



T.C

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLAN
OLGULARDA GÖZLENEN SESSİZ KOROİDAL NEOVASKÜLER
MEMBRANLARIN EKSÜDATİF TİPE DÖNÜŞÜMÜNÜN
TESPİTİNDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİNİN YERİ**

DR ÇAĞRI YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Sabahattin SÜL

MUĞLA 2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Çağrı YİĞİT'e ait 'Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan olgularda gözlenen sessiz koroidal neovasküler membranların eksüdatif tipe dönüşümünün tespitinde optik koherens tomografi ve optik koherens tomografi anjiografinin yeri' adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

İmza

Jüri başkanı	Prof. Dr. Aylin KARALEZLİ
Üye	Doç. Dr. Sabahattin SÜL
Üye	Prof. Dr. Ebru Nevin ÇETİN
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Cem ŞİMŞEK
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KADERLİ

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Kaynakları Etik Kurul'nun 28/07/2021 tarih ve 16/III karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Öncelikle oftalmoloji uzmanlık eğitimim süresince üzerimde sayısız emeği olan, her konuda desteğini esirgemeyen ve yol gösteren Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim sorumlusu değerli hocam Sn. Prof. Dr. Aylin KARALEZLİ'ye,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren, her konuda yardımcı olan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde kıymetli vaktini ayıran değerli hocam Doç. Dr. Sabahattin SÜL'e ve hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KADERLİ ve Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Cem ŞİMŞEK'e

Ayrıca tez çalışmasında plan ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Sema Tamer KADERLİ'ye

Eğitimimde katkı ve emeklerinden dolayı tüm uzman hekimlere ve asistan hekim arkadaşlarıma, kliniğimizde birlikte çalıştığımız sevgili hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım annem Leyla YİĞİT ve babam Vedat YİĞİT kardeşim Canberk YİĞİT'e sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım. Ayrıca Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği uzmanlık eğitimini alan ilk hekim olmanın gururu ve mutluluğunu yaşama şerefine sahip olduğum için herkese her şey için tekrardan teşekkür ederim.

ÖZET

BİR GÖZDE EKSÜDATİF YBMD DİĞER GÖZDE SESSİZ KNVM İLE TAKİPLİ HASTALARIN DİĞER GÖZLERİNDE AKTİVASYON GELİŞİMİNİ OKT VE OKTA İLE DEĞERLENDİRME

AMAÇ: Bir gözde eksüdatif tip koroidal neovaskülarizasyonu olup diğer gözünde sessiz knvm ile takipte olan hastaların eksüdatif tip YBMD ‘ye dönüşümünün erken tespitinde OKT ve OKTA‘nın önemi

MATERYAL VE METOD: Klinik olarak bir gözde eksüdatif ybmd olup diğer gözde noneksüdatif ybmd tanılı olan başka bir ek göz patolojisi olmayan hastalar dahil edildi. Görüntüleme yöntemi olarak OKT (santral maküler kalınlık, subfoveal koroidal kalınlık, KNVM tipi, ELM ve ISOS (Fotoreseptörlerin iç ve dış segmenti) bütünlüğü, ped vertikal ve horizontal çap ve hiperreflektif nokta) ve OKTA (koryokapiller akım alanı, knvm akım alanı ve hızı ve siyah halo) kullanıldı. Takipleri sırasında aktivasyon gelişimine bağlı olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1: Aktivasyon gelişmeyen sessiz KNVM’ye sahip 8 göz, grup 2 , aktivasyon gelişen 11 hasta. Gruplar arası klinik ve OKT, OKTA bulguları karşılaştırıldı. Tüm gözlerin zaman içinde OKT ve OKTA parametreleri değerlendirildi bu parametreler karşılaştırıldı. Aktivasyon kriteri olarak OKT kesitlerinde intraretinal ve subretinal sıvı varlığı kabul edildi.

BULGULAR: 76 hastadan 19 (%25) hastada klinik olarak biz göz aktive diğer gözde sessiz KNVM saptandı. Başlangıç klinik bulgular (yaş, cinsiyet, göz içi basıncı, santral maküler kalınlık, sferik ekuvalan) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tüm $p>0.05$) OKT ve OKTA bulguları değerlendirildiğinde OKT de hiperreflektif nokta ($p<0.005$) istatistiksel olarak anlamlı ,OKTA da koroidneovasküler membran akım alanı ,hızı ve siyah halo ($p<0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aktivasyonun olduğu grup 2 de koroidal neovasküler membran akım alanı ve hızı değişimi ($p<0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

SONUÇ: Sonuç olarak OKT ve OKTA sessiz KNVM' lerin saptama, takip ve progresyon takibi açısından kullanılan değerli görüntüleme modaliteleridir. Hiperreflektif noktalar, OKTA'da siyah halo varlığı gibi çeşitli aktivasyon belirteçleri bizlere knvm progresyonu açısından yol gösterici olabilir. Verilerimizi güçlendirmek adına daha geniş hasta gruplarında profpektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Sessiz koroidal neovasküler membranlar, OKT, OKTA, Yaşla bağı makula dejenerasyonu



ABSTRACT

ASSESSMENT OF PROGRESSION OF EXUDATIVE AMD IN THE OTHER EYES OF PATIENTS FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH EXUDATIVE AMD IN ONE EYE AND QUIESCENT CHOROIDAL NEOVASCULAR MEMBRANE IN THE OTHER EYE WITH OCT AND OCTA

PURPOSE: To evaluate the importance of optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCT-A) in the early detection of progression of exudative AMD in patients with exudative choroidal neovascular membrane in one eye and quiescent choroidal neovascular membrane in the other eye.

METHODS: Patients with exudative AMD in one eye and nonexudative AMD in the other eye without any other additional eye pathology were included. Patients underwent a ophthalmologic examination including spectral-domain OCT (central macular thickness, subfoveal choroidal thickness, CNVM type, ELM and ISOS (inner and outer segment of photoreceptors) integrity, pigment epithelium detachments (PED) vertical and horizontal diameter and hyperreflective dots) and spectral-domain OCT-A (cnvm selected area , choriocapillaris flow area , dark halo) was used. During the follow-up, they were divided into 2 groups depending on the progression to exudative choroidal neovascularization. Group 1: 8 eyes with quiescent CNVM without progression, group 2, 11 patients with progression. Clinical, OCT and OCTA findings between the groups were compared. OCT and OCTA parameters of all eyes during the follow-up were evaluated and these parameters were compared. The presence of intraretinal and subretinal fluid in OCT sections was defined as an progression criterion.

RESULTS: Exudative CNVM in one eye and quiescent CNVM in the other eye were detected in 19 (25%) of 76 patients. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of initial clinical findings (age, gender, intraocular pressure, central macular thickness, spherical

equivalent). When all OCT and OCTA findings were evaluated, the hyperreflective dots ($p<0.005$) in OCT, choroidal neovascular membrane flow area and black halo ($p<0.005$) in OCTA were found to be statistically significant. Choroidal neovascular membrane area and flow area ($p<0.005$) were found to be statistically significant in group 2 with progression.

CONCLUSION: In conclusion, OCT and OCTA are useful instruments in the detection, follow-up and assessment of the progression of quiescent CNVMs. Various markers such as hyperreflective dots and the presence of a dark halo in OCTA can in terms to guide the progression of cnvm. Prospective studies with larger sample size is needed to strengthen our data.

KEYWORDS: Quiescent choroidal neovascular membranes, OCT, OCTA, Age-related macular degeneration

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Makulanın anatomisi	2
2.2.Yaşa bağı makula dejenerasyonu açısından risk faktörleri	3
2.3.Yaşa bağı makula dejenerasyonu epidemiyolojisi	11
2.4. Yaşa bağı makula dejenerasyonu patofizyolojisi	11
2.5. Yaşa bağı makula dejenerasyonu kliniğı	14
2.6. Yaşa bağı makula dejenerasyonu genetik komponent	17
2.7. Yaşa bağı makula dejenerasyonu tanı ve takipte gerekli tetkikler	21
2.7.1.Optik koherens tomografi (OKT)	21
2.7.2.Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA)	23
2.7.3. Fundus fluosein anjiografi (FFA)	26
2.7.4. İndosiyanin yeşil anjiografi (ICGA)	27
2.7.5. Fundus otofloresans (FAF)	27
2.8. Yaşa bağı makula dejenerasyonu tedavisi	28

2.8.1. Noneksüdatif ve neovasküler olmayan eksüdatif tip ybmd tedavisi	28
2.8.2. Eksüdatif neovaskülarizasyon olan tip ybmd tedavisi	28
2.8.2.1. Lazer fototerapi	28
2.8.2.2. Fotodinamik (PDT) tedavi	29
2.8.2.3. Antianjiojenik tedavi	29
2.9. Yaşa bağı makula dejenerasyonu olan hastalarda ayırıcı tanı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

KNVM	Koroidal neovasküler membran
OKT	Optik koherens tomografi
OKTA	Optik koherens tomografi anjiografi
KNV	Koroidal neovaskülerizasyon
PED	Pigment epitel dekolmanı
Ort	Ortalama
SD	Standart deviasyon
PCV	Polipoidal koroidal vaskülopati
RPE	Retina pigment epiteli
SRS	Subretinal sıvı
SMK	Santral makular kalınlık
İSYA	İndosiyanin yeşil anjiografi
ELM	Ekternal limitan membran
ISOS	Fotoreseptör iç ve dış segmenti
SFK	Subfoveal koroidal kalınlık
PDT	Fotodinamik tedavi
FAF	Fundus otofloresans
FFA	Fundus fluosein anjiografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YBMD

Yaş a baēlı makula dejenerasyonu

AREDS

Age related Eye Disease Study



ŞEKİLLER

Şekil 1: Anatomik fovea ve bağlantılı yapılar

Şekil 2: Fovea ve etrafındaki ilişkili alanlar

Şekil 3: Kompleman yolaklarına CFH geni etki mekanizması

Şekil 4: Aktivasyon gösteren bir hastanın OKT' de hiperreflektif nokta varlığı

Şekil 5: Bir hastanın aktivasyon öncesi OKTA KNVM konfigürasyonu

Şekil 6: Aynı hastanın aktivasyon sonrası OKTA KNVM konfigürasyonu

Şekil 7: OKTA da KNVM seçilen alan, akım alanı ve perilezyonel siyah halo varlığı

TABLÖLAR

Tablo 1: Hastaların demografik ve başlangıç klinik özellikleri

Tablo 2: OKT ve OKTA da klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 3: Grup 2 de T0 aktivasyon öncesi, T1 aktivasyon sonrası ilk ziyaret sonrası değişim



1.GİRİŞ VE AMAÇ

YBMD gelişmiş ülkelerde görmeyi bozan en önemli hastalıktır. Hastalık önceden kuru ve yaş tip olarak iki ana başlıkta sınıflansa da bugün yaş tip YBMD yerine eksüdatif tip terimi, kuru tip yerine noneksüdatif tip terimi kullanılmaya başlanmış olup sıklıkla literatürde yerini almaya başlamıştır.

Hastalık için özellikle riskli grup ise eksüdatif tip içinde sınıflandırılan neovasküler membran içeren neovasküler YBMD'dir. Yine literatüre yeni girmiş olan sessiz KNVM terimi ise altta yatan bir neovasküler bir membran olup en az 6 ay içerisinde eksüdasyon geliştirmeyen membranları tarifler.

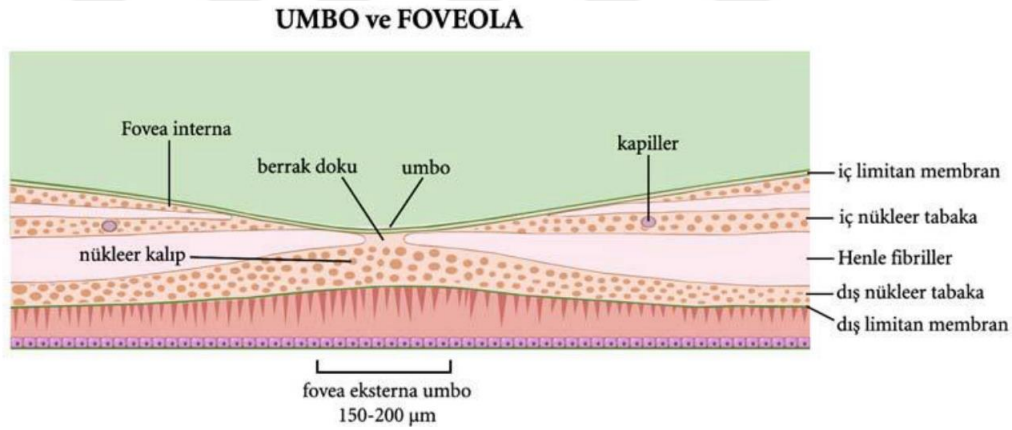
Çalışmamızın amacı ise sessiz KNVM'lerin eksudatif tipe dönüşümünü OKT ve OKTA' da çeşitli parametreler ile değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MAKULANIN ANATOMİSİ

Makulanın santrali optik diskin santralinin yaklaşık olarak 0.8 mm altında, 4 mm kadar temporal tarafında bulunur (1). Makula üst ve alt temporal arkuatlar arasında yerleşir ve yaklaşık 5 mm çaptadır. Makula terimi (macula lutea, sarı nokta) sarı ksantofilik pigmentlerin arka kutupta birikmesi sebebiyle adlandırılır. Merkezine fovea, fovea merkezine ise foveola, foveolanın santralinden geçen transvers kesitteki noktasal merkeze ise umbo denilir. Bu yapıların anatomik görünümü şekil 1’de izlenmektedir.

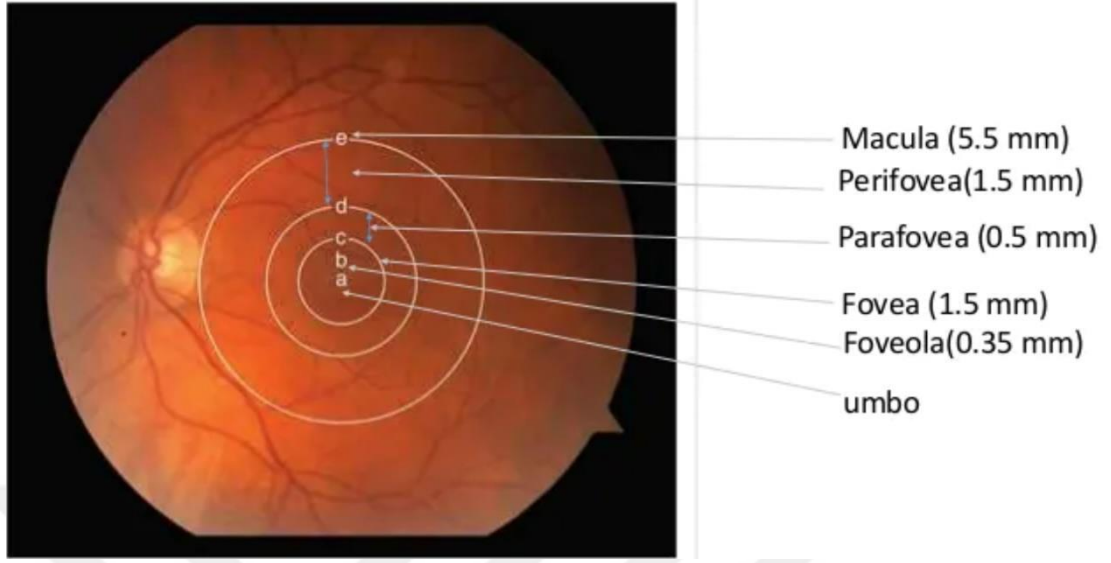
Şekil 1: Anatomik fovea ve bağlantılı yapılar



Foveola ve umboda çoğunlukla bulunan ana fotoreseptörler konilerdir. Koniler en yoğun olarak yaklaşık 150-200 mikrometre (µm)’ lik alanda yerleşirler ve bu alan santral koni buketi adını alır. Santral koni buketi, çapı 350 µ ve kalınlığı 200 µ olan fovea ve foveola tarafından sarılmıştır. Umbo, retina da keskin görüş için özelleşmiş en gelişmiş yerdir.

Foveanın etrafını saran 360 derecelik 0.5 mm’ lik alan parafoveal alan, bunun dışında kalan 1.5 mm’ lik alan ise perifoveal alan olarak adlandırılır. Bu anatomik ilişki şekil 2’ de gösterilmiştir.

Şekil 2: Fovea ve etrafındaki ilişkili alanlar



2.2.YAŞA BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİ

YBMD gelişimi ile ilgili birçok risk faktörü tanımlanmıştır (2). Bunlar sosyodemografik özellikler, yaşam tarzı, kardiyovasküler durumlar, hormonal faktörler, cinsel, enflamatuvar, genetik ve oküler olarak sınıflandırılmaktadır.

Çoğu çalışma da ilerleyen yaşın YBMD gelişimi açısından oldukça yüksek risk taşıdığını göstermiştir (3). Özellikle 65 yaş ve üstünde bu artış hızı çok yüksektir. Bilinen tek kesin risk faktörü yaştır.

Aile öyküsü ile ilgili yapılan bir çalışmada kardeşlerde YBMD varlığı %21, anne ve babada YBMD olması %14 YBMD gelişimi riski oluşturup kontrol grubuyla kıyaslandığında ise (%1) yüksek saptanmıştır ve aile hikayesi bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (4). Gruplar arasında coğrafik atrofi veya eksüdatif tip YBMD risklerinde anlamlı fark izlenmemiş olup tüm YBMD olgularında risk faktörü olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada gruplarda genotipik araştırmayla CFB, ARMS2, CFH, C3 YBMD duyarlılık analizi mantıklı regresyon modeliyle çalışıldığında riski değiştirmediği saptanmıştır. Benzer bir çalışmada YBMD için OR (Odds Ratio, rölatif risk) 14.3 olarak kardeşlerde YBMD olanlarda hastalık açısından artmış risk olarak saptanmıştır

(5). Aynı çalışmada sigara içenleri de ekleyince OR 19.8'e çıkmaktadır. Çalışmalarda erken evre (hafif YBMD) hastalık için prevalans aile hikayesiyle yükselmemektedir. Sonuç olarak orta ve ileri evre YBMD hastalarının yakın akrabalarında YBMD gelişim riski arttığı için erken tanı koymak için rutin göz muayeneleri yapılması tavsiye edilmektedir.

Bazı çalışmalarda kadın cinsiyetin YBMD riskini arttırdığı saptanmıştır ancak farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar tespit edilmiştir. Kadınlarda hormon replasmanı tedavisi kullanımı veya oral kontraseptif kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada (6) ise YBMD gelişim riskine karşı koruyucu olduğu söylenmektedir, koruyuculuğunun özellikle yumuşak tip druzen ile orta YBMD hastalığı için OR 0.5 olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ileri evre YBMD hastası olan hiç bir kadın hastada oral kontraseptif ve hormon replasman kullanma öyküsü bulunmaması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Başka bir çalışmada (7) erken menopoza ile YBMD gelişiminde artış olduğu tespit edilmiştir. Olası mekanizması ise azalan östrojenin matriks metalloproteinaz 2'nin azalışına sebep olduğu bunun da RPE ve Bruch membranındaki tip 4 kollajenin yıkımında görev aldığı dolayısıyla RPE altında birikimlerin/drusenlerin artabileceği aynı çalışmada öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada menopoza sonrası alınan hormon replasman tedavisinin YBMD gelişmesine etkisi kısmi koruyucu olarak saptanmış (8).

Irklar arasında sıklığında farklılık gösterilmiş olup Hispanik olmayan beyazlarda hispanik beyazlara ve siyahilere oranla yükselmiş risk tespit edilmiştir (9). Başka bir çalışmada (10) siyahi ırkta ve Meksikalılarda erken YBMD neredeyse aynı oranda görülmekteyken, siyahilerde ileri evre YBMD gelişme olasılığı çok daha düşük saptanmış. Konuyla ilgili çelişkili bulgular bulunmakta, yine başka bir çalışmada (11) siyahilerde beyazlara göre erken evre YBMD gelişme ihtimali daha fazla bulunmuş, ayrıca ileri YBMD progresyonunda benzer oranlar görülmüş. Beyaz ırka oranla asya Amerikalılarında erken evre YBMD daha fazla görülmekteyken, ileri evre YBMD daha az oranda saptanmış. Irklar arasında dağılımdaki çeşitli farklılıklara sebep olarak RPE ve koroidde bulunan melaninin aynı zamanda

serbest radikalleri temizlediği iddia edilmekte ve bu sayede RPE'yi oksidatif stresten koruduğu varsayılmaktadır. Böylece Bruch membranı, koroid ve dış retina korunmakta, KNVM gelişimi oldukça azalmaktadır (12). Ek olarak YBMD hastalığı patolojisinde önemli rolü olan genlerin ırklar arasındaki dağılımı çeşitli olmaktadır, böylelikle YBMD progresyonu, gelişimi ve prognozu açısından ırklar arasında farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada beyaz, siyah ve hispanik ırkta CFH Y402H CC geni homozigot görülme oranları karşılaştırılmış (13) ve dağılımın farklı olduğu saptanmış, bundan yola çıkarak YBMD gelişim ve prognozunda ırkın etkin rol oynayabileceği hipotezi sürülmüştür. CFH Y402H CC hispanik olmayan beyazlarda genel popülasyonun 7-8 katına kadar daha fazla saptanmış.

Eğitim, gelir seviyesi, meslek ve medeni durum ile makülopatinin sıklığı ve evresi arasında herhangi bağlantı tespit edilmemiştir (14). Tam tersini iddia eden çalışmalar (15) da mevcut olup düşük eğitim seviyesi (8 yıldan az eğitim) ile erken evre (hafif) YBMD insidansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR 2.2). Düşük sosyoekonomik seviye ile kardiyovasküler hastalıklar, serebral inme, bazı malign hastalıklarının sıklığının yükseldiği bilinmektedir (16), buna neden olarak düşük sosyoekonomik durumu olan bireylerdeki beslenme alışkanlıklarının farklılığı öne sürülmektedir. Daha yağlı ve mineralden fakir beslenme tarzı buna neden olarak belirtilmektedir. Bu nedenle YBMD ile düşük sosyoekonomik durum arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Fakat daha çok gelişmiş ülkelerde görülmesi de sonuçları tartışmaya açık hale getirmektedir.

Sigara kullanmak bağımsız olarak YBMD için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (17) Yapılan başka bir çalışmada (18) geçmişte içmiş olmak (en az 10 -15 yıldır içmiyor) veya halen içiyor olmak yaş tip YBMD hastalığının daha erken yaşta (aktif içiciler; hiç içmeyenlerden 5.5-6 yıl önce, bırakmış olanlarda 4.5 yıl önce) ortaya çıkmasına neden olduğu saptanmıştır.

Alkol tüketimi YBMD gelişmesi için genel olarak bir risk artışına neden olmamaktadır (19). Fakat yapılan bir meta analizde (20) aşırı miktarda alkol alımı (30g/gün ve üstünde) ile YBMD gelişme riski bir çalışmada OR 1.47 ile

istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada fazla miktarda alkol tüketimiyle erken evre YBMD %47 olarak saptanmışken tüketilen alkol miktarının arttırıldığı subgruplarda risk %67'ye ulaşmaktadır. YBMD patogenezinde öne sürülen mavi dalga boyundaki ışığa bağlı retinal doymamış yağ asitlerinin foto oksidatif hasara maruz kalması benzer bir şekilde yüksek miktar alkol tüketiminde de oksidatif stresi yükseltmekte aynı zamanda antioksidan aktiviteyi de azaltmaktadır, böylelikle alkole bağlı YBMD gelişebileceği öne atılmaktadır (21). Aynı çalışmada orta derece alkol alımının YBMD hastalığında koruyucu olduğunu gösteren kanıt da saptanmamıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada da alkole bağlı artmış damar oluşumu KNVM için risk oluşturabileceği düşünülmektedir(6). Alkolü kesin risk faktörü olarak tanımlayan bir çalışmada da erken evre YBMD OR 1.4, yumuşak druzen varlığı OR 1.3 artmış olarak saptanmıştır (22). Alkole bağlı istatistiksel olarak çoğu çalışmada yükselmiş YBMD oranı saptanmasa da sigara ve oksidatif stresin risk faktörü olarak tanımlandığı YBMD hastalarına sigarayla beraber alkolü de bırakmaları sekonder nedenlerle önerilebilir.

Yaşam tarzıyla bağlantılı diğer risk faktörlerinin ise YBMD progresyonunun üzerinde etkili olup olmadığı ise netlik kazanmamıştır. The Age Related Eye Disease Study (AREDS) çalışma grubu antioksidan ve çinko gıda takviyesi kullanımının YBMD progresyonunu azalttığını ve görme kaybını azalttığını saptamışlardır (22). Hipertansiyon ile YBMD sıklığı ve progresyonu arasında zayıf ilişki saptanmıştır, ancak ateroskleroz ile ileri evre YBMD sıklığının yükseldiği tespit edilmiştir (23). Hipertansiyon hakkında yapılmış başka bir YBMD çalışmasında bağlantının hayvan deneylerinde olduğunu ancak klinik anlamlı olmadığını ve çalışmaların bu tezi desteklemediği yönündedir, ancak hipertansiyona bağlı da görme kaybı olabileceği için YBMD hastalarında hipertansiyonun kontrol altında olmasını önermektedir(24). Kolesterol seviyesi ve YBMD arasında ise bir bağlantı bulunamamıştır. Ancak başka bir çalışmada çelişkili bir sonuçla yüksek HDL-C seviyeleriyle ileri YBMD riskinde artış saptanmıştır (25). Diyabet de benzer şekilde YBMD ile ilişkisiz bulunmuştur (26). Diyabetle ve YBMD ile ilgili bir meta analizde çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu hem koruyucu

olabileceği aynı zamanda risk faktörü olarak tanımlandığı ve YBMD ile diabetes arasında anlamlı ilişki tespit edilmediği belirtilmiştir (27). Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, olası neden ise YBMD patofizyolojisinin tam anlamıyla aydınlatılamamasına ilişkilendirilmiştir (28). Geçmişteki yaşam tarzının da muhtemel etkilerini içeren bir çalışmada YBMD ve geçmişte yapılan spor ve diyetin ileri yaşlarda hastalık gelişme olasılığı incelenmiş (29). Erkeklerde geçmişinde düzenli ve ağır spor haftada en az bir gün yapanlarla yapmayanlar arasında tüm YBMD evrelerindeki patolojilerin görülme sıklığında herhangi bir fark izlenmemiş. Kadınlarda ise geçmişinde düzenli ve ağır spor yapanlarda sadece orta evre YBMD anlamlı olarak düşük saptanmıştır. YBMD'nin kadınlarda daha sık olduğunu ele alınca hasta grubun çoğunluğunu oluşturan kısımda (kadın cinsiyet) egzersizin koruyucu olduğu ve halk sağlığı açısından düzenli egzersizin tavsiye edilebileceği sonuç olarak ortaya çıkmaktadır. Patogenezinde oksidatif stresin arttığı durumlar ve ileri yaş olan prostat kanserli olguların üzerinde yapılan bir çalışmada (30) hastalarda YBMD sıklığının normal popülasyona oranla 1.25 kat daha fazla görüldüğü saptanmış. Aynı çalışmada prostat kanserli olgularda androjen azaltıcı hormon tedavisi alan ve almayan olarak bölündüğünde tedavi alan grupta YBMD sıklığının görece daha düşük olduğu tespit edilmiş. Testosteron azalmasıyla insülin direncinin artması, metabolik sendroma yol açması, oksidatif stresin artış göstermesi bilindiğinden beklenenin aksine tedavi alıp testosteron seviyeleri daha düşük olan grupta YBMD sıklığının daha düşük olması ilginç olarak bulunmuş. Bilimsel olarak açıklama yapılamamıştır.

Diğer bir konu ise şehir hayatının YBMD üzerinde etkisidir. Yapılan bir çalışmada (31) yaklaşık 7000 kişi dahil edilmiş ve erken evre YBMD kırsal yaşamdaki insanlarda %20 oranında, şehirselleşmiş yaşamdaki insanlarda %16 oranında bulunmuş. Benzer şekilde ileri evre YBMD iki grupta da %2 oranında saptanmıştır. Erken YBMD olgularında sıklıkla pigment değişikliği olmadan druzenler tespit edilmiş. Daha önceki çalışmalarda (32) druzenlere eşlik eden pigment değişiklikleri progresyon lehine değerlendirilmiş olduğundan çalışmada incelenen olgularda Hipo ve hiperpigmentasyon her 2 grupta da

benzer olarak % 6 oranında saptanmıştır. Benzer yapılan başka bir çalışmada ise kırsal yaşamda erken evre YBMD kentsel yaşamdakine göre OR 1.65 olarak daha yüksek bulunmuştur (33). Sebep olarak da çalışmanın yapıldığı bölgede (hindistan) kırsal yerlerde içme sularında fazla nitrojenin bulunması sorumlu tutulmuştur. Sadece neovasküler form YBMD hastalarının incelendiği başka merkezli bir çalışmada (34) hastaların çoğunluğunun kırsal olmayan bölgelerden geldiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar kırsal ve kentsel hayatta YBMD gelişimi ve progresyonu açısından çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle bu konunun tam olarak farkı saptanamamıştır.

AREDS sayesinde saptanan antioksidan kullanımına ek olarak beslenme alışkanlıkları ve YBMD hakkında yapılan diğer çalışmalarda çarpıcı bulgular bulunmuştur. Haftalık en az bir porsiyon deniz ürünü(balık) tüketimiyle eksüdatif tip YBMD gelişme ihtimali tüketmeyenlere oranla yarı yarıya daha düşük saptanmıştır (35). Besin alışkanlıklarıyla ilgili yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (36) 60-70 yaş arası 7000 kişide haftada 4-6 porsiyon kırmızı et tüketenlerde ayda 3 veya daha az porsiyon tüketenlere oranla OD 1.36 olarak YBMD'nin bütün evreleri için artmış risk olarak saptanmıştır. Yumuşak drusen gelişmesinde de benzer şekilde ayda 2-4 porsiyon et tüketenlerde haftada 4-7 porsiyon kırmızı et tüketenlere göre OD 0.54 olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada benzer oranlarda tavuk tüketimiyle ise erken YBMD için anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Yumuşak drusen ve et tüketiminin araştırıldığı başka çalışmada (37) ise daha az oranda kırmızı et tüketimiyle yumuşak drusenlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir. Kırmızı et tüketiminin YBMD patolojisinde besinin alındıktan sonra vücutta dönüştürüldüğü nitrozamin türevi bileşikler, hem-demir birleşimi (38) ve ileri glikasyon bileşiklerinin son ürünlerinin kendi başlarına oldukça yüksek reaktif oksidatif hasar yapabilecek nitelikte olmaları suçlanmıştır. Fenton reaksiyonu ile serbest oksijen radikalleri oluşturup oksidatif hasarı tetiklemektedir. YBMD'de RPE ve Bruch membranında ki demir konsantrasyonunun yükselmiş olması da bunu destekler niteliktedir. Beyaz et ise vücutta daha az nitrozamin bileşik oluşturduğundan YBMD daha az sebep olması olağan bir sonuç olarak düşünülmüştür. Sigara ve YBMD ilişkisinde de

benzer nitrozamin molekülleri saptandığından kırmızı et tüketimiyle YBMD arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Ayrıca YBMD hastalığında drusen ve RPE içerisinde artmış glikasyon bileşikler ürünleri bulunduğu bilinir, bunun olası VEGF salgısını yükselttiği düşünülmektedir (39). Fakat hayat boyu diyetin kronik hastalıklar üzerinde birikimli etkisi daha geniş bir zaman aralığında gerçekleşeceğinden yapılan çalışmalarda yaşlı popülasyonun son birkaç yıl içerisindeki beslenme alışkanlıkları prognostik risk faktörü olarak değerlendirilmesinde çalışmaların doğruluk payını azalmaktadır. Beslenme üzerine yapılan çalışmada (40) akdeniz tip diyet ile YBMD arasındaki ilişki araştırılmış, tanımlanan akdeniz tip diyet taze sebze, meyve, tam taneli tahıl gıdaları, kuruyemiş, baklagil, alkol ve kırmızı etten oluşmaktadır. Toplam her grup için tüketim fazlalığına bağlı bir puan almakta ve genel olarak diyetin uygunluğu karşılaştırılmış. Diyetle uyum ne kadar yüksek ise 12 yıl boyunca incelenen hastalarda o derece daha az coğrafik atrofi ve neovasküler tip YBMD gelişme riskinde düşüş olduğu bulunmuş Aynı çalışmada akdeniz tipi diyeti olan kişilerde mikronutrisyon da alıma bakılmış ve alınan mikronutrisyon ile sonuçlar arasında bir fark saptanmamış, bu da AREDS 1 veya 2 formül mikronutrisyonun benzer etkiye sahip olduğunu destekler özelliktedir. Ayrıca aynı çalışmada eş zamanlı multivitamin tedavi alanlarda sonuçların benzer olduğu saptanmıştır. Akdeniz tip diyetin koruyucu olduğu kişilerde CFH koruyucu geninin bulunması diyetin sadece bu alele sahip bireylerde işe yaradığı veya daha fazla işe yaradığı sonucunu düşündürmüştür. Ayrıca besin YBMD ilişkisinde yapılan başka bir çalışmada (41) YBMD hastalarında ortalama daha az sebze tüketimi ortaya çıkmıştır. Ayrıca toplamda alınan antioksidan maddeler (özellikle A vitamini miktarı) da daha düşük bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada balık tüketimiyle, lutein/zeaksantin alımıyla YBMD bağlantısı olmadığı bulunmuştur. Araştırmanın Kore’de yapılmış olması da beslenmenin ırklara göre farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma yapılan daha önceki çalışmaları (42) desteklemekte ve taze sebze tüketiminin YBMD gelişmesinde koruyucu olabileceği öne atılmaktadır.

Vitamin D'nin birçok çalışmada hem in vivo hem in vitro antienflamatuar etkinliğini gösterilmiş (43), C-reaktif protein oluşumunu baskıladığı, yardımcı T hücrelerin çoğalmasını engellediği ve baskılayıcı T hücrelerini aktive ettiği bulunmuş. Hatta in vitro tümör hücrelerinde üretilen VEGF miktarında , vitamin D ilavesiyle birlikte azalma tespit edilmiş. Retinal hücre kültürleriyle yapılan bir çalışmada (44) retinal damarların endotelinde vitamin D'ye spesifik reseptörler tespit edilmiş. YBMD hastalığının patogenezinde inflamasyon ve inflamatuvar yolların önemi bilindiğinden YBMD ile vitamin D ilişkisini araştıran bir çalışmada (45) yaş tip YBMD olguları ve normal kişilerde vitamin D seviyeleri ölçülmüştür. Seçilen grupların homojen olması sebebiyle risk analizi daha güvenilir bulunmuş olup anlamlı derecede yaş tip YBMD olgularında kan vitamin D seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Vitamin D nin koruyucu etkisinin olabileceği öne sürülmüştü. Yapılan kesitsel bir başka çalışmada (46) tüm YBMD hastaları ve sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığında sadece erken evre YBMD olgularında daha düşük vitamin D seviyeleri bulunmuş olup bulgular YBMD başlangıcı açısından vitamin D nin koruyucu rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Multivitamin ve mikronutrisyon kullanımı ile ilgili 2017 yılında yapılmış bir derlemede toplam 76000 kişinin incelendiği 5 randomize kontrollü araştırmanın sonuçları incelenmiştir. 4-12 yıllık takip süreleri olan hastalar AREDS formülasyonu, vitamin D, multivitamin kullanımları açısından sorgulanmış ve bilinenin aksine YBMD hastalığının görülme sıklığında farklılık izlenmemiştir (47). Hatta aynı çalışmada AREDS formülasyonu, vitamin D, multivitamin kullanımının hastalığın seyrini değiştirmedeği de belirtilmektedir. YBMD ile ilgili birçok tartışmalı veri mevcuttur. Bazı araştırmalarda da druzen ve YBMD gelişmesinde inflamasyonun rol oynadığı öne sürülmüş ve kompleman ilişkili genetik faktörler araştırılmıştır. Bu kapsamda CFH geninin Y402H kolunda ve kompleman 1-2-3'te YBMD sıklığında artış tespit edilmiştir . Genetiğin YBMD hastalığı üzerine etkisi ayrı bir başlık halinde özetlenmektedir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

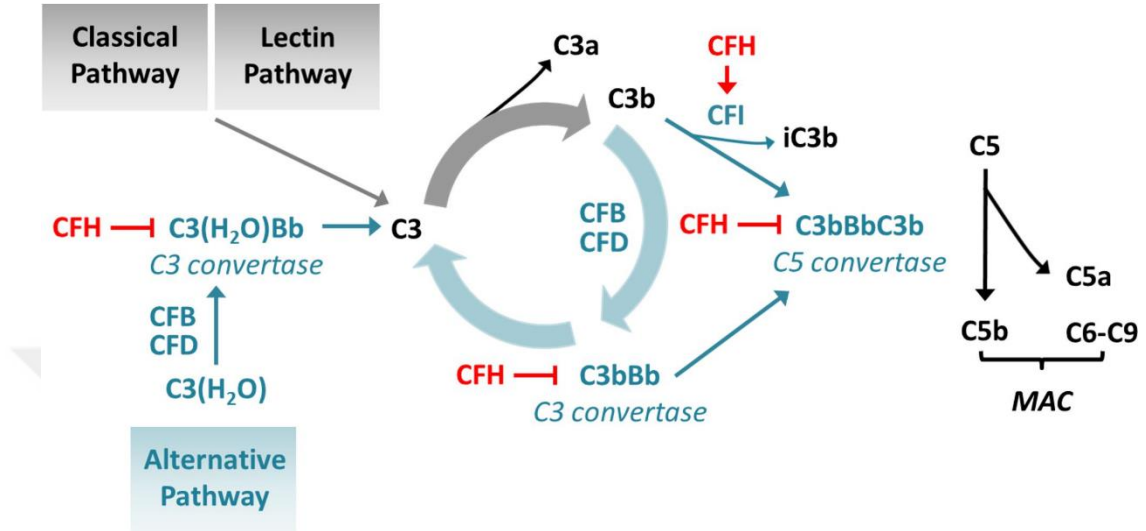
YBMD 2015'te dünya genelinde legal körlüğün (iyi gören gözdeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen $<0,05$) 4. sırasında ve kör olanların % 6'sını oluşturur. İleri görme kaybının (Snellen 0,33 - 0,05) ise 3.sirasındadır (%3). Bu da hastalığın dünya genelinde önemini göstermektedir (48). Yapılan bir meta analizde (49) 45-85 yaş arasında erken ve geç dönem YBMD görülme sıklığı toplamda %8.69 olarak bulunmuştur. Avrupada erken evre YBMD Asya ırkına göre daha sık olduğu saptanmıştır (%11.2 vs %6.8), ayrıca bütün YBMD tipleri Avrupa ırkında Asya'ya göre daha sık olduğu saptanmıştır (%12.3 - %7.5). Afrikada ise tüm YBMD tipleri Avrupadan daha düşük bulunmuştur. YBMD prevalansı ve tipinde cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Geç dönem YBMD'nin alt tipi olan coğrafik atrofi Avrupada (%1.11) diğer ırklara göre (Afrika %0.14, Hispanik %0.16) göre daha fazla saptanmıştır. Ancak eksüdatif tip YBMD etnik gruplar arasında anlamlı derecede farklı gösterilmemiştir. Yaş ile YBMD arasında ilişki doğrusal olmayıp 75 yaş ve üzerinde bütün ırklarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalığın dünya çapında 2020'de yaklaşık 196 milyon insanı etkileyeceği tahmin ediliyor, veriler 2040'ta bu rakamın 288 milyona ulaşacağını ileri sürmektedir. YBMD'den 2040 yılına kadar en çok etkilenmesi beklenen ırk ise 113 milyon hasta ile Asyadır, ikinci sırada 69 milyon hastayla Avrupa beklenmektedir.

2.4.YBMD PATOFİZYOLOJİSİ

YBMD gelişimi açısından çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Asıl nedeni tam olarak aydınlatılamamışsa da bazı araştırmalarda (50) oksidatif stres, enflamatuar hücreler ve mediatör göçü, çeşitli genetik mutasyonlar ve çevresel faktörlerle dış retinal tabakalar (fotoreseptör tabakası, retinal pigment epitel hücresi, Bruch membranı, koryokapillaris) tutulmakta ve görme kaybının esas sebebi olmaktadır. Özellikle kompleman yolağına bağlı olduğu dikkati çekmektedir, bu nedenle retinal fonksiyon ve anatomi arşitektürü bozulur. Bu teori drusenlerin içeriğinde enflamatuar faktörlerin bulunmasıyla ve kompleman faktörlerin yolunda etkili genetik mutasyon tespit edilmesiyle daha

da ön plana çıkmıştır, en önemlisi ise kompleman faktör H (CFH) olarak saptanmıştır(51).

Şekil 3: Kompleman yollarına CFH geni etki mekanizması



CFH kompleman sistemine yolların çeşitli aşamalarında devreye giren en önemli inhibitör olarak bilinmektedir (Şekil 3). Öncelikle kompleman 3'ten kompleman C3a/b oluşumunu baskılamakta ve inflamatuvar cevabının opsonizasyon aşamasında baskılamaktadır. CFH yine Faktör B oluşumunu da baskılayarak C3b den C3bB oluşumunu ayrıca engellemektedir. Ayrıca CFH C-reaktif proteine (CRP) bağlanarak CRP ilişkili opsonizasyonu ve inflamasyonun oluşmasını baskılamaktadır(52). Gen düzeyinde yapılan araştırmalarda CFH geninde bir nükleotid polimorfizmiyle ARMD 1 bölümündeki ekzon 9 yer değiştirmesi YBMD gelişimiyle kuvvetli bağlantısı olduğu ortaya çıkmıştır (53). Bilinen polimorfizmle 402 nolu kodondaki histidin aminoasitinin yerine tirozin geçince ve bu gen Y402H olduğu görüldü. Bu nedenle CFH geninde yapısal değişiklik gerçekleşmekte ve CRP ye bağlanma oldukça düşmektedir. Enflamasyonun kontrolü azalmakta ve enflamatuvar proteinlerin etkisi yükseltmektedir. RPE hasarı oluştuğu için lipofuksin gibi atıkların birikimi fazlalaşır. Normal şartlarda RPE hücreleri tarafından ayrıştırılabilecek ve koryopakillerise iletilebilecek hücrel artık materyaller RPE altında birikerek hasarın oluşumu giderek hızlandırır. Bu artık materyallerin birikimiyle RPE altında drusen denen sarımsı maddeler

görölmeye başlar. Bu birikim de aynı zamanda enflamasyonu tetiklemekte ve oksidatif hasarı arttırmaktadır. Böylece süreç kısır bir döngü içerisinde giderek artan bir hızla devam eder.

Yapılan bir çalışmada CFH geninde tek histidin kodonu değişimiyle YBMD başlangıç riski 2.5-3 kat artmakta olduğu tespit edilmiştir, hatta homozigot histidin değişiminde riskin 6.40 kez yükseldiği bulunmuştur (54). Ayrıca heterozigot ve homozigot risk grupları tahmin edilmiş ve analizin sonucu anlamlı bulunanlar bütün YBMD hastalarının %30-60 arasında olduğu tahmin edilmiştir.

Eksüdatif tip YBMD patofizyolojisinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) de önemli olduğu düşünölüp birçok tedavinin de yapı taşlarını oluşturmaktadır. VEGF birden fazla gende kodlanır bundan dolayı birçok izoformları bulunur, bunlardan anjiogenezis en etkili rol oynayan VEGF-A 165 olup birçok YBMD hastasında yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Birçok farklı izoformu da fizyolojik olarak bulunmaktadır ancak YBMD açısından VEGF-A belirgin olarak çok daha fazla önem arz eder. VEGF kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile YBMD gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. YBMD C aleli özellikle tekli polimorfizm olarak tespit edilmiş olup homozigot ve heterozigot bireylerde YBMD gelişim riskini arttırmaktadır. Bu polimorfizmle anjiogenez ve vasküler çoğalma artmakta ve eksüdatif neovasküler tip YBMD’de önemli role sahip olduğu tespit edilmiştir (55).

RPE hasarına ek olarak patolojide koroidal dolaşım da ek olarak bozularak etki eder (56). Koroid tabakasında gelişen incelmeye bu teori destekler. Olası ateroskleroz gelişimi gibi mekanizmayla damarların elastikiyeti ve geçirgenliği azalarak ve ek olarak koroidal damarlarda hidrostatik basınç artış göstermektedir. Aslında RPE altından koroide olan diffüzyon geçirgenliğinin azalması bile tek başına RPE altında birikme ve eksüdasyona sebep olabilir. Koroidal beslenme bozukluğu ve difüzyonla beslenen RPE de gelişen hipoksiye bağlı hasar giderek şiddetlenip tabloyu progrese etmektedir. Bu duruma yani hipoksiye cevap olarak başta VEGF olmak üzere diğer proanjiojenik mediatörlerin (TGFB, FGF gibi) salınımı artmakta damar

geçirgenliği artmakta ve mimarisi bozulmuş Bruch membranı ve RPE altından neovaskülerizasyon olarak kendini göstermektedir.

Özet olarak YBMD patofizyolojisinde RPE altında lipid birikimi ile Bruch membranı kalınlaşması RPE'den koroide sıvı geçişini azaltmakta ve bu sebeple RPE altında sıvı birikimi olmaktadır. Bu alanları genişleyerek pigment epitel dekolmanlarına sebep olabilmektedir. Ayrıca RPE içerisinde lipofuscin birikimi RPE metabolizmasını bozarak fotoreseptörlerin artıklarının yeterince temizlenememesine sebep olmaktadır. Tüm bu mekanizmalar RPE ve fotoreseptörler arasında metabolizma bozukluklarına yol açar oksijen transport defektleri oluşur. Sonuçta oksidatif hasara sekonder drusen denen materyaller birikir ve süreç döngüye girer (57).

2.5.YBMD KLİNİĞİ

YBMD kuru ve yaş tip olarak 2 ana gruba ayrılır. Her ne kadar halen bu sınıflama yapılsada biz bugün biliyoruz ki intraretinal, subretinal sıvı olsa bile altta yatan KNVM olmayan hasta grupları azımsanacak kadar az değildir. İşte bu yüzden literatürde özellikle son çalışmalarda eksüdatif ve noneksüdatif tip terimi kullanılmaya başlanılmıştır(58).

Yine günümüz kalsifikasyonuna göre belirtir olursak kuru tip hastalık YBMD hastalarının yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Bu grupta progresyon daha yavaş seyirli fakat görme kayıpları olabilmektedir. Fundus muayenesinde retina altında drusen denen sarı materyal birikintileri izlenir,RPE de sınırlı atrofi alanları, hipo- hiperpigmente RPE alanları izlenebilir. Drusenler de kenarlarının düzgün sınırlı olup olmamasına göre sert (yani sınır hatları belirgin) veya yumuşak olarak ayrılmaktadır. Drusenler zamanla büyüyerek büyük drusenlere ve bazen de bazal ve vertikal çaplarını arttırıp drusenoid pigment epitel dekolmanlarına sebep olabilmektedir. Hastalığın en ileri formu olan coğrafik atrofide; RPE ve fotoreseptör hasarının olduğu atrofi alanları gelişmekte ve buna sekonder santral görme alanında ciddi kayıplara neden olabilir. Coğrafik atrofi alanları zamanla genişleyebilir ve genellikle bilateral olmaya eğilim gösterir, ayrıca hastaların diğer gözlerinde neovasküler YBMD

daha fazla oranda görülmektedir (59). Erken evrede hastalar genellikle asemptomatik olur fakat hastalığın ilerlemesiyle bulanık görme, çizgileri eğik, yamuk, kırık görme, gece görüşte bozulma, renkli görmede bozulma ve pozitif veya negatif skotomlar da görülebilir.

Yaş tip hastalıkta (eksüdatif tip YBMD) Bruch membranındaki yapısal değişiklikler bütünlüğünü zamanla bozabilir. Anjiyogenik büyüme faktörleri koryokapillaris katmanından koroidal neovaskülarizasyon olarak da bilinen anormal neovasküler damarlanmalara neden olabilmektedir, Bruch membranındaki kırıklıklardan geçerek RPE altına ulaşır ve fotoreseptörlerin ve RPE' nin anatomik fonksiyonel bütünlüğüne ve fonksiyonuna hasar verebilir. Bulunduğu bölgeye göre tip 1 KNVM (okkült tip, RPE altı) veya tip 2 (klasik tip, retina altı) olarak isimlendirilir. KNVM gelişmekte ve hastalığın ana sebebi olmaktadır. Koroidal akımdan beslenen bu damarlara bağlı subretinal-intraretinal sıvı sızması olabilmekte ve eşlik eden damarlardaki sızıntılarla hızla gelişen pigment epitel dekolmanları, RPE yırtıkları, diskiform skar alanları oluşup ve önemli derecede görme kayıpları gelişmektedir. Ayrıca Tip 3 KNVM de belirtilmiş olup YBMD'de görülmeyen retinal kaynaklı bir neovaskülarizasyondur. Sebebi koryokapillaris olmayıp derin retinal kapillerlerden beslenmektedir. Retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP) olarak da adlandırılır (60).

YBMD AREDS çalışmasında fundustaki çeşitli patolojilere göre 4 evreye ayrıldı (61) .

- **Evre 1 (hastalığın yok):** Drusen yok veya 5-15 küçük drusenin varlığı (çapları <63 mikron, optik diskten çıkan ven çapının yarısı yaklaşık olarak).
- **Evre 2 (erken evre YBMD):** 15'ten fazla küçük drusenin veya 20'den az orta boy drusenin olması (63-125 mikron) coğrafik atrofi olmadan pigmentasyon anormalliklerinin olması. 5 yıl içinde %10 oranında orta evreye, %1.4 oranında ileri YBMD ye ilerleyebilir.

- **Evre 3 (orta evre YBMD):** En az 1 büyük drusenin olması (>125 mikron) veya 20'den fazla orta veya 65'ten fazla küçük drusenin olması veya merkezi olmayan coğrafik atrofinin varlığıdır. 5 yıl içinde ileri evre YBMD riski %18-20'dir.
- **Evre 4 (ileri evre YBMD):** Merkezi alanı kapsayan coğrafik atrofi veya neovasküler YBMD varlığı.

YBMD'de görülen ilk yapısal bulgu RPE altındaki birikimlere bağlı olan drusenoid birikinti ve RPE düzensizlikleridir. RPE içerisinde başlayan bu süreç daha sonradan Bruch membranına doğru progrese olur. Birincil aşamada fundoskopik olarak görülmeyen bu birikimlere bazal laminar birikimler adı verilir(62). Materyal arttıkça fundus muayenesinde görülebilen drusenler oluşum aşamasına gelir. YBMD'nin tanı koyulma niteliğinde bulguları olup çeşitli boyutlarına göre hastalığın prognozu ve ilerleme riski belirlenir. İsimlendirmeleri boyutlarına göre yapılır. Optik disk üzerindeki retinal bir venin çapı ortalama olarak 125 mikrondur. Burdan yola çıkarak drusen boyutları hakkında fikir sahibi olunabilir ve drusen isimlendirmesi yapılır. 63 mikron ve altında yani bir venin çapının yarısı kadar olan sınırları belirgin sarı-beyaz lezyonlara sert drusen denilmektedir. Genel olarak YBMD açısından ileri hastalık lezyonu olarak risk faktörü kabul edilmezler. Daha büyük, sınırları belirsiz ve düzensiz, sarımsı gri renkteki materyallere ise yumuşak drusen denilmektedir. Yumuşak drusenler ileri evre YBMD için risk faktörü olup KNVM gelişiminde önemli rol oynarlar (63). Drusenler üzerindeki RPE tabakası hasara uğrayınca RPE atrofi ile drusen de gerilemeye başlar ve daha beyaz görünür, sınırları belirginliğini kaybeder ve kalsifikasyon içerir, bu çeşit drusenler de kalsifiye drusen olarak isimlendirilir.

Fundusdoskopik incelemede kubbe şeklinde sınırları belirgin elevasyonlar pigment epitel dekolmanını düşündürmektedir. PED altında lipid birikimi, kanama KNVM varlığını düşündürmelidir. Nadiren de olsa bu kanama retina altından vitreusa ilerleyerek vitre içi hemorajilere neden olur. 4 çeşit PED bulunmaktadır. Bunlar; seröz komponent, fibrovasküler komponent, drusenoid materyal içeren ve son olarak hemorajik PED'lerdir (64). Seröz PED

düzgün yüzeyli, sınırları keskin kenarlı kubbeye benzeyen RPE elevasyonu olarak adlandırılmaktadır. Fundus muayenesinde retina altı sıvı etrafında kırmızımsı turuncuya yakın hale şeklinde görülebilir. PED altında hemoraji veya pigment veya çentikli görünüm PED altında olası KNVM'yi yaklaştırmelidir. Seröz PED'in tersine fibrovasküler PED varlığında RPE elevasyonu düzensiz sınırlı görülür. Drusenoid PED ise birleşmiş druzenlere bağlı RPE'nin ondülasyon göstererek elevasyonu görülür. Konfluent drusenler bir araya gelerek drusenoid PED'e dönüşebilir. Gerileme ihtimalleri yüksektir. KNVM geliştirme ihtimalleri azımsanacak kadar az değildir (65).

Allta yatan bir KNVM olup herhangi bir intra – subretinal sıvı olmayan en az 6 takibi olan YBMD kliniğini sessiz KNVM'ler oluşturur (66). Bu KNVM 'ler aktivasyon geliştirme açısından çok risk içeren gruptur. Çünkü bu tür patolojiye sahip olan hastalar genellikle bir gözlerinde neovasküler tip YBMD ile takibi olup en iyi gören gözlerinin bu sessiz KNVM olan gözleri olduğu için aktivasyon açısından risk teşkil eden bulguların görüntüleme yöntemleri ile sıkı takibi yapıp gerektiğinde erken tanı ve tedavisi uygulanmalıdır.

RPE atrofisi daha çok ileri YBMD' de görülen bulgu olduğu için dış retina katmanlarında izole atrofi olarak kendini gösterir. Boyutu arttıkça lezyonlar birleşir ve coğrafik atrofiyi oluştururlar. Coğrafik atrofi geri dönüşümsüz ağır görme kaybıyla karakterizedir bir oluşumdur. Noneksüdatif tip YBMD' nin son evresidir. Koryokapillaris dahil dış retina tabakalarında bozukluk mevcut olup OKT veya OKTA olmadan fundus değerlendirilmesi ile sağlam retinadan keskin bir sınırla ayrılır (67). Atrofi bilateral olmaya meyillidir. Çift taraflı olma durumunda KNVM riski yılda % 3, 4 yılda %12 olarak saptanmıştır (68).

2.6.YBMD GENETİK KOMPONENT

YBMD çeşitli çevresel ve genetik açıdan risk faktörlerine sahip bir patolojidir. Çevre kaynaklı bilinen en iyi risk faktörleri ileri yaş ve sigara değişitirilemez risk faktörleri tarama programları ve erken tanı için yol

göstericidir. Hastalığın genetik kısmı olduğuna 1.derece akrabalarda hastalığa sahip olanları yakınlarında yaklaşık %23.8 olarak yakınlarında bulunmayanlardan %11.7 olarak yüksek bulunması bir kanıttır (69). Monozigot ve heterozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda erken ve ileri YBMD gelişme olasılıkları sırasıyla %45 ve %70 olarak fazla bulunmuştur. Oranlar genetik faktörlerin yüksek oranda etki edeceği fikrini ortaya çıkarmıştır (70).

YBMD genetiğine yönelik yapılan temel çalışmalarda mendelyan genetik yatkınlık oluşturan diğer maküla patolojileri de değerlendirildi (ör: Best, Stargardt, Sorsby distrofileri), fakat bu hastalıklarla ve genetikleriyle YBMD hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (71). Başka bir araştırma da ise YBMD hastalarının ailelerinin genetik ilişki haritasında bazı genlerde ön plana çıkma saptanmıştır. Meta analizle genlerden en çok karşılaşılanları kromozom 1q31-25 ve 10q26 olarak tespit edilmiştir. Bu genlerin önemi daha sonraki yapılan çalışmalar da genlerdeki özellikli bölgeleri saptamıştır, kromozom 1'deki kompleman faktör H zonu ve kromozom 10'daki yaşa bağlı maküler dejenerasyona yatkınlık 2/HTrA serin peptidaz zonu (ArMs2/HTrA) olarak ortaya çıkmıştır (72). Teknolojik gelişmelerle bireysel gen haritalarına ek olarak genomun tümünün haritaları çıkarılıp başlanmış bu vesileyle yapılan GWAS (Genome wide association studies) sayesinde kromozom 1'deki CFH geninde ortak polimorfizmleri saptanmıştır, bunlar Try402His veya Y402H'dir (73). Bu alelin bulunması heterozigotlarda 4.5 homozigotlar da 7.5 kat artmış YBMD insidansı ile bağlantısı bulunmuştur (74). Buna ek olarak bazı çalışmalarda kompleman bağlantılı genlerden CFB/C2 (75), C3 (76), C7 (77) CFI (78), SERPING gibi (79) tespit edilmiş. Kompleman sistemi çeşitli yolaklar sayesinde üretilen 30'dan daha fazla proteinden oluşmakta ve doğal bağışıklık sistem için önem göstermektedir. Kompleman sisteminde aktivasyon oluşunca ortaya çıkan membran yok edici sistem (MAC) hücre zarının eritip ve yok olmasına sebep olmaktadır. Vücutta bulunan kompleman sisteminin en büyük merkezi karaciğer olmasına rağmen retinal hücreler kendi yolakları sayesinde kompleman bileşiklerini üretirler (80) ve drusenlerin içinde kompleman faktörlerinin varlığı ortaya çıkarılmıştır (81). Sistemik dolaşımda yükselmiş kompleman faktörlerinin oranları YBMD

hastalarında kontrol gruplarına göre saptanmış (82) olup böbrek fonksiyonlarında bozulma ile seyreden sistemik kompleman sistemi bozukluğu ve glomerüler C3 materyallerinin artışıyla seyreden patolojiye sahip hastalarda fundusta drusenler saptanmıştır (83). Görünen o ki çalışmalarda o yönde sonuçlar vermiş sistemik yerine lokal yükselmiş kompleman faktörleri YBMD patogenezinde daha önem arz eder (84). Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde sigara ve oksidatif hasarın yarattığı zarar gibi çevresel nedenlerle kronik artmış oküler kompleman bağlantılı enflamasyon YBMD hastalığında izlenen progresif retinal değişikliklere neden olur. YBMD bağlantılı genlerin fonksiyonları henüz tam anlamıyla net olarak gün yüzüne çıkmasa da C3 polimorfizminin çok görülmesi CFH ye daha az afinite göstermesi (plazmadaki kompleman düzenleyicisi) ve alternatif yolunun daha faal olmasına sebep olabilir (85). Ayrıca CFH Y 402h polimorfizminin fonksiyonel etkisi üzerine yapılan araştırmalar CRP'ye bağlanmanın daha sıklaştığı (86), Bruch membranındaki glikozaminoglikanlara afinitesinin arttığı (87), malondialdehid bileşiklerine bağlanmasının arttığı (88) ve aynı zamanda çinko afinitesinin yükseldiğini (89) saptamıştır. Tüm bu bulgular kompleman sisteminin düzenleyici özelliğinin düşüş gösterdiğini destekler niteliktedir. Azalmış kompleman sistemi düzenleyicisi ise sistemin aşırı yükselmiş aktivasyonu ile bağlantısının olabileceğini ve MAC artışıyla sekonder birikmesi koroid endotel hücre hasarına, koryokapillaristen atık maddelerin daha az temizlenmesi mekanizmasının bozulmaya ve aksaklık oluşmasına ve atık maddelerin birikmesi sonuçta drusenoid materyalin artışına sebep olarak düşünülmektedir. Bu teoriyi destekler nitelikte bir bulgu da CFH Y402 H homozigot genine sahip kişilerde koroid tabasının daha incelmış bulunması (90) ve MAC bileşiği birikmesinin koryokapillariste yükselmiş olarak bulunması belirtilmektedir (91). Kompleman yolak sisteminde rol almayan genler de YBMD patogenezinde incelenmiş ve kromozom 10q26 ARMs 2/HTRA1 bölgesindeki alelin varlığı ile YBMD riski 5-6 katına (OR), popülasyona oranla risk %58'e yükselmiştir (92). YBMD genetiğiyle ilgili yapılmış en geniş kapsamlı seride HTRA1 zonunun değil ARMS 2 genetiğinin YBMD riskini arttırdığı tespit edilmiştir (93). Fonksiyonel etkisiyle ilgili YBMD patogenezinde daha geniş

kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Kompleman yolağı ile bağlantısı olmayan YBMD ile bağlantılı saptanan diğer genler ise anjiogenezis ilişkili gen (TGFB β 1, VEGFA), hücre dışı kollajen matris bağlantılı gen (COL8A1, COL10A1), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol bağlantılı gen (CETP, LIPC, APOE) ve immün regüle edici gen (PILRb) şeklinde tespit edilmiştir (94).

2013'te yapılan YBMD Gen Birliği YBMD ile ilişkili en geniş kapsamlı GWAS ortaya çıkarıldı; 17000 YBMD hastası ve 60000 kontrol grubunun alındığı bu araştırmada 2.5 milyondan daha fazla tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir fakat bunlardan sadece 19 gen bölgesi YBMD genetiğiyle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (95). Genetik, evresel durumlar, genleri genler ile etkileşimi, epigenetik hadiseler, hastalığın genetik geçişinin olmadığı söyleyen birçok teori ortaya sunulmuştur (96). YBMD ve benzeri çeşitli kompleks patolojilerdeki genetik incelemelerdeki ilgi, düşük frekanslı ve nadir fakat etki alanı yüksek genlere doğru yönelmiştir (97). Ek olarak YBMD hastalarının ailelerinde yapılan başka araştırmada bilinen genetik risk faktörlerinin sınırlı sayıda olması ve olası farklı genomik faktörlerin etkisinin olabileceğine değinilmektedir (98). Nadir değişken genlerin taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara göre anlamlı derecede farklı fenotipiksel özellikler tespit edilmiştir; normalden erken gelişem YBMD, artmış drusen varlığı, drusenlerin ekstramakuler sayısının oldukça artmış olması, kalsifik drusenlerin artışının normalden fazla olması vb (99). Ayrıca CFI, CFF, C3 ve C9 sık olmayan değişken genlerin varlığı coğrafik atrofi içeren patolojilerde eksüdatif tip YBMD hastalarından oransal olarak fazla bulunmuştur (100). Yine ilginç olarak TIMP3 eksikliği mutasyonunda beklenen yaştan daha erken (ortalama 65-70) patoloji gelişmesiyle ve sıklıkla bilateral KNVM ile bağlantılı olduğu grlmştir (101).

YBMD genetiğiyle bağlantılı bilgilerin artmasıyla genetik testlere ve bireysel risk analizlerine olan ilgi yükselmiştir. Yüksek riskli genetiğe sahip bireylerde risk faktörlerinin minimuma indirilmesi ile koruyucu yaklaşımlar önem arz etmektedir. Tek gen geçişli patolojilerinin tersine multigenetik ve çevresel faktörler ile ilişkili YBMD hastalığında riskli genlere sahip bireyler

çok hafif bir patolojiye sahip ya da tamamiyle sağlıklı da olabilir. Geliştirilen bazı risk analiz modellerinde riskli genlerin varlığıyla sadece çevresel faktörlerin oluşumu benzeyen risk oranına sahip olarak bulunmuştur, bu durum genetiğin YBMD hastalığındaki önemini arka plana itmektedir (102). Hastalığın yaşla olan ilişkisini ve belirli yaşlarda olan sıklığının farklılığını dikkat edilince patolojinin (103) istatistiksel olarak anlamlı bulgular klinikte bireysel risk analizinde değerlendirilmemektedir, ek olarak bir popülasyonda genetik olarak riskli bulunan sonuç başka bir popülasyonda anlamlı olmayabilir (104). Bu nedenle riskli genetik olarak bulunan sonuçlar aynı etnik kökenli kişilerde risk analizi olarak değerlendirilebilir. Ticari olarak bireysel risk analizi için genetik testler geliştirilse de Amerikan Oftalmoloji Derneği'nin de tavsiyesiyle genetiği ve sebebi net aydınlatılamamış YBMD gibi hastalıklarda genetik testin kullanımı tavsiye edilmemektedir (105). Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ise genetik test başvurusu genel olarak kabul edilen uygulama olarak kabul görmez, fakat yeni geliştirilen kompleman faktör D inhibitörü lampalizumab ajanı ile bağlantılı olarak yapılmış faz 2 çalışmalarında coğrafik atrofi gibi patolojiye sahip hastalar 18-19 aylık takipte aylık intravitreal enjeksiyon tedavisi yapılan hastalarda gelişen progresyonu yavaşlattığı izlenmiş, bunun ise sadece CFI riskli genetiğine sahip kişilerde gözlenmesi tedavinin küçük bir grupta etki edeceğini düşündürmüştür (106). Faz 3 çalışmaları halen devam eden ilacın birincil sonuçlarında genel hasta grubunda bir etkisinin olmadığı saptanmıştır, genetik alt grupların da bulunduğu çalışmanın tamamının yayınlanması bazı karanlık noktalara ışık tutabilir (107). Hastalığın genetiğinin tedavi ve prognoz üzerindeki etkisi halen net aydınlatılamasa da fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.7.YBMD TANI VE TAKİPTE KULLANILAN TETKİKLER

2.7.1. Optik koherens tomografi (OKT):

OKT yüksek çözünürlükte kesitsel görüntüler verebilen ve retina tabakalarına kadar ayırt edilebilen girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Dokuya herhangi bir hasara neden olmayan 800 nm ve daha yüksek

boyutlu dalgalar gönderen ve geri yansıyarak farklı ışıktaki gecikme zamanı ve şiddetindeki değişimi ölçen kesitler olarak yüksek çözünürlükte görüntüler elde edebilmektedir. Retina katmanların yansıtıcılığının farklı olması nedeniyle doku biyopsisiyle benzer görüntüler elde edinilebilir. Teknolojik gelişmeler doğrultusunda gelişen yeni OKT cihazlarıyla kesit çözünürlüğü 5 mikrona kadar indirilerek yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilebilmektedir (108).

Noneksüdatif tip hastalıkta drusenler nodül şeklinde RPE elevasyonları diğer bir tabirle ondulan kesitler olarak görülür. Drusenlerin boyutu ve alanı OKT cihazı ile ölçülebilmekte ve prognostik olarak nitelendirilebilir. Subretinal drusenoid birikimler gerçek drusen olmayıp RPE üzerindeki girintili çıkıntılı görünüm yapan materyallerdir. Coğrafik atrofi alanları ise eksternal sınırlayıcı membran yokluğu, fotoreseptörlerin dış ve iç segmentlerinin kaybı ve Bruch membran kompleks hasarıyla karakterize yama tarzında atrofi alanları olarak görülür. RPE olmaması nedeniyle koroidal sinyal de artışı görülür. PED'ler ise RPE elevasyonu ve altındaki materyalin sinyal iletimine göre homojen hiperreflektif ise drusenoid PED lehine, homojen hiporeflektif, karanlık görünüm ise seröz PED lehine, heterojen ise fibrovasküler PED olarak değerlendirilir. Üstelik alttaki yapıların blokajına neden olan kanamalı olgularda hemorajik PED denmektedir. Üstelik ileri evre hastalıkta dış pleksiform katmanda bozulma ve dejenere olmuş fotoreseptörlerle oluşan görünüm YBMD gibi dejeneratif hastalıklar için karakteristik olup dış retinal katmanların yuvarlanma benzeri oluşumuyla tübülasyonlar oluşur. Kenarları hiperreflektif ortası hiporeflektif tübülasyon oluşumları fotoreseptörlerden kaynaklandığı düşünülür (109).

Eksüdatif tip hastalıkta KNVM'nin tipi oldukça kolay ve invaziv bir işlem yapılmadan saptanabilir. Hiperreflektif alanlar ve retinal sıvının RPE altında (tip 1) ve subretinal (tip 2) olup olmamasıyla tanı koymak öngörülür. Retina içinde özellikle dış retinal katmalara uzanım gösteren patolojiler ise tip 3 KNVM diğer adıyla retinal anjiyomatöz proliferasyon olarak tanı konulur. Anjiyo sonrası tanı takibinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. İnvaziv olmaması, çekim kolaylığı ve yüksek tekrarlanabilirliği ile aktivasyon ve tedavi

endikasyonlarında yön verir (110). Retinal sıvı ve PED'in varlığı, vertikal çapı, bazal çapı gibi tedaviye yanıtın ve yeniden tedavi etmenin gerekliliğinde karar vericidir. OKT de sıvı hiporeflektif görülür. Seröz PED içeriği sıvı olduğundan hiporeflektif görülür. Bunun aksine fibrovasküler PED ise RPE altından fibrovasküler materyale sahip olduğundan hem hiperreflektif hem hiporeflektif görünüme sahiptir. Benzer şekilde drusenoid PED drusen materyali içeriği olduğundan hiperreflektif görünmektedir. Hemorajik PED ise altında kalan alanda gölge defekti yaptığından Bruch membranı ve koroidal damarlar yansıma göstermez ya da silik görünür, hemorajinin varlığı OKT ışınlarının daha derine penetre olmasına engel olduğundan kaynaklanmaktadır. OKT çok çeşitli prognostik belirteçleri tanımlanmıştır dış retinal tübülayon alanları ve hiperreflektif noktalar gibi (111). Retinal tübülayon kötü prognoz olarak görülmekte ve retinal fotoreseptörlerin dış katmanlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Subretinal sıvıdan ayırt edilmeli ve gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır. Hiperreflektif noktalar ise aktif KNVM lehine bir bulgu olarak düşünülmüş OKTA ile altta yatan herhangi bir sessiz KNVM olup olmadığı daha detaylı değerlendirilmelidir. İçeriği ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (112).

2.7.2. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA):

OKTA 2006 yılında tasarlanan belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareketini değerlendirerek kontrast sağlama prensibiyle ve bunları işleyerek, retina ve koroid kan akımını değerlendirmek için geliştirilen; invaziv olmayan , intravenöz kontrast madde kullanılmayan yeni bir görüntüleme tetkikidir. OKTA'da sızıntı saptanamazken yüzeyel ve derin retinal kapillerin değerlendirilebilmesi özelliği fundus fluocean anjiyografiye üstünlük gösterir (113). Görüntünün çekilmesi için FFA'da olan kontrast uygulamasından sonraki dakikalar içinde gibi bir süre limitasyonu yoktur ve ölçüm aynı gün içinde defalarca başvurulabilir (114). FFA görüntüleme, sadece süperfisyal kapiller alan ile limitli olduğu için OKTA'nın derin kapiller pleksusu etkileyen hastalıkların tanısında kullanılabilmesi, FFA'ya olan diğer bir avantajıdır (115).

Tekrarlayan OKT çekimleri arasındaki değişiklikler göz hareketleri ve intravasküler kan akım hareketi ile oluşabilir. Oküler hareketler sebebiyle oluşan artefaktlar cihazdaki hareket düzeltici yazılımlar ile stabil hale getirilebilir (116). Üstelik PED, sert eksuda, lipofuskin, pigment granül birikimleri, RPE atrofi alanları ve projeksiyon artefaktları OKTA görüntüsünde KNVM olarak yanlış değerlendirilebilmektedir (117). 3x3 mm , 6x6 mm ve 8x8 mm OKTA tarama büyüklükleri bulunur ve taranan alan büyüdükçe detay faktörü devreye girdiği için rezolüsyon azalır. OKTA cihazında kullanılan Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA) algoritmi sayesinde, yüzeysel ve derin pleksuslar; peripapiller bağlantı ve koryokapillaris ile bağlantılı çok detaylı ve devamlı akım görüntüleri ile vasküler dansite, akım alanları manuel ve otomatize seçim şema haritaları elde edilebilmektedir (118).

YBMD hastalarının çoğunda RPE değişiklikleri, drusen ve coğrafik atrofi gibi kuru tip değişiklikler bulunmaktadır. KNVM gelişmesi durumunda patolojinin erken tanısı ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Noneksüdatif vakalarda da OKTA KNVM'nin tespit edilmesinde yararlı olmaktadır. OKTA'nın sensitivitesi yüksek olduğu için FFA'da sızıntı görülmeyen aynı zamanda OKT'de herhangi bir RPE değişikliği ondülasyon PED olmadığında bile KNVM'nin tespit edebildiği gösterilmiştir (119).

Özellikle eksüdatif neovasküler tip YBMD'nin tespitinde, büyüklük ve tiplerinin belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, anti-VEGF ilaçların etkisinin değerlendirilmesinde ve tedavi protokolü planlanmasında OKTA önemli rol oynamaktadır (120).

OKTA'nın KNVM saptama gücüyle sensitivite ve spesifite açısından FFA ile kıyaslandığı çok araştırma vardır. Bir çalışmada sensitivitenin %50 olduğunu belirtilmiştir (121). Yine başka bir FFA'da sızıntısı mevcut vakalarda yapmış oldukları çalışmada OKTA'nın %66.8 sensitivite ve %100 spesifite göstererek neovasküler lezyonu saptadığı ortaya çıkmıştır (122). Tip 1 KNVM saptanmasında OKTA ile morfolojik OKT'nin kombine edilmesi sensitiviteyi %86.7'ye yükseldiği görülmüştür (123). Diğer bir çalışmada ise OKTA ile OKT ve FFA vasıtasıyla saptanamayan tip 1 KNVM'nin erken dönemde tespit

edilebileceğini göstermişlerdir (124). Başka bir araştırmada OKTA ile saptanan aktivasyon gösteren neovasküler lezyonlar 5 özellik ile değerlendirilmektedir. Araştırmaya göre lezyon uzun filamentöz damarlar yerine yelpaze şeklinde (lacy-wheel ya da seafan şeklinde) bir morfolojiye sahipse, geniş matür damarlar yerine dallanan çok sayıda ince kapiller ağlar bulunuyorsa, bağlantılar ve kıvrımlar yapıyorlarsa, damar sonlanmaları budanmış ağaç görünümü yerine periferik arkadlar yapısındaysa ve lezyon etrafında hipointens siyah halo görünümü varsa lezyon aktif olarak değerlendirilir (125).

OKTA' da saptanan KNVM lezyonları matür özellikte olanları budanmış ağaç görünümünde, immatür yapıda olanları seafan(deniz yelpazesi şeklinde), medusa, belirsiz tipte olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Seafan tip KNVM; genişleyici besleyici damar, ince dallar veren, çevreleyen hipointens siyah halo mevcut, medusa tip KNVM; merkez besleyici damar, periferik anastomozlar, ince filamentöz dallanmalar ve çevreleyen hipointens siyah halo tespit edilmiştir. Belirsiz tip KNVM' da genişleyici besleyici damar bulunmamıştır. Ölü ağaç görünümü olan KNVM'de ise besleyici damar görülebilmeye karşın ince dallar yoktur ve filamentöz akım içermez (126). KNVM lezyonlarının OKTA' da olgunluğuna göre immatür, matür ve hipermatür olarak sınıflandırması yapılmıştır. Lezyon küçük miks tek tür dallanan kapiller veya multilobül rozet şeklinde küçük tek tip kapiller bulunduruyor ise immatür, seafan veya medusa paterninde olduğu gibi genişlemiş damarlar arkadlarına sahip ise matür, uzun filamentöz doğrusal damarlardan oluşan ölü ağaç manzarası içeriyorsa hipermatür türde olduğu ortaya çıkarılmıştır (127). Yapılan farklı araştırmalara rağmen tüm lezyonların, bu morfolojik tipler ile ayrılması olası değildir. Diğer önemli sınıflandırmada ise patolojik KNVM'ler; dallanma tipi ve ince olan dalların yoğunluğu hesaba katılarak gevşek damar ağı, yoğun damar ağı ve miks yoğunlukta damar ağı olarak değerlendirilir. Bir çalışmada yoğun damar ağı paternini hastalığın erken dönemlerinde yani aktivasyonun daha sık olduğu sürekli ve sık aralıklarla AntiVEGF yapıldığı dönemde fazla görülürken; gevşek damar ağı tipi ise daha uzun süreli yani artık aktivasyonun olmadığı lezyonun sıklıkla skar ve coğrafik atrofi takip edilen patoloji ile bağlantılı olduğu görülmüştür (128).

2.7.3. Fundus fluosein anjiografi (FFA):

YBMD tanısında KNVM saptama da önem arz eden tanı tetkiklerinden birisidir (129). Noneksüdatif tip patolojide drusen içeriği hidrofobik veya hidrofilik olarak görülebilmektedir. Floresan boya hidrofilik olduğundan hidrofilik drusenleri iyi boyar ve erken fazdan geç fazlara doğru hiperfloresans artışına bağlı olarak görülür hale gelir. Coğrafik atrofi ise altında RPE olmadığından koroidal beslenmeyi iyi gösterir ve pencere defekti olarak lezyon altı kısmında yüksek parlama artefaktı ile karşımıza çıkar, sınırlar düzenli yoğun hiperfloresans alan olarak belirir.

Eksüdatif tip hastalıkta ise FFA PED tiplerini saptamada oldukça yararlıdır (130). Seröz PED erken dolum ve geç fazlara kadar hiperfloresan alan şeklinde görülür ve sınırlarını geç dönemde bile olsa hiperfloresans dağılmaz. Yoğun hiperfloresan görünümün fluoresein maddenin moleküllerinin Bruch membranından geçirgenlik artışı sebebiyle RPE altı boşluğa hızla akışından oluştuğu düşünülür. Fibrovasküler PED ise noktalı-granüler boyanma gösteren ve geç fazlarda kenarlarından sızıntılara neden olan görüntü olarak da belirsiz hiperfloresan ala ile karakterize bir PED tipidir. Drusenoid PED ise tarak benzeri limitleri olan yüzeyi düzensiz boyanma veren ve geç fazlara kadar sızıntı görülmeyen PED tipidir. RPE altında kanama gerçekleşirse koroidal floresanı baskılayıp blokaja sekonder karanlık görüntüye neden olacak ve hipofloresans olarak izlenir. KNV ise FFA görünümüne göre klasik (tip 2, RPE üstünde oluşan) veya gizli (tip 1, okkült, RPE altında gelişen) KNV olarak isimlendirilir. Sızıntının kaynağının erken fazlarda belirgin olduğu durumlarda klasik, belirlenmediği durumlarda ve orta ve geç fazlarda granüler hiperfloresan görünümde ise gizli (Fibrovasküler tip KNV ve kaynağı saptanamayan geç faz sızıntı) tip olarak adlandırılır. Önceden tedavinin yönünü belirleyen bu adlandırmalar günümüzde teknolojik açıdan yeni gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle (OKTA ve anti VEGF) eski önemini yitirmeye başlamıştır ama KNV lezyonlarının morfolojik duruşu açısından bize halen önemli veriler sunmaktadır.

2.7.4. İndosiyanin yeşil anjiografi (ICGA):

İndosiyaninin fluoseinden daha yüksek molekül ağırlığına sahip olması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle koroidal fenestrasyonlardan kaçan boya miktarı azdır. Bu sebeple koryopakillardan rahat olarak çıkamaz. İSYA, dalga boyunun yüksek olması sayesinde, hemoraji, eksuda, seröz sıvı, lipid, ksantofil ve pigmenter birikintilere rağmen koroidal vasküleritenin görüntülenmesini mümkün kılar. İSYA'yı koroidal damaların görüntülenmesinde ve okkült KNV'lerin tespitinde üstünlük sağlar (131).

Non eksüdatif tip hastalıkta sert drusenler çekimin başlamasından 3-4 dakika sonra boyanmaya başlarlar ve geç fazlara kadar boyalı kalırlar. Yumuşak drusenler ise çekim boyunca ya hipofloresan kalırlar (etraflarından ince bir hiperfloresan hale ile) veya izofloresan olurlar. Eksüdatif tip hastalıkta koroidal damarlardan gelişen KNVM lezyonları koroid akımının daha iyi gösterildiği bu yöntemde daha iyi ayırt edilmektedir. Ayrıca çekimde kullanılan dalga boyunun daha yüksek olması sebebiyle doku penetrasyonu daha fazla olmakta ve hemoraji gibi ortam opasitelerinden daha az etkilenmektedir. PED ayırımında seröz ise tüm fazlarda hipofloresan görünüm mevcuttur. Hipofloresan alan içindeki hiperfloresan odak KNVM gelişimini destekler yöndedir. Üstelik RAP ve PCV gibi ayırıcı tanıya giren hastalıkların tanısında da oldukça faydalıdır.

2.7.5. Fundus otofloresans (FAF):

Tanıdan çok tanıya destek niteliğinde yardımcı tetkik olarak olarak değerlendirilir. FAF pigmen epitel fonksiyonunu değerlendiren noninvaziv hızlı ve kolay tetkiktir. Coğrafik atrofi alanlarının saptanmasında çeşitli hipo hiperotofloresan paternler görülerek değerlendirilir. Atrofi alanının sınırı ise hafifçe hiperotofloresan görülmektedir. Sınırdaki hiperfloresan görünüm progresyon lehine değerlendirilmektedir. Sert drusenler ise ortam otofloresansındaki değişime bağlı görülmeyebilir. Yumuşak drusende ise lezyon kenarlarında hafifçe artmış hiperotofloresan alanlar ortaya çıkar.

Eksüdatif tip YBMD’de kullanımı limitlidir, fakat KNVM kenarlarında hiper otofloresans alanlar saptanır.

2.8.YBMD TEDAVİSİ

Günümüzde YBMD’nin patolojisini ortandan kaldıran kesin bir tedavi seçeneği bulunmamakla birlikte hastağın patolojik yolaklarına etki gösteren veya patolojinin oluşmasını baskılayan, geciktiren tedavi seçenekleri geliştirilmektedir.

2.8.1. Noneksüdatif ve neovasküler olmayan eksüdatif tip ybmd tedavisi:

Non eksüdatif tip patolojide progresyonu geciktiren, yavaşlatan koruyucu tedavi protokolleri bulunur. Eksüdatif neovasküler tipe dönüşüm açısından düzenli olarak sık aralıklar ile kontrol gerekir. AREDS çalışmasına göre erken YBMD tedavi gerektiren bir patoloji değildir ve mikronütrisyon desteğinin progresyonu yavaşlattığına dair bir gerçeklik saptanamamıştır (132). Fakat hastalara patolojide progresyon olabileceği hakkında gerekli uyarılarda bulunup farkındalığın artırılması ve kontrole gelmeleri gerektiği söylenmelidir. En az 1 gözde ileri veya orta YBMD hastalığı olan kişiler ise AREDS doğrultusunda mineral, vitamin ve antioksidan gibi mikronütrisyon desteği başlanması öngörülen hastalar olup özellikle yaş tipe dönüşte önem arz eder (133). İlk yapılan AREDS çalışmasında formülasyonda günlük 500 mg C vitamin, 400 IU E vitamin, 2 mg okside bakır, 15 mg betakaroten, 80 mg çinko oksit içermektedir. Geliştirilmiş kapsamlı AREDS 2 çalışmasıyla ek olarak 15 mg beta karoten almak yerine 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin eklenmiştir (61). Beta karotenin ise aktif veya geçmiş sigara içenlerde artmış akciğer kanseri ölüm oranlarını arttırdığı için A vitamini türevi olan retinada özellikle foveada yoğun olarak mevcut olan formu olan lutein ve zeaksantin tavsiye edilmiştir.

2.8.2. Eksüdatif neovaskülerizasyon olan tip ybmd tedavisi:

2.8.2.1.Lazer fototerapi:

Foveanın etrafındaki alanlarda lazerle ile fotokoagülasyon yaratarak KNV gelişimini yavaşlatmak/durdurmak hedeflenmiş. Tedavi sonrası ilgili bölgede geniş skotom alanları meydana gelmesi, yüksek derecede nüks oranları ve fotoreseptör zararı nedeniyle günümüzde sık başvurulmayan bir yöntem olarak yerini sürdürmektedir (134).

2.8.2.2. Fotodinamik (PDT) tedavi:

Milenyumun başlarında meydana çıkan bu yöntemle KNV gelişiminde daha az hasar fotoreseptör kaybı veren bir teknik olarak kabul edilmiş ve başvurulmuştur. Vertaporfin denilen madde intravenöz olarak verilmesinden sonra 689 nm dalga boyunda laser ile aktifleştirilerek KNVM içinde trombüsler oluşarak lokal hasar meydana getirmekte ve iatrojenik hasarı azaltmaktadır. Panretinal fotokoagülasyona (PRP) göre retinaya daha az toksiktir. KNVM gelişim hızı azalsa bile görsel sonuçlar sıklıkla iyi yönde olur (135). Ayrıca PDT yapılması anjiogeneze sebep olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sentezini arttırmaktadır bu durumda patolojinin ilerlemesine neden olabilir (136). Aralıkla FFA ile takip gerekmekte ve gerektiğinde nüks halinde tekrar PDT yapılabilir. Yine aynı zamanlı olarak intravitreal antiVEGF enjeksiyonu ile tedaviye yanıt daha iyi olmakta ancak tek başına antiVEGF enjeksiyonlarına göre karşı etkili üstünlük elde edilmediğinden günümüzde polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) haricinde kullanımı kısıtlanmıştır.

2.8.2.3. Antianjiogenik tedavi:

Anjiogenezi sağlayan ve azaltan mediatörlerin varlığı bilinir. Yükselten mediatörler başta VEGF olmak üzere, transforming büyüme faktörü (TGF) alfa ve beta, fibroblast büyüme faktörü (FGF), angiopoietin 1-2 olarak söylenebilir. Azaltan faktörler ise endostatin, trombospondin, anjiostatin, ve pigment epitelinden kaynaklanan faktör gibi söylenebilir. VEGF 'in YBMD hastalığında KNVM oluşumuna önemli derecede etkisi bulunduğu tespit edildikten sonra tedavinin rejimine ışık tutmuştur. VEGF kapillerde geçirgenlik artışı, yeni kapillerin damarsal ağların oluşumu, lenfanjiogenezis, endotel

hücrelerinin apoptozun durdurulması gibi temel etkileri vardır. İnsanda 4 ana çeşit VEGFA izoformu saptanmıştır: VEGF165, VEGF 121, VEGF 206 ve VEGF 189'dır. VEGF 165 YBMD'de en etkili izoformdur. Birçok anti-VEGF tedavi ajanları KNVM oluşumunu azaltan ve intra veya subretinal sıvının emilimini azaltmasıyla etki gösterir. Neovasküler tip YBMD hastalığının tedavisinde intravitreal anti VEGF enjeksiyonları tedavide çığır açmışlardır. Literatüre geçen birçok klinik araştırmaya ile desteklenmiştir. Amerikan Besin ve İlaç birliği (FDA) tarafından ilk kabul edilen anti-VEGF ilaç pegaptanib' tir. Pegaptanib aptamer özelliği sayesinde de VEGF-165'e spesifik olarak bağlanmaktadır ve diğer anti VEGF'lere göre etkisi daha düşük saptanmıştır. Günümüzde kullanımı yoktur (136). Ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab sonrasında geliştirilen VEGF' e karşı ilaçlardır. Bevacizumab monoklonal bir antikordur. Esasen metastatik kolon CA' da kullanılmak için ortaya çıkmış olup FDA tarafından onayı alınmıştır. Onayı göz için olmasada günümüzde göz içine intravitreal olarak sıklıkla uygulanmaktadır (137). VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlayarak etki eder. Fiyatı ucuz olduğu için aflibercept ve ranbizumaba göre daha sık tercih edilir. Yapılan bir çalışmada ranibizumab ile bevacizumabın göz içine bu amaçla kullanımı karşılaştırılmış daha düşük etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (138). Ranibizumab recombinant insan antikor fragmanı (Fab) olarak piyasaya sürülmüş olup VEGF' e bağlanan bir bileşiktir. Bütün izoformlarına bağlanır. MARINA, ANCHOR gibi yapılan çeşitli birçok araştırmada aylık enjeksiyon uygulanan hastalarda ETDRS harflerine göre harf kaybı oluşturmayıp beraber görme keskinliğini de kontrol grubuyla kıyasla tedavi almayanlara göre artırdığı saptanmıştır (139). Ek olarak geliştirilen gerektikçe enjeksiyon (PRN) veya tedavi et ve uzat tedavi protokolleri (treat and extend) de hastaların YBMD patolojilerinin tedaviye oluşturduğu cevaba göre hekimin kararı ve hasta uyumuna göre planlanmaktadır. Görüldüğü üzere tedavi protokolleriyle aylık tedavi rejimleriyle intra veya subretinal sıvı gerileyene kadar sürer, yükleme dozları yapılır. PRN yönteminde hasta her ay kontrole gelir, membranda aktivasyon gelişirse (subretinal-intraretinal sıvı artışı, FFA'da sızıntı olması, fundus muayenesinde kanama saptanması) tedavi protokolüne planlama yapılarak tekrardan başlatılır. Böylelikle hasta başına

yapılan intravitreal enjeksiyon miktarı ve maliyet büyük ölçüde alzatılmaya çalışılır. Tedavi et ve uzat rejiminde ise makulada sıvı çekilene kadar aylık enjeksiyon uygulanmakta sıvı çekildikten sonra sıvı tekrarlamazsa bile süre takip süreleri yaklaşık 2 şer hafta kadar artırılarak tedavi aralıkları uzatılır fakat uzatma ise 3 ayı geçmeme koşu ile açılmalıdır. Yine benzer şekilde sıvı tekrarlarsa aralık 2 hafta kısaltılarak tekrar enjeksiyon uygulanmaya başlanmaktadır. Kontrol aralığı 3-4 ayı geçmemekte ve düzenli olarak intravitreal enjeksiyon yapılmaktadır. Sonuçta hastalara uyan en etkili tedavi aralığı rejime uygun olarak yapılabilmektedir. Böylelikle hastaneye başvuran sayısı da planlanmış olmaktadır (140).

2.9. YBMD OLAN HASTALARDA AYRICI TANI

RPE ile Bruch membranı arasında oluşan gerçek drusenlerden retiküler psödodrusenler ayrılmalıdır. OKT ve OKTA kullanılarak drusenlerin bulunduğu katman seçilir. Noneksüdatif tip YBMD hastalarının fundus görüntüsü Best vitelliform distrofisi ve ilaca bağlı retinal toksisite hastalarının fundusdoskopik görüntülerine benzediğinden ayırt edilemeyebilir. Best vitelliform distrofide birikintiler subretinal sarıya benzeyen materyal görünümde olurlar. İlaça bağlı toksisite olgularında ise (hidroksiklorokin, deferoksamin, sisplatin gibi ilaçlar) retina pigment epitelinde pigmenter değişikliklerine neden olup ve fundus görüntüsü benzemektedir, ayırt etmek için OKT ile drusenlerin bulunmaması, özellikle FAF görüntülemeye hiperotofloresans artışı ve öyküde ilaç kullanımı yararlıdır . Eksüdatif tip YBMD hastalığı retinal anjiomatöz proliferasyondan (RAP), polipoidal koroidal vaskülopati (PCV), pakikoroid spektrumdaki patolojiler yönünden detaylı araştırılmalıdır. Yine aynı şekilde tip 3 KNV olarak da geçen RAP hastalığında neovaskülarizasyon retinal iç katmanlardan başlayıp koroide karşı uzanır. FFA da erken fazlarda bilinen KNVM etrafında artmış ve koroide dik uzanım gösteren retinal dolum yapan alanlar retinokoroidal bağlantılar olarak saptanır ve RAP'yi akla getirmektedir (141). RAP patolojisi YBMD ye oranla

tedavi yanıtı yani enjeksiyona cevabı oldukça düşük olup progresyon açısından kötü bir seyre sahiptir hastaların vizyonuna oldukça olumsuz yönde etki eder. PCV’de ise fundusdoskopik bakıda yoğun subretinal sıvı ya da kanama etrafında turuncumsu nodül tarzı noktasal lezyonlar özellikle jukstapapiller alanda yerleşik olarak bulunurlar. Aynı zamanda OKT görüntülerinde koroid kalınlığının artmasında pakikoroid spektrum içinde yer almasına ve koroidal damarların dilate (pakidamar) olması beklenen klinik bulgu arasında yer alır. YBMD de ise koroid kalınlığı normalde daha ince olmaktadır. Tanının kesinleştirilmesi için ise ICGA ile poliplerin varlığının gösterilmesi sayesinde koyulur. Tedavisinde intravitreal enjeksiyonlar genellikle yetersiz olduğu için PDT önerilmekte gerektiğinde PDT tekrarlanmalıdır (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda retrospektif geriye dönük olarak hasta dosyaları ve cihazlardaki görüntüler taranıp verilerin değerlendirilmesi planlanmıştır. Ocak 2017– Ocak 2021 tarihleri arasında yaşa bağlı makula dejenerasyonu tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Bir gözde eksüdatif tip KNVM olup diğer gözde sessiz KNVM olan hastalar,
- En az 6 ay düzenli takibi olan hastalar,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- OKT ve OKTA ile düzenli takibi olmayan vakalar,
- Görüntüyü engelleyen ortam opasiteleri olan hastalar (Katarakt,VIH),
- Yetersiz kalitede olan görüntüler,
- Herhangi bir lazer fotokoagülasyon, intravitreal veya perioküler farmakoterapi almış gözler,
- Diğer retinal patolojileri olan gözler (Diyabetik retinopati, posteriorüveit, retina ven tıkanıklığı),

Belirtilen kriterlere uyan tüm hastaların muayene kayıtları ile görüntüleme cihazlarında optik koherens tomografi (heidelberg), (optik koherens tomografi anjiografi cihazı (Optovue), geniş açılı renkli fundus fotoğrafı görüntüleme cihazı (Optos) olan kayıtları ile alınan görüntüleri değerlendirildi. Göz içi basınçları ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri değerlendirildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olup hastalara gerekli bilgilendirilme yapılmıştır.

Çalışmamızda bir gözde eksüdatif neovasküler tip YBMD ile takip edilen hastaların diğer gözlerindeki sessiz KNVM'lerin aktivasyon oluşup, oluşmaması açısından 2 gruba ayrıldı. Tüm olguların OKT' de santral maküler kalınlık (SMK), subfoveal koroidal kalınlık (SFKK), KNVM tipi, eksternal limitan membran (ELM) ve elipsoid zon (ELZ) bütünlüğü, pigment epitel dekolmanının (PED) vertikal ve horizontal çapları ve hiperreflektif nokta (HRN) varlığı açısından; OKTA'sı koryokapiller akım alanı, KNVM seçilen alan, akım alanı ve membran çevresindeki siyah halo varlığı açısından değerlendirildi. İki grup arasında bu parametreler arasında karşılaştırıldı.

Bu araştırmada "G. Power-3.1.9.2" programı kullanılarak, literatürde benzer değişkenler üzerinden kurgulanmış bir çalışma olmadığından, örneklem büyüklüğü veri toplama öncesinde pilot veri tabanı üzerinden hesaplanmıştır. İstatistiksel güç analizinde, YBMD'li hastalarda OKT ve OKTA parametrelerinin zaman içindeki değişimi sonuç görme keskinliği açısından farkı etkisi olup olmadığını belirleyebilmek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapılması ön görüldü. Buna göre; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile standardize edilmiş etki büyüklüğü 0.2948839 olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü; 0.95 güç, 0.05 hata payı, ölçümler arası korelasyon 0.5 ve küresellik hatası 1 alınıp hesaplanan etki büyüklüğü 0.2948839 ile 4 tekrarlı ölçümlü ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulabilmek için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü 20 olarak bulunmuştur.

Azami Hasta sayısı G power örneklem büyüklüğü hesaplama programı kullanılarak hesaplanmıştır. Yukarıda belirtilmiştir. Verilerin analizi için SPSS version 21.0 kullanılacaktır. Kantitatif verilerin homojen ve normal varyansa uygunluğu normallik hipotezi için Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kategorik değişkenler (cinsiyet, lateralite) arasındaki karşılaştırmalar, tablolar ki-kare testi veya Fisher's testi kullanılarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistik ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak kaydedilecek. Normal varyansa uyan kantitatif lineer değişkenler (santral makula kalınlığı, subfovealkoroid kalınlığı, subretinal sıvı yüksekliği, horizontal membran çapı ile fizyolojik değişimleri

(görme keskinliği) gruplar arası baseline veriler bağımsız student ile karşılaştırıldı. Baseline, ve aktivasyon öncesi ve aktivasyon sonrası verileri tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. (homojenite ve normal dağılıma uyuyorsa bu değerlerin zaman içindeki değişimi ANOVA testi ile değerlendirildi. Normal varyansa uyan değerler pearson korelasyon analizi ile OCTA parametreleri ile görme keskinliği arasındaki ilişkileri incelemek için kullanıldı. 0.05'ten düşük bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 7' si kadın (%37), 12'si erkek (%63) 19 hastanın 19 gözü dahil edilmiştir. Neovasküler tip YBMD 'ye dönüşüm gösteren grup 2, göstermeyen ise grup 1 olarak tanımlandı. 1. Grupta ortalama yaş 78.1 ± 7.2 olarak bulundu. Grup 2 de ise ortalama yaş 77.4 ± 6.2 olarak bulundu. 2 grup arasından yaş açısından bir fark görülmedi (0.831, $p > 0.05$). Grup 1 de kadınların oranı % 60, Grup 2 ise %57 olarak bulundu. Grup 1 de ortalama göz içi basıncı 13 ± 2.5 , Grup 2 de ise 14 ± 2.2 olarak bulundu. Birinci gruptaki hastaların % 60' ı fakik , 2. gruptakilerin ise %57 ' si psödo fakik olduğu saptandı. Grup 1 de santral makula kalınlığı 174.7 ± 62.9 μm , 2. Grupta ise 156.0 ± 42.3 olarak bulundu.İki grup arasından anlamlı bir fark saptanmadı (0.447, $p > 0.05$) . Grup 1 de sferik ekuvalan 0.05 ± 0.01 , grup 2 de ise 0.06 ± 0.05 olduğu görüldü. Anlamlı bir fark görülmedi (0.789, $p > 0.05$). Aktivasyon gelişen grup 2 de aktivasyona kadar geçem süre ortalama 25.5 ± 8.5 ay olarak bulundu.

Tablo 1. Hastaların demografik ve başlangıç klinik özellikleri

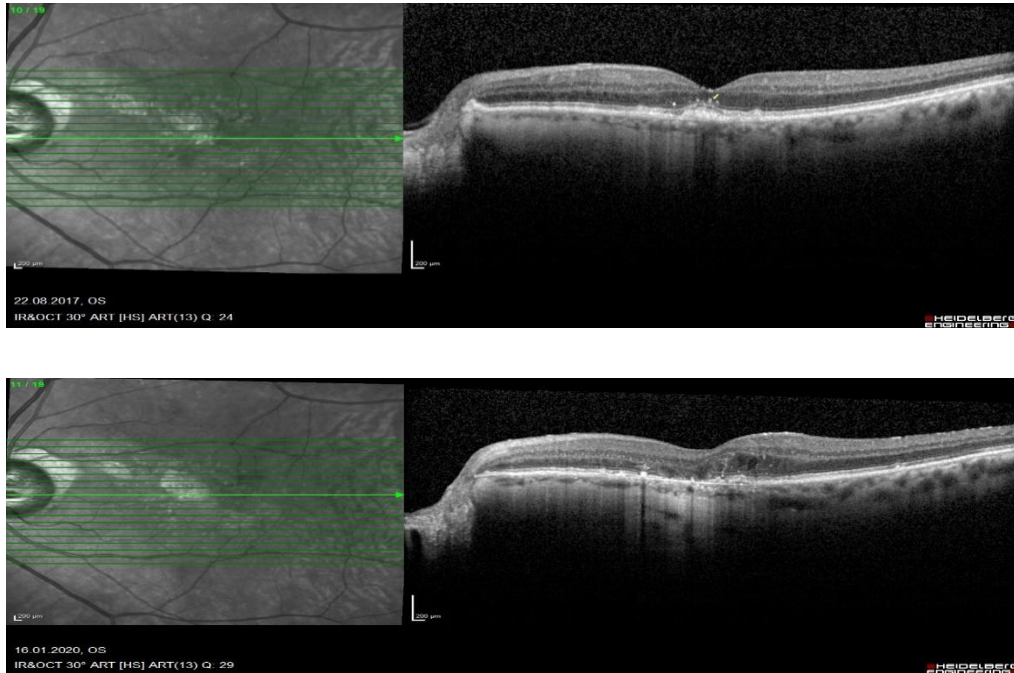
Ort $\pm$ SD			
	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş	78.1 ± 7.2	77.4 ± 6.2	0.831
Cinsiyet(K/E)	3/5	4/7	0.960
GİB(mmHg)	13 ± 2.5	14 ± 2.2	0.872
Lens fakik/pfakik	3/5	4/7	0.960
SMK(μm)	174.7 ± 62.9	156.0 ± 42.3	0.447
Sferik ekuvalan(D)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.05	0.789
Aktif olana kadar geçen süre(ay)	-	25.5 ± 8.5	-

Ort: Ortalama, SD: Standart deviyasyon, GİB: Göz içi basıncı , SMK: Santral makula kalınlığı, D: Diyoptri, μm : mikrometre

4.1. OKT özellikleri:

Tablo 2 de, grup 1 de santral makula kalınlığı 174.7 ± 62.9 , grup 2 de ise 156.0 ± 42.3 olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (0.447, $p > 0.05$). Subfoveal koroid kalınlığı grup 1 de 192.6 ± 67.3 , grup 2 de ise 204.1 ± 54.5 olarak bulundu. Anlamlı bir fark bulunmadı (0.684, $p > 0.05$). İki grupta da %99' un üzerinde tip 1 KNVM görüldü. Sadece aktivasyon olan grup 2 de 1 hastada tip 2 KNVM görüldü. Grup 1 de eksternal limitan membranın %25 hastada bütünlüğü yoktu. Grup 2 de ise bu oran %45 olarak bulundu. Yine ISOS bütünlüğü grup 1 de %25 hasta da ELM ile beraber bozuktu. %45 hasta ise grup 2 de kırık olduğu görüldü. Aktivasyonun olduğu grup 2 de hiperreflektif nokta varlığı 11 hastanın hepsine yani %100' ünde görüldü. Şekil 4'te hiperreflektif noktaların varlığı aktivasyon öncesi (sarı ok) ve sonrası OKT görüntüsü olarak gösterilmiştir. Bu oran grup 1 de ise %60 olarak bulundu. Klinik açıdan anlamlı olduğu görüldü (0.002, $p < 0.05$). Grup 1 de PED horizontal çapı 1624.7 ± 941.9 , grup 2 de 1976.7 ± 875.8 (0.414, $p > 0.05$) anlamlı değildi. Grup 1 de PED vertikal çapı 121.1 ± 23.6 , grup 2 de PED vertikal çapı 127.4 ± 35.3 olarak bulundu. Fakat yine anlamlı değildi (0.667, $p > 0.05$).

Şekil 4. Aktivasyon gösteren bir hastanın OKT' de hiperreflektif nokta varlığı



4.2. OKTA özellikleri:

Tablo 2 de gösterilmiş olup, grup 1 de koryokapillaris akım alanı 18.3 ± 0.9 , grup 2 de ise 17.3 ± 1.4 olarak bulundu. Bu klinik olarak anlamlı değildi (0.250, $p > 0.05$). KNVM seçilen alan grup 1 de 0.8 ± 0.8 olup, grup 2 de ise 2.1 ± 1.3 olarak görüldü. Şekil 5 ve 6 da KNVM konfigürasyonundaki aktivasyon öncesi ve sonrası değişim gösterildi. Klinik olarak anlamlıydı (0.002 $p < 0.05$). KNVM akım alanı 1. Grupta 0.5 ± 0.6 , 2. Grupta ise 1.1 ± 0.7 olarak hesaplandı. Yine klinik olarak anlamlı olduğu görüldü (0.001, $p < 0.05$). Yine her iki grupta siyah halo varlığı klinik olarak anlamlı bulundu (0.003, $p < 0.05$). Şekil 7 de aktivasyon gösteren bir hastanın KNVM çevresi siyah halo ve seçilen alan görüntülendi

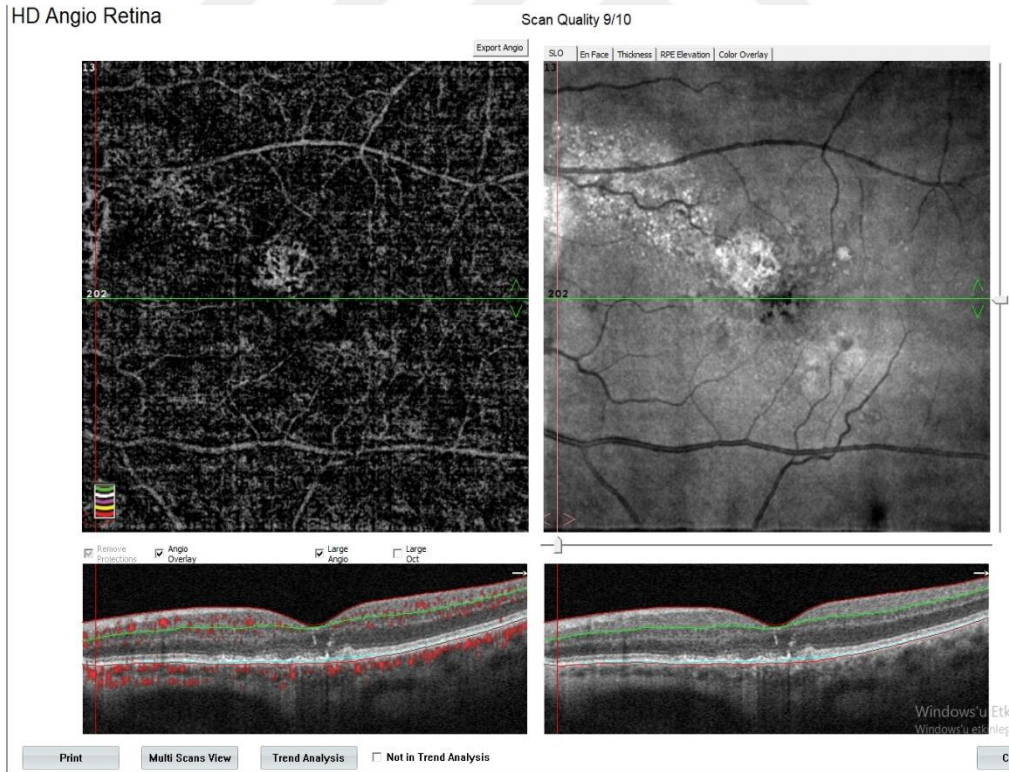
Tablo 2. OKT ve OKTA da klinik bulguların karşılaştırılması

	Group1 N=8	Group2 N=11	P
OKT özellikleri			
SMK(μ m)	174.7 ± 62.9	156.0 ± 42.3	0.447
SFKK	192.6 ± 67.3	204.1 ± 54.5	0.684
KNVM TİP(1/2)	8/0	10/1	0.381
ELM (+/-)	6/2	6/5	0.361
ISOS (+/-)	6/2	6/5	0.361
HİPERREFLEKTİF NOKTA(+/-)	3/5	11/0	0.002
PED horizontalçap	1624.7 ± 94 1.9	1976.7 ± 875 .8	0.414
PED vertikal çap	121.1 ± 23.6	127.4 ± 35.3	0.667

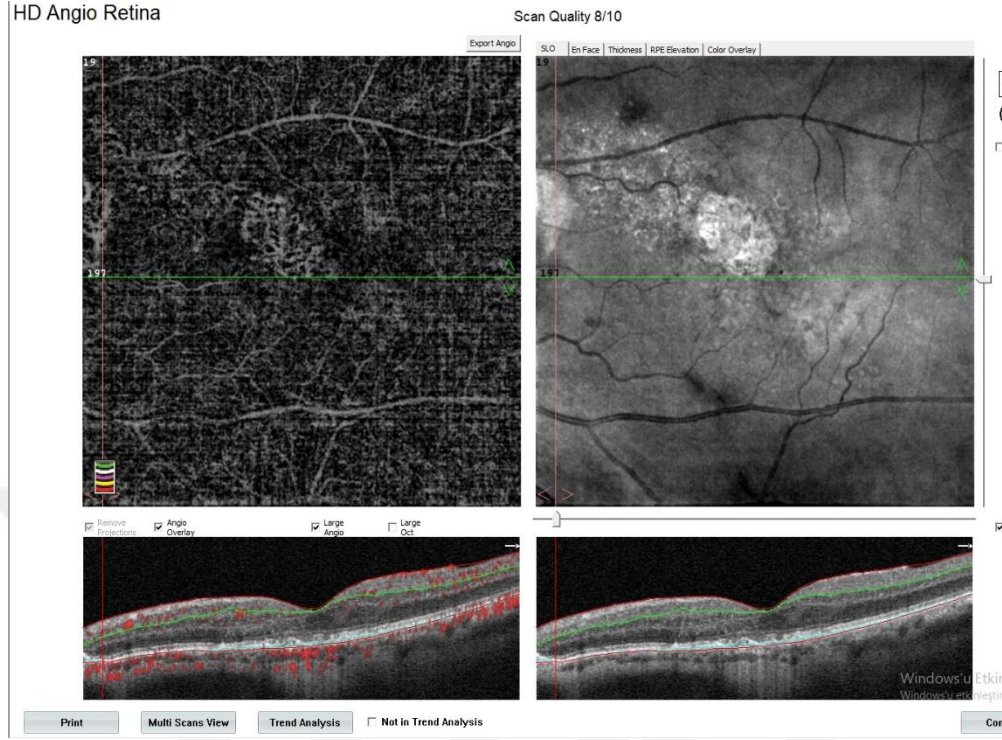
OKTA özellikleri			
CCP akım alanı	18.3±0.9	17.3±1.4	0.250
KNVM seçilen alan	0.8±0.8	2.1±1.3	0.002
KNVM akım alanı	0.5±0.6	1.1±0.7	0.001
Siyah halo (+/-)	2/6	10/1	0.003

OKT: Optik koherens tomografi, OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi ,Ort: Ortalama, SD: Standart deviyasyon, SMK: Santral makula kalınlığı, SFKK: Subfoveal koroidal kalınlık, KNVM : Koroidal neovasküler membran, ELM: Eksternal limitan membran, ISOS : Fotoreseptör iç ve dış segmenti, PED: Pigment epitel dekolmanı, CCP: Koryokapillaris

Şekil 5. Bir hastanın aktivasyon öncesi OKTA KNVM konfigürasyonu



Şekil 6. Aynı hastanın aktivasyon sonrası OKTA KNVM konfigürasyonu



Şekil 7. OKTA da KNVM seçilen alan, akım alanı ve perilezyonel siyah halo varlığı



Diğer bir bulgumuz ise yine tablo 3’te gösterildiği gibi aktivasyon öncesi ve aktivasyon gelişiminden sonraki ilk vizit sırasında Grup 2 de KNVM seçilen alan ve seçilen akım alanının değişimi klinik olarak anlamlı

bulunmuştur. Aktivasyon öncesi seçilen alan 2.1 ± 1.3 , aktivasyondan sonra 3.2 ± 1.6 olarak , akım alanı ise 1.1 ± 0.7 ’ den 1.6 ± 0.8 ’ a değişim gösterdi.

Tablo 3. Grup 2 de T0 aktivasyon öncesi, T1 aktivasyon sonrası ilk vizit sonrası değişim

	T0	T1	P Değeri
SMK(μm)	156.0 ± 42.3	175.7 ± 43.1	0.072
SFKK	204.1 ± 54.5	198.2 ± 63.2	0.708
CCP akım alanı	17.3 ± 1.4	17.5 ± 1.2	0.250
KNVM seçilen alan	2.1 ± 1.3	3.2 ± 1.6	0.002
KNVM akım alanı	1.1 ± 0.7	1.6 ± 0.8	0.001

SMK: Santral makula kalınlığı, SFKK: Subfoveal koroidal kalınlık, CCP: Koryokapillaris, KNVM: Koroidal neovasküler membran

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RPE altında gelişen anormal retinal vasküler ağların tip 1 KNVM ya da subretinal gelişen tip 2 KNMV' ler ile makula içinde eksüdasyonun eşlik etmesi (intraretinal/subretinal) eksüdatif neovasküler tip YBMD olarak tanımlanır. Günümüzde AntiVEGF ilaçlar ile tedavi kararında ve tedavinin takibinde OKT ve OKTA bize değerli bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızda da OKT ve OKTA ile neovasküler YBMD ile takipte olan diğer gözlerinde bir eksüdayon göstermeyen KNVM'ye sahip 19 hastayı en az 2 yıllık takip periyodu boyunca geriye dönük olarak inceledik.

Hanutsaha ve ark.1998 yılında ICGA kullanarak tanımlamış(143) olsada OKTA kullanarak biz bugün yüksek rezolüsyonda görüntüler elde ederek KNVM' leri tespit edebiliyoruz. Hanatsaha ve ark. ICGA da ortalama 22 aylık bir takip süresinde eksüdasyon gelişimi gösterdiğini saptamışlar. Yine Giuseppe ve ark. Yapmış olduğu 31 göz içeren ortalama yaş 75 ± 9 olan bir çalışmada (144) bu oran 22 ay ile Hanutsaha ve ark.'larının çalışmasındakine benzerlik göstermiş olup aynı zamanda bizim çalışmamıza benzer bulgular göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise eksüdasyona dönüşüm ortalama 25.5 ± 8.5 ay olarak bulunmuştur. Yine takip eden başka çalışmalarda Olivera Dias ve ark. Yapmış olduğu çalışmada ortalama bir yıllık takip süresi içeren 160 gözlük OKTA içeren bir çalışmada bu oran %21.1(145), Yang ve ark. Yapmış olduğu 30 hastalık bir seride %34.5 olarak bulunmuştur(146).

Sessiz KNVM adına yapılmış başka bir çalışma ise takip süresi açısından önemini vurgulayan Querques ve ark. 'larının yapmış olduğu (147) çalışmada 6 aylık bir cut-off noktası belirtilmiş. Öte yandan Roisman ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada (148) böyle bir süre belirtilmemiş olup eksüdatif neovasküler tip ybmd'ye dönüşüm oranları yüksek bulunmuştur. Bunun tahmini açıklamasını ise Roisman ve ark. Çalışmalarına dahil ettiği hastaların aslında preeksüdatif evre YBMD'ye sahip Agarwall ve Grossniklaus HE and Gass JD (149) tarafından sınıflandırılan tip 1 KNVM' li hastalar

olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Buradan yola çıkarak Querques ve ark. Kısa dönemde aktivasyon gösteren yani 6 ay dan kısa süren bir periyod, uzun dönemde aktivasyon gösteren ve persistan sessiz KNVM olarak gruplanmış ve dikkati çeken diğer bir nokta ise kısa dönemde aktivasyon gösteren grupta KNVM akım alanı ve akım alanındaki perfüzyon oranları belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Uzun dönemde aktivasyon gösteren ve persistan sessiz seyreden KNVM' ler ise membran akım alanı ve perfüzyon dansitelerinde başlangıçta çok düşük oranlar saptanmış. Ayrıca KNVM progresyonu membran çapında artışta kısa dönemde aktivasyon gösteren gruptakilere oranla daha düşük oranlar görülmüş. Bizim çalışmamızda özellikle kliniğimizde en az 6 süre ile takip edilmiş herhangi bir aktivasyon göstermemiş hastaların seçilmiş olması özellikle preeksüdatif evre YBMD' yi ekarte etmek açısından önemli bir parametredir.

OKT ve OKTA için birçok çalışmada subretinal veya intraretinal hiperreflektif materyal artışı, OKT de retinal kalınlık artışı, PED özellikle bazal çapında artış vertikal çap artışı çok anlamlı bulunmamış. OKTA ise lezyon çevresi hipointens siyah halo ve KNVM paternleri gibi prediktif faktörler (147) tanımlanmış(145, 148, 150, 151). Bizim çalışmamızda da OKTA özellikle aktivasyon gösteren hastalarda belirgin lezyon çevresinde hipointens halo olduğu görüldü. Yine OKT de hiperreflektif materyal olması veya artışı sessiz KNVM' lerde aktivasyon öncesi anlamlı olarak saptandı.

Aslında RPE' nin hipoksiye maruz kalması ve akımın düşmesi sebebiyle VEGF salınımını artırarak neovasküler patolojiyi tetikler. Diğer bir yandan bir çalışmada sessiz KNVM' lerin coğrafik atrofinin gelişimini ve progresyonunu önlediği belirtilmiş (150). Onların tezine göre atrofik dış retinal katmanlara oksijen sağladığını öne sürülmüş. Yine başka bir çalışmada RPE atrofisinin progresyonunun sessiz KNVM ve tip 1 KNVM' li eksüdatif YBMD'li hastalarda azaldığı görülmüş(152).

Sessiz KNVM'lerde biyolojik aktivite olduğu akılda tutulmalıdır. Çünkü lezyon neovasküler bir patolojisi olmayan hastalarla kıyaslandığında zamanla gelişim gösterdiği çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir(125, 146). Bizce de sessiz KNVM' ler herhangi bir eksüdatif değişiklik göstermeden

AntiVEGF ajanlar ile tedavi edilmemelidir. Hatta subretinal bir minimal sıvı görünümünde bile hastayı yakın takip edip sıvıdaki artışın olup olmadığı beklemek gerektiği kanaatindeyiz çünkü bu sıvıda özellikle dış retinal katmanları hipoksiden koruyan çeşitli büyüme faktörleri içerdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Öncelikle yapmış olduğumuz çalışmanın retrospektif bir çalışma olması ve sınırlı sayıda hasta olması kısıtlama açısından önemli faktörlerdir. Ayrıca OKTA kesitlerinde bazen vertikal çapı yüksek olan PED' lerde segmentasyon hastası yapılabiliyor. Biz zaten bu segmentasyon hataları olan kesitleri manuel olarak segmente ederek çalışmaya dahil ettik ayrıca bu PED' ler bazen altta yatan bir KNVM varlığını maskeleyebiliyor maalesef bugün için bunları tespit etmek çok zor olabiliyor. Çalışmamızda OKTA ve OKT kullandığımız için bazı artefaktlar dolayısıyla görülemeyen KNVM' leri çalışmaya dahil edememiş olabiliriz. Belkide FFA ya da ICGA ile kombine edilerek hatalar daha da azaltılabilir. Yine daha geniş hasta gruplarında prospektif çok merkezli bir ortak çalışma yapılabilir.

Sonuç olarak biz sessiz KNVM' lerin doğal seyrini ve çeşitli OKT ve OKTA özelliklerini özellikle neovasküler tip YBMD' ye dönüşüm açısından çeşitli kriterleri inceledik. Özellikle OKTA da KNVM konfigürasyonlarında aktivasyondan önce olan akım alanları ve seçilen alanların perfüzyonu belirgin derecede düşük olduğunu gösterdi. Lezyon çevresindeki hipointens halo varlığı da bizim için önemli bir aktivasyon kriteri olarak bulundu. Aynı zamanda OKT de özellikle hiperreflektif noktalar gibi materyal artışı eksüdatif neovasküler tip YBMD' ye dönüşüm açısından önemli olduğu görüldü.

6. KAYNAKLAR

1. Hogan, M.J.Alvarado, J.A.Weddell, editors. Histology of the human eye;; An atlas and textbook1971.
2. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1280-7.
3. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, Daly MJ, Rosner B. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2203-11.
4. Shahid H, Khan JC, Cipriani V, Sepp T, Matharu BK, Bunce C, et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96(3):427-31.
5. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;116(12):1646-51.
6. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(1):79-87.
7. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1992;110(12):1701-8.
8. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1049-55.
9. Fisher DE, Klein BE, Wong TY, Rotter JJ, Li X, Shrager S, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1297-308.
10. Chang MA, Bressler SB, Munoz B, West SK. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(6):2395-402.

11. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1992;110(12):1699-700.
12. Klein R, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Inflammation, complement factor h, and age-related macular degeneration: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. Ophthalmology. 2008;115(10):1742-9.
13. Tisi A, Flati V, Delle Monache S, Lozzi L, Passacantando M, Maccarone R. Nanoceria Particles Are an Eligible Candidate to Prevent Age-Related Macular Degeneration by Inhibiting Retinal Pigment Epithelium Cell Death and Autophagy Alterations. Cells. 2020;9(7).
14. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. The British journal of ophthalmology. 2006;90(9):1087-90.
15. Dragano N, Verde PE, Moebus S, Stang A, Schmermund A, Roggenbuck U, et al. Subclinical coronary atherosclerosis is more pronounced in men and women with lower socio-economic status: associations in a population-based study. Coronary atherosclerosis and social status. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2007;14(4):568-74.
16. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. American journal of epidemiology. 2002;156(7):589-98.
17. Detaram HD, Joachim N, Liew G, Vu KV, Burlutsky G, Mitchell P, et al. Smoking and treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration over 12 months. The British journal of ophthalmology. 2020;104(7):893-8.
18. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Ophthalmology. 2000;107(12):2224-32.
19. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. American journal of ophthalmology. 2008;145(4):707-15.
20. Cederbaum AI. Role of lipid peroxidation and oxidative stress in alcohol toxicity. Free radical biology & medicine. 1989;7(5):537-9.

21. Bora PS, Kaliappan S, Xu Q, Kumar S, Wang Y, Kaplan HJ, et al. Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. *The FEBS journal*. 2006;273(7):1403-14.
22. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;125(9):1225-32.
23. Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, et al. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *Journal of hypertension*. 2015;33(12):2382-8.
24. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, Sim X, Cheung CMG, Chen LJ, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *International journal of epidemiology*. 2017;46(6):1891-902.
25. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, van Duijn CM, Stricker BH, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *American journal of ophthalmology*. 2004;137(4):750-2.
26. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(9):e108196.
27. Keilhauer CN, Fritsche LG, Guthoff R, Haubitz I, Weber BH. Age-related macular degeneration and coronary heart disease: evaluation of genetic and environmental associations. *European journal of medical genetics*. 2013;56(2):72-9.
28. McGuinness MB, Karahalios A, Simpson JA, Guymer RH, Robman LD, Hodge AM, et al. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *The British journal of ophthalmology*. 2016;100(10):1353-8.
29. Lin SY, Lin CL, Chang CH, Wu HC, Lin CH, Kao CH. Risk of age-related macular degeneration in patients with prostate cancer: a nationwide, population-based cohort study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(10):2575-80.
30. Raman R, Pal SS, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular degeneration study, Report No. 1. *Eye (London, England)*. 2016;30(5):688-97.

31. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767-79.
32. Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic epidemiology*. 2011;18(3):129-36.
33. Latałska M, Matysik-Woźniak A, Bylina J, Latałski M, Rejdak R, Mackiewicz J, et al. Wet age-related macular degeneration (wet AMD) in rural and urban inhabitants in south-eastern Poland. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2013;20(4):726-30.
34. Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):398-406.
35. Chong EW, Simpson JA, Robman LD, Hodge AM, Aung KZ, English DR, et al. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *American journal of epidemiology*. 2009;169(7):867-76.
36. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(3):419-28.
37. Balder HF, Vogel J, Jansen MC, Weijenberg MP, van den Brandt PA, Westenbrink S, et al. Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(4):717-25.
38. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(6):1219-24.
39. Keenan TD, Agrón E, Mares J, Clemons TE, van Asten F, Swaroop A, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*. 2020;127(11):1515-28.
40. Kim EK, Kim H, Kwon O, Chang N. Associations between fruits, vegetables, vitamin A, β -carotene and flavonol dietary intake, and age-related macular degeneration in elderly women in Korea: the Fifth Korea National

Health and Nutrition Examination Survey. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(1):161-7.

41. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;122(6):883-92.

42. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *European journal of immunology*. 2004;34(4):1068-76.

43. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95(12):787-96.

44. Kan E, Kan EK, Yücel Ö E. The Possible Link Between Vitamin D Levels and Exudative Age-related Macular Degeneration. *Oman medical journal*. 2020;35(1):e83.

45. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2011;25(9):1122-9.

46. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;7(7):Cd000253.

47. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Experimental eye research*. 2001;73(6):887-96.

48. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.

49. Al Gwairi O, Thach L, Zheng W, Osman N, Little PJ. Cellular and Molecular Pathology of Age-Related Macular Degeneration: Potential Role for Proteoglycans. *Journal of ophthalmology*. 2016;2016:2913612.

50. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2009;28(1):1-18.

51. Sivaprasad S, Chong NV. The complement system and age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2006;20(8):867-72.

52. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5720):421-4.
53. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *Jama*. 2007;297(16):1793-800.
54. Grassi MA, Fingert JH, Scheetz TE, Roos BR, Ritch R, West SK, et al. Ethnic variation in AMD-associated complement factor H polymorphism p.Tyr402His. *Human mutation*. 2006;27(9):921-5.
55. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2000;130(5):658-63.
56. Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *American journal of ophthalmology*. 1986;102(5):621-5.
57. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological reports* : PR. 2006;58(3):353-63.
58. Samanta A, Jhingan M, Arora S, Singh S, Tucci D, Cagini C, et al. Intraretinal, sub-retinal, and sub-retinal pigmented epithelium fluid in non-exudative age-related macular degeneration: follow-up with OCT imaging. *European journal of ophthalmology*. 2021;11206721211036289.
59. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P, Jr., Capone A, Jr., et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 1992;114(4):464-72.
60. 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. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(5):668-81.
61. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(19):2005-15.
62. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(3):227-43.
63. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Survey of ophthalmology*. 1999;44(1):1-29.

64. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
65. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2005;123(11):1570-4.
66. Querques G, Sacconi R, Capuano V, Carnevali A, Colantuono D, Battista M, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. *European journal of ophthalmology*. 2021;1120672120986370.
67. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular vision*. 1999;5:27.
68. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(2):199-206.
69. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2005;123(3):321-7.
70. Seddon JM, Afshari MA, Sharma S, Bernstein PS, Chong S, Hutchinson A, et al. Assessment of mutations in the Best macular dystrophy (VMD2) gene in patients with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's-eye maculopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2060-7.
71. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*. 2005;14(15):2257-64.
72. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* (New York, NY). 2005;308(5720):419-21.
73. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* (New York, NY). 2005;308(5720):385-9.
74. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 2006;38(4):458-62.

75. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):553-61.
76. Dinu V, Miller PL, Zhao H. Evidence for association between multiple complement pathway genes and AMD. *Genetic epidemiology*. 2007;31(3):224-37.
77. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *European journal of human genetics : EJHG*. 2009;17(1):100-4.
78. Ennis S, Jomary C, Mullins R, Cree A, Chen X, Macleod A, et al. Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration: a two-stage case-control study. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9652):1828-34.
79. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Progress in retinal and eye research*. 2010;29(2):95-112.
80. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2000;14(7):835-46.
81. Warwick A, Khandhadia S, Ennis S, Lotery A. Age-Related Macular Degeneration: A Disease of Systemic or Local Complement Dysregulation? *Journal of clinical medicine*. 2014;3(4):1234-57.
82. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(5):748-56.
83. Khandhadia S, Hakobyan S, Heng LZ, Gibson J, Adams DH, Alexander GJ, et al. Age-related macular degeneration and modification of systemic complement factor H production through liver transplantation. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1612-8.
84. Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(46):17456-61.

85. Clark SJ, Perveen R, Hakobyan S, Morgan BP, Sim RB, Bishop PN, et al. Impaired binding of the age-related macular degeneration-associated complement factor H 402H allotype to Bruch's membrane in human retina. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(39):30192-202.
86. Kelly U, Yu L, Kumar P, Ding JD, Jiang H, Hageman GS, et al. Heparan sulfate, including that in Bruch's membrane, inhibits the complement alternative pathway: implications for age-related macular degeneration. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2010;185(9):5486-94.
87. Weismann D, Hartvigsen K, Lauer N, Bennett KL, Scholl HP, Charbel Issa P, et al. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature*. 2011;478(7367):76-81.
88. Nan R, Farabella I, Schumacher FF, Miller A, Gor J, Martin AC, et al. Zinc binding to the Tyr402 and His402 allotypes of complement factor H: possible implications for age-related macular degeneration. *Journal of molecular biology*. 2011;408(4):714-35.
89. Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Workamela G, Johnston RM, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *The American journal of pathology*. 2014;184(11):3142-53.
90. Mullins RF, Dewald AD, Streb LM, Wang K, Kuehn MH, Stone EM. Elevated membrane attack complex in human choroid with high risk complement factor H genotypes. *Experimental eye research*. 2011;93(4):565-7.
91. Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science (New York, NY)*. 2006;314(5801):992-3.
92. Grassmann F, Heid IM, Weber BH. Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration. *Genetics*. 2017;205(2):919-24.
93. Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 2013;45(4):433-9, 9e1-2.
94. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics*. 2016;48(2):134-43.
95. Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nature reviews Genetics*. 2010;11(6):446-50.

96. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nature reviews Genetics*. 2012;13(2):135-45.
97. Sobrin L, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Fagerness JA, Daly MJ, et al. Genetic profile for five common variants associated with age-related macular degeneration in densely affected families: a novel analytic approach. *European journal of human genetics : EJHG*. 2010;18(4):496-501.
98. Saksens NT, Geerlings MJ, Bakker B, Schick T, Daha MR, Fauser S, et al. Rare Genetic Variants Associated With Development of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(3):287-93.
99. Ferrara D, Seddon JM. Phenotypic Characterization of Complement Factor H R1210C Rare Genetic Variant in Age-Related Macular Degeneration. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(7):785-91.
100. Warwick A, Gibson J, Sood R, Lotery A. A rare penetrant TIMP3 mutation confers relatively late onset choroidal neovascularisation which can mimic age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2016;30(3):488-91.
101. Chiu CJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Chang ML, Gensler G, et al. A risk score for the prediction of advanced age-related macular degeneration: development and validation in 2 prospective cohorts. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1421-7.
102. Jakobsdottir J, Gorin MB, Conley YP, Ferrell RE, Weeks DE. Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLoS genetics*. 2009;5(2):e1000337.
103. Hoffman JD, Cooke Bailey JN, D'Aoust L, Cade W, Ayala-Haedo J, Fuzzell D, et al. Rare complement factor H variant associated with age-related macular degeneration in the Amish. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(7):4455-60.
104. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, Maccumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2408-10.
105. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Science translational medicine*. 2017;9(395).
106. Wu J, Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2413-25.

107. Stone EM. Macular degeneration. Annual review of medicine. 2007;58:477-90.
108. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2009;127(12):1596-602.
109. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(2):253-62.
110. Wolff B, Matet A, Vasseur V, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M. En Face OCT Imaging for the Diagnosis of Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. Journal of ophthalmology. 2012;2012:542417.
111. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde. 2013;229(1):32-7.
112. Corradetti G, Au A, Borrelli E, Xu X, Freund KB, Sarraf D. Analysis of Hyperreflective Dots Within the Central Fovea in Healthy Eyes Using En Face Optical Coherence Tomography. Investigative ophthalmology & visual science. 2019;60(13):4451-61.
113. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. BIOMARKERS OF NEOVASCULAR ACTIVITY IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina (Philadelphia, Pa). 2018;38(2):220-30.
114. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. Medicine. 2016;95(41):e4907.
115. Arrigo A, Romano F, Aragona E, Di Nunzio C, Battista M, Bandello F, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY CAN CATEGORIZE DIFFERENT SUBGROUPS OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina (Philadelphia, Pa). 2020;40(12):2263-9.
116. Cicinelli MV, Rabiolo A, Sacconi R, Carnevali A, Querques L, Bandello F, et al. Optical coherence tomography angiography in dry age-related macular degeneration. Survey of ophthalmology. 2018;63(2):236-44.
117. Corvi F, Cozzi M, Invernizzi A, Pace L, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography for detection of macular

neovascularization associated with atrophy in age-related macular degeneration. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2021;259(2):291-9.

118. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: evaluation of a new quantitative method. Eye (London, England). 2019;33(9):1466-71.

119. Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. QUANTITATIVE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FEATURES OF INACTIVE MACULAR NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina (Philadelphia, Pa). 2021;41(1):93-102.

120. Cennamo G, Montorio D, D'Alessandro A, Napolitano P, D'Andrea L, Tranfa F. Prospective Study of Vessel Density by Optical Coherence Tomography Angiography After Intravitreal Bevacizumab in Exudative Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology and therapy. 2020;9(1):77-85.

121. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baumal CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. Ophthalmology. 2015;122(6):1228-38.

122. Tew TB, Lai TT, Hsieh YT, Ho TC, Yang CM, Yang CH. Comparison of different morphologies of choroidal neovascularization evaluated by ocular coherence tomography angiography in age-related macular degeneration. Clinical & experimental ophthalmology. 2020;48(7):927-37.

123. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization. American journal of ophthalmology. 2016;169:189-98.

124. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. DETECTION OF NONEXUDATIVE CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina (Philadelphia, Pa). 2015;35(11):2204-11.

125. Bailey ST, Thaware O, Wang J, Hagag AM, Zhang X, Flaxel CJ, et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization and Progression to Exudative Choroidal Neovascularization Using OCT Angiography. Ophthalmology Retina. 2019;3(8):629-36.

126. Miere A, Butori P, Cohen SY, Semoun O, Capuano V, Jung C, et al. VASCULAR REMODELING OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION

AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY VISUALIZED ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina* (Philadelphia, Pa). 2019;39(3):548-57.

127. Xu D, Dávila JP, Rahimi M, Rebhun CB, Alibhai AY, Waheed NK, et al. Long-term Progression of Type 1 Neovascularization in Age-related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography Angiography. *American journal of ophthalmology*. 2018;187:10-20.

128. Sulzbacher F, Pollreisz A, Kaider A, Kicking S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta ophthalmologica*. 2017;95(4):414-20.

129. Banda HK, Shah GK, Blinder KJ. Applications of fundus autofluorescence and widefield angiography in clinical practice. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2019;54(1):11-9.

130. de Oliveira T, Isaac DLC, Garcia J, Schelini MC, Avila MP. Oct angiography compared to fluorescein angiography, indocyanine green angiography and optical coherence tomography in the detection of choroidal neovascularization in pigment epithelial detachment. *Acta ophthalmologica*. 2019;97(7):e1006-e12.

131. Lee A, Ra H, Baek J. Choroidal vascular densities of macular disease on ultra-widefield indocyanine green angiography. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2020;258(9):1921-9.

132. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2001;119(10):1439-52.

133. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(6 Suppl):1448s-61s.

134. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 1993;111(9):1189-99.

135. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2001;119(2):198-207.

136. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(5):541-60.
137. Lestable L, Gabrielle PH, Bron AM, Nguyen P, Creuzot-Garcher C. Twelve-month outcomes of intra-vitreous anti-VEGF agents for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration eyes: French data from the fight for retinal blindness! *Journal francais d'ophtalmologie*. 2020;43(8):761-9.
138. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908.
139. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2009;127(1):13-21.
140. Garretón R, González R. Treat and extend compared to pro re nata regimen in neovascular age-related macular degeneration. *Medwave*. 2020;20(8):e8024.
141. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2009;29(6):732-9.
142. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(5):617-21.
143. Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA, Naing A, Slakter JS, Sorenson JS, et al. Indocyanine-green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1632-6.
144. Querques G, Sacconi R, Capuano V, Carnevali A, Colantuono D, Battista M, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. *European journal of ophthalmology*. 2021;31(6):3164-76.
145. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, Zheng F, Motulsky EH, Roisman L, et al. Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmology*. 2018;125(2):255-66.

146. Yang J, Zhang Q, Motulsky EH, Thulliez M, Shi Y, Lyu C, et al. Two-Year Risk of Exudation in Eyes with Nonexudative Age-Related Macular Degeneration and Subclinical Neovascularization Detected with Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *American journal of ophthalmology*. 2019;208:1-11.
147. Querques G, Srour M, Massamba N, Georges A, Ben Moussa N, Rafaeli O, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(10):6886-92.
148. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen CL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1309-19.
149. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *American journal of ophthalmology*. 1998;126(1):59-69.
150. Capuano V, Miere A, Querques L, Sacconi R, Carnevali A, Amoroso F, et al. Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2017;182:45-55.
151. Nehemy MB, Brocchi DN, Veloso CE. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Quiescent Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2015;46(10):1056-7.
152. Pfau M, Möller PT, Künzel SH, von der Emde L, Lindner M, Thiele S, et al. Type 1 Choroidal Neovascularization Is Associated with Reduced Localized Progression of Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2020;4(3):238-48.