999).
75. Fine, S. L., Berger, J. W., Maguire, M. G. & Ho, A. C. Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* **342**, 483–492 (2000).
76. Schuman, J. S. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. (SLACK Inc, 2013).
77. Spaide, Richard F. MD; Yanuzzi, L. A. M. Indocyanine Green Videoangiography Of Idiopathic Polypoidal Vasculopathy. *Retina* (2017).
78. Sho, K. *et al.* Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Arch. Ophthalmol.* **121**, 1392 (2003).
79. Gomi, F. & Tano, Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr.*

- Opin. Ophthalmol.* **19**, 208–212 (2008).
80. Tsai, A. S. H. *et al.* Retinal angiomatous proliferation. *Surv. Ophthalmol.* **62**, 462–492 (2017).
  81. Querques, G., Miere, A. & Souied, E. H. Optical Coherence Tomography Angiography Features of Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Dev. Ophthalmol.* **56**, 57–61 (2016).
  82. Association for Research in Vision and Ophthalmology., H., Miller, B. & Ryan, S. J. *Investigative ophthalmology & visual science. Investigative Ophthalmology & Visual Science* **27**, (C.V. Mosby Co, 1977).
  83. Group, M. P. S. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **114**, 400–412 (1996).
  84. Mandai, M. Long-Term Outcome After Radiation Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Jpn. J. Ophthalmol.* **44**, 530–537 (2000).
  85. Kulkarni, A. & Kuppermann, B. Wet age-related macular degeneration. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **57**, 1994–2009 (2005).
  86. Stokkermans, T. J. W. Treatment of age-related macular degeneration. *Clin. Eye Vis. Care* **12**, 15–35 (2000).
  87. Group, T. of A.-R. M. D. with P. T. (TAP) S. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* **117**, 1329–1345 (1999).
  88. Finger, P. T., Berson, A., Ng, T. & Szechter, A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.* **127**, 170–177 (1999).
  89. Evans, J. R., Sivagnanavel, V. & Chong, V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Chong, V.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2010).
  90. Chakravarthy, U., Houston, R. F. & Archer, D. B. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol.* **77**, 265–73 (1993).
  91. Xu, D. & Kaiser, P. K. Intravitreal Aflibercept for neovascular age-related

- macular degeneration. *Immunotherapy* **5**, 121–130 (2013).
92. Erol, N. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar Vascular Endothelial Growth Factor and Anti VEGF Agents. *Retina-Vitreus* **15**, 35–40 (2007).
  93. Ellis, L. M. & Hicklin, D. J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat. Rev. Cancer* **8**, 579–591 (2008).
  94. D’Amico, D. J. *et al.* Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **113**, 992–1001.e6 (2006).
  95. Rich, R. M. *et al.* Short-Term Safety And Efficacy Of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **26**, 495–511 (2006).
  96. Avery, R. L. *et al.* Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **113**, 363–372.e5 (2006).
  97. Frampton, J. E. Ranibizumab: A Review of Its Use in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drugs Aging* **30**, 331–358 (2013).
  98. Rosenfeld, P., Brown, D. & Heier, J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Engl. J. Ophthalmology* (2006).
  99. Brown, D. M. *et al.* Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* **116**, 57–65.e5 (2009).
  100. Lalwani, G. A. *et al.* A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am. J. Ophthalmol.* **148**, 43–58.e1 (2009).
  101. Regillo, C. D. *et al.* Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am. J. Ophthalmol.* **145**, 239–248.e5 (2008).
  102. Wykoff, C. C. *et al.* Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **122**, 2514–2522 (2015).
  103. Frampton, J. E. Aflibercept for Intravitreal Injection. *Drugs Aging* **29**, 839–846 (2012).
  104. Houck, K. A. *et al.* The Vascular Endothelial Growth Factor Family:



- Identification of a Fourth Molecular Species and Characterization of Alternative Splicing of RNA. *Mol. Endocrinol.* **5**, 1806–1814 (1991).
105. Heier, J. S. *et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **119**, 2537–2548 (2012).
  106. Bakri, S. J., Snyder, M. R., Reid, J. M., Pulido, J. S. & Singh, R. J. Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* **114**, 855–859 (2007).
  107. Thai, H.-T. *et al.* A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound Aflibercept in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 402–414 (2011).
  108. Elshout, M., van der Reis, M. I., Webers, C. A. B. & Schouten, J. S. A. G. The cost-utility of Aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and Ranibizumab and the influence of model parameters. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **252**, 1911–1920 (2014).
  109. Waldstein, S. M. *et al.* Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology* **123**, 1521–1529 (2016).
  110. Barthelmes, D. *et al.* Two Year Outcomes Of 'Treat And Extend' Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **1** (2017).
  111. Vakalis, N. *et al.* Intravitreal combination of dexamethasone sodium phosphate and bevacizumab in the treatment of exudative AMD. *Sci. Rep.* **5**, 8627 (2015).
  112. Calvo, P., Ferreras, A., Al Adel, F., Wang, Y. & Brent, M. H. Dexamethasone intravitreal implant as adjunct therapy for patients with wet age-related macular degeneration with incomplete response to Ranibizumab. *Br. J. Ophthalmol.* **99**, 723–726 (2015).
  113. Friedman, E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration - ProQuest.
  114. McCourt, E. A. *et al.* Measurement of Subfoveal Choroidal Thickness Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging* **41**, S28–S33 (2010).
  115. Histologic Correlation of In Vivo Optical Coherence Tomography Images of the Human Retina. *Am. J. Ophthalmol.* **141**, 1165–1168 (2006).

116. Margolis R, S. R. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am. J. Ophthalmol.* **147**, 811–815 (2009).
117. Spaide RF, Koizumi H, P. M. E. depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *A. J. O.* 2008;146:496-500. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am. J. Ophthalmol.* **146**, 496–500 (2008).
118. Shin, J. W., Shin, Y. U., Cho, H. Y. & Lee, B. R. Measurement of Choroidal Thickness in Normal Eyes Using 3D OCT-1000 Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Korean J. Ophthalmol.* **26**, 255 (2012).
119. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, et al. Choroidal Thickness in Normal Eyes Measured Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Am. J. Ophthalmol.* **150**, 325–329.e1 (2010).
120. Li, X. Q., Larsen, M. & Munch, I. C. Subfoveal Choroidal Thickness in Relation to Sex and Axial Length in 93 Danish University Students. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **52**, 8438 (2011).
121. Centofanti, M. *et al.* Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br. J. Ophthalmol.* **84**, 786–7 (2000).
122. Fujiwara T, Imamura Y, M. R. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Highly Myopic Eyes. *Am. J. Ophthalmol.* **148**, 445–450 (2009).
123. Gleen YIU, S. J. C. Relationship of Central Choroidal Thickness With Age-Related Macular Degeneration Status. *Am. J. Ophthalmol.* **159**, 617–626.e2 (2015).
124. Wei W, Xu L, J. J. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology* **120**, 175–180 (2013).
125. Imamura, Y., Fujiwara, T., Margolis, R. & Spaide, R. F. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Of The Choroid In Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* **29**, 1469–1473 (2009).
126. Matsuoka, M. *et al.* Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **88**, 809–15 (2004).
127. Maruko, I. *et al.* Subfoveal Choroidal Thickness After Treatment Of Vogt–

- Koyanagi–Harada Disease. *Retina* **31**, 510–517 (2011).
128. Manjunatha V, Goren J, F. G. J. et al. Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am. J. Ophthalmol.* **152**, 663–668 (2011).
  129. Shin, J. Y., Kwon, K. Y. & Byeon, S. H. Association between choroidal thickness and the response to intravitreal Ranibizumab injection in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* **93**, 524–532 (2015).
  130. Usui, S. *et al.* Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **53**, 2300 (2012).
  131. Ahn, S. J., Woo, S. J. & Park, K. H. Retinal and Choroidal Changes With Severe Hypertension and Their Association With Visual Outcome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 7775–7785 (2014).
  132. Regatieri, C. V, Branchini, L., Carmody, J., Fujimoto, J. G. & Duker, J. S. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* **32**, 563–8 (2012).
  133. Kaiser, H. J. *et al.* Blood flow velocity in the extraocular vessels in chronic smokers. *Br. J. Ophthalmol.* **81**, 133–5 (1997).
  134. Vance, S. K., Imamura, Y. & Freund, K. B. THE EFFECTS OF SILDENAFIL CITRATE ON CHOROIDAL THICKNESS AS DETERMINED BY ENHANCED DEPTH IMAGING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina* **31**, 332–335 (2011).
  135. Sarwar, S. *et al.* Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Sarwar, S.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2016).
  136. Association for Research in Vision and Ophthalmology., R. S. *et al.* *Investigative ophthalmology & visual science. Investigative Ophthalmology & Visual Science* **35**, (C.V. Mosby Co, 1977).
  137. Metelitsina, T. I. *et al.* Foveolar Choroidal Circulation and Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **49**, 358 (2008).
  138. Kim, J. H., Kang, S. W., Kim, J. R. & Kim, S. J. Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular

- degeneration and central serous chorioretinopathy. *Eye* **27**, 809–815 (2013).
139. Koizumi H., K. M. et al. Short-Term Changes in Choroidal Thickness After Aflibercept Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **159**, 627–633.e1 (2015).
140. Koizumi, H. et al. Subfoveal choroidal thickness during Aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-month results. *Ophthalmology* **123**, 617–624 (2016).
141. Yuan, Y. et al. Histamine increases venular permeability via a phospholipase C-NO synthase-guanylate cyclase cascade. *Am. J. Physiol.* **264**, H1734-9 (1993).
142. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp. Eye Res.* **85**, 425–430 (2007).
143. Yamazaki T., K. H. et al. Subfoveal Choroidal Thickness after Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 12-Month Results. *Ophthalmology* **119**, 1621–1627 (2012).
144. Ellabban, A. A. et al. Choroidal thickness after intravitreal Ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin. Ophthalmol.* **6**, 837–44 (2012).
145. Hikichi, T. et al. Relation between changes in foveal choroidal thickness and 1-year results of Ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **98**, 1201–4 (2014).
146. Kang H.M., K. H. Subfoveal Choroidal Thickness as a Potential Predictor of Visual Outcome and Treatment Response After Intravitreal Ranibizumab Injections for Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **157**, 1013–1021.e1 (2014).
147. Gharbiya, M. et al. Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration: Ranibizumab Versus Aflibercept. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **31**, 357–362 (2015).
148. Sam Razavi, E. H. S. et al. Assessment of Choroidal Topographic Changes by Swept-Source Optical Coherence Tomography After Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **160**, 1006–1013 (2015).
149. Minnella, A. M. et al. Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *BioDrugs* **30**, 353–359 (2016).

150. Ogasawara, M. *et al.* Retinal and choroidal thickness changes following intravitreal Ranibizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Nihon. Ganka Gakkai Zasshi* **116**, 643–9 (2012).
151. Kim, J. H., Lee, T. G., Chang, Y. S., Kim, C. G. & Cho, S. W. Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either Ranibizumab or Aflibercept: a comparative study. *Br. J. Ophthalmol.* **100**, 1634–1639 (2016).
152. Yun, C. *et al.* Comparison of intravitreal Aflibercept and Ranibizumab injections on subfoveal and peripapillary choroidal thickness in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **254**, 1693–1702 (2016).
153. Gaudreault, J. *et al.* Pharmacokinetics And Retinal Distribution Of Ranibizumab, A Humanized Antibody Fragment Directed Against VEGF-A, Following Intravitreal Administration In Rabbits. *Retina* **27**, 1260–1266 (2007).
154. Julien, S., Biesemeier, A., Taubitz, T. & Schraermeyer, U. Different effects of intravitreally injected Ranibizumab and Aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes. *Br. J. Ophthalmol.* **98**, 813–25 (2014).
155. Campbell, M. & Humphries, P. The Blood-Retina Barrier. in 70–84 (Springer, New York, NY, 2013).
156. Jae Hui Kim, Jae Ryung Kim, *et al.* Thinner Choroid and Greater Drusen Extent in Retinal Angiomatous Proliferation Than in Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **155**, 743–749.e2 (2013).
157. Cho, H. J. *et al.* Long-term visual outcome and prognostic factors of Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal angiomatous proliferation. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **254**, 23–30 (2016).
158. Koizumi, H., Yamagishi, T., Yamazaki, T., Kawasaki, R. & Kinoshita, S. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **249**, 1123–1128 (2011).
159. Yun, C. *et al.* Comparison of intravitreal Aflibercept and Ranibizumab injections on subfoveal and peripapillary choroidal thickness in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **254**, 1693–1702 (2016).
160. Selcuk Sizmaz, C. K. Retinal and choroidal thickness changes after single anti-

- VEGF injection in neovascular age-related macular degeneration: Ranibizumab vs bevacizumab. *Eur J Ophthalmol* **24**, (2014).
161. Rahman, W., Chen, F. K., Yeoh, J. & da Cruz, L. Enhanced depth imaging of the choroid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-VEGF therapy versus untreated patients. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **251**, 1483–1488 (2013).
162. McDonnell, E. C. *et al.* Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur. J. Ophthalmol.* **24**, 897–903 (2014).
163. Hayreh, S. S. Posterior Ciliary Artery Circulation in Health and Disease The Weisenfeld Lecture. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **45**, 749 (2004).
164. Hata, M. *et al.* Efficacy of Intravitreal Injection of Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration With or Without Choroidal Vascular Hyperpermeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 7874–7880 (2014).
165. Hirata, M. *et al.* Macular Choroidal Thickness and Volume in Normal Subjects Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **52**, 4971 (2011).