

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**SESSİZ KOROIDAL NEOVASKÜLARİZASYONLARIN
DOĞAL SEYRİNİN OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ İLE ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeliz Delibay Akgün

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin KURT

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emin Kurt'a,

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında gerekli destekleri sunan, emeği geçen, bana her konuda destek olan, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Özcan Rasim Kayıkçıoğlu'na, Doç. Dr. Hüseyin Mayalı'ya, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Erdoğan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Altınışık'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte huzur içinde çalıştığım gerek çalışma ortamımda gerekse özel hayatımda her zaman bana destek olan uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sekreterlerimize,

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen eğitim sürecinde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, hayatımın her anında yanımda olan canım annem, babam, abim ve sevgili eşim Dr. Ramazan AKGÜN'e tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	8
II. GENEL BİLGİLER	10
II.1. Retina Ve Makula Anatomisi	10
II.2. Retinanın Vaküler Yapısı.....	12
II.3. Koroid Anatomisi.....	13
II.4. Koroidal Neovaskülarizasyon.....	14
II.4.1. Koroidal Neovaskülarizasyon Etiyolojisi	15
II.4.2. Koroidal Neovaskülarizasyon Patofizyolojisi.....	16
II.4.3. Koroidal Neovaskülarizasyon Sınıflandırma	18
II.4.4. Sessiz Koroidal Neovaskülopati	21
II.4.5. Koroidal Neovaskülarizasyon Klinik Semptom ve Bulgular.....	22
II.4.6. Koroidal Neovaskülarizasyon Görüntüleme Yöntemleri.....	23
II.4.6.1. Fundus Floresein Anjiyografi	23
II.4.6.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi	23
II.4.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)	24
II.4.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi(OKTA).....	25

II.4.7.	Koroidal Neovaskularizasyon Yönetimi.....	26
II.4.7.1.	Koroidal Neovaskularizasyon Aktivasyon Kriterleri.....	26
II.4.7.2.	Koroidal Neovaskularizasyon Tedavi.....	27
III.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
IV.	BULGULAR.....	33
V.	TARTIŞMA.....	40
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
VII.	ÖZET.....	48
VIII.	ABSTRACT.....	51
IX.	KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR DİZİNİ

RPE: Retina pigment epiteli

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

KNV: Koroidal neovaskülarizasyon

sKNV: Sessiz Koroidal neovaskülarizasyon

eKNV: Eksüdatif Koroidal neovaskülarizasyon

YBMD: Yaşa bağlı makula dejeneransı

PKS: Pakikoroid spektrum

PNV: Pakikoroid neovaskülopati

PKV: Polipoidal Koroidal Neovaskülopati

OKT: Optik kohorens tomografi

PKV: Pakikoroid neovaskülopati

PED: Pigment epitel dekolmanı

FFA: Floresein anjiyografi

İSYA : İndosiyanin yeşili anjiyografi

OKTA : Optik kohorens tomografi anjiyografi

DCP: Derin retinal kapiller pleksus

İRN: İntraretinal neovaskülarizasyon

SRN: Subretinal neovaskülarizasyon

SD-OKT: Spektral Domain optik kohorens tomografi

EDI-OKT: Enhanced-depth imaging optik kohorens tomografi

SFKK: Subfoveal koroidal kalınlığı

SRS: Subretinal sıvı varlığı

İRS: İnraretinal sıvı varlığı

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörleri

SMK: Santral maküler kalınlık

SKK: Subfoveal koroidal kalınlık

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Demografik veriler	33
Tablo 2: Subfoveal koroidal kalınlık (SFKK) ve Santral makuler kalınlık (SMK) değişimi.....	34
Tablo 3: Kantitatif verilerin değişimi.....	35
Tablo 4: Morfolojik Değişimler	37
Tablo 5: Aktivasyon gelişen KNV'lerde morfolojik verilerin değişimi	37
Tablo 6: Aktivasyon gelişen KNV'lerde kantitatif verilerin değişimi	38
Tablo 7: Literatürdeki sessiz KNV aktivasyon oranları	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Retinanın histolojik yapısı.....	12
Şekil 2: Santral retinal arter ve posterior siliyer arter.....	13
Şekil 3: Koroidin tabakaları	14
Şekil 4: Pakikoroid Neovaskülopati OKT bulguları	16
Şekil 5: Koroidal neovaskülarizasyon tipleri	20
Şekil 6 : Morfolojik verilerin OKTA görüntü örnekleri	32
Şekil 7: Olgu 5'in KNV alan değişimi.....	35
Şekil 8:Olgu 20'nin KNV alan değişimi.....	36
Şekil 9: Olgu 29'un KNV alan değişimi.....	36
Şekil 10:Olgu 1'in progresyon seyri.....	38
Şekil 11 : Olgu 2'nin progresyon seyri	39
Şekil 12: Olgu 3'ün progresyon seyri	39

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Sessiz koroidal neovaskülarizasyon (sKNV), ilk olarak neovasküler yaşa bağlı maküler dejenerasyonu (YBMD)'nda tanımlanan yeni bir terimdir. sKNV, fluoresein anjiyografi (FFA) ve indosyanin yeşili anjiyografi (İSYA) ile tespit edilen yeni teşhis edilmiş tip 1 neovaskülarizasyon için en az 6 ay boyunca yapılan tekrarlayan spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) muayenelerinde intraretinal / subretinal eksudasyonun bulunmaması ile karakterizedir. İlk olarak Hanutsaha ve ark.¹ tarafından İSYA kullanılarak "tedavi-naif non-eksüdatif KNV" olarak tanımlanmıştır. 2013 yılında tedavi-naif non-eksüdatif teriminin yetersiz gelmesi ve karışıklık yapması nedeniyle Querques ve ark.² "sKNV" olarak tanımlamayı önerdiler. Eksudasyon gelişmesi görme keskinliğinde azalma ve görme alanında skotoma neden olur ve eksüdatif KNV olarak tanımlanır.

Optik kohorens tomografi anjiyografi (OKTA) cihazı, retina damar sisteminin intravenöz kontrast maddesi olmadan görüntülenmesini sağlayan yeni bir non-invaziv, hızlı görüntüleme yöntemidir. OKTA, KNV teşhisinde yüksek sensitivite ve spesifite gösterir. OKTA görüntüleri, tanı ve morfolojik KNV paternlerinin tanımlanmasının yanı sıra KNV morfolojisindeki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin analizini de mümkün kılmıştır.

sKNV, eksüdatif KNV (eKNV)'nin öncü lezyonu olması nedeniyle tanı ve takibi önem arz etmektedir. Son yıllarda OKTA'nın sKNV'yi tanımlayabildiğinin gözlemlenmesi üzerine literatürde sKNV ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve hala güncelliğini korumaktadır. Literatürde sKNV takip ve tedavisi için henüz belirlenmiş bir algoritma mevcut değildir.

Bu çalışmada sKNV olgularının doğal seyrinde OKTA parametrelerindeki morfolojik ve kantitatif verilerin değişimini değerlendirerek olası hastalık progresyonunu değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızın sKNV takip ve tedavisi için gelecekte oluşturulması muhtemel olan algoritma açısından literatüre katkı sunacağını düşünüyoruz.



II. GENEL BİLGİLER

II.1. Retina Ve Makula Anatomisi

Retina in-vivo olarak 500 µm'den küçük, ince, şeffaf bir örtüdür. Pigment ve koroidin vaskülarizasyonu nedeniyle pembe-turuncu renkte görünür. Histolojik olarak retina pigment epitel ve nöroretina tabakalarından oluşur.

1. Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli (RPE) tabakası, bazolateral ve apikal yüzeylerinde birden fazla iyon ve sulu kanal içeren, nöroretina ve koroid damar sistemi arasında seçici taşımayı sağlayan oldukça polarize, sıkı bağlantılı bir tabakadır. Kan-retina bariyeri olarak fiziksel ve fonksiyonel özellikleri ve optik özellikleri ve metabolik aktiviteleri nedeniyle retinanın önemli bir bileşenidir.³ RPE, retinoid döngüsündeki metabolik aktivitesi ve fagositoz ile fotoreseptörlerin "kullanılmış" dış bölümlerinin geri dönüşümü nedeniyle görme için gereklidir. RPE tabakası esas olarak melanin ve lipofuksin tanelerinden oluşan pigmentler içerir.⁴ Bu pigmentler özellikle oksidatif stres oluşturması muhtemel reaktif oksijen türlerinin üretimini tetikleyen kısa dalga boylu fotonlara (mavi) karşı reaktiftir.

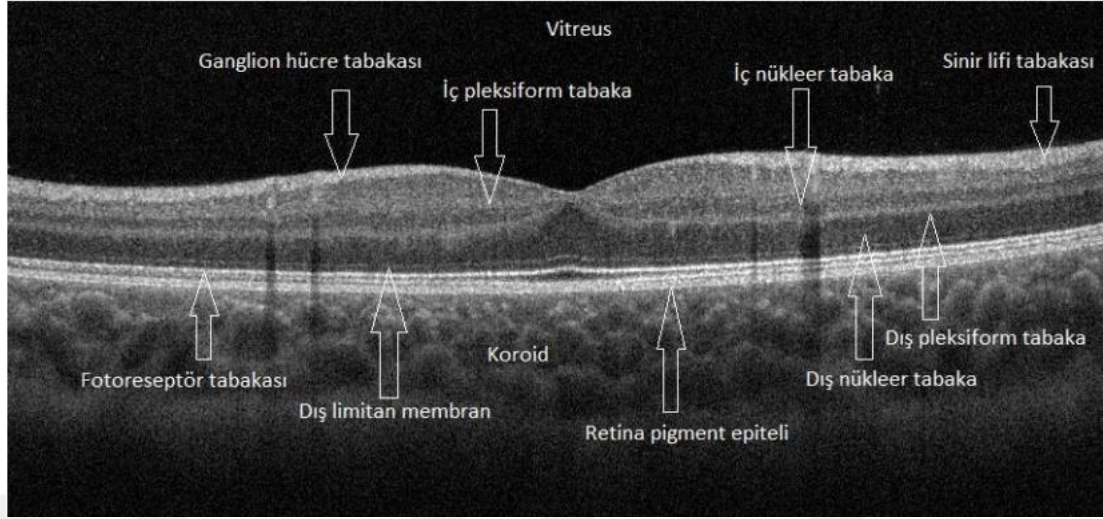
2. Nörosensoryal Retina

Nöroretina, merkezi sinir sisteminin, ışık sinyalinin sinir uyarısına dönüştürülmesini sağlayan işlevsel bir birimdir. Nöroretina, altı tip nöronal hücreden (iki tip fotoreseptör: rod ve kon; horizontal, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri) ve üç tip glial hücreden (Müller glial hücreler, astrositler ve mikroglial hücreler) oluşan çok katmanlı bir dokudur. Nöroretina, birlikte

retinayı oluşturduğu RPE üzerinde durur. İç ve dış kan-retina bariyerleri ve retina içi bağlantılar, retinanın sistemik dolaşım ve kendi içindeki sirkülasyonunu düzenler.⁵

Nörosensoryal retina dıştan içe doğru dokuz tabakaya ayrılır (Şekil 1).

- Fotoreseptör tabakası: koni ve basil hücrelerinden oluşur.
- Dış limitan membran: Müller hücrelerinin dış uzantıları ile koni ve basillerin iç segmentleri arasındaki zonula adherens'lerin meydana getirdikleri bir tabakadır.
- Dış nükleer tabaka: koni ve basil hücrelerinin çekirdekleri ile hücre gövdelerini içerir.
- Dış pleksiform tabaka: bipolar hücreler ile fotoreseptörler arasındaki sinapsların oluşturduğu tabakadır. Retinanın 1. sinaptik tabakasını oluşturur.
- İç nükleer tabaka: horizontal, bipolar, amakrin hücrelerin ve Müller glial hücrelerinin çekirdeklerinden oluşur.
- İç pleksiform tabaka: bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır.
- Ganglion hücre kompleksi: ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur.
- Sinir lifi tabakası: ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Ganglion hücrelerinin aksonları sklerayı delerek optik siniri oluşturur.
- İç limitan membran: Müller hücrelerinin uzantılarından meydana gelen bu tabaka, retina ile vitreusu birbirinden ayırır.

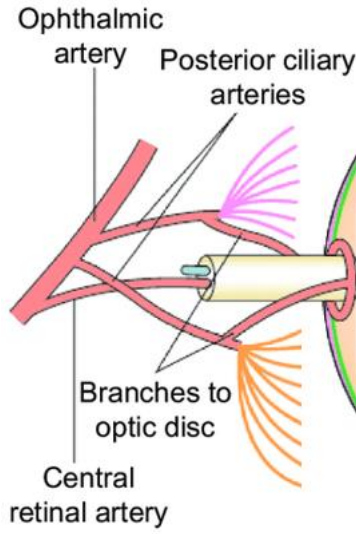


Şekil 1: Retinanın histolojik yapısı

Makula, posterior retinada temporal vasküler arkadlar arasında yer alan 5-6 mm çapındaki alandır. İnsan makulası, fotopik ve renkli görüşün yanı sıra yüksek görme keskinliğinin sağlandığı alandır. Makulanın merkezinde, yapısı ve işlevi diğer müller hücrelerinden farklı olan, yalnızca koni hücrelerinden oluşan 1,5 mm çapındaki alan fovea olarak adlandırılır. Fovea, yüksek görme keskinliğine olanak sağlar. Fovea, retinanın en yüksek koni yoğunluğu bulunan alanıdır.⁶ Makula doğumdan sonra gelişmeye devam eder, anatomik ve fonksiyonel olgunluğuna 10-12 yaş civarında ulaşır.⁵

II.2. Retinanın Vasküler Yapısı

Retina, fizyolojik koşullarda anatomik bağlantıları olmayan iki farklı damar sistemi tarafından beslenir. Bunlar retinal kapiller pleksus ve koryokapillaristir⁷ (Şekil 2).



Şekil 2: Santral retinal arter ve posterior siliyer arter.

(Aristodemou P, Stanford M. Therapy insight: The recognition and treatment of retinal manifestations of systemic vasculitis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(8):443-451.)

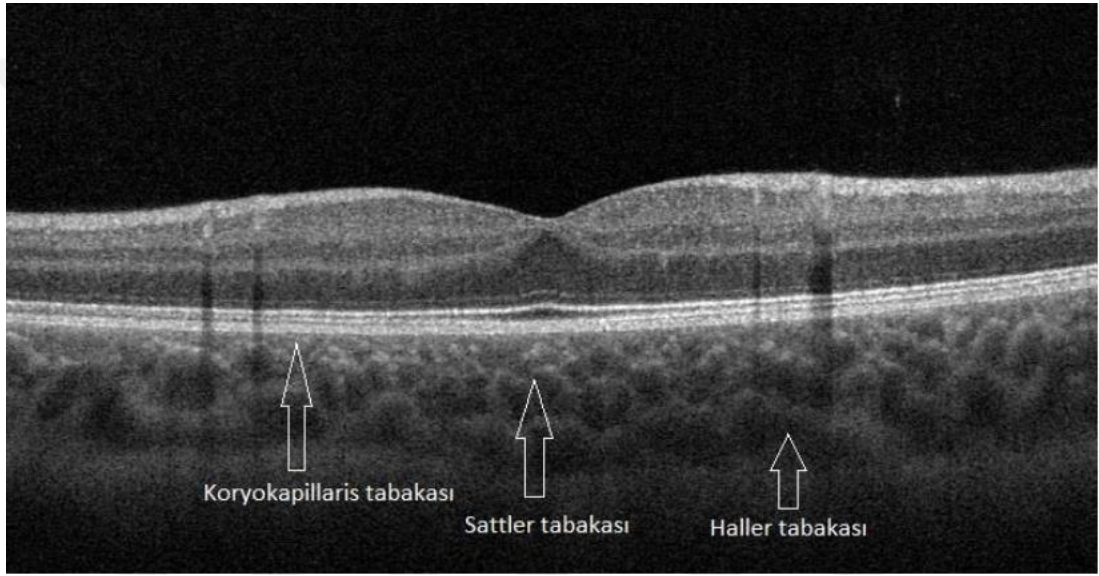
Retinal kapiller damarlar, internal karotisten orijin alan santral retinal arterin dört terminal dalından çıkan kollateral arterler tarafından oluşturulur. Yüzeysel, orta ve derin pleksus olarak üçe ayrılır. Retinal kapiller pleksus, iç retina katmanlarının doğrudan vaskülarizasyonunu sağlar.

Koryokapillaris, oftalmik arterin posterior siliyer arter dallarından kaynaklanır. Koryokapillaris, dış retinada kapiller ağ bulunmadığı için dış retinaya ve özellikle fotoreseptörlere dolaylı olarak besin ve oksijen sağlar.

II.3. Koroid Anatomisi

Koroid, Bruch membranı ile ön taraftan sınırlı ve sklera ile arkada birleşen, kalınlığı 300 ila 500 µm arasında değişen bir dokudur. Bu dokuda melanositler, mast hücreleri, mikrogial hücreler ve damarlar bulunur. Üç tabakadan oluşur, en yüzeyde koryokapillaris tabakası altında Sattler, en dışta da Haller tabakası bulunur (Şekil 3). Koroid vaskülarizasyonu, oftalmik

arterin posterior siliyer arter dallarından kaynaklanır. Posterior siliyer arter, kısa ve uzun posterior siliyer arter olarak ikiye ayrılır. Arka koroidi kısa posterior siliyer arter beslerken, ve ön koroid, siliyer cisim ve irisi uzun posterior siliyer arter besler. Koroidal dolaşım, vücutta özel dolaşımlardan biridir. Koryokapillaris, geniş diafram açıklıklarıyla düzenlenmiş bağımsız arteriyel besleme lobülleri şeklinde düzenlenmiş bir endotel hücre tabakasıdır (60 ila 90 nm) ve bu açıklıkların vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından düzenlendiğini ve bu nedenle proteinlerin ve büyük moleküllerin geçişini kontrol ettiği belirlenmiştir.⁵



Şekil 3: Koroidin tabakaları

II.4. Koroidal Neovaskülarizasyon

Koroidal neovaskülarizasyon (KNV), koroid damar sisteminden Bruch membranı yoluyla nörosensöriyel retina kadar damarların anormal migrasyonu nedeniyle oluşur. KNV'ye bağlı damar dışına çıkan sıvı nedeniyle gelişen retina ödemi ve hemoraji görme keskinliğini tehdit eder.

II.4.1. Koroidal Neovaskülarizasyon Etiyolojisi

KNV'nin etiyojisi multifaktöryeldir. Yaş bağı makula dejeneransı (YBMD), pakikoroid sendrom, miyopik dejenerasyon, kronik santral seröz koryoretinopati, maküler telenjektazi tip 2, çeşitli beyaz nokta sendromları ve diğr üveitik süreçler ve bazı koroid tümörleri gibi bir dizi başka durumda da gelişebilir.

YBMD, gelişmiş ölkelerde 60 yaşın üzerindeki bireylerde gözlenen geri dönüşsüz görme kaybının ana nedenlerinden biridir.⁸ YBMD yaygınlığı dünya genelinde %8.69 olarak tahmin edilirken, Avrupa kökenli bireyler arasında bu oran %12.3 olarak belirlenmiştir. YBMD grupları erken ve ileri YBMD olarak sınıflandırıldığında, dünya genelinde sırasıyla %8.01 ve %0.37 prevalansa sahiptir.⁹

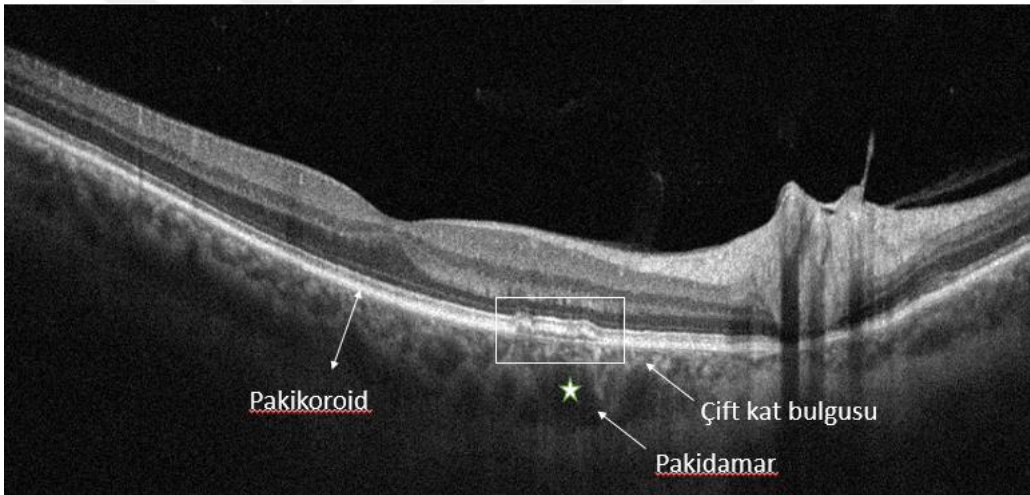
YBMD, kuru tip (atrofik; non-eksüdatif) ve yaş tip(neovasküler; eksüdatif) olarak iki grupta incelenir. Erken dönem kuru YBMD, klinik olarak makula içinde, pigment değışiklikleri ve/veya drusen oluşumu ile karakterizedir. İleri kuru YBMD'de coğrafik atrofi bölgeleri gelişir.¹⁰ Yaş YBMD'de, sıklıkla makula içine hemoraji, sıvı ve/veya eksüda sızmasına neden olan anormal subretinal veya sub-RPE koroidal damarlar gelişir. (koroidal neovaskülarizasyon; KNV olarak adlandırılır)

Coğrafik atrofi veya KNV nedeniyle, hastanın merkezi görüş alanında skotom meydana gelir. Coğrafik atrofi durumunda skotom kalıcıdır, ancak KNV durumunda anti-VEGF tedavisinden sonra bazı hastalar görüşlerini geri kazanabilirler.

Pakikoroid spektrum (PKS), koroid kalınlığındaki artış (Haller tabakasında koroidal genişleme, Sattler tabakasında incelme) ve/veya genişlemiş koroidal damarlar ve komşuluğundaki ilerleyici retinal pigment epiteli disfonksiyonu ile gitmekte olup ilk defa 2013 yılında Warrow ve ark¹¹. tarafından tanımlanan bir hastalık grubudur.

Anatomik lokalizasyon, neovaskularizasyon varlığı ve tipi, seröz retina dekolmanı varlığına göre sınıflandırılır. Pakikoroid spektrum hastalıkları pakikoroid pigment epitelyopatisi, santral seröz korioretinopati, pakikoroid neovaskülopati, polipoidal koroidal vaskülopati, fokal koroidal ekskavasyon, peripapiller pakikoroid sendrom olarak altı ana başlık altında toplanmıştır.¹²

Pakikoroid neovaskülopati (PNV), pakikoroid spektrumu içinde bulunan bir hastalıktır ve koroidal konjesyon ve hiperpermeabilite sonucu tip 1 neovaskularizasyonun geliştiği bir durumu ifade eder. PNV'nin karakteristik özellikleri arasında tip 1 neovaskularizasyonun varlığı yer alır ve bu, OKT görüntülerinde RPE ile Bruch membranı arasında düzensiz ve sıg bir ayrılma olarak görünür ve bu ayrılma, pakidamarların üzerini kaplayan "çift kat bulgusu" olarak ortaya çıkar¹² (Şekil 4).



Şekil 4: Pakikoroid Neovaskülopati OKT bulguları

II.4.2. Koroidal Neovaskularizasyon Patofizyolojisi

Koriyokapillariste submaküler kan akışı yaşla birlikte azalır, YBMD durumunda ise bu azalma daha da belirgindir. Yaşa bağlı kan akışındaki yavaşlama, koriyokapillaris endotelinde kayba neden olan kompleman aktivasyon stresine yol açar ve erken evre YBMD'de kompleman birikimi

nedeniyle bu kayıp meydana gelir.^{13,14} RPE bozulmadan önce, histolojik olarak koroidal neovasküler lezyonların yakınındaki koryokapillaris dokusunda dansitede azalma görülür.¹⁵ RPE'ye sağlanan vasküler desteğin kaybı sonucunda salgılanan anjiyogenik sinyaller, koroidal damarların subretinal katmanlara anormal intravazasyonunu stimüle eder. Ek olarak, retinal pigmentli epitel ve koryokapillarisin işlevlerinin karşılıklı bir ilişki içinde olduğu ve her iki yapının atrofisinin diğerinde işlev bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir.^{10,14} Bu nedenle, koroid neovaskülarizasyonunun patogenezi, damar sistemindeki başlangıçtaki yapısal değişikliklerden kaynaklanmış olabilir.¹⁴

YBMD'nin erken evrelerindeki vasküler dejenerasyona bağlı koryokapillarisde endotel kaybı izlenirken pakikorooid neovaskülopati (PNV) gibi geç evre neovasküler sonuçlarda vasküler disfonksiyon sonucu koryokapillarisde endotel kaybı gelişir.^{14,16,17}

Endotel disfonksiyonu, komorbiditeleri içerebilecek birçok durumun temelinde yatmaktadır. Bunun bir örneği de koroidal neovaskülarizasyondur. Koroidal neovaskülarizasyon, koroid damar sisteminin retina epitel ve subretinal dokuya anormal intravazasyonu ile karakterize edilir. Bu genellikle işlevsiz ve sızdıran damarları içerir ve bu da makulada sıvı ve kan birikmesine yol açar.¹⁸

Koroid neovaskülarizasyonunda yaygın damar duvarı patolojisine yol açabilecek mekanizmalar arasında bozulmuş hücre dışı matriks metabolizması, yüksek yoğunluklu lipoprotein içeriği, ARMS2, A69S ve CFH gibi genetik polimorfizmi ile ilişkili koroidal vasküler hiperpermeabilite ve pakikoroide yol açan koroidal venöz konjesyon ve koroidal vasküler hiperpermeabilite yer alır.¹⁹

Neovaskülarizasyonun içe doğru büyümesi genellikle patolojik olarak kabul edilir, ancak aynı zamanda bazı yararlı ikincil etkileri de olabilir; neovaskülarizasyon, koryokapillarisin yetersiz oksijen ve besin kaynağını iyileştirmek için remodelinge neden olan oküler koruyucu bir yanıt olabilir.

OKT görüntüleme ile belirlenen neovaskülarizasyonun anatomik konumu, hastalık sürecinin vasküler bileşenini alt sınıflandırma için kullanılır. ²⁰

II.4.3. Koroidal Neovaskülarizasyon Sınıflandırma

KNV'ler klinik, OKT ve anjiyografi bulguları ile üç gruba ayrılmaktadır.

a)Tip 1 Koroidal Neovaskülarizasyon (Gizli/okült KNV)

b)Tip 2 Koroidal Neovaskülarizasyon (Klasik KNV)

c)Tip 3 Koroidal Neovaskülarizasyon (Retinal anjiyomatöz polipozis)

a) Tip 1 KNV, diğer adıyla gizli/okült KNV, başlangıçta koryokapillaris ile retinal pigment epitelinin altındaki boşluğa damarların yayılmasıdır (Şekil 5). Lezyonun büyümesi ve genişlemesi ile hem koroid hem de lezyon içindeki besleyici ve boşaltıcı damarlarda yeniden şekillenme ve genişleme olur. Büyümeye eşlik edenler; hastalık sürecine katıldığı ve fibrotik doku oluşumuna yol açabildiği anlaşılan fibroblastlar, miyofibroblastlar ve makrofajlar dahil olmak üzere değişen miktarlarda destek hücre elementleridir. ²¹

Tip 1 KNV, FFA'da genellikle topografik olarak eleve RPE bölgesine karşılık gelen, punktat sızıntılar olarak görülür ve bu nedenle 'gizli KNV' olarak adlandırılır.²⁰ İSYA'de dallanan bir damar ağı ve genişleyen lezyonun dış kenarında anevrizmal dilatasyonlar görülmektedir.²² OKT'de irregüler RPE elevasyonu olarak görülür. Aktivasyonu ile OKT'de subretinal ve/veya intraretinal hiporeflektif sıvı ve/veya subretinal hiperreflektif materyalin (SHRM) varlığı görülebilir.

Polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), polip benzeri anevrizmal dilatasyonlar içeren tip 1 koroidal neovaskülarizasyonun bir alt tipi olarak tanımlanmıştır. Yeni yapılan çalışmalarda anevrizmal tip 1 neovaskülarizasyon olarak isimlendirilmesi önerilse de henüz fikir birliğine varılamamıştır. Fundus muayenesinde maküler veya peripapiller bölgede

turuncu-kırmızı bir nodül olarak görülür. OKT'de seroanjinöz PED ve kenarında bir çentik görülür. Vasküler lezyonun morfolojik özellikleri en iyi İSYA ve OKTA ile görüntülenir. İSYA sekansının erken evrelerinde dallanan damar ağı dolar ve ardından dilatasyonlar görüntülenir.²³

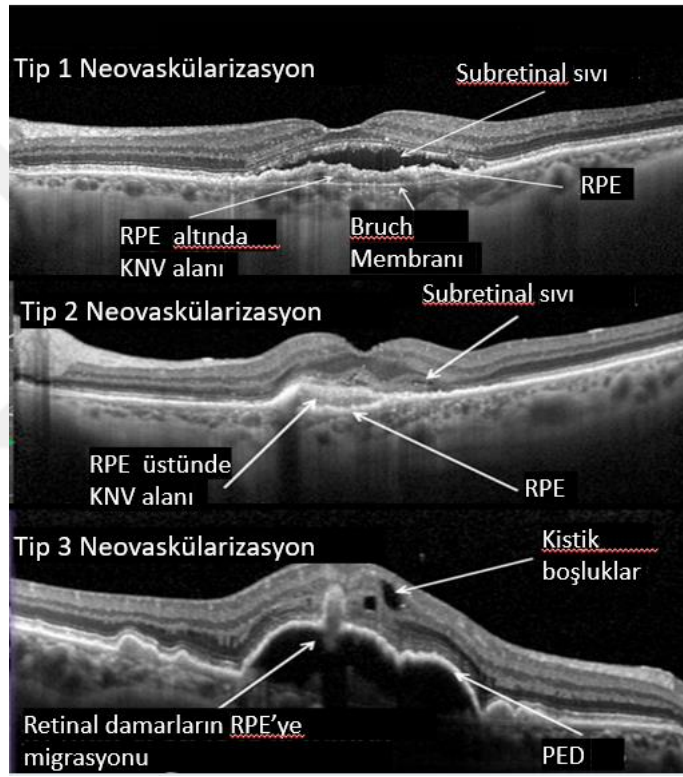
a) Tip 2 KNV diğer adıyla klasik KNV, koroidden çıkan yeni damarların nöral retina ile RPE arasındaki proliferasyonunu ifade eder (Şekil 5). Tip 2 KNV FFA'da, geç sızıntıyla birlikte erken ve tipik olarak iyi sınırlı hiperfloresans özelliği gösterir. OKTA, RPE seviyesinin üzerinde neovasküler bir ağ gösterir. Klinik olarak subretinal boşluğa eksüdasyon veya kanama ile ilişkilidir. Tip 2 KNV, YBMD dışındaki RPE'yi etkileyen anjiyoid streaks, miyopi, korioretinit gibi durumlarda da ortaya çıkabilir.^{21,24,25}

b) Tip 3 KNV: Derin retinal kapiller pleksustan (DCP) kaynaklanan intraretinal neovaskülarizasyon ile karakterize edilen, YBMD'nin ileri bir formudur^{26,27} (Şekil 5). Aktive edilmiş Müller ve eşlik ettiği neovasküler kompleks, RPE'de bir defekt boyunca posteriora doğru genişler ve eksüdasyona neden olur.²⁸ Yapısal OKT'ye göre üç aşama tanımlanır.

- Evre 1'in öncü lezyonları, genellikle drusenlere yakın olan derin retinal kapiller pleksus (DCP) seviyesinde hiperreflektif odaklardır. Evre 1'de intraretinal neovaskülarizasyon (İRN) gelişir. Dilate telenjektatik damarlar ve anjiomatöz lezyonlar, hemoraji ve kistoid maküla ödemi içerir.
- Evre 2'de subretinal neovaskülarizasyon (SRN) gelişir. Dış retinada bozulmalar başlar.
- Evre 3'te hiperreflektif lezyonun, PED ile ilişkili RPE boşluğuna uzanması ile koryoretinal anastomoz sonucu KNV gelişir. Perfüzyon esas olarak koroid yoluyla devam eder.²⁹

FFA, geç dönemde intraretinal sızıntı ve kistik değişikliklerle birlikte erken hiperfloresansın iyi sınırlı bir bölgesini gösterirken İSYA, geç dönemde "sıcak nokta" olarak adlandırılan küçük bir hiperfloresan lezyonu gösterir. SD-OKT'de, genellikle dış retinada hiperreflektif bir lezyon ve lezyonun altında PED görülür. OKTA retino-koroidal anastomozu görüntülemeye başarılı bir teknik olarak son dönemde tanıda sıkça kullanılmaktadır.

2001'de Yannuzzi ve ark. "retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP)" terimini kullanmayı önerirken CONAN grubu, retina ile koroid arasındaki iletişimi daha iyi tanımladığı için "retinal-koroidal anastomoz" teriminin kullanılmasını önerdi. ^{30,31}



Şekil 5: Koroidal neovaskularizasyon tipleri

*RPE:Retina pigment epiteli, KNV: Koroidal neovaskularizasyon, PED:pigment epitel dekolmanı (Istanbul Retina Institute, Age-related Macular Degeneration, <https://en.octclub.org/yasa-bagli-makula-dejenerasyonu/>)

II.4.4. Sessiz Koroidal Neovaskülopati (sKNV)

sKNV, anjiyografik olarak (FFA ve İSYA) tespit edilen OKT'de eksüdasyon belirtisi göstermeyen ve daha önce tedavi almamış tip 1 KNV olarak tanımlanmıştır.^{2,32,33} sKNV varlığı ilk olarak 1998 yılında Hanutsaha ve ark.¹ tarafından İSYA kullanılarak "tedavi-naif non-eksüdatif KNV" olarak tanımlanmıştır. Querques ve ark.² ise non eksüdatif KNV için farklı tanımlar ve dahil etme kriterleri kullanılması nedeniyle tekrarlanan OKT'lerde en az 6 ay boyunca intraretinal / subretinal eksüdasyon görülmeyen YBMD'ye sekonder tip 1 KNV'leri "sKNV" olarak tanımlamayı önerdiler. sKNV ilk olarak YBMD hastalarında tanımlanmış olsa da ilk raporun ardından coğrafik atrofi³⁴, pakikoroid neovaskülopati³⁵, büyük kolloid drusen³⁶ ve anjiyoid streaks³⁷ gibi diğer makula hastalıklarında da tanımlandı.³² sKNV prevalansı, Carnevali ve ark.³⁸ yaptığı çalışmada %1.58 olarak, Querques ve ark.³²'nin yaptığı çalışmada ise %2,73 olarak ifade edilmiştir. sKNV prevalansı çalışmaları YBMD'li hastalarda hesaplanmış olup diğer etyolojik nedenlere bağlı prevalans çalışması literatürde az sayıdadır. sKNV, FFA'da sınırları tam olarak tanımlanamayan, kaynağı belirsiz sızıntı olarak görüntülenir, bu nedenle FFA tanı koymak için yetersiz kalabilir. İSYA'da erken-orta fazlarda hipersiyanesan neovasküler ağ, geç fazda fibrovasküler plak şeklinde görüntülenir. OKT'de irregüler sığ RPE elevasyonu olarak vasküler yapı olarak saptanabilir. KNV'nin görünümü aktivite hızına ve vasküler sızıntıya bağlı olmaması nedeniyle, OKTA ile tespit edilebilir.³⁹ OKTA'nın sKNV tespitinde bildirilen sensitivitesi %81.8 ve spesifitesi %100 olarak raporlanmıştır.³⁹ İSYA tanıda altın standart olarak kabul edilir fakat invaziv olması, çekim süresinin uzunluğu, komplikasyon riski nedeniyle yerini OKTA'ya bırakmaktadır. OKTA'nın yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeni ile KNV tanı ve takibinde kullanımı gittikçe artmaktadır.

sKNV tedavi yöntemleri henüz genel bir standarda oturtulmamıştır ve birçok uzman, SD-OKT taramalarında sıvı sızıntısı olmayan durumlarda müdahale edilmemesi gerektiği konusunda hemfikirdir.

II.4.5. Koroidal Neovaskularizasyon Klinik Semptom ve Bulgular

KNV ile ilişkilendirilen bazı klinik bulgular şunlardır.

Görme Bozuklukları: KNV'li hastalar genellikle santral görme kaybı veya görmede bozulma yaşarlar. İnce detayları görememe, okuyamama veya yüz tanıyamama yeteneklerinde ani veya aşamalı bir azalma fark edebilirler.

Metamorfopsi: Düz çizgilerin veya nesnelerin bozulması anlamına gelir. KNV'li hastalar, etkilenen gözle bakıldığında çizgilerin dalgalı görüldüğünü veya nesnelerin düzensiz bir şekil aldığını rapor edebilirler.

Santral Skotom: Skotom, görüşün azaldığı veya kaybolduğu bir alanı ifade eder. KNV genellikle görüş sahasının merkezinde skotoma neden olur; yani merkezi görüş etkilenirken çevresel görüş nispeten korunur.

Kontrast Duyarlılığının Azalması: Hastalar, gri tonlarının ince farklılıklarını ayırt etmekte zorluk yaşayabilirler; bu da düşük kontrastlı koşullarda nesnelere ayırt etmeyi zorlaştırır.

Bulanık veya Donuk Görüş: Anormal kan damarlarının sıvı veya kan sızdırması sonucu görüş bulanık veya donuk hale gelebilir.

Renk Algısı Değişiklikleri: KNV'li bazı hastalar renk algısında değişiklikler bildirebilirler; renklerin solgunlaştığını veya renkler arasında ayırım yapmakta zorlandıklarını söyleyebilirler.

Retina İçi Kanamalar: Bazı durumlarda, KNV retina içinde kanamalara neden olabilir ve bu ani görme kaybına yol açabilir.

Drusen: Drusenler, retinanın altında bulunan sarımsı depozitlerdir ve KNV gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Drusenlerin varlığı, KNV gelişimi için bir risk faktörü olarak kullanılabilir.

Fundus Muayenesi: Retina altındaki sıvı, makulada pigment değişiklikleri veya makulada kanamalar gibi belirli bulguları ortaya çıkarabilir.

II.4.6. Koroidal Neovaskülarizasyon Görüntüleme Yöntemleri

II.4.6.1. Fundus Floresein Anjiyografi

İntravenöz olarak sodyum-floreseinin enjeksiyon sonrası retina ve koroid sirkülasyonuna geçişinin dijital olarak gözlenmesidir. Kullanılan sodyum-floresein turuncu, suda çözünebilen bir boyadır, >%80 serum proteinlerine bağlanır ve enjekte edildiğinde damar içinde kalır. Koryokapillaris damar duvarında bulunan fenestrasyonlar floreseine geçirgendir ancak dış ve iç kan retina bariyeri fizyolojik koşullarda floreseine karşı geçirgen değildir. Floresein endotel hasarı olan kan-retina bariyerinin bozulduğu alanlarda damar dışına sızar, görüntüde zamana bağlı parlaklığının artması hiperfloresans olarak saptanır.⁴⁰

Hiperfloresans floresein sızıntısı, boyanması, göllenmesi veya transmisyon defektleri ve otofloresans sebebiyle gerçekleşir. Hipofloresans bir blokaj etkisine ikincil olarak veya vasküler dolma bozukluğu nedeniyle gerçekleşir.⁴¹

Floresein anjiyografide tip 1 KNV ve sKNV'de sınırları tam olarak tanımlanamayan, kaynağı belirsiz sızıntı, tip 2 KNV'de erken fazda dantel şeklinde sızıntı, tip 3 KNV'de sınırları silik hiperfloresans izlenir.

II.4.6.2. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)

İSYA, koroid dolaşımını ve anormalliklerini görüntülemek için kullanılır. Retina dolaşımını ayrıntılı bir şekilde görüntülemek için FFA etkili bir araç

olmasına rağmen, koroid dolaşımını ayrıntılı görüntülemeye İSYA etkili bir araçtır. İSYA'nın koroid dolaşımını görüntülemeye daha iyi olmasında iki faktör etkilidir.⁴²

1. İndosiyenin yeşili %98'i serum proteinlerine bağlanır, bu yüksek oranda bağlanma kapasitesi koryokapillarisin fenestrasyonlu epitelinden sızmayı engeller.
2. Kızılötesi dalga boyunda emilim spektrumuna sahip olduğu için, daha derin katmanlardan görüntüler elde etmek mümkün olur.

İSYA'da bir disk çapından küçük hipersiyenan alanlar fokal sıcak nokta, büyük alanlar plak şeklinde adlandırılır.⁴³ İSYA özellikle çeşitli tipteki KNV'nin evrelerini, tip 3 KNV ve PKV' deki özel lezyonları ayırt etmede önemli bir rol oynar.⁴⁴

II.4.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, canlı dokudaki histolojiye yakın bir çözünürlük verirken, non-invazif şekilde görüntüler toplayabilme yeteneğine sahiptir ve bu görüntüler, klinisyenlere ve araştırmacılara büyük miktarda bilgi sunar.⁴⁵

Şu an mevcut olan en yaygın OKT teknolojisi, SD-OKT olarak bilinir. Bu teknik, genellikle yakın kızılötesi spektrumda bir ışık huzmesiyle hedef dokuyu incelemektedir. Cihaza geri dönen sinyaller, Fourier denklemi kullanılarak analiz edilir ve dokunun yansıma özelliğine göre iki boyutlu (b-tarama) veya üç boyutlu görüntüler (Hacim) oluşturulur. Sonuç olarak, yüksek yansıma özelliğine sahip yapılar, SD-OKT görüntülerinde parlak görünecektir, bu arada OKT sinyalini kolayca geçiren dokular koyu renkte görünecektir.⁴⁶

SD-OKT sinyali, retinaya derinlemesine nüfuz ettiğinde, her elementin yayılma üzerindeki etkisi nedeniyle zayıflar. Ayrıca, RPE yüksek yansıma özelliğine sahip olduğu için ışığın çoğunu engeller ve koroidin iç katmanlarına sınırlı olarak görüntülenmesine neden olur.²⁸ 2009 yılında, geliştirilmiş derinlik görüntüleme OKT (EDI-OKT) adlı yeni bir görüntüleme tekniği

tanımlandı. Bu modalite, SD-OKT sinyalinin farklı bir analizi kullanılarak incelenen yapının daha derin katmanlarının iyi kalitede görüntülerini sağlar.⁴⁷ EDI-OKT, subfoveal koroidal kalınlığı (SKK) ölçmeye, fizyolojik uyarıcılara (örneğin, sirkadiyen değişiklikler) ve farmakolojik tedaviye yanıt olarak koroidin zaman içindeki değişikliklerini görüntülemeye, koroidin yapısal özelliklerini görselleştirmeye, iç vasküler katmanlarını ayırt etmek ve koroidal lezyonları tespit etmeye imkan tanır.⁴⁸

SD-OKT, KNV'nin tanı ve takibinde sıkça kullanılmakta ve bize önemli bilgiler sunmaktadır. SD-OKT, KNV etyolojik tanısında (drusen, PED ve coğrafik atrofi, koroid kalınlığı, pakidamar vb) yardımcı lezyonları göstermede, KNV tespiti ve tiplendirilmesinde (çift kat bulgusu, irregüler sığ PED vb.), KNV aktivasyon belirtilerini (İntraretinal ve subretinal sıvı, hemoraji vb.) tespit etmede, görme potansiyeline etki eden anatomik değişikliklerin (RPE anomalilerinin varlığı, fotoreseptör tabakanın durumu, elipsoid zon ve dış limitan membran devamlılığı) incelenmesinde, intravitreal tedaviler sonrası bu belirteçlerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir.

II.4.6.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA görüntüleri, ışığın retinadaki vasküler ve nörosensöryal dokudan değişken şekilde geri saçılması prensibine dayanmaktadır. Retina dokusundan geri saçılan ışığın yoğunluğu ve fazı, dokunun intrinsik hareketine (eritrositler hareketli, nörosensöryal doku statik) bağlı olarak değiştiği için OKTA görüntüleri esasen hareket-kontrastı görüntüleridir. OKTA sıralı kesitsel OKT görüntüleri arasındaki korelasyonu analiz eder. Retina damar sisteminin intravenöz kontrast maddesi olmadan görüntülenmesini sağlayan yeni bir noninvaziv, hızlı görüntüleme yöntemidir. Yüksek çözünürlüklü OKTA görüntüleri, morfolojik KNV paternlerinin tanımlanmasının yanı sıra KNV morfolojisindeki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin analizini mümkün kılmıştır. Kalitatif bir yaklaşım kullanan çalışmalar, iki temel

fizyopatolojik mekanizma, arteriyogenez ve normalizasyon ile açıklanan değişiklikleri tanımlamıştır. Kantitatif yaklaşım toplam alan, yüzeysel / derin kapiller pleksus vasküler dansite, akım alanı, FAZ boyutu, bağlantı yoğunluğu gibi KNV parametrelerinin değerlendirilmesini içerir ve nitel yaklaşımdan daha objektif olduğuna inanılır. OKTA'nın sKNV tespitinde bildirilen sensitivitesi %81.8 ve spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir.³⁹ Bu bilgiler birlikte ele alındığında, OKTA ile güvenilir, tekrarlanabilir ve uygulanabilir. KNV metrikleri geliştirmek için hala çalışmalara ihtiyaç vardır ve KNV'lerin progresyonunun izlenmesini kolaylaştırmak için rehberlik edecek uygun bir metrik değer henüz oluşturulmamıştır.^{49,50}

II.4.7. Koroidal Neovaskülarizasyon Yönetimi

II.4.7.1. Koroidal Neovaskülarizasyon Aktivasyon Kriterleri

Miotto ve ark.⁵¹ KNV aktivasyon kriterlerini aşağıdaki şekilde sınıflandırmaktadır.

- 1- Retinal hemoraji
- 2- Subretinal sıvı varlığı (SRS)
- 3- İntraretinal sıvı varlığı (İRS)
- 4- Yeni gelişen veya genişleyen seröz PED varlığı
- 5- Görme keskinliğinin azalması

Aktivasyon varlığı; klinik olarak fundus muayenesi ve OKT görüntülemesi ile tespit edilir.

Vasküler sızıntı, hemoraji veya ilişkili fibrotik doku proliferasyonu fibrovasküler PED'in genişlemesine neden olabilir. PED'in varlığı yeniden tedavi kriteri olarak kabul edilmese bile, tedavi algoritmasına yeni bir PED varlığı veya RPE altı sıvıda bir artış varsa dahil edilmelidir. Seröz PED'lerin

anti-VEGF'ye yanıt verdiğine dair raporlar mevcuttur ve bu da lezyon aktivitesinin olası bir işareti olduğunu doğrular.⁵² Ayrıca, PED alanı veya hacminin genişlemesi, İRS veya SRS görünümü öncesi KNV reaktivasyonunun bir öngörücüsü olarak kullanılır.⁵¹ Dış kan retina bariyerinin bozulmasıyla birlikte artan lezyon içi hidrostatik basınç, subretinal boşluğa eksüdasyona yol açar.²⁰ İntravitreal enjeksiyonlardan sonra subretinal sıvı azalmazsa, bunun kronik RPE dekompanseasyonunun veya dejeneratif bir fenomenin sonucu olduğu düşünülmelidir.⁵³ Dış limitan membranın parçalanmasıyla birlikte intraretinal sıvı (İRS) birikimi meydana gelebilir veya VEGF ekspresyonu, bağımsız olarak intraretinal sızıntıya neden olabilir.⁵⁴ İRS, subretinal fibrozis ve dış retinal tübülasyon ile ilişkili dejeneratif kistler dahil olmak üzere birkaç istisna dışında neredeyse her zaman aktif lezyonları gösterir.⁵⁵ Ancak KNV'nin değişken süreler boyunca eksüdatif olmayan bir durumda kalabileceği de kaydedilmiştir.^{2,18}

II.4.7.2. Koroidal Neovaskülarizasyon Tedavisi

Vasküler endotel büyüme faktörleri (VEGF), yaygın retinal hastalıklarla ilişkilendirilen görme kaybına katkıda bulunabilen retinal ve koroidal neovaskülarizasyonun temel araçlarıdır. Neovaskülarizasyon, yeni kan damarlarının oluşumunu tanımlayan genel bir terimdir. Neovaskülarizasyon, normal gelişim ve normal fizyolojinin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. VEGF iki farklı türde neovaskülarizasyon gelişiminde rol oynamaktadır: vaskülogenez (gelişim sırasında yeni kan damarlarının oluşturulması) ve anjiyogenez (mevcut damarlardan kan damarı büyümesi) ancak bu sürecin bozulması patolojik neovaskülarizasyona yol açar. Neovaskülarizasyon gelişmesinde en çok iki VEGF subtipi rol oynar bunlar VEGF-A ve VEGF-B faktörleridir. VEGF-A vaskülogenez ve anjiyogenezdeki ana faktördür ve hücrel kemotaksiyi, endotel hücrelerinde plazminojen aktivatörlerinin ve kollajenazların ekspresyonunu indükler. VEGF-B, normal koşullar altında doğrudan anjiyogenezi desteklemez ancak VEGF-A etkisini etkileyerek dolaylı olarak vasküler büyümeyi etkileyebilir.⁵⁶ VEGF'in patolojik retinal ve

koroidal neovaskularizasyon ile beraber vasküler sızıntının önemli bir aracı olduğu iyi bilinmektedir.⁵⁷

KNV tedavisinde temel hedef anjiyogenezisin baskılanması ve vasküler geçirgenliğin azaltılmasıdır. VEGF rolünün anlaşılmasıyla birlikte KNV tedavisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları tedavide altın standart haline gelmişlerdir.⁵⁸

Lazer uygulamaları (Argon lazer fotokogülasyon, Fotodinamik Tedavi) komplikasyon riski ve tek başına etkin bir tedavi sağlayamaması nedeni ile güncel olarak tercih edilmemekle beraber anti-VEGF tedavilere kombine edilerek tercih edilebilir.⁵⁹⁻⁶² Fotodinamik tedavi, pakikoroid spektrum hastalıklarında hala güncel tercihlerden biri olarak kullanılmaktadır. Schmidt-Erfurth ve ark. PNV' de fotodinamik tedavi sonrası KNV'nin boyutunda azalma görüldüğünü, ancak sonrasında yeniden büyümeye devam ettiğini ve bunun da tekrarlayan eksüdasyona neden olduğunu bildirdiler.⁶³

Subfoveal masif hemoraji veya skar varlığında cerrahi tedavi, pnömotik yer değiştirme gibi tedavi seçenekleri de güncelliğini korumaktadır.^{64,65}

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı retina biriminde Kasım 2019- Mayıs 2023 tarihleri arasında sessiz koroidal neovaskülopati tanısı ile en az altı ay takibi yapılmış olan ve çalışma kriterlerini karşılayan olguların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma şartlarını karşılayan 28 hastanın 30 gözü dahil edildi. Olguların takiplerinde çekilen OKT ve OKTA parametreleri aynı oftalmologlar tarafından değerlendirildi.

Çalışma için etik kurul onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 20.478.4/2022 numaralı karar ile alındı ve hastalardan aydınlatılmış onam formu alınarak, çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzeri olgular
- En az 6 ay sessiz koroidal neovaskülopati tanısı ile takip edilen olgular
- OKTA çekim kalitesinin >5/10 olan olgular
- Çalışmaya alınan göze daha önce herhangi bir nedenle intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılmayan olgular
- Daha önce fundus muayenesi, OKT ve/veya OKTA görüntülemelerinde aktivasyon belirtisinin (hemoraji, eksüda, İRS, SRS vb.) saptanmayan olgular

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- +3D ve üzeri hipermetropi, -5D ve üzeri miyopisi olan olgular
- Görüntü kalitesini ve görme keskinliğini düşürecek ortam opasitesi bulunan olgular (kornea, lens, göz içi lens vb.)

- Takip süresi içinde herhangi bir oküler cerrahi geçirmiş olan olgular
- Diğer retinal patoloji saptanan olgular (Retinokoroidal distrofiler, vitreomakuler ara yüzey hastalıkları, dekolman vb.)
- Koroidal patoloji saptanan olgular (koroidit, üveit, kitle vb.)
- Retinal vasküler patoloji saptanan olgular (Diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, retinal vasküler oklüzyonlar, anevrizmalar)
- Optik sinir patolojisi bulunan olgular (Optik atrofi, papilödem, optik nörit vb.)
- Daha önce aktif KNV tanısı alan olgular
- Daha önce KNV tedavisi (intravitreal anti-VEGF ve / veya steroid enjeksiyonu, fotodinamik tedavi, lazer fotokoagülasyon vb.) alan olgular

Yukarıdaki şartları sağlayan hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, lateralite, tanı, ziyaret sayısı, aktivasyon varlığı ve tarihi, takip süresi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), fundus bulguları ve diğer göz özellikleri kaydedildi. EİDGK, Snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi. Takiplerinde OKT ve OKTA cihazı kullanıldı.

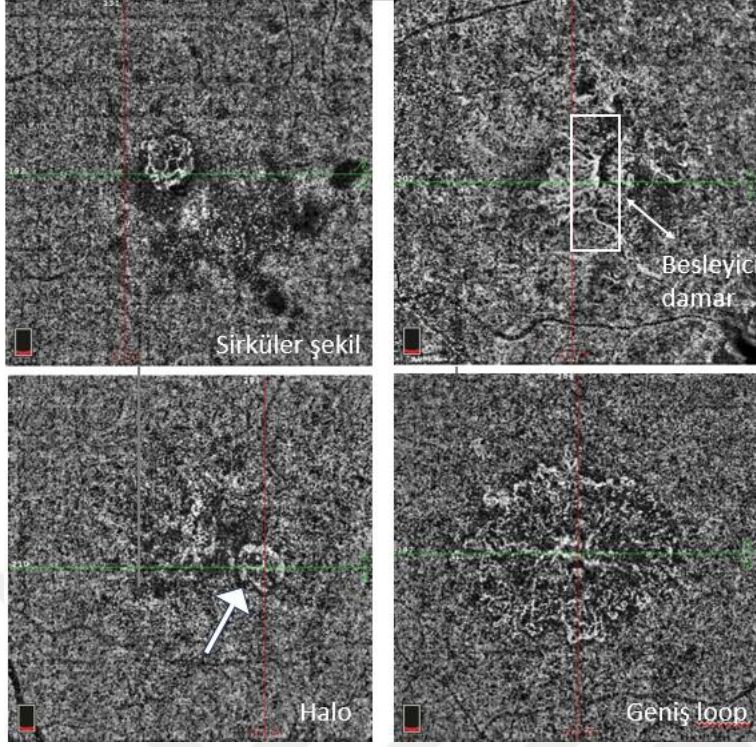
YBMD ve PNV tanımlama

PNV ve YBMD için tanı kriterleri önceki raporlara dayanıyordu. Tip 1 KNV'li ve AREDS kategorilerine uygun diğer bulgulara sahip hastalara YBMD tanısı konuldu. PNV tanısı, aşağıdaki kriterlerin tümünün karşılanmasıyla kondu: (1) Tip 1 sKNV; (2) Etkilenen gözde subfoveal koroidal kalınlık(SFKK) $\geq 250\mu\text{m}$ olması ve/ veya KNV altında pakidamar varlığı; (3) Her iki gözde drusen bulunmaması veya yalnızca non-ekstansif sert drusen veya pakidruse bulunması. OKT'de intraretinal / subretinal eksüdasyon olmamasına rağmen, OKTA'da sKNV saptanan olgular dahil edildi.

OKT ve OKTA Görüntülerinin Analizi

OKTA, AngioVue sistemi ve XR Avanti SD-OKT cihazı (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. OKT görüntülerinden SFKK, santral makular kalınlık (SMK) ölçüldü. OKTA'da makula merkezli 6x6 mm

tarama deseni kullanılarak görüntüleme yapıldı. Cihaz tarafından retinal tabakaların otomatik segmentasyonu gerçekleştirildi. İç sınırlayıcı membran ile iç pleksiform tabaka üzeri arasındaki tabaka, yüzeyel kapiller pleksus olarak otomatik olarak belirlendi. Segmentasyon hataları olan durumlar çalışma dışı bırakıldı. AngioAnalytics yazılımı kullanılarak, koryokapiller tabaka seçildi ve segmentasyon düzeyi tip 1 lezyonun en ayrıntılı görüntüsünü göstermek üzere manuel olarak ayarlandı. KNV alanı manuel olarak belirlendi ve Yapısal OKTA işlevini kullanarak KNV toplam ve akım alanını gösteren işlevi kullanarak büyüklüğü hesaplandı. KNV akım alanı, yalnızca seçilen KNV bölgesindeki tespit edilen akım sinyalleri olarak otomatik olarak ölçüldü. En-face görüntülerinde, KNV'nin morfolojik verileri (lezyon şekli (sirküler, irregüler), besleyici ana damar varlığı, periferik loop (dar / geniş), halo varlığı) daha önceki çalışmalarda tanımlanan yöntemler kullanılarak kategorilere ayrıldı. Morfolojik verilerin OKTA görüntü örnekleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Neovasküler aktivitenin OKT biyobelirteçleri ile ilgili veriler, intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS), subretinal hiperreflektif eksudasyon ve seröz PED de dahil olmak üzere toplandı. Santral maküler kalınlık (SMK), cihaz tarafından otomatik olarak ölçülen merkezi 1000 µm alanındaki ortalama retina kalınlığı olarak hesaplandı. Subfoveal koroidal kalınlık (SFKK), bazal membran ile foveada korioskleral arayüz arasındaki dikey mesafe olarak tanımlandı. Her hasta için multimodal görüntüler, iki bağımsız gözlemci (Y.D. ve E.K.) tarafından kör bir şekilde değerlendirildi. Tüm manuel ölçümler, yapısal özellik kullanılarak yapıldı. Kantitatif ve kalitatif parametrelerdeki tüm anlaşmazlıklar, okuyucular arasında açık bir kararla çözüldü. %15'ten fazla fark gösteren kantitatif ölçümler yeniden değerlendirildi.



Şekil 6 : Morfolojik verilerin OKTA görüntü örnekleri

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 24) programı kullanılarak yapıldı. Kantitatif değişkenler için ortalama \pm standart sapma (en küçük - en büyük) olarak kalitatif değişkenler ise olgu sayısı ve yüzdelik (%) şeklinde gösterildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov Smirnov" testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımlı gruplar için "Paired Samples T" testi, bağımsız gruplar için "Independent Samples T" testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımlı gruplar için "Wilcoxon" testi, bağımsız gruplar için "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Korelasyon analizi için "Spearman" testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma tarihleri boyunca retina biriminde takip edilen 913 YBMD ve 66 PNV tanılı hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. sKNV tanısı alan ve çalışma kriterlerini sağlayan 28 olgunun 30 gözü çalışmaya dahil edildi.

Demografik Veriler

Olguların ortalama yaşı $69,70 \pm 7,63$ (54-85) yıl idi. Olguların %53,3'ü erkek idi. Olguların %43,3'ünün sağ gözünde sKNV saptandı. Sistemik ek hastalık sorgulandığında 10 olguda ek özellik bulunmamakta, 8 olguda hipertansiyon, 2 olguda diyabetes mellitus, 4 olguda kardiyovasküler hastalık, 6 olguda hipertansiyon ve diyabetes mellitus şeklinde olduğu görüldü.

21 hasta YBMD ve 9 hasta PNV tanısı ile takip ediliyordu. YBMD'li hastalarda sKNV prevalansı %2,08 iken PNV'li hastalarda prevalans %13,63 olarak izlendi. Ortalama takip süresi 18,9 ay (6-50) idi. Takip süresince ortalama vizi sayısı $5,57 \pm 2,80$ idi. Hastaların demografik verileri ve klinik bulgular, Tablo 1'de rapor edilmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler

Özellik (n=30)		N	%
Cinsiyet	Kadın	14	46,7
	Erkek	16	53,3
Lateralite	Sağ	13	43,3
	Sol	17	56,7
Tanı	YBMD	21	70,0
	PNV	9	30,0
Yaş	$69,70 \pm 7,63$ (54-85)		

2 olguda bilateral sKNV izlendi. 28 olgunun 22'sinin diğer gözünde eKNV olduğu ve bu nedenle anti-VEGF tedavisi aldığı ve sadece 9 olguda anti-VEGF enjeksiyonuna yanıt olduğu izlendi. Çalışmamızda sKNV olarak

başlayıp eksüdasyon gelişen 4 hastanın diğer gözlerinde anti-VEGF yanıtının olmadığı ve skar ile sonuçlandığı görüldü.

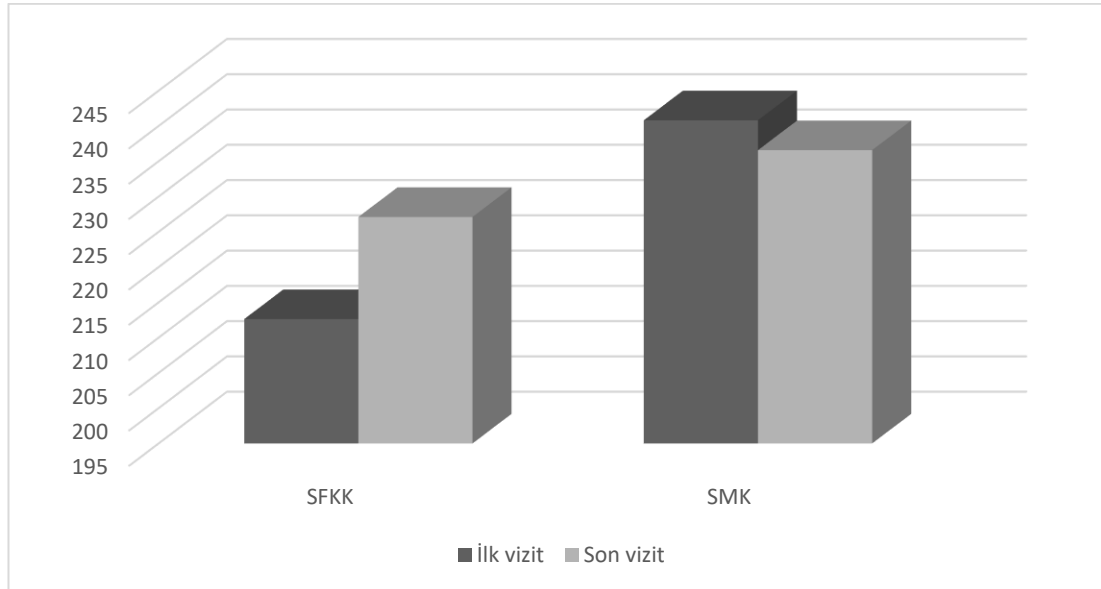
Klinik Özellikler

Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ilk vizitte ortalama $0,82 \pm 0,18$ iken, son vizitte $0,78 \pm 0,22$ olduğu görüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Fundus muayenesinde 11 gözde RPE değişikliği, 17 gözde drusen, 2 gözde coğrafik atrofi izlendi.

KNV Kantitatif Verileri

Olguların ilk başvuruda ortalama santral makular kalınlığı (SMK) $240,8 \pm 32,61$ (174-310) son vizitinde $236,57 \pm 35,43$ (144 -315) μm idi. Hastaların ilk başvuruda ortalama SFKK $212,63 \pm 83,47$ μm (120-486), son başvuruda $227,10 \pm 82,92$ μm (130-486) idi. SMK ve SFKK' da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p=0,407$; $p=0,16$) (Tablo 2). Yaş artışı ile korele olarak SFKK'da istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu izlendi ($p=0,017$).

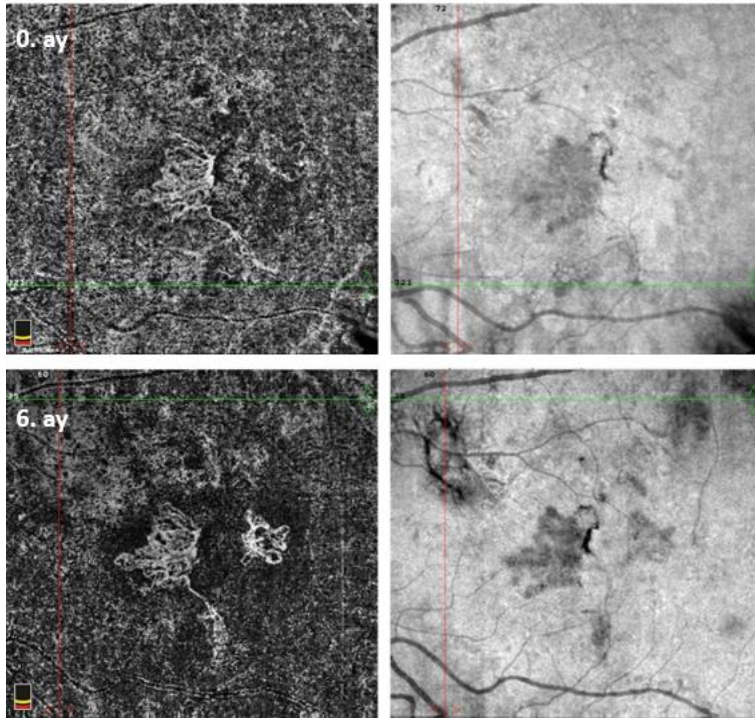
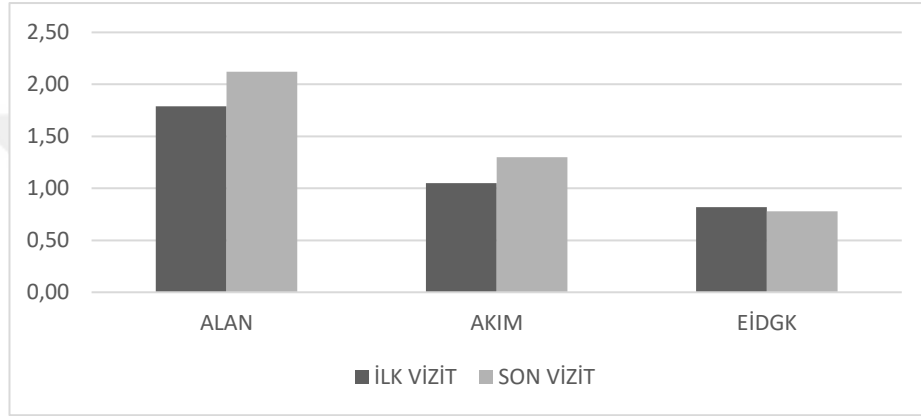
Tablo 2: Subfoveal koroidal kalınlık (SFKK) ve Santral makuler kalınlık (SMK) değişimi



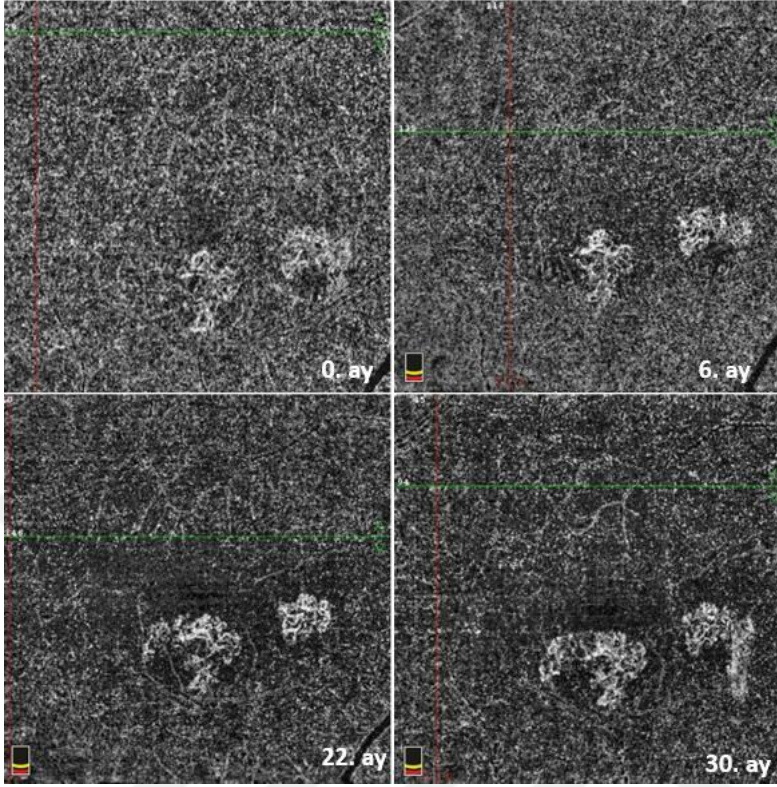
Olguların ilk vizitinde ortalama KNV alanı $1,799 \pm 2,84$ mm^2 son vizitinde $2,12 \pm 2,89$ mm^2 idi. Olguların ilk vizitinde ortalama KNV akım alanı

1,055 ± 1,58 mm², son vizitinde 1,300 ± 1,77 mm² idi. (Şekil 5,6 ve 7'de örnekler ile gösterilmiştir). İlk ve son vizit arasındaki KNV alan ve akım alanındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,043; p=0,018). KNV alanı ve akım alanındaki değişim ile EİDGK değişimi arasında korelasyon izlenmedi (p=0,103; p=0,191) (Tablo 3). Takip süresinde morfolojik değişim olan ve hiçbir morfolojik değişim olmayan grup karşılaştırıldığında; KNV alanında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0,934).

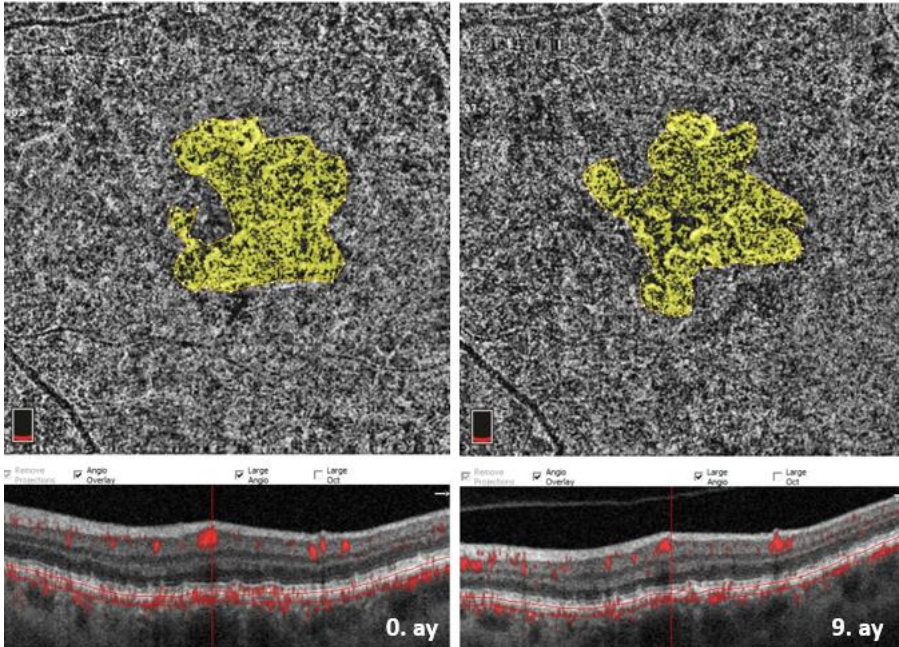
Tablo 3: Kantitatif verilerin değişimi



Şekil 7: Olgu 5'in KNV alan değişimi



Şekil 8: Olgu 20'nin KNV alan değişimi



Şekil 9: Olgu 29'un KNV alan değişimi

KNV Morfolojik Verileri

Olguların %46,67'inde KNV foveal, %53,33'ünde ekstrafoveal yerleşimde idi. sKNV'lerde ilk vizitte hiporeflektif halo %30 (9), besleyici damar %16,6 (5), geniş loop %30 (9), irregülerite %63,3 (19) oranında izlendi. Son vizitte ise hiporeflektif halo %40 (12), besleyici damar %26,6 (8), geniş loop %43,3 (13), irregülerite %76,6 (23) oranında izlendi. Fakat morfolojik değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$) Morfolojik veriler tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Morfolojik Değişimler

Morfolojik Veriler		Sessiz KNV V _{ilk} (n)	Sessiz KNV V _{son} (n)	Sessiz KNV V _{ilk} (%)	Aktif Sessiz KNV (%)	P değeri
Halo	Var	9	12	%30	%50	0,453
	Yok	21	18	%70	%50	
Besleyici damar	Var	5	8	%16,6	%50	0,250
	Yok	25	22	%83,3	%50	
Kenar	Dar loop	21	17	%70	%50	0,219
	Geniş loop	9	13	%30	%50	
Şekil	Sirküler	11	7	%36,6	%25	0,219
	İrregüler	19	23	%63,3	%75	

V_{ilk} : İlk Vizit , V_{son} : Son Vizit

Takip sürecinde 4 hastada eksüdasyon gelişti. Eksüdasyon gelişen olguların son vizitinde 2 gözde halo, 1 gözde besleyici damar, 2 gözde geniş loop geliştiği görüldü. Eksüdasyon gelişen olgularda şekil değişimi izlenmemiştir. (Tablo 5'de özetlenmiştir.)

Tablo 5: Aktivasyon gelişen KNV'lerde morfolojik verilerin değişimi

	Halo		Besleyici Damar		Geniş Loop		İrregülerite	
	V ₀	V ₁	V ₀	V ₁	V ₀	V ₁	V ₀	V ₁
OLGU 1								
OLGU 2								
OLGU 3								
OLGU 4								

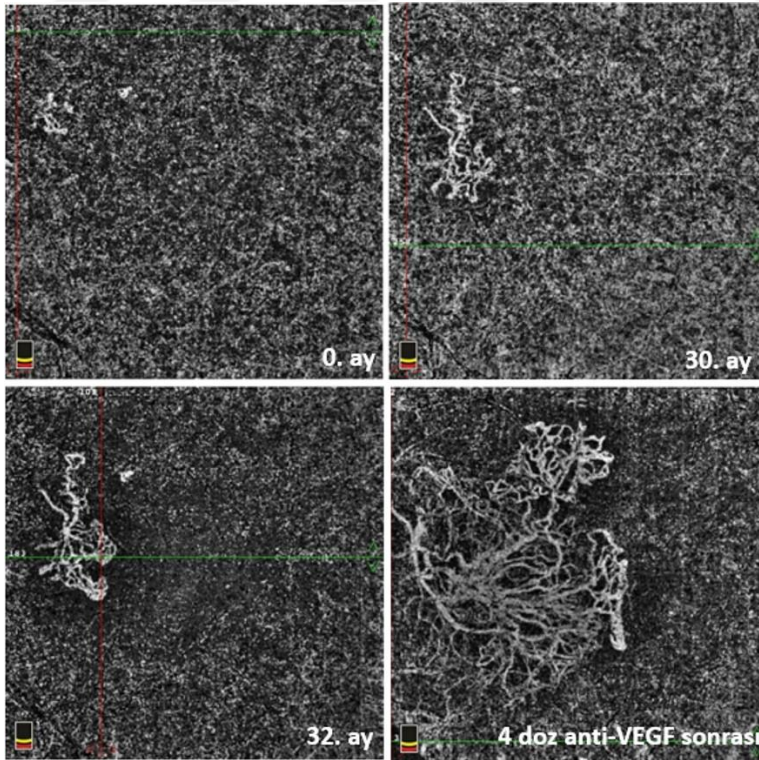
*V₀: İlk Vizit, V₁: Son Vizit, Gri renk ve köşegen çizgisi, bulguların varlığını simgelemektedir.

Eksüdasyon gelişen olguların takiplerinin 6, 25, 32. ve 48. ayında aktivasyon geliştiği görüldü, 3 olguda anti-VEGF enjeksiyonu sonrası yanıt alındı ve takiplerde aktive olmadığı görüldü. 1 olgu anti-VEGF tedavisine yeni başladı, takipleri devam etmektedir. Eksüdasyon gelişen olguların verileri Tablo 6'da özetlenmiştir. Eksüdasyon gelişen hastalarda KNV morfolojik verilerinin en az birinde değişiklik olduğu izlendi. Olgu 1 ve 3'ün OKTA değişimi Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.

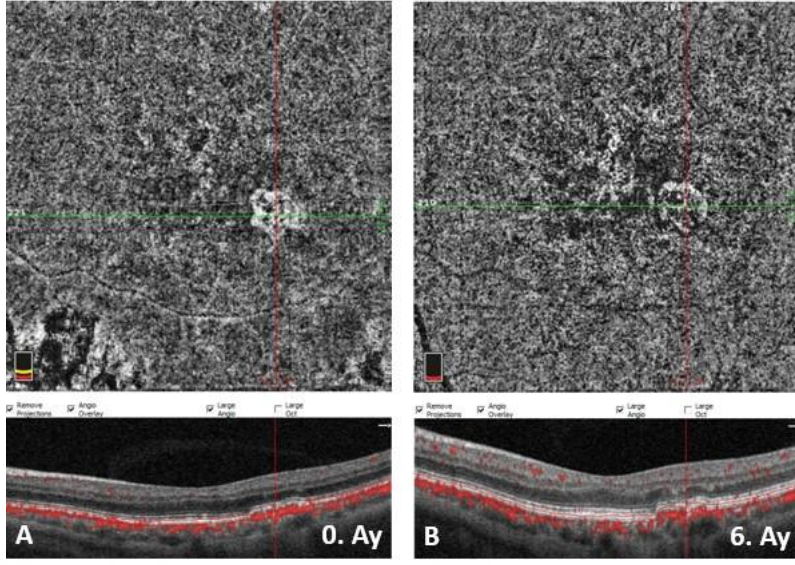
Tablo 6: Aktivasyon gelişen KNV'lerde kantitatif verilerin değişimi

	KNV Alanı		Aktivasyon Ayı	Enjeksiyon Sayısı	Enjeksiyon Yanıtı
	V ₀	V ₁			
OLGU 1	0,356	2,313	32	4	Var
OLGU 2	0,596	0,542	6	5	Var
OLGU 3	1,956	7,553	25	7	Var
OLGU 4	0,743	1,583	48	1	

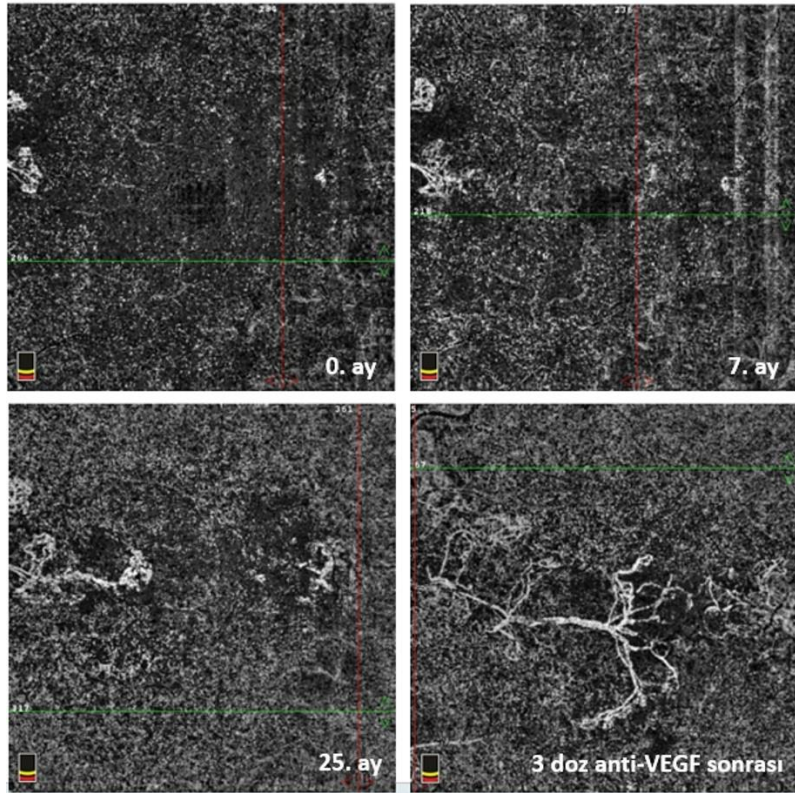
*V₀:İlk Vizit, V₁: Son Vizit



Şekil 10: Olgu 1'in progresyon seyri



Şekil 11 : Olgu 2'nin progresyon seyri



Şekil 12: Olgu 3'ün progresyon seyri

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, YBMD ile PNV'ye bağlı sKNV gelişen 30 olgunun OKTA özelliklerini ve doğal seyirlerindeki değişiklikleri inceledik. OKTA'da elde edilen morfolojik ve kantitatif verilerin sKNV'nin doğal seyirini ve aktivasyonunu nasıl etkilediğini kategorize etmeyi hedefledik.

sKNV, ilk kez 1998 yılında Hanutsaha ve ark.¹ tarafından İSYA kullanılarak tanımlanmıştır. Ancak, OKTA teknolojisinin gelişimi sayesinde, sKNV'nin varlığını non-invaziv bir şekilde ve yüksek çözünürlükte gözlemlemek mümkün hale gelmiştir. OKTA, retina ve koroid damar yapılarını derinlemesine ve yüksek çözünürlükte görüntüleyebilme imkanı sunar, böylece hastalığın erken evrelerinde KNV varlığını saptama ve izleme imkanı sağlar. Yapılan çalışmalarda sKNV prevalansı YBMD'li gözlerde %1.58-2.52, PNV'de %10.9 olarak bildirilmiştir.^{35,38,66} 30 olguyu içeren kesitsel retrospektif çalışmamızda, sKNV prevalansı YBMD'li olgularda %2.30, PNV'li olgularda %13,63 olarak bulunmuştur. YBMD'li olgulardaki sKNV prevalansı literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. 30 olgunun 4'ünde (%13,3) takipleri sırasında eksüdasyon gelişmiştir. YBMD hastalarında eksüdasyon oranı %14,28 iken PNV olgularında %11,11 oranında aktivasyon izlenmiştir. sKNV aktivasyon oranını, Carnevalli ve ark.³⁸ %6,6, Querques ve ark.⁶⁶ %32, Fukushima ve ark.⁶⁷ %31.6 olarak bildirmişlerdir. Carnevalli ve ark.³⁸ çalışmasında ort. 80 yaş- YBMD tanılı 15 hastayı 12 ay boyunca, Querques ve ark.⁶⁶ çalışmasında ort. 75 yaş- YBMD tanılı 31 hastayı 22 ay boyunca, Fukushima ve ark.⁶⁷ çalışmasında ort. 69.8 yaş- YBMD tanılı 38 hastayı 25 ay boyunca, Forte ve ark.⁶⁸ çalışmasında ort. 76.6 yaş- YBMD ve PNV tanılı 67 hastayı 49,5 ay boyunca, Serra ve ark.⁶⁹ çalışmasında ort. 77 yaş- YBMD tanılı 57 hastayı 40 ay boyunca, Capuano ve ark.⁷⁰ çalışmasında ort. 80.1 yaş-

coğrafik atrofi tanılı 19 hastayı 45.7 ay boyunca takip etmişlerdir. Çalışmaların verileri tablo 7’de özetlenmiştir. Çalışmamızda aktivasyon oranı literatür ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın, çalışmalardaki takip süresi, tanı farklılığı, etnisite, hasta sayısı gibi değişkenler nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 7:Literatürdeki sessiz KNV aktivasyon oranları

	Olgu Sayısı	Akt. Oranı	Takip Süresi	Tanı	Yaş ort.
Carnevali ³⁸	15	%6,6	12	YBMD	80
Querques ⁶⁶	31	%32	22	YBMD	75
Fukushima ⁶⁷	38	%31.6	25	YBMD	69.8
Forte ⁶⁸	67	%41,7	49.5	YBMD,PNV	76.6
Serra ⁶⁹	57	%42,1	40	YBMD	77
Capuano ⁷⁰	19	%26	45.7	Coğrafik Atrofi	80.1

*Akt.Oranı: Aktivasyon oranı, Yaş Ort. : Yaş ortalaması, YBMD:yaşa bağlı makula dejeneransı, PNV:Pakikorooid Neovaskülopati

Çalışmamızda başlangıç ve final EİDGK ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi (p=0,068). sKNV doğal seyir analizi yapılan diğer çalışmalarda EİDGK değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi.^{2,38,66,70} Çalışmamız bu yönden literatürle benzerlik göstermektedir. EİDGK azalması olan hastaların tümünün foveal yerleşimde olduğu ve takip süresinde aktivasyon gelişen olguların hepsinde EİDGK’da azalma mevcut olduğu görülmüştür.

Fukushima ve ark.⁶⁷ 38 gözde yaptığı çalışmada ortalama EİDGK değerinin $-0,01 \pm 0,12$ logMAR birimi olmasına rağmen hastaların %47,4’sinde metamorfopsi olduğunu bildirdiler. Miotto ve ark⁵¹’nin tanımladığı aktivasyon kriterlerinde görme keskinliğinde azalma yer alsa da tek başına kullanılmamaktadır. Henüz literatürde geliştirilmiş sKNV tedavi algoritması konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. sKNV tedavisinin gerekip gerekmediği belirsizdir.

Serra ve ark.⁶⁹ yaptığı çalışmada aktivasyon gelişen sKNV'lerin son vizitinde başlangıca göre EİDGK'da anlamlı derecede azalma olduğunu tespit ettiler. Genellikle semptomsuz tedaviye ihtiyaç duymayan sKNV'lerin eksüdasyon gelişene kadar tedavi edilmeden bırakılabileceği kabul edilse de, Serra ve ark.⁶⁹ sKNV'lerde zamanla maksimum PED yüksekliğindeki artışın ve gelecekte görme kaybının hastalığın daha agresif bir forma ilerlemenin belirtisi olabileceği görüşünü bildirmişlerdir.

Bailey ve ark.⁷¹ olgu serisindeki yüksek eksüdasyon oranını göz önüne aldıklarında, erken tedavi ile SRS, İRS veya hemoraji ile ilişkili görme kaybını önlenebileceğini belirtmişlerdir. Fakat erken tedavi başlanmasındaki zorluklarından biri, sKNV tedavisine rehberlik edebilecek kriterlerin belirlenmemiş olmasıdır.

Diğer taraftan sKNV, koryokapillarisin yeniden oluşmasına hizmet edebilir ve coğrafi atrofiye karşı koruma sağlayabilir; bu nedenle bazı yazarlar sKNV tedavisinin coğrafi atrofiyi hızlandırabileceğini ve uzun vadeli görsel etkilere yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.^{70,72,73}

sKNV tedavisine rehberlik edebilecek uygun algoritma ve metriklerin belirlenmemesi ve tedavi için farklı görüşler olması nedeniyle sKNV tedavi protokolü için henüz görüş birliği yoktur. Çoğu yazar eksüdasyon gelişmeyen olgularda tedavisiz izlemi önerir.

Çalışmamızda morfolojik veriler değerlendirildiğinde olguların ilk vizitte %53,4'ünde KNV ektrafoveal, %46,66'sında foveal yerleşimde iken, son muayenede %60'ında foveal yerleşimde olduğu izlendi. İlk muayenede %30 (9) hastada hiporeflektif halo mevcutken, son vizitte %40 (12) hastada hiporeflektif halo izlenmiştir. Yeni gelişen 2 halo, eksüdasyon gelişen olgularda görülmüştür. Eksüdasyon gelişen hastaların %50'sinde halo izlenmiştir.

Solecki ve ark.⁷⁴ KNV etrafındaki hiporeflektif halo varlığına, eKNV 'li gözlerde non-eksüdatif KNV gözlerle göre anlamlı derecede daha sık rastlandığını ve lezyon çevresinde hiporeflektif bir halo oluşumunun 10 kat daha yüksek eksüdasyon riski ile ilişkili olduğunu ve eksüdasyon gelişen

sKNV'lerde halo oranını %50 olarak bildirdiler. Aktif KNV lezyonlarında koyu halolar izlendiği ve anti-VEGF tedavisi sonrası azaldığını bildirmişlerdir.⁷⁵ Literatürdeki çalışmalar halo varlığını aktivasyon kriteri olarak kabul etmektedirler.^{74,75}

Çalışmamızda eksüdasyon gelişen KNV'lerde halo varlığı literatürde belirtilen oran ile uyumlu olmakla beraber sKNV olgularında halo varlığı %40 olarak izlenmiş ve bu oranın literatürle uyumlu olmadığı izlenmiştir. Çalışmamızda son muayene ve ilk muayene karşılaştırıldığında %46,6 (14) olguda morfolojik verilerde bir değişim olmadığı görüldü. Morfolojik değişim olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında KNV alan değişimi sırası ile 0,42 ve 0,21 mm² olduğu görüldü. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,934).

Çalışmamızda son muayene ve ilk muayene karşılaştırıldığında KNV alanında artış saptanan olguların %47,37'sinde (19 olgunun 9'unda) morfolojik (kalitatif) verilerde değişim olmadığı izlendi. Eksüdasyon gelişen 4 olgunun 3'ünde KNV alanında takiplerinde artış olduğu, 3'ünde en az 1 morfolojik değişikliğin olduğu görüldü. Bu morfolojik değişikliklerin KNV büyümesi ve eksüdasyonla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Carnevalli ve ark.³⁸ 'nın yaptığı çalışma 12 ayda %71,4 (14 gözden 10'u) olguda KNV büyümesi izlenirken kalitatif analizde incelenen OKTA özelliklerinin (KNV çekirdeği, KNV sınırı ve KNV konumu) stabil olduğu görüldü. Sadece büyüme gösteren 1 olguda KNV çekirdeğinin takiplerde görünür hale geldiği görüldü. KNV çekirdeğinin takiplerde görünür hale gelmesinin KNV büyümesi ile bağlantılı olduğunu düşündüler. Bu bağlamda, verilerimiz literatürle uyumlu bulunmakla birlikte morfolojik değişimin eksüdasyon risk faktörü olarak tanımlanmasını sınırlayan eksüdasyon gelişen olgu sayısının yetersiz olması gibi bir kısıtlılık içermektedir. Fakat literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda son muayene ve ilk muayenedeki KNV alan ve akım alanlarında değişim karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu izlendi (p=0,043 , p=0,018). Alan artışı ile EİDGK değişimi karşılaştırıldığında korelasyon olmadığı izlendi (p=0,103).

Carnevali ve ark.³⁸ takip sırasında KNV alanında istatistiksel olarak anlamlı bir artışı nicel analizlerle doğruladılar. Andreanos ve ark.⁷⁶ angioid streak'e sekonder sKNV vakasında KNV alanının bazalde 0.924 mm²'den 8 ay sonra 1.085 mm²'ye genişlediğini bulmuşlardır. Gass⁷⁷, KNV vasküler ağının başlangıçta düşük akıma sahip olabileceğini ve minimal eksüdasyon veya eksüdasyon olmadangörülebileceğini; KNV akım alanı arttığında, eksüdasyon gelişebileceğini ve bunun KNV aktivasyonuna neden olabileceğini öne sürdüler. Solecki ve ark.⁷⁴ KNV boyutunun iki katına çıkmasını, eksüdasyon riskinde altı kat artışla ilişkilendirdi. Fukushima ve ark.⁶⁷ takip döneminde eksüdasyon gelişen gözlerin bazal KNV alanı, eksüdasyon gelişmeyen gözlerle göre nispeten daha büyük görüldüğünü ancak, bu farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Bu nedenle çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Alan ve akım alan artışının eksüdasyon öncüsü olması nedeniyle bu olgulardaki yakın takibin önemi vurgulanmaktadır.

28 olgunun 22'sinin diğer gözünde eksüdatif KNV olduğu izlendi. 22 hastanın anti-VEGF tedavisi aldığı ve sadece 9 olguda anti-VEGF enjeksiyonuna yanıt olduğu izlendi. Çalışmamızda sKNV olarak başlayıp eksüdasyon gelişen 4 hastanın diğer gözlerinde anti-VEGF yanıtının olmadığı ve skar ile sonuçlandığı görüldü.

KNV aktivasyonu eksüdasyon, hemoraji ve fibrozis oluşumuna ve bu da dış retina hasarına yol açarak görme kaybına neden olabilir. KNV'nin mevcut tedavisi olan anti-VEGF etkili bir şekilde görme kaybını önler, ancak hastaların sadece %30-40'ında görme iyileşmesi görülür. KNV'nin daha erken tespiti ve görme kaybından önce zamanında anti-VEGF tedavisi, daha iyi görsel sonuçlara yol açabileceği öngörülmektedir.

sKNV, eksüdatif KNV'nin öncü lezyonu olması nedeniyle tanı ve takibi önem arz etmektedir. Literatürde sKNV takip ve tedavisi için henüz belirlenmiş bir algoritma yoktur.

Bu çalışmada sKNV olgularının doğal seyrinde OKTA parametrelerindeki morfolojik ve kantitatif verilerin değişimi değerlendirildi.

Kantitatif veri değişimi literatür ile uyumlu ve destekler nitelikte olduğu görüldü. Çalışmamızın sKNV takip ve tedavisi için gelecekte oluşturulması muhtemel olan algoritma açısından literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Eksüdatif KNV erken tanısı ve takibinin görsel prognozu olumlu yönde etkili olabilir.



VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

sKNV, en az 6 ay boyunca tekrarlanan SD-OKT muayenelerinde eksüdasyon görülmeyen tip 1 koroidal neovaskülarizasyonlara verilen isimdir. Son dönemde geliştirilen OKTA cihazları ve görüntü işleme algoritmaları, koroidal neovaskülarizasyon patofizyolojisini daha iyi anlamamıza ve farklı KNV türlerinin özelliklerini daha iyi araştırmamıza imkan tanımıştır. Literatürde OKTA kullanarak yapılan birçok küçük vaka raporları, sKNV'nin nispeten zararsız olabileceğini söylerken son zamanlarda yapılan ve daha büyük çalışmalar, sKNV'nin eksüdasyon gelişme riskini artırdığı ifade edilmektedir. KNV eksüdasyon, hemoraji ve fibrozis oluşumuna ve bu da dış retina hasarına yol açarak görme kaybına neden olabilir. KNV'nin mevcut tedavisi olan anti- VEGF, etkili bir şekilde görme kaybını önler, ancak hastaların sadece %30-40'ında görme iyileşmesi görülür. KNV'nin daha erken tespiti ve görme kaybı gelişmeden önce anti-VEGF tedavisi, daha iyi görsel sonuçlara yol açabileceği öngörülmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, en az 6 ay takip süresi olan tedavi görmemiş sKNV'lerde klinik ve anatomik özellikleri ve doğal seyrindeki değişiklikleri analiz etmektir. Çalışmamızda KNV alan ve akım alanının ilk ve son muayene arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$; $p=0,018$). KNV alanı ve akım alanındaki değişim ile EİDGK değişimi arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,103$; $p=0,191$). Takip süresinde morfolojik değişim olan ve hiçbir morfolojik değişim olmayan grup karşılaştırıldığında KNV alanında değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,934$).

Literatürde KNV alan ve akım alan artışının eksüdasyon öncüsü olabileceği bildirilmiş olup bu olgularda yakın takibin önemi vurgulanmaktadır.

Literatürde benzer nitelikte az sayıda çalışma mevcuttur ve henüz tedavi için bir algoritma oluşturulamamıştır. Çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını ve tedavi-takip algoritması geliştirmede yol gösterici olacağını düşünüyoruz.



VII. ÖZET

AMAÇ: Sessiz koroidal neovaskülarizasyon olgularının doğal seyirindeki optik kohorens tomografi anjiyografi parametrelerindeki morfolojik ve kantitatif verilerin değişimi değerlendirerek olası progresyonunu değerlendirmesi

GEREÇ VE YÖNTEM: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı retina biriminde Kasım 2019 - Mayıs 2023 tarihleri arasında sessiz koroidal neovaskülarizasyon tanısı ile en az altı ay takibi yapılmış olan ve çalışma kriterlerini karşılayan olguların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma şartlarını karşılayan 28 hastanın 30 gözü dahil edildi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, lateralite, tanı, ziyaret sayısı, aktivasyon varlığı ve tarihi, takip süresi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus bulguları ve diğer göz özellikleri kaydedildi. Takiplerinde kullanılan OKT ve OKTA görüntülerinden yapısal OKTA işlevi kullanılarak KNV toplam ve akım alanı büyüklüğü hesaplandı. En-face görüntülerinde, daha önce tanımlanan KNV morfolojik verileri; lezyon şekli (sirküler, irregüler), besleyici ana damar varlığı, periferik loop (dar / geniş), hipointens halo varlığına göre kategorilere ayrıldı. Neovasküler aktivitenin OKT biyobelirteçleri ile ilgili veriler, intraretinal sıvı (İRS), subretinal sıvı (SRS) de dahil olmak üzere toplandı. Santral maküler kalınlık (SMK), cihaz tarafından otomatik olarak ölçülen merkezi 1000 µm alanındaki ortalama retina kalınlığı olarak hesaplandı. Subfoveal koroidal kalınlık (SFKK), bazal membran ile foveada korioskleral arayüz arasındaki dikey mesafe olarak tanımlandı. Takip süresince olası progresyondaki morfolojik ve kantitatif verilerin değişimi değerlendirildi.

BULGULAR: Olguların ortalama yaşı $69,70 \pm 7,63$ (54-85) yıl idi. (%53,4 erkek, %43,3 sağ göz) 21 hasta YBMD ve 9 hasta PNV tanısı ile takip ediliyordu. YBMD'li hastalarda sKNV prevalansı %2,08 iken PNV'li hastalarda prevalans %13,63 olarak izlendi. Ortalama takip süresi 18,9 ay (6-50) idi. Takip süresince ortalama vizit sayısı $5,57 \pm 2,80$ idi.

Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ilk muayenede ortalama $0,82 \pm 0,18$ iken, son muayenede $0,78 \pm 0,22$ olduğu görüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$). Fundus muayenesinde 11 gözde RPE değişikliği, 17 gözde drusen, 2 gözde coğrafik atrofi izlendi.

Olguların %46,67'sinde KNV foveal, %53,33'ünde ekstrafoveal yerleşimde idi. sKNV'lerde ilk vizitte hiporeflektif halo %30 (9), besleyici damar %16,6 (5), geniş loop %30 (9), irregülerite %63,3 (19) oranında izlendi. Son vizitte ise hiporeflektif halo %40 (12), besleyici damar %26,6(8), geniş loop %43,3 (13), irregülerite %76,6 (23) oranında izlendi. Morfolojik değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Takip sürecinde 4 hastada eksüdasyon gelişti. Eksüdasyon gelişen olguların son vizitinde 2 gözde halo, 1 gözde besleyici damar, 2 gözde geniş loop geliştiği görüldü. Eksüdasyon gelişen olgularda şekil değişimi izlenmemiştir.

Olguların ilk başvuruda ortalama SMK $240,8 \pm 32,61$ (174-310) son vizitinde $236,57 \pm 35,43$ (144 -315) μm idi. Hastaların ilk başvuruda ortalama SFKK $212,63 \pm 83,47$ μm (120-486), son muayenede $227,10 \pm 82,92$ μm (130-486) idi. SMK ve SFKK' da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p=0,407$; $p=0,161$).

Olguların ilk muayenesinde ortalama KNV alanı $1,799 \pm 2,84$ mm^2 son vizitinde $2,12 \pm 2,89$ mm^2 idi. Olguların ilk muayenesinde ortalama KNV akım alanı $1,055 \pm 1,58$ mm^2 , son muayenesinde $1,300 \pm 1,77$ mm^2 idi. KNV alan ve akım alanında ilk ve son muayene arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$, $p=0,018$). KNV alanı ve akım alanındaki değişim ile EİDGK değişimi arasında korelasyon izlenmedi ($p=0,103$; $p=0,191$). Takip süresinde morfolojik değişim olan ve hiçbir morfolojik değişim olmayan grup

karşılaştırıldığında KNV alanda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p=0,934$).

SONUÇLAR: sKNV, eKNV'nin öncü lezyonu olması nedeniyle tanı ve takibi önem arz etmektedir. Literatürde sKNV takip ve tedavisi için henüz belirlenmiş bir algoritma mevcut değildir. Bu çalışmada sKNV olgularının doğal seyirinde OKTA parametrelerindeki morfolojik ve kantitatif verilerin değişimi değerlendirildi. Kantitatif veri değişimi literatür ile uyumlu ve destekler nitelikte olduğu görüldü. Çalışmamızın sKNV takip ve tedavisi için gelecekte oluşturulması muhtemel olan algoritma açısından literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. eKNV erken tanısı ve takibinin görsel prognozu olumlu yönde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Doğal seyir analizi, morfolojik değişim, non-eksüdatif koroidal vaskülarizasyon, optik kohorens tomografi anjiyografi, sessiz koroidal vaskülarizasyon

VIII. ABSTRACT

PURPOSE: Assessing the potential progression of quiescent choroidal neovascularization(qCNV) cases by evaluating changes in morphological and quantitative data in optical coherence tomography angiography(OCTA) parameters over the natural course.

MATERIALS AND METHODS: The data of cases that were diagnosed with qCNV and had been followed for at least six months in the Department of Ophthalmology, Retina Unit, Manisa Celal Bayar University Hospital, between November 2019 and May 2023, were retrospectively reviewed. A total of 28 patients meeting the study criteria were included, encompassing 30 eyes. Information such as age, gender, systemic diseases, laterality, diagnosis, number of visits, presence and date of activation, duration of follow-up, best-corrected visual acuity(BCVA), fundus findings, and other ocular characteristics were recorded from the patients' medical records.

Using structural OCTA function from OCT and OCTA images obtained during the follow-ups, the CNV total and flow area size were calculated. In en-face images, previously described CNV morphological data (lesion shape; circular or irregular, presence of trunk, margin; small or large loop, presence of hyporeflective halo) were categorized.

Data related to neovascular activity with OCT biomarkers were collected, including intraretinal fluid (IRF) and subretinal fluid (SRF). Central macular thickness (CMT) was calculated as the average retinal thickness in the central 1000 μm area, which was automatically measured by the device. Subfoveal choroidal thickness (SFCT) was defined as the vertical distance between the basal membrane and the choriocleral interface at the fovea.

The changes in morphological and quantitative data during the follow-up were assessed for potential progression.

RESULTS: The mean age of the patients was 69.70 ± 7.63 years (ranging from 54 to 85 years). Of the patients, 53.3% were male, and 43.3% had the condition in their right eye. Twenty-one patients were diagnosed with AMD, while nine patients had PNV. The prevalence of quiescent CNV was 2.08% in AMD patients, while it was 13.63% in PNV patients. The mean follow-up duration was 18.9 months, ranging from 6 to 50 months. During the follow-up, the mean number of visits was 5.57 ± 2.80 .

The BCVA of the patients was observed to be 0.82 ± 0.18 at the first visit and 0.78 ± 0.22 at the last visit. This change was not statistically significant ($p > 0.05$). Fundus examination revealed RPE changes in 11 eyes, drusen in 17 eyes, and geographic atrophy in 2 eyes.

In patients, 46.66% had foveal localization of CNV, while 53.33% had an extrafoveal location. In qCNVs, at the first visit, a hyporeflective halo was observed in 30% (9 cases), trunks in 16.6% (5 cases), large loops in 30% (9 cases), and irregularities in 63.3% (19 cases). In the last visit, a hyporeflective halo was observed in 40% (12 cases), trunks in 26.6% (8 cases), large loops in 43.3% (13 cases), and irregularities in 76.6% (23 cases). However, these morphological changes were not statistically significant ($p > 0.05$).

During the follow-up, exudation developed in 4 patients. In the last visit of the patients with exudation, 2 eyes had a hyporeflective halo, 1 eye had a trunk, and 2 eyes had a large loop. No significant changes in morphology were observed in patients with exudation.

At the first visit, the mean CMT of the patients was $240.8 \pm 32.61 \mu\text{m}$, while at the last visit, it was $236.57 \pm 35.43 \mu\text{m}$. The mean SFCT was $212.63 \pm 83.47 \mu\text{m}$ at the first visit and $227.10 \pm 82.92 \mu\text{m}$ at the last visit. No statistically significant changes were observed in CMT and SFCT ($p = 0.407$; $p = 0.161$).

The mean CNV area was $1.799 \pm 2.84 \text{ mm}^2$ at the first visit and $2,12 \pm 2,89 \text{ mm}^2$ at the last visit. The mean CNV flow area was $1.055 \pm 1.58 \text{ mm}^2$ at the first visit and $1,300 \pm 1,77 \text{ mm}^2$ at the last visit. Statistically significant changes were observed in CNV area and flow between the first and last visits ($p=0.043$, $p=0.018$). No significant correlation was found between BCVA and CNV and flow area during follow-up ($p=0.103$; $p=0,191$)

When the final visit was compared to the baseline, it was observed that there was no morphological change in 14 (46.6%) cases. When the groups with and without morphological changes were examined, the CNV area changes were 0.42 and 0.21 mm^2 , respectively. No correlation was detected between morphological change and CNV area change ($p=0,934$).

CONCLUSION: qCNV is important for diagnosis and monitoring due to being a precursor lesion of exudative CNV. There is currently no established algorithm in the literature for the follow-up and treatment of qCNV. In this study, changes in morphological and quantitative data in OCTA parameters during the natural course of qCNV cases were evaluated. It was observed that the quantitative data changes were in line with and supportive of the literature. We believe that our study will contribute to the future development of an algorithm for the follow-up and treatment of qCNV. Early diagnosis and monitoring of exudative CNV are expected to positively impact visual prognosis.

Keywords: Morphological changes, Natural course analysis, Non-exudative choroidal vascularization, Optical coherence tomography angiography, Quiescent choroidal vascularization.

IX. KAYNAKLAR

1. Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA, et al. Indocyanine-green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1632-1636. doi:10.1016/S0161-6420(98)99030-3
2. Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional Characterization and Multimodal Imaging of Treatment-Naïve “Quiescent” Choroidal Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(10):6886. doi:10.1167/iovs.13-11665
3. Aydın O'Dwyer Pınar. *Temel Göz Hastalıkları.*; 2015.
4. Salmon JF. *Kanski Klinik Oftalmoloji*. 9th ed.; 2021.
5. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiak P. [Anatomy of the retina]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(6-7):594-599. doi:10.1051/medsci/2020094
6. Hastanesi AD, Göz H, Kliniği A, Geliş T/. Retina Anatomisi Retinal Anatomy Sibel İNAN. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal*. 2011;12(3):355-364. doi:2014;15(3): 355- 9
7. Aristodemou P, Stanford M. Therapy insight: The recognition and treatment of retinal manifestations of systemic vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(8):443-451. doi:10.1038/ncprheum0268
8. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-572. doi:10.1001/archopht.122.4.564
9. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a

- systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
10. Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration. *Eye*. 2017;31(1):10-25. doi:10.1038/eye.2016.216
 11. Warrow DJ, Hoang Q V, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013;33(8):1659-1672. doi:10.1097/IAE.0b013e3182953df4
 12. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33. doi:10.1038/s41433-018-0158-4
 13. Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, et al. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(1):25-31. doi:10.1097/IAE.0b013e3182150483
 14. Seddon JM, McLeod DS, Bhutto IA, et al. Histopathological Insights Into Choroidal Vascular Loss in Clinically Documented Cases of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(11):1272. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3519
 15. Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):295-317. doi:https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.04.005
 16. Huang L, Zhang H, Cheng CY, et al. A missense variant in FGD6 confers increased risk of polypoidal choroidal vasculopathy. *Nat Genet*. 2016;48(6):640-647. doi:10.1038/ng.3546

17. Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res.* 2016;53:107-139. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.04.002
18. Sacconi R, Fragiotta S, Sarraf D, et al. Towards a better understanding of non-exudative choroidal and macular neovascularization. *Prog Retin Eye Res.* 2023;92:101113. doi:https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101113
19. Yeo NJY, Chan EJJ, Cheung C. Choroidal neovascularization: Mechanisms of endothelial dysfunction. *Front Pharmacol.* 2019;10(November 2019):1-19. doi:10.3389/fphar.2019.01363
20. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
21. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
22. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina.* 1992;12(3):191-223.
23. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 1995;15(2):100-110. doi:10.1097/00006982-199515020-00003
24. Invernizzi A, Nguyen V, Teo K, et al. Five-Year Real-World Outcomes of Occult and Classic Choroidal Neovascularization: Data From the Fight

- Retinal Blindness! Project. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:105-112.
doi:10.1016/j.ajo.2019.03.001
25. Grossniklaus H, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(1):59-69. doi:10.1016/S0002-9394(98)00145-7
 26. Bousquet E, Santina A, Corradetti G, et al. From drusen to type 3 macular neovascularization. *Retina*. Published online September 19, 2023:2011. doi:10.1097/IAE.0000000000003945
 27. FREUND KB, -VAN HO I, BARBAZETTO IA, et al. TYPE 3 NEOVASCULARIZATION. *Retina*. 2008;28(2):201-211. doi:10.1097/IAE.0b013e3181669504
 28. Cao D, Leong B, Messinger JD, et al. Hyperreflective Foci, Optical Coherence Tomography Progression Indicators in Age-Related Macular Degeneration, Include Transdifferentiated Retinal Pigment Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(10):34. doi:10.1167/iovs.62.10.34
 29. Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, et al. AN UPDATED STAGING SYSTEM OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION USING SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2016;36(Supplement 1):S40-S49. doi:10.1097/IAE.0000000000001268
 30. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21(5):416-434. doi:10.1097/00006982-200110000-00003
 31. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004

32. Querques G, Sacconi R, Capuano V, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3164-3176. doi:10.1177/1120672120986370
33. Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, Falcão M. Nonexudative Macular Neovascularization – A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(7):651-661. doi:10.1016/j.oret.2020.02.016
34. Capuano V, Miere A, Querques L, et al. Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:45-55. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.009
35. Carnevali A, Capuano V, Sacconi R, et al. OCT Angiography of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Pachychoroid Neovascularopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(4):328-332. doi:10.1016/j.oret.2017.01.003
36. Carnevali A, Sacconi R, Querques L, et al. ABNORMAL QUIESCENT NEOVASCULARIZATION IN A PATIENT WITH LARGE COLLOID DRUSEN VISUALIZED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12 Suppl 1:S41-S45. doi:10.1097/ICB.0000000000000648
37. Menten J, Karaca I, Sermet F. Multimodal imaging characteristics of quiescent type 1 neovascularization in an eye with angioid streaks. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:132-136. doi:10.1016/j.ajoc.2018.02.014
38. Carnevali A, Sacconi R, Querques L, et al. Natural History of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration Using OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(9):922-930. doi:10.1016/j.oret.2018.02.002

39. Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:189-198. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.042
40. NOVOTNY HR, ALVIS DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961;24:82-86. doi:10.1161/01.cir.24.1.82
41. Schachat AP, Thompson JT. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(2):222-223. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.015
42. Muraleedharan S, Tripathy K. Indocyanine Green (ICG) Angiography. In: ; 2023.
43. Yannuzzi LA, Hope-Ross M, Slakter JS, et al. Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina*. 1994;14(2):99-113. doi:10.1097/00006982-199414020-00003
44. Invernizzi A, Pellegrini M, Cornish E, Yi Chong Teo K, Cereda M, Chabblani J. Imaging the Choroid: From Indocyanine Green Angiography to Optical Coherence Tomography Angiography. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020;9(4):335-348. doi:10.1097/APO.0000000000000307
45. de Boer JF, Leitgeb R, Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8(7):3248. doi:10.1364/BOE.8.003248
46. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):45-88. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.07.005

47. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-815. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008
48. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387-429. doi:10.1016/j.survophthal.2012.12.001
49. Yildirim A, Kurt E, Altinisik M, Uyar Y. Evaluation of retinochoroidal tissues in third trimester pregnant: An optical coherence tomography angiography study. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):501-507. doi:10.1177/1120672120966566
50. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100. doi:https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
51. Miotto S, Zemella N, Gusson E, et al. Morphologic Criteria of Lesion Activity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Consensus Article. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(3):298-308. doi:10.1089/jop.2017.0022
52. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(8):1024-1031. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303155
53. Querques G, Capuano V, Frascio P, Zweifel S, Georges A, Souied EH. WEDGE-SHAPED SUBRETINAL HYPOREFLECTIVITY IN GEOGRAPHIC ATROPHY. *Retina*. 2015;35(9):1735-1742. doi:10.1097/IAE.0000000000000553
54. Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography and the Development of Antiangiogenic Therapies in Neovascular Age-Related Macular

Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(9):OCT14. doi:10.1167/iovs.16-19969

55. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1144-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
56. Chen XD, Li C, Ding GL, Suo Y, Zhu YS, Lu HQ. Clinical efficacy and changes of serum VEGF-A, VEGF-B, and PLGF after conbercept treating neovascular age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(9):1489-1495. doi:10.18240/ijo.2023.09.16
57. Hang A, Feldman S, Amin AP, Ochoa JAR, Park SS. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Retinal Disorders. *Pharmaceuticals*. 2023;16(8):1140. doi:10.3390/ph16081140
58. Waisbourd M, Loewenstein A, Goldstein M, Leibovitch I. Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration. *Drugs Aging*. 2007;24(8):643-662. doi:10.2165/00002512-200724080-00003
59. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1109-1114.
60. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(9):1200-1209. doi:10.1001/archopht.1993.01090090052019
61. 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 the. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):541-560. doi:10.1016/s0002-9394(01)00967-9

62. 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. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.
63. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(3):830-841.
64. Velez-Montoya R, Oliver SCN, Olson JL, Fine SL, Mandava N, Quiroz-Mercado H. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments. *Retina*. 2013;33(8):1487-1502. doi:10.1097/IAE.0b013e318271f265
65. Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina*. 2001;21(4):293-303. doi:10.1097/00006982-200108000-00001
66. Querques G, Sacconi R, Capuano V, et al. Treatment-naïve quiescent macular neovascularization secondary to AMD: The 2019 Young Investigator Lecture of Macula Society. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3164-3176. doi:10.1177/1120672120986370
67. Fukushima A, Maruko I, Chujo K, Hasegawa T, Arakawa H, Iida T. Characteristics of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization detected by optical coherence tomography angiography in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2671-2677. doi:10.1007/s00417-021-05127-x
68. Forte R, Coscas F, Serra R, Cabral D, Colantuono D, Souied EH. Long-term follow-up of quiescent choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration or pachychoroid disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(8):1057-1063. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315189

69. Serra R, Coscas F, Boulet JF, et al. Predictive Activation Biomarkers of Treatment-Naive Asymptomatic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2020;40(7):1224-1233. doi:10.1097/IAE.0000000000002604
70. Capuano V, Miere A, Querques L, et al. Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:45-55. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.009
71. Bailey ST, Thaware O, Wang J, et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization and Progression to Exudative Choroidal Neovascularization Using OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(8):629-636. doi:10.1016/j.oret.2019.03.008
72. SH S. Ageing and degeneration in the macular region : a clinico-pathological study. *British Journal of Ophthalmology*. 1976;60:324-341.
73. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):496-503. doi:10.1016/j.ajo.2003.09.042
74. Solecki L, Loganadane P, Gauthier AS, et al. Predictive factors for exudation of quiescent choroidal neovessels detected by OCT angiography in the fellow eyes of eyes treated for a neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Basingstoke)*. 2021;35(2):644-650. doi:10.1038/s41433-020-0936-7
75. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Quantitative Vascular Density Changes in Choriocapillaris Around CNV After Anti-VEGF Treatment: Dark Halo. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(12):918-924. doi:10.3928/23258160-20181203-02
76. Andreanos KD, Rotsos T, Koutsandrea C, Kymionis GD, Georgalas I, Ladas ID. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization Secondary to Angioid Streaks Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(5):e140-e143. doi:10.5301/ejo.5000995

77. Gass JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina*. 1984;4(4):205-220. doi:10.1097/00006982-198400440-00001

