



T.C. Slık BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Yaş a Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin
Hastalık Aktivasyonu Üzerindeki Prediktif Rolü

Dr. Mehmet Kömür

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
Konya Şehir Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği**

**Yaşla Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin
Hastalık Aktivasyonu Üzerindeki Prediktif Rolü**

Dr. Mehmet Kömür

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muammer Özçimen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca yalnızca bir eğitici değil, aynı zamanda hekimliğin onurunu ve sorumluluğunu bize özveriyle aşılayan çok kıymetli hocam, eğitim kliniği sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Muammer Özçimen'e, bilgi ve tecrübesiyle bizleri daima yüreklendiren, cerrahinin inceliklerini bir baba sabrıyla elimizden tutarak öğreten ve hasta ile dokuya olan saygının ne demek olduğunu bizlere aktaran çok kıymetli hocama şükranlarımı sunuyorum. Pediatrik oftalmoloji alanında bizim için kıymetli çabalarından dolayı Doç. Dr. Tuğba Göncü Fırat'a, akademik birikimleri ile yolumuzu aydınlatan Doç. Dr. Hasan Altınkaynak ve Doç. Dr. Zeynep Dadacı'ya, vitreoretinal cerrahide ufukumuzu açan Dr. Öğr. Üyesi Osman Sayın'a gönülden teşekkür ederim.

Cerrahi yolculuğumda bana güven aşılayan, her daim elimizden tutan, bir abladan öte bir akademik azmi, hekimliğiyle ve güçlü duruşuyla bana örnek olan biricik ablam Op. Dr. Nurşen Öncel Acır'a katarakt cerrahisindeki gelişimimde büyük katkısı olan başta Op. Dr. Harun Reşit Çelebioğlu, Op. Dr. Muhammed Yakın, Op. Dr. Emrah Dirican ve Op. Dr. Kamile Demir olmak üzere, eğitimimde emeği geçen tüm uzmanlarımıza içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde ilk adımlarımı atarken bana sabırla yol gösteren mesleğimi öğreten kıymetli kıdemlilerim Op. Dr. Emine Araslı Çizmeci, Op. Dr. Rabia Albayrak ve Op. Dr. Murat Keskin'e; kliniğe ilk adımlarını attıkları günden itibaren kısa sürede kardeşlerim gibi benimsediğim, her anımda yanımda olarak bu zorlu süreci anlamlı ve dayanılır kılan Dr. M. Akif Deniz, Dr. Kübra Ak ve Dr. Tuğba Akbaba başta olmak üzere; saygısını, sevgisini ve desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma kalpten teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleştirilmesinde destekleriyle yanımda olan retina kliniği sekreterimiz Büşra Kılıç'a, özveriyle çalışan OKT hemşirelerimize ve kliniğimizde görev yapan tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve sağlık çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Göz Hastalıkları uzmanlığını seçmemde bana örnek olan Doç. Dr. Ayşe İdil Çakmak hocama ve eğitimimin temellerini aldığım, kıymetlerini asistanlık sürecimde daha da

iyi anladığım Hatay MKÜ Tıp Fakóltesi'ndeki tüm hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İlkokulda okumayı çok geç öğrenen öğretmenlerim bile umudu kestiğı benden bir an bile şüphe etmeyen, kararlarımı her daim destekleyen, her isteğimi yerine getiren sevgili ailem, ilk öğretmenim annem Nazan, babam Mustafa Kemal ve kardeşim Berkan Kömür'e, karşılıksız sevgiyi öğrendiğim kedilerime,

Kendimden şüphe ettiğimde bile bana olan inancıyla başarabileceğime benden önce inanan, başarılarımın arkasındaki en büyük güç olan, kaybolduğumda yolumu bulmamı sağlayan gün ışığım, gözümün nuru, çocukların ve çocuklarımızın şansı, tezimi ve hayatımı ithaf ettiğim sevgili eşim *Uzm. Dr. Ezgi Yılık Kömür*'e teşekkür ederim.

Ve hamdolsun; bu yolda kalbime sabır, zihnime feraset, yoluma ışık veren Rabbime.

Dr. Mehmet Kömür

KONYA, 2025

KISALTMALAR

- ANG** – Anjiopietin
- AUC** – Eğri Altında Kalan Alan
- ATP** – Adenozin Trifosfat
- CA** – Coğrafik Atrofi
- CRP** – C-Reaktif Protein
- CXCL** – CXC motifli Kemokin Ligandı
- DR** – Diyabetik Retinopati
- ESM** – Ekstraselüler Matriks
- FFA** – Fundus Floroesin Anjiografi
- FOF** – Fundus Otofloresans
- FR** – Fotoreseptör
- HIF-1** – Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1
- IL** – İnterlökin
- İSYA** – İndosiyanin Yeşili Anjiografi
- KNV** – Koroidal Neovaskülerizasyon
- MLR** – Monosit/Lenfosit Oranı
- MMP** – Matriks Metalloproteinaz
- MNV** – Maküler Neovaskülerizasyon
- miRNA** – MikroRNA
- MPV** – Ortalama Trombosit Hacmi
- mtDNA** – Mitokondriyal DNA
- NLR** – Nötrofil/Lenfosit Oranı

NVG – Neovasküler Glokom

OKT – Optik Koherens Tomografi

OKT-A – Optik Koherens Tomografi Anjiografi

PED – Pigment Epitel Dekolmanı

PGF – Plasental Büyüme Faktörü

PKV – Polipoidal Koroidal Vaskülopati

PLR – Trombosit/Lenfosit Oranı

RAP – Retinal Anjiomatöz Proliferasyon

RDW – Eritrosit Dağılım Genişliği

RPE – Retina Pigment Epitel

ROC – Alıcı İşletim Karakteristiği Eğrisi

ROS – Reaktif Oksijen Türevleri

RAT – Retinal Arter Tıkanıklığı

RVT – Retinal Ven Tıkanıklığı

SII – Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SMK – Santral Maküla Kalınlığı

TGF – Tümör Büyüme Faktörü

TIMP – Doku Metalloproteinaz İnhibitörü

TNF – Tümör Nekroz Faktörü

VEGF – Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YBMD – Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	46
Şekil 2. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	47
Şekil 3. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	49
Şekil 4. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	49
Şekil 5. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	51
Şekil 6. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	51
Şekil 7. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	53
Şekil 8. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi	53
Şekil 9. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	55
Şekil 10. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	55
Şekil 11. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	56
Şekil 12. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	57
Şekil 13. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	58
Şekil 14. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	58
Şekil 15. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	59
Şekil 16. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi	60
Şekil 17. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	61
Şekil 18. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	61

Şekil 19. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	62
Şekil 20. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	63
Şekil 21. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	64
Şekil 22. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	64
Şekil 23. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	65
Şekil 24. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi	66



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonda Alt tiplerin Demografik değerleri ve Yıllık ortalama İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon sayıları	38
Tablo 2. Alt tiplerin Noneksudatif fazları ile Eksudatif fazları arasında değerlerin kıyaslanması	40
Tablo 3. Noneksudatif Fazda Alt Tipler Ve Kontrol Grubu Arasındaki Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması	42
Tablo 4. Eksudatif Fazda Alt Tipler Ve Kontrol Grubu Arasındaki Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Değerleri ve Standart sapma değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 5. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	47
Tablo 6. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	48
Tablo 7. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	50
Tablo 8. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	50
Tablo 9. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	52
Tablo 10. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	52
Tablo 11. PKV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	54
Tablo 12. PKV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları	54

YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA SİSTEMİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU ÜZERİNDEKİ PREDİKTİF ROLÜ

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, yaşlı bireylerde santral görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalığın patogenezi, progresyonu ve tedaviye yanıtı açısından inflamasyonun rolü gün geçtikçe önem kazanmakta olup, çalışmamızda ucuz ve kolay ulaşılabilir sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin YBMD'nin aktivitesinin izlenmesi hedeflenmektedir. Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tiplerinde klinik olarak tanımlanan eksudatif ve noneksudatif fazları arasında nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, sistemik immün inflamasyon indeksi, ortalama platelet hacmi ve eritrosit dağılım genişliği gibi sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiş kolay ulaşılabilir, ucuz biyobelirteçlerin YBMD tanısında ve tedavi kararındaki prediktif değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2023 - Ocak 2025 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Kliniğinde takibi yapılan YBMD tanılı hastaların retrospektif kesitsel olarak değerlendirilmesi esasadır. Çalışmaya maküler neovaskülarizasyonun (MNV) alt tipleri olan tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve polipoidal koroidal vaskülopati hastalarından oluşan her biri 53 hastadan oluşan hasta grupları ve ek hastalığı bulunmayan benzer yaş aralığındaki 53 katarakt hastasının preoperatif değerlendirmelerinden elde edilen veriler dahil edilmiştir. Hasta grupların klinik seyirleri sırasında eksudatif ve noneksudatif fazları ayrı olarak değerlendirilmiş olup bu veriler aynı hasta gruplarından elde edilmiştir. Hastalarda akut inflamatuvar durumlar CRP değerleri ile dışlanmış olup hastaların tam kan sayımı, sistemik inflamatuvar belirteçleri ve multimodal görüntüleme bulguları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Eksudatif ve noneksudatif fazlar arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapılmış ve fazlar arası geçişlerde sistemik inflamatuvar belirteçlerin tanısal gücü ROC analizinden elde edilen eğri altında kalan alan ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda eksudatif fazda tüm MNV alt tiplerinde NLR, PLR ve SII değerleri noneksudatif faza kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,005$). Özellikle tip 3 MNV grubunda eksudatif fazdaki NLR ve PLR değeri tip 1 MNV ve PKV gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,005$). Aynı şekilde tip 3 MNV grubunun SII değeri diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek AUC, duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olup yüksek tanısal performans göstermiştir. Ayrıca MPV ve RDW gibi diğer parametrelerde de fazlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tiplerinde sistemik inflamatuvar belirteçlerin hastalık fazları arasındaki geçişin izlenmesi üzerine literatüre değerli bilgiler sunduğu gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda eksudatif ve noneksudatif fazların ardışık şekilde değerlendirilmesiyle hastalığın patogenezi ve progresyonunda yatan inflamatuvar yanıtın dinamik yapısı ortaya konulmuştur. Özellikle NLR ve SII'nin tip 3 MNV'de yüksek prediktif performans göstermiş olması bu belirteçlerin klinik pratikte hastalık progresyonu ve tedavi kararında klinisyene yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Tip 3 MNV grubunda PLR değerinin NLR'e kıyasla daha yüksek prediktif değerlere sahip olması ve fazlar arasında diğer gruplara göre daha büyük dalgalanmaların gözlenmesi nedeniyle tip 3 MNV'nin patogenezinde temelde vaskülopati ve anjiogenezin olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular sistemik inflamasyonun YBMD patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemekte ve bu alanda literatüre özgün katkılar sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit oranı, Sistemik immün-inflamasyon indeksi, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

PREDICTIVE VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS FOR DISEASE ACTIVATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

ABSTRACT

Aim: Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of central vision loss in the elderly population. The role of inflammation in the pathogenesis, progression, and treatment response of the disease is increasingly emphasized. In this study, we aimed to investigate whether inexpensive and easily accessible systemic inflammatory biomarkers could be used to monitor AMD activity. Specifically, we assessed the predictive value of systemic inflammatory markers such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune-inflammation index (SII), mean platelet volume (MPV), and red cell distribution width (RDW) in the diagnosis and management of AMD, particularly in distinguishing between its exudative and non-exudative phases in different neovascular AMD subtypes

Material and Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted at the Retina Unit of the Ophthalmology Department, Konya City Hospital, between January 2023 and January 2025. A total of 212 patients with neovascular AMD—comprising four subgroups (type 1 MNV, type 2 MNV, type 3 MNV, and polypoidal choroidal vasculopathy) with 53 patients in each group—were included. Additionally, 53 age-matched cataract patients without systemic comorbidities served as the control group. Exudative and non-exudative phases were evaluated separately within the same patient cohort during clinical follow-up. Acute inflammatory conditions were excluded based on C-reactive protein (CRP) levels. Complete blood count parameters, systemic inflammatory indices, and multimodal imaging findings were retrospectively analyzed. Statistical comparisons were performed between the phases, and the diagnostic performance of systemic inflammatory markers in phase transitions was assessed using receiver operating characteristic (ROC) analysis and the area under the curve (AUC).

Results: In all MNV subtypes, NLR, PLR, and SII values were significantly higher during the exudative phase compared to the non-exudative phase ($p<0.005$). Particularly in the type 3 MNV group, exudative phase NLR and PLR levels were significantly higher than those in type 1 MNV and PCV groups ($p<0.005$). Likewise, SII values in the type 3 MNV group demonstrated higher AUC, sensitivity, and specificity, indicating superior diagnostic performance. Additionally, MPV and RDW showed statistically significant differences between phases, suggesting potential clinical relevance in disease monitoring.

Conclusion: This study highlights the potential role of systemic inflammatory markers in monitoring phase transitions in neovascular AMD subtypes. Evaluating exudative and non-exudative phases consecutively within the same patient cohort allowed for the observation of the dynamic nature of inflammatory responses in AMD pathogenesis and progression. In particular, NLR and SII demonstrated strong predictive performance in type 3 MNV, suggesting their utility in clinical decision-making. The observation that PLR exhibited higher predictive values and greater interphase fluctuation in type 3 MNV implies that underlying vasculopathy and angiogenesis may play a central role in its pathogenesis. Our findings support the involvement of systemic inflammation in AMD and provide novel contributions to the existing literature

Keywords: Age-related macular degeneration, Inflammation, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Platelet-to-lymphocyte ratio, Systemic immune-inflammation index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONUNDA SİSTEMİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN HASTALIK AKTİVASYONU ÜZERİNDEKİ PREDİKTİF ROLÜ	viii
PREDICTIVE VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS FOR DISEASE ACTIVATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Retinal Embriyoloji ve Histoloji	6
2.3.1. Retina Pigment Epiteli	9
2.3.2. Bruch Membranı	9
2.3.3. Koroid	10
2.4 Retinal Anatomi ve Topografi	10
2.5 Görme Biyokimyası ve Fototransduksiyon.....	11
2.6 Patogenez	11
2.6.1 Oksidasyon ve RPE Disfonksiyonu	12
2.6.2 İnflamasyon	15
2.6.3. MicroRNA ve Mitokondriyal DNA Disfonksiyonları.....	19
2.6.4 RPE ve FR Kaybı ve Retinal Skar Gelişimi	20
2.6.5 Genetik ve Epigenetik.....	21
2.7 Terminoloji ve Sınıflama	22
2.7.1 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Tanım ve Çalışmaları. 22	
2.7.2 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Alt Tipleri.....	23
2.7.3 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Tanısı.....	23
2.7.4 Optik Koherens Tomografi.....	24

2.7.5	Optik Koherens Tomografi – Anjiografi	25
2.7.6	Fundus Fluorescein Anjiografi	26
2.7.7	İndosiyanin Yeşili Anjiografi	26
2.7.8	Fundus Otofloresans	26
2.8	Risk Faktörleri	27
2.8.1	Değiştirilebilir Risk Faktörleri	27
2.8.2	Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	27
2.8.3	Genetik ve Epigenetik Risk Faktörleri.....	27
2.8.4	Beslenme	28
2.8.5	Medikasyon.....	28
2.9	Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Tedavisi	28
2.10	Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Ayırıcı Tanısı	30
2.11	Hematolojik Parametreler.....	30
2.11.1	Tam Kan Sayımı	30
2.12	Periferik Kanda Sistemik İnflamasyon Belirteçleri.....	33
2.12.1	Nötrofil Lenfosit Oranı.....	33
2.12.2	Platelet Lenfosit Oranı	33
2.12.3	Monosit Lenfosit Oranı	34
2.12.4	Sistemik immün-inflamatuar indeksi.....	34
2.12.5	C-Reaktif Protein	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4.	BULGULAR.....	38
5.	TARTIŞMA	67
6.	SONUÇ.....	96
7.	KAYNAKÇA	100
8.	EKLER.....	138

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşa Bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) 60 yaş üstü bireylerde en sık körlük nedeni olarak görülmektedir. Temel olarak YBMD, hastalarının %80-85'ini oluşturan neovasküler olmayan (kuru) ve kalan %15-20'lik kısmını oluşturan neovasküler (yaş) olmak üzere iki tipe ayrılır. Yaş tip YBMD hastalarının yaklaşık %80'i takipleri sırasında ileri derece görme kaybına kadar gidebilmektedir. Günümüzde dünya çapında yaklaşık 200 milyon insan YBMD tanısı almıştır (1). 2040 yılındaysa bu sayının 288 milyon olması öngörülmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 293.000 yeni YBMD tanısı konulmaktadır. 2020 yılında 37,68 milyon yeni tanı YBMD hastası var iken 2050 yılında bu sayının 45,46 milyon olması beklenmektedir (3).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, gözün yaşlanması ile birlikte başta retina pigment epitelinin (RPE) disfonksiyon ve dejenerasyonu sonucu; antioksidan mekanizmaların oksidan hasarlarına karşı yetersiz kalması, lipid homeostazında ve mitokondri metabolizmasının bozulması, otofaj mekanizmalarındaki aksaklıklar ile başlayan ve druse (çoğul olarak drusen) adı verilen subretinal ekstraselüler alanda lipid ağırlıklı içeriklerin birikmesi ile karşımıza çıkan, kronik inflamatuvar progresif dejeneratif bir hastalıktır (4). Drusen; YBMD'nin patognomonik bulgusudur ve yerleşim yeri, boyutu ve sayısına göre isimlendirilirler. RPE altı (subRPE) alandaki birikim boyutlarına göre, 63 μm 'den küçük olanlara küçük drusen (sert drusen), 63 μm ile 125 μm arasında olanlara orta drusen, 125 μm 'den büyük olanlara büyük drusen (hem orta hem büyük drusen yumuşak drusen olarak da adlandırılır.) denilmektedir. SubRPE alandaki bu drusenler aynı zamanda gerçek drusen olarak da adlandırılır. RPE'nin üstünde, nöral retinanın altında subretinal drusenoid birikimlere retiküler psödodrusen denilir. Daha genç yaşlarda gözlenen kütiküler drusenler ise RPE'nin bazal laminası ve bruch membranının iç kollajen tabakasından kaynaklanan basal laminar drusenlerdir. Drusen tiplerine göre YBMD gelişme ihtimalleri değişmektedir (5).

Aslında YBMD birçok farklı evreden oluşan heterojen bir hastalıklar grubudur. Bu evreler karanlık adaptasyonunda azalma ile başlayan herhangi bir birikimin ve pigmenter değişikliğin olmadığı subklinik YBMD, küçük ya da orta drusenin eşlik

ettiği pigmenter anomalilerin olduğu erken YBMD, bir büyük druse ve herhangi bir pigmenter anomalinin olduğu intermediate (ara) YBMD ve neovask leritenin olduğu veya coğrafik atrofinin (CA) geliştiği ileri YBMD'dir (6). YBMD klinik olarak neovasküler olmayan (eksudatif olmayan) ve neovasküler olan olmak üzere iki alt forma ayrılmaktadır. Bu klinik formlar erken dönemden ileri döneme kadar değişken evrelerde olabilirler. Coğrafik atrofi ve/veya maküler neovaskülarizasyon (MNV) ileri YBMD olarak kabul edilebilir (7). YBMD'nin en önemli değiştirelemeyen risk faktörü yaş iken, değiştirebilir en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır (8).



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

İnsanların yaşam süresinin uzamasıyla birlikte özellikle son 50 yılda YBMD, oftalmoloji pratiğinde daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır (9). 19. Yüzyılın ortalarında Donders yaptığı birçok otopside hastaların retinalarındaki değişiklikleri fark etmiş olup daha sonra sağlıklı yaşlı insanların oftalmoskop ile yapılan muayenelerinde benzer beyaz lekeler görülmüş ve hastaların görme düzeylerindeki azalma kliniğiyle birlikte YBMD'yi ilk olarak senil ambliyopi şeklinde tanımlamıştır (10). 1852 yılından itibaren YBMD farklı isimlerle tanımlanmaya devam etmiş olup Alman literatürlerinde 1960'ların başında senil maküla dejenerasyonu tabiri (Age-determined macular disease) kullanmış; 1965 yılında ise Amerika literatüründe yaşa bağlı maküla hastalığı (Age-related macular disease) tabiri kullanıma girmiştir. 1995 yılında ise erken ve geç YBMD olarak sınıflandırılmaya başlanılmıştır. Yaklaşık 160 yıl önce tanımlanan bu hastalıklar grubunun hala etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup çağımızdaki ana tedavi stratejisini oluşturan ve YBMD ile ilişkilendirilen ana faktörlerden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); YBMD'nin ilk kez tanımlanmasından ancak 120 yıl sonra keşfedilebilmiştir (11).

Drusen ise ilk kez 1854 yılında Wedl tarafından “Koroidin kolloid cisimleri” (Colloidkörper von der Chorioidea) olarak tanımlanmış olup 1856 yılında Müller tarafından Almanca'da “kaya yüzeyindeki küçük kristaller” anlamına gelen Druse (çoğul olarak Drusen) olarak adlandırılmıştır (11).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısı ilk tanımlandığı zamanlarda oftalmoskopik muayene yöntemleri ile göz arka kutbundaki değişikliklerin tespiti ile konulmuş olup günümüzde renkli fundus fotoğrafı, optik koherans tomografisi (OKT), fundus florosein anjiyografisi (FFA), optik koherans tomografi-anjiyografisi (OKT-A), fundus otofloresans (FOF) ve indosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) kullanılarak YBMD'nin tanı ve takibi yapılmaktadır (12–16). YBMD'de kullanılan görüntüleme teknolojilerinin gelişmesi ile zaman içinde YBMD hakkında elde edilen bilgilerin

artmasıyla terminolojide de değişiklikler meydana gelmiştir ancak bu durum sabit olmamakla birlikte bu konu hakkında konsensus sağlanması amacıyla küresel çapta birçok uzman konseyi belli aralıklarla toplanmakta ve bildiriler yayımlamaktadırlar. Özellikle YBMD'deki ileri görme kaybının en büyük nedenlerinden olan neovaskülarizasyon ile ilgili görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler son yıllarda terminolojide değişikliklere neden olmuştur. YBMD'deki neovaskülarizasyon vasküler yapıların retinaya doğru patolojik olarak gelişmesi olarak tanımlanmakta olup FFA ile görüntüleme döneminde, gelişen neovaskülarizasyonun koroidal kaynaklılığı düşünüldüğü için geç YBMD'de gözlenen neovaskülarizasyon, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) olarak adlandırılmıştır (17,18). Ancak OKT-A ve İSYA ile yapılan görüntülemelerde YBMD'de gelişen neovaskülarizasyonların tamamının koroidal kaynaklı olmadığı gösterilmiş olup vaskülarizasyonun orijini yerine anatomik yerleşimine göre adlandırılmaya başlanarak maküler neovaskülarizasyon tabiri kullanıma girmiştir.

Maküler neovaskülarizasyonlar ise kendi içlerinde neovaskülarizasyonun orijininin histolojik yerleşimine göre sınıflandırılmıştır. Tip 1 MNV geçmişte okült tip KNV olarak; tip 2 MNV, geçmişte klasik KNV olarak; tip 3 MNV, geçmişte retinal anjiomatöz proliferasyon (RAP) olarak; anevrizmal tip 1 neovaskülarizasyon, polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) olarak adlandırılmıştır (19).

Geç YBMD'nin bir diğer formu olan coğrafik atrofi ise 1970 yılında ilk olarak senil maküler dejenerasyon adı altında atrofik coğrafik alanlar olarak Gass tarafından tanımlanmış olup 1984 yılında YBMD ile ilişkilendirilen, iyi sınırlı, 175 µm çapından daha büyük sirküler ya da oval, depigmente, incelmış dış retina ve RPE katmanları olarak tanımlanmaktadır (20). Coğrafik atrofi neovasküler olmayan YBMD hastalarının %10 kısmını oluşturarak, YBMD'nin geç evresi olarak kabul edilir.

2.2 Epidemiyoloji

Dünya çapında YBMD prevalansı 200 milyon, insidansı yılda %1,59 olarak gösterilmiştir. YBMD insidansı yılda 100 kişide en yüksek olarak Avrupa kıtasında 1,79, Okyanusya'da 1,67 Asya'da 1,49 ve Kuzey Amerika'da 1,45 olarak belirtilmiştir. Geç ve erken YBMD insidansları ise; geç YBMD insidansı dünyada yılda 100 kişide 0,29 olarak belirtilmiş olup en düşük geç YBMD insidansı 0,18 ile

Avrupa'ya, en yüksek insidans ise 0,25 ile Asya kıtasına aittir (21–28). 2050 yılında yaşlı nüfusunun iki kat artacağı düşünülmektedir (3,29). YBMD'nin geleceğe dönük yapılmış insidans çalışmalarında 2050 yılında başta Asya olmak üzere ardından sırasıyla Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanusya'nın erken ve geç YBMD insidansına sahip olacağı öngörülmektedir. Erken YBMD prevalansının 2030 yılında 32,44 milyon, 2050 yılında 39,05 milyon olacağı; geç YBMD prevalansının ise 5,24 milyondan 2050 yılında 6,41 milyona artacağı öngörülmektedir.(3) YBMD progresyon insidansının ise yılda 100 kişide 5,5 olduğu gösterilmiştir (24)(30).

Ülkemizden YBMD üzerine yapılmış geniş ölçekli herhangi bir epidemiyolojik çalışma bulunmamakla birlikte 2015 yılında Kaynak ve ark.'larının çalışmasında ülkemizde 65 yaş üstü nüfusun 8 milyondan fazla olduğu, yaklaşık 360.000 YBMD hastası bulunabileceği ve yıllık neovasküler YBMD insidansının 36.000 olduğunu ve ülkemiz için 20 yıllık dönem içinde iki katına artış beklediklerini bildirmişlerdir (31).

YBMD'nin ırksal dağılımına bakıldığında %5,3 oran ile beyaz ırk gözlenirken ardından %4,5 ile Çinlilerde en düşük oran ise %1,6 ile siyahilerdedir. Geç YBMD'ye progresyon da bu ırksal sıralama ile koreledir (32).

Yaş, YBMD için tanımlanmış en büyük risk faktörüdür. 2000 yılında 65 yaş üstü nüfus dünya nüfusunun %18 iken, 2050 yılında bu oranın %38 olacağı düşünülmektedir.(33) Avrupa ırklarında yapılan çalışmada YBMD prevalansı 55-50 yaşları arasında %0,08 iken 90 yaş üstünde %20,1 oranına çıkmaktadır (21). Asya ırklarında ise 40-79 yaş aralığında erken YBMD prevalansı %6,8; geç YBMD prevalansı %0,56 olarak gözlenmiştir (34). 55-59 yaş arasında geç YBMD prevalansı %0,1 iken 85 yaş üstünde bu oran %9,8 olmakta; erken YBMD ise aynı gruplarda sırayla %3,5 ve %17,6 olarak gözlenmektedir (35).

Cinsiyet, YBMD için bağımsız bir risk faktörüdür ve çoğu çalışmada kadın cinsiyetin daha yüksek riske sahip olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise erkek cinsiyette YBMD'nin daha sık gözlendiği bildirilmiştir (36–40). Bu cinsiyet dağılımı özellikle 80 yaş üstünde daha belirgindir (36). Fraser-Bell ve ark.'ları kadınlarda daha sık gözlenmesini kadınların yaşam süresinin daha uzun olması ile ilişkilendirmişlerdir (41). Vladan ve ark.'ları ise cinsiyet dağılımını; YBMD'nin patogenezinde X kromozomuna bağlı kalıtımından dolayı olabileceğini öne sürmüşlerdir (42).

Gelişmiş ülkelerde YBMD, 50 yaş üstü popülasyonda Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin $<0,1$ olması olarak kabul edilen yasal körlüğün en sık nedenidir (43). Sosyoekonomik düzey de epidemiyolojik olarak YBMD'yi etkileyen bir parametredir. Engelli olarak geçirdiği yıl temel alınarak yapılan çalışmalara göre sosyoekonomik düzey olarak orta düzeyde YBMD görülmesi en yüksek iken düşük sosyoekonomik düzeyde en düşük olarak gözlenmiştir. Yaş standardize edildiğinde ise düşük sosyoekonomik düzey en yüksek YBMD oranına sahipken yüksek sosyoekonomik düzey en az YBMD oranına sahip olduğu gözlenmiştir (36).

2.3 Retinal Embriyoloji ve Histoloji

Embriyolojik 22. günde ön beynin her iki yanında bir çift sığ oluk olarak göz yapılarının temeli gözlenir. Nöral tüpün kapanmasıyla ön oluklar optik vezikülleri oluşturur. Optik veziküllerde invajinasyon ile iki duvarlı optik çukurluk oluşmaya başlar. Bu çukurlukların iç ve dış katmanları intraretinal boşluk adı verilen bir lümen ile ikiye ayrılır ancak bu boşluk kısa bir süre sonra kaybolur ve iki tabaka birbirine yapışır. Bu invajinasyon yalnızca optik çukurluğun merkezini değil ileride koroidal fissürü oluşturacak olan inferior tarafında da olmaktadır. Koroidal fissürün oluşması hyaloid arterin gözün iç kamarasına ulaşmasına neden olur ve embriyolojik yedinci haftada bu koroidal fissürler birleşir ve optik kapın ağzı yuvarlak şekilde açılmaya başlayarak pupillayı oluşturur. Optik çukurluğun dış tabakasını küçük pigmenter granüller bulunur ve retinanın pigmenter tabakası olarak adlandırılır. Optik çukurluğun daha karmaşık iç (nöronal) tabakasının arka 4/5 tabakası pars optica retinae olarak adlandırılır ve ileride fotoreseptörlere (FR) farklılaşacak olan intraretinal boşluk sınırında hücre tabakası içerir. Aynı zamanda bu FR tabakası iç nükleer, dış nükleer ve ganglion hücre tabakalarını destekleyen ve beyne kadar giden nöronların başlangıç noktasıdır. Yüzeyde derinden gelen sinirlerin aksonları içeren fibröz bir tabaka bulunur ve bu tabaka optik sapa doğru ilerleyip optik siniri oluşturur. İç tabakanın 1/5 ön parçası pars ceca retinae olarak adlandırılır ve bir hücre sırası kalınlığındadır. İlerde irisin iç katmanını oluşturacak olan pars iridica retinae ve silier cisimi oluşturacak olan pars ciliaris retinae farklılaşır. Embriyolojik 5. haftanın sonunda göz primordiumunun çevresini mezenkimal bağ doku ile sarılır ve bu bağ

dokunun iç katmanları pia matere benzeyen yoğun vasküler ve pigmente tabaka olan koroid tabakasına, dış katmanları ise optik sinirin çevresindeki dura mater ve skleraya farklılaşır (44).

Retina histolojik olarak nörosensoryal retina ve pigmenter retina olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Nörosensoryal retina, nöronal glial ve vasküler yapılar içermektedir. İçten dışa doğru kesitsel bölümleri iç limitan membran, sinir fibril tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, orta limitan membran, dış pleksiform tabaka (foveal alanda Henle fibril tabakası olarak adlandırılır), dış nükleer tabaka, dış limitan membran, fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri olmak üzere sıralanır. Fotoreseptörler, rod (çubuk), kon (koni) olmak üzere yüksek özelleşmiş nöroepitelyal hücrelerdir. Retinada rodlar ortalama 100-125 milyon iken konlar 6-7 milyon kadar bulunmakta olup bu oran ortalama 20/1 şeklindedir. Her fotoreseptörün iç ve dış segment olmak üzere iki bölümü bulunur; dış segment mukopolisakkoridoz bir matriksle sarılı olup RPE'nin apikal uzantıları ile ilişkidir ancak herhangi bir hücresel bağlantı birimleri bulunmaz. Rod fotoreseptörlerin dış segmentinde multipl lamine diskler bulunur. Rodların iç segmentleri iki ek yapı ile bölünür ki bunlardan daha dışta olan elipsoid tabaka mitokondriye zengin olan alan ve daha içte kalan tabaka ise glikojenden zengin hücrenin yapısal ve protein sentez kısmı olan myoid alandır. Mitokondriden zengin iç segment alanı OKT'de yüksek reflektivite ile kolaylıkla seçilebilmektedir. Rodların iç kısımlarında sinaptik cisimleri bulunmakta olup tek bir invajinasyonun iki horizontal hücre uzantısı ve bir ya da daha fazla santral bipolar dendritleri ile sinaps yapmaktadır. Konların sinaptik cisimleri ise rodlardan daha karmaşık olup diğer rod ve konlarla horizontal ve bipolar hücreler yardımıyla dış pleksiform tabakada iletişim halindedirler. Bipolar hücreler vertikal olarak uzanmaktadır ve fotoreseptörlerle yaptıkları sinapsları iç pleksiform tabakada ganglion hücreleri ve amakrin hücreleriyle yaptıkları sinapslarla devam ettirirler. Konların ise retinal lokalizasyonuna göre histolojik değişiklikleri vardır. Ganglion hücrelerinin aksonları iç yüzeye paralel olarak seyrederek retinal sinir fibril tabakasını (RNFL) oluştururlar ve optik sinir olarak 1 milyondan fazla sinir fibrille devam ederler. Retinal sinir fibril tabakası temporal alanlarda superior ve inferiordan arkuat şekilde papillomaküler alanda ise düz şekilde devam eder. Nazal aksonlarsa radyal seyir izler. Foveal konların iç

segmentleri rodlarla benzerken ektrafoveal konlarındaki hücreler farklılıklar içermektedir. Fovea dışındaki kon fotoreseptörleri, konik elipsoid ve myoid yapılaradır ve nükleusları rodlara göre dış limitan membrana daha yakın yerleşmektedir. Rod ve konların dış segmentleri her ne kadar benzer olsa da rod disklerinin hücre membranı bağlantısı yok iken kon disklerinin vardır. Kon disklerinin bu nedenle hücre membranı ile yenilenebildiği öngörülmektedir. Retinadaki nöronal yapıların dışında glial yapı olan Müller hücreleri iç ve dış limitan membran boyunca vertikal uzanır. Müller hücreleri retinaya yapısal destek ve beslenmesi gibi fonksiyonlarının yanında iç kan retina bariyerinin yapısına da katılırlar. Vücutta kilogram başına en fazla oksijen tüketen retina dokusunun beslenmesini, beyin kan damarlarının analogu olan retina damarlar tek katlı penceresiz endotelyal hücrelerden oluşur. İç retina santral retinal arterin dallarından beslenirken dış retina katmaları koroidal olarak desteklenir. Retinal arteriollerin dallarının yaptığı yüzeyel ve derin kapiller pleksuslar, ganglion ve iç nükleer tabakayı beslemektedir. Ortalama %18-32 gözde bulunan silioretinal arter, posterior silier dolaşımdan kaynak alıp makülayı beslemektedir.

Nörosensoryal ve pigmenter retina arasında bulunan hücre bağlantısı içermeyen potansiyel boşluk retina dekolmanının geliştiği alandır. Dış limitan membran, diğer retinal limitan membranlar gibi gerçek bir membran yapısı değildir ve oldukça geçirgendir. Fotoreseptörlerin nükleusları dış nükleer tabakada bulunur. Dış pleksiform tabaka, fotoreseptörler ile bipolar hücreler arasındaki sinapsların oluştuğu alandır. Horizontal hücreler bu katmanda sinapsları regüle ederler. Ayrıca dış pleksiform tabaka foveal alanda oblik aksonlara sahiptir ki bu alana Henle fibril tabakası denilir. Foveolanın sonunda henle tabakası iç limitan membrana neredeyse paralel hale gelir. Ekstraselüler alandaki eksuda ya da sıvıların yıldız benzeri patern oluşturmasının nedeni liflerin bu özel formasyonundan kaynaklanmaktadır. Retinal damarlar orta limitan membranın daha dış kısımlarına doğru ilerlemezler. İç nükleer tabaka bipolar, müller, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarından oluşur. İç pleksiform tabaka ise bipolar ve amakrin hücreleri ve ganglion hücreleri arasındaki sinapslardan meydana gelir. Amakrin hücreler, dış pleksiform tabakadaki horizontal hücreler gibi iç pleksiform tabakada regülasyon görevi yapmaktadır. Ganglion hücrelerinin hücre gövdelerinin oluşturduğu ganglion hücre tabakası ganglion hücrelerinin aksonları ile RNFL olarak devam etmektedir. (44)

2.3.1. Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli, pigmenter retinayı oluşturmaktadır. Tek katlı hekzagonal hücrelerden oluşur. Metabolik olarak oldukça aktif olan RPE aynı zamanda retinanın fonksiyonlarının devamı için oldukça önemli birçok role sahiptir. RPE'nin fonksiyonları; A vitaminin metabolizması ve rejenerasyonu, dış kan retina bariyerinin yapısına katılmak, fotoreseptörlerin dış segmentlerindeki disklerin fagositozu, nörosensoryal retinanın ihtiyaç duyduğu besin ve iyonların temininde biyolojik filtre olması ve fotoreseptör ürünlerinin uzaklaştırılması, ışık absorpsiyonu, bruch membranına basal laminasının oluşumu, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin çevresini saran mukopolisakkaridlerin üretimi, retinanın adezyonu, serbest oksijen radikallerinin kontrolü olmak üzere sıralanabilir. RPE hücrelerinin yan yüzeylerinde zonula okludens ve zonula adherens gibi güçlü hücreler arası bağlantı elemanları bulunur. Bu sayede RPE dış kan retina bariyerinde büyük role sahiptir. Ancak RPE hücrelerinin fotoreseptörlere dönük olan apikal yüzeylerinde herhangi bir hücresel bağlantı elemanı bulunmaz bu nedenle retina dekolmanları bu alandan gelişir. RPE hücrelerinin çapı makülada 10-14 μm 'ye kadar küçülürken periferde 60 μm 'ye kadar çıkabilir. Foveal RPE daha uzun ve ince olmakla birlikte daha fazla ve geniş melanosom içerir. İntrauterin dönemde 4 ile 6 milyon arasında RPE hücresine sahip olan insanoğlu yaşla birlikte gözün büyümesine rağmen RPE hücre artışı az kalmaktadır. Sağlıklı erişkin gözlerde RPE hücrelerinin mitojenik özelliği yoktur. RPE hücreleri intrauterin dönemde nöronal kristadan köken almaktadır. RPE hücrelerinin fotoreseptörlerinin dış segmentlerindeki disk membranlarının fagositoz özelliği fagozom olarak adlandırılmaktadır. Bu fagositoz işlemi diüurnal ritimle senkronizedir. Lipofuksin granülleri fagozomal aktiviteden sorumludur ve aynı granüller otofloresan oldukları için FOF'da sinyal üretirler ve RPE içeren alanların hiperotofloresan olarak görünmesine neden olurlar (45,46).

2.3.2. Bruch Membranı

Bruch membranı, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin basal laminasının birleşmesiyle oluşan hücre içermeyen optik sinir başından ora serrataya kadar uzanan 5 temel yapının birleşmesiyle oluşur. Bu yapılar içten dışa sırasıyla RPE'nin bazal

laminası, iç kollajenöz zon, elastik fibriler band, dış kollajenöz zon, koryokapillarisin basal laminasıdır. Bruch membranı floroseine geçirgendir. Yaşla birlikte debris birikimi olur ve kalınlaşır. Miyoplarda, psödoksantoma elastikumda, travmada ya da inflamatuvar olgularda bruch membranında hasarlar meydana gelebilir ve bu hasarlar koroidal neovaskülarizasyon gelişiminin başlangıcı olabilir (47).

2.3.3. Koroid

Koroid üveanın arka kısmı olup ortalama 0,25 mm kalınlığındadır ve 3 katmandan oluşur. Bunlar, retinaya en yakın ve en içte bulunan koryokapillaris, ortada nispeten küçük damarlardan oluşan Sattler tabakası ve en dışta büyük damarlardan oluşan Haller tabakasıdır. Koroidal perfüzyon kısa ve uzun posterior silier ve ön silier arterlerce sağlanır. Venöz dolaşımı ise vorteks venlerine doğru olur. Vücutta gram doku başına en fazla kan akımına sahip dokudur. Bu nedenle venöz dolaşımı ile arteryal dolaşımı arasında oksijen satürasyon farkı yalnızca %2-3 kadardır. Koryokapillaris RPE'nin altında 40-60 µm kalınlığında pencereci ince damar duvarlarına sahip damar ağıdır. Ancak bu pencereler albümini damar içinde tutacak kadar küçüktürler ve bu sayede albüminin oluşturduğu onkotik basınç ile retinal adezyonun devamını sağlamaktadır (48,49).

2.4 Retinal Anatomi ve Topografi

Retina anatomik ve topografik olarak farklı fonksiyon ve histolojik yapılar nedeniyle lokasyonlar tanımlanmıştır. Retina önde ora serrata olarak sonlanır. Schwalbe hattından itibaren nasalde 5,75 mm temporalde ise 6,50 mm uzaktadır. Temporal ora serrata nasala göre daha düzdür. Ora serratada fotoreseptörler malformasyona uğrayıp retina içinde kistik mumsu yapılar olarak sonlanır (Blessig-Iwanoff kistleri).

5-6 mm çapında temporal vasküler arkların arasında kalan histolojik olarak birden fazla ganglion hücre nükleus içeren alan maküla olarak tanımlanmaktadır. Özellikle henle fibril tabakasında içerdiği yoğun zeaksantin ve lutein gibi karotenoid pigmentleri nedeniyle sarı gözükmeekte olup makula lutea olarak adlandırılmıştır. Fovea ise makülanın merkezindeki 1,5 mm çapına sahip alandır. Foveola ise foveanın

ortasındaki çukurluk alandır ve ortalama çapı 0,35 mm olmakla birlikte ortasındaki retinal kalınlık ortalama 0,10 mm'dir. Foveoladaki fotoreseptörler kon ağırlıklı olup görme keskinliği ve renkli görmeden sorumludurlar. Foveola ile neredeyse aynı çapta olan foveal avasküler zon, damar içermeyen alandır (49–51).

2.5 Görme Biyokimyası ve Fototransduksiyon

Fototransduksiyon; fotosensitif hücrelerin ışık enerjisini elektriksel impulslara çevirip retina boyunca iletimini tanımlar. Rodlar tek bir foton ile bile impuls oluşturabilecek kadar ışığa duyarlıyken konların duyarlılığı çok daha azdır. Ancak konlar tekrarlayan uyarımlara daha hızlı yanıt verebilir ve daha geniş ışık yoğunluğuna uyumu daha yüksektir. Her rodun dış segmentinde yaklaşık 1000 disk her diskin çevresinde yaklaşık 1 milyon rodopsin molekülü bulunmaktadır. Rodopsin ışığı emebilen 7 helikal halkalı membran proteinidir. Rodopsin en iyi ortalama 510 nm dalga boyundaki yeşil ışığı absorbe edebilir. Rodopsinin ışık uyarımı başlıca 11-cis retinaldehit, all trans retinaldehit ve metarodopsin 2 gibi moleküllerin oluşumu ile fotoreseptörlerin membranlarının hiperpolarizasyonuna neden olacak kaskatı başlatır ve sinaptik alandan glutamat salınması ile hiperpolarizasyon sonlanır. Glutamat bipolar hücreleri depolarize olmasını sağlar ve sinyal ganglion hücreleri yardımıyla lateral genikulat cisime kadar iletilir.

Çoğu insanda 3 tip kon bulunur ve bunlar farklı dalga boyundaki ışıkları algılama özelleşmişlerdir. Kısa dalga boyuna duyarlı konlar (S Kon) mavi ve sarı renkli görmeden sorumlu olup orta dalga boyuna duyarlı konlar (M Kon) akromatik kontrast sağlamadan sorumludur. Uzun dalga boyuna duyarlı konlar (L Kon) ise kırmızı yeşil rengin algılanmasından ve kromatik kontrasttan sorumludur (52).

2.6 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Patogenezi

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup birçok yolak üzerinden patogeneze ve patofizyolojik tezler tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar içinde geçmişten günümüze güçlü kanıtlarla kabul gelen; genetik yatkınlık, yaşa bağlı olarak RPE'nin, retinanın ve koroidin disfonksiyonu ve dejenerasyonu, lipid ve protein disregülasyonu, immünite ve kronik inflamasyon,

kompleman sistem bozuklukları, RPE’de otofaji ve fagositer özellik kayıpları, oksidatif stres ve oksidasyon, ekstraselüler matriks (ESM) disregülasyonu sayılabilir (53,54). Bunun yanında son yıllarda YBMD patogenezinde mikroRNA (miRNA) yolaklarının etkisi, glial nöroinflamasyon, mitokondrial yolaklarda disregulasyonlar gündemdedir (16) (55–57).

Patogenezinde en geçerli kabul gören mekanizma RPE fonksiyon bozukluğudur.

2.6.1 Oksidasyon ve RPE Disfonksiyonu

Hücrel oksidatif stresin kontrol mekanizmalarında azalma, RPE’nin lipid homeostazındaki bozulmalar, mitokondriyal disfonksiyon ve proteinlerin yanlış katlanmasında artış ve yanlış katlanan proteinlerin yıkım süreçlerindeki aksaklıklar birlikte biriken lipid ve proteinler ile gelişen RPE disfonksiyonu ve dejenerasyonu YBMD patogenezinde tanımlanmıştır. RPE’nin yaşla birlikte antioksidan etkisinde azalma gözlenmektedir (58). Yüksek metabolik aktiviteye sahip olan retina tıpkı beyin gibi yoğun serbest oksidatif radikallere (ROS) maruz kalmaktadır. Ancak beynin aksinde retina, oksidan mekanizmaları çok güçlü şekilde uyaran ultraviyole A ışınına kronik olarak maruz kalmaktadır ve bu durum başta RPE hücreleri olmak üzere retinal hücrelerin dejenerasyonu ve kaybıyla sonuçlanmaktadır (59). Bunun yanında YBMD’de inflamatuvar merkez olarak kabul edilebilecek olan drusenlerde biriken beta amiloid ile ultraviyole A ışını arasında ilişki de YBMD patogenezinde gösterilmiştir (60). RPE’deki oksidatif stresin neden olduğu proteostazisteki bozulmalar YBMD’nin erken evresindeki drusenlere neden olmaktadır (59). Normalde RPE hücrelerinin fizyolojik fonksiyonlarından olan FR’lerin dış segmentlerini heterofaji ile dönüşüme sokabilmesi bozulmakta olup bu ürünler ESM’de birikmektedir (61,62). Bununla birlikte RPE hücrelerinde artmış reaktif oksijen radikalleri özellikle protein ve lipidleri oksitleyerek katlanmalarındaki yanlışlıklara neden olarak otofajik yolakları etkileyip hücre içi birikimlere neden olmaktadır (63). RPE hücrelerinde artmış ROS başta mitokondriyal proteinleri olmak üzere hücre içi metabolik yolakları da bozmaktadır (64). Bu birikimler proinflamatuvar etkinliğe sahiptir ve anjiyogenezi tetikleyebilmektedirler (64). Sigara kullanımı bu birikimlerin azalması üzerine çalışan p62/SQSTM1 genini inaktive ederek protein birikimini tetikler, otofaji azaltır ve ROS

miktarını arttırarak YBMD'deki risk faktörü rolü patofizyolojik olarak gösterilmiştir (65).

Artmış oksidatif stresin tetiklemesiyle oluşan kronik düşük seviyeli inflamasyon (parainflamasyon) YBMD patogenezinde oldukça önemli rol oynamaktadır (66). Oksidatif stres yaşla arttığı gibi aynı zamanda tetikleyicisi olan parainflamasyonla da artmaktadır (67). ROS dışında reaktif nitrojenler (nitrik oksit ve onun türevleri olan nitrat ve nitrit) hücre içi ve hücreler arası sinyal yollarını etkileyerek ve vazodilatasyona neden olarak inflamasyonu arttırmak suretiyle hasara neden olurlar (67,68).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda koryokapillarisdeki dejenerasyon RPE'deki dejenerasyon ile aynı doğrultuda ilerlemektedir (4). Koroidal dejenerasyonun tetiklenmesinde yaş başlı başına bir etken iken tıpkı RPE'de olduğu gibi oluşan oksidatif stres, inflamasyon, proteostaz bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyonlar gibi nedenlerle koroidal alanda dejenerasyon gelişmektedir (69). Koryokapillaris, retina ve RPE'nin metabolik olarak uygun çalışabilmesi için gerekli olan dolaşımsal desteği sağlamakta olup tüm noktalarda YBMD patogenezinde oldukça önemli yer almaktadır (70,71). YBMD'nin erken evrelerinde koryokapillaris yoğunluğunda azalma, endotel hücrelerinde kayıp, apolarizasyon ve anormal pencerelenme nedeniyle fonksiyonunu yerine getirememekte olup değişen kan akımı ile RPE ve dış retina tabakalarında dejenerasyon arttırmaktadır (72). Aynı zamanda ESM'deki ürünlerin temizlenmesinde azalma görülmekte olup koryokapillaris seviyesindeki mikrodolaşım bozuklukları drusen gelişimi ve büyümesine neden olabilmektedir. Koryokapillaris akımındaki azalma nedeniyle hipoksi gelişmekte olup sonuç olarak koroidal alanda vaskülarizasyon tetiklenmektedir (73). Koryokapillaris seviyesindeki bozukluklar sonucu oluşan relatif hipoksi durumu neovasküler YBMD'nin gelişimine neden olan RPE hücrelerinden başta Hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) ile tetiklenen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PGF) gibi yeni damar oluşumunu tetikleyen mediyatörlerin salınımına neden olmaktadır (73,74). Aynı zamanda koryokapillaris seviyesindeki bu bozulma, dış retina katmanları ve RPE üzerindeki azalmış dolaşım ile atrofiye neden olarak YBMD'nin diğer bir ileri evresi olarak kabul edilen coğrafik atrofiyle de

ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle subfoveal alandaki koroidal vasküler indeks coğrafik atrofi gelişim riskini değerlendirilirken kullanılan bir parametredir (75).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında RPE düzeyinde hücresel solunumun ve ATP üretiminin azaldığı gösterilmiştir (76). Krebs döngüsü ve beta oksidasyonda kullanılan mitokondriyal matriks proteinlerinin üretiminden sorumlu mtH-sp70 gibi genlerde bozulmalar YBMD hastalarında gösterilmiştir (76). Mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle ROS üretimi artmaktadır ve bu durum kısır döngü ile mitokondriyal çalışmayı daha da bozmaktadır. Aynı zamanda ROS, mitokondriyal DNA üzerinde mutasyonlara neden olup özellikle elektron taşıma zinciri proteinlerindeki hatalar nedeniyle ROS miktarı artışı ile bu kısır döngüyü arttırmaktadır (77,78). Mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle ortaya çıkan hücre içi enerji azlığı ve artmış ROS konsantrasyonu birçok yolak üzerinden hücre ölümünü tetiklemektedir (79). Bu durum da RPE üzerinde progresif dejenerasyona neden olmaktadır.

Anormal lipid metabolizması YBMD patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Drusenlerin %40'tan fazla yoğunluğunu kolesterol, fosfolipid gibi lipidlerden oluşmaktadır (80). RPE hücrelerinde, fotoreseptörlerin dış segmentlerinde bulunan disklerdeki A vitaminin dönüşümü ile oluşan lipid içerikli lipofuksin ve melanolipofuksinin progresif birikimi YBMD ile ilişkilendirilmiştir. Perifoveal alanda düşük lipofuksin, yüksek melanolipofuksin dağılımı YBMD hastalarında gözlenmekte olup YBMD'nin en erken değişikliği olan otofloresan dağılımında bozulma ve azalmaya neden olmaktadır (81,82). Ayrıca lipofuksin lizozom ve proteozomlara bağlanarak yanlış katlanmış proteinlerin denatürasyonunu bozma suretiyle sitotoksik etkiye de sahiptir (83). Anormal lipid metabolizması YBMD patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. HDL seviyesi YBMD gelişimiyle ilişkili olup subRPE ve subretinal alanda kolesterolden zengin birikimler YBMD için progresyon belirteçidir. Aşırı miktardaki kolesterol RPE hücrelerinin lizozomlarında hapsolarak lizozomların fonksiyonları bozar (84). RPE'deki karşılanmamış oksidatif stresin neden olduğu proteostazdaki bozulma YBMD'de drusen oluşumunda suçlanan bir diğer unsurdur. Normalde RPE hücreleri FR'lerin dış segmentlerini heterofaji yolu ile dönüşüme sokabilirken, bozulmuş hücresel homeostaz nedeniyle oksitlenmiş lipid ve proteinlerin gibi ürünlerin uzaklaştırılmasında yetersizlik gelişir ve biriken maddeler hücreler

arasındaki transfer için bariyer oluşturarak RPE hücrelerinde hasara neden olmaktadır. (63)

Bruch membranı seviyesindeki matriks metalloproteinaz (MMP) ve MMP inhibitörü olarak görev alan doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) arasındaki dengenin bozulması özellikle drusenlerin büyümesinden ve YBMD patogenezinin sorumludur (85). Bu durum ESM'de disregulasyona neden olmaktadır. ESM disregulasyonu oksidatif stres, C3 kompleman sistem aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron kaskadının aktivasyonu, yüksek sıcaklık gereksinimi protein A1(HTRA-1) üzerindeki polimorfizmler ile fizyolojik şartlarda belirli oranda bulunması gereken MMP ve TIMP dengesini bozularak bruch membranının yapısal bütünlüğüne zarar verme suretiyle YBMD patogenezinde tanımlanmıştır (86). HTRA-1 proteininin alt ürünü olan aynı zamanda bruch membranı seviyesindeki ESM'nin ana bileşenlerinden biri olan EFEMP1 proteini tümör büyüme faktörü beta (TGF- β) üzerinden anjiyogenezin regülatörüdür. Aynı zamanda HTRA-1 proteini, trombospondinin anjiyogenezis inhibitörü etkisini hedef alarak YBMD'de drusen boyutu ve sayısındaki artış ile ve neovasküler süreçler ile ilişkilendirilmiştir (87). Bunun yanında MMP ve TIMP regülasyonundan sorumlu olan ARMS2 genlerindeki polimorfizm genç yaşta ileri YBMD gelişimiyle ilişkilidir (88). RPE hücrelerinden salgılanan ve YBMD patogenezinde integrin α V üretimini tetiklemesiyle neovaskülarizasyon ile ilişkilendirilen ESM'nin bir diğer önemli proteini ise tenascin-C'dir (89,90).

2.6.2 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Patogenezinde İnflamasyon

İnflamasyon; hücrel dengenin bozulması sonucunda reseptörler aracılığıyla tetiklenen hayati öneme sahip hücrel bir reaksiyondur. Sitokin ve kemokin salınımı ve etkilenen bölgeye lökosit çekimi ile ilişkilendirilir. İnflamasyon kronikleştikçe doku hasarına neden olur (91). Yaşlanma ile immün sistemde jeneralize fonksiyon azalması ve timik disfonksiyonlar gelişir ve bu durum immün yaşlanma olarak adlandırılır (92). Hücrel yaşlanma ile hücrelerde yaşlanma ilişkili proinflamatuvar faktörler salınmaya başlar. YBMD de dahil olmak üzere yaşa bağlı hastalıkların temelinde patofizyolojik olarak inflamasyon gözlenmektedir. Retinal hücrelerdeki yaşlanma ile gelişen değişiklikler sonucunda sitotoksitite ve neovaskülarizasyon tetiklenir (93). YBMD'de de inflamatuvar yanıt diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu

gibi inflamazomların oluşumu ile başlar. İnflamazomlar; patojen tanıma reseptörleri (PRR) içeren, apoptozu tetikleyen enzim ailesinden olan kaspaz proteinleri gibi sitoplazmik moleküllerden oluşur (94). İnflamazomlar, doğal immünite ile ilişkilendirilen NLRP3, adaptör protein ASC, kaspaz 1 gibi inflamatuvar proteinlerden oluşan komplekslerdir (95).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında ise RPE düzeyindeki NLRP3, interlekin 18 (IL-18) ve aktif kaspaz 1 gibi inflamazomun aktivasyonunu gösteren belirteçlerde artış gözlenir (96). PRR ailesinden NLRP3 reseptörü, RPE seviyesindeki inflamazomların aktivasyonundan sorumlu reseptördür ve RPE'nin FR'lerin dış segmentini lizozomal yol ile otofajisi (heterofaji) sonucu oluşan lipofuksin molekülünün oluşumundan sorumludur. Normal şartlarda RPE hücreleri tarafından inflamazom ilişkili inflamasyonun oluşmasını otofaji yöntemleri ile engellenir (97). Lipofuksin ise RPE'de lizozomal birikim ile otofajinin blokajı sonucu immün yanıtı tetikleyici etkisiyle inflamatuvar kısır döngü oluşturmaktadır (98–101). Drusen varlığı inflamasyon ile ilişkilendirilmiş olup drusen içerikleri ile inflamasyon doğrudan bağlantılıdır (102). Drusen aynı zamanda c1q gibi moleküller içermesi nedeniyle inflamazom olarak da görülmektedir (103). Bununla birlikte RPE ve dendritik hücreler drusen oluşumundan ve RPE seviyesindeki inflamatuvar yanıtıdan sorumludur. RPE normal şartlarda T hücrelerine karşı yanıtsızdır (104). RPE özellikle maküler immün yanıtta oldukça önemlidir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogenezindeki immün aracılı inflamasyonun tetiklenmesinde sekrete ettiği immünmodülatörlerin görevi mevcuttur (101,105). PRR aktivasyonu ile başlıca IL-1 β , IL-12, IL-16, Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve IL-8 gibi kemokin ve sitokin salınımı gerçekleşir (94,106). Lokal ve sistemik inflamasyon YBMD progresyonu ile koreledir. Özellikle IL-6, IL-12 ve TNF- α gibi serum sitokinlerinin yüksek olduğu hastalar artmış VEGF ile ilişkilendirilmiş olup ileri YBMD gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (62,107).

İnterlekin-1 β ve TNF- α endotelial hücrelerin aktivasyonuna neden olarak endotelial hücre duvarlarında lökosit adezyon moleküllerinin, insan lökosit antijen (HLA) miktarını arttırarak, sitokin ve büyüme faktörlerine karşı geçirgenliği arttırır (108). Bu durum endotel hücrelerinin fenotipini değiştirmekte olup tromboza yatkınlık oluşturur; protombotik sürecin başlamasıyla vasküler geçirgenlikte artış oluşur. Artmış

endotel hücre duvarındaki HLA ve lökosit adezyon molekülleri ile lökosit ekstravazasyonu ve plazma proteinlerinin ESM'ye geçişini gerçekleştirir (94,109).

İnterlökin-8, dokuya inflamasyon sürecinde ilk ulaşan ve inflamatuvar süreci tetikleyen ilk hücre olan nötrofil için kemoatraktandır (110). Nötrofiller aktive olduklarında patojenleri birçok yol ile parçalamayı hedeflerler, bu yollardan ilki ROS üretimini arttırmaktır ki bu durum kronik dönemde YBMD'nin ana patogenetik faktörü olan oksidatif stresi de arttırmaktadır. Bunun dışında nötrofiller, aktif pepdit salınımı ve kromatinleri ve protein granüllerini serbest bırakarak oluşturduğu nötrofilik ekstraselüler fibriller suretiyle kazanılmış immüniteyi ve VEGF salınımı ile anjiyogenezi tetikler (106,111). Nötrofillerden sonra inflamatuvar dokuya gelen diğer hücreler monositlerdir. Monositler antijen sunucu hücre (APC) görevindeki dendritik hücre ve makrofajlara farklılaşırlar (94,109). Makrofajlar dokudaki görevlerine göre iki tipe ayrılmaktadır; M1-tip makrofajlar, interferon gama (IFN- γ) ve TNF- α ile aktive olarak IL-6, IL-12 TNF- α ve nitrik oksit gibi proinflamatuvar moleküller salınımına neden olur. M1-tip makrofajların ürettiği proinflamatuvar moleküller hücrel immünitenin ana hücresi olan T hücrelerini uyarak Th-1 tip immün yanıtı neden olur (112,113). M2-tip makrofajlar ise IL-4 ve IL-13 ile aktive olup direkt olarak Th-2 tip immün yanıtı neden olurlar. M2-tip makrofajların asıl görevi doku yenilenmesi, homeostazın sağlanması, inflamasyonun sürdürülmesi ve bunların sonucunda koroidal neovaskülarizasyon gelişimidir (94,114).

Retinal mikroglialar doku makrofajı olarak görev yapan lokal immüniteden ve doku iyileşmesinden sorumlu hücrelerdir (115). Tıpkı RPE hücreleri gibi normal şartlarda mikroglialar da major histouyumluluk kompleksi sınıf 2 (MHC 2) ekspresyonları az olması nedeniyle T hücrelerine ile immün yanıt oluşturmazlar (116,117). YBMD'de ise doku homeostazının kaybıyla birlikte mikroglialar da parainflamasyona katkıda bulunur.(118,119) Mikrogliaların yüzeyindeki MHC 2 ekspresyonunun yoğunluğu RPE'nin yapısal değişikliği ile korelasyon göstermektedir (120).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogenezindeki proinflamatuvar süreç OKT üzerinden de gözlenebilmektedir. Hiperreflektif noktalar retina ve koroidde gözlenen inflamatuvar hücreler ve RPE göçü, aktive mikroglialar ve lipid

ekstravazasyonları olarak tanımlanır (121–123). Hiperreflektif nokta sayısı hastalığın şiddeti ve progresyonu ile koreledir (124,125).

Sitokinler ve proinflamatuvar moleküller retinal hasarı ve FR dejenerasyonunu artırılmaktadır (126–128). RPE fonksiyonundaki bozulma retina için toksik metabolitlerden oluşan bir ortama neden olmaktadır. Bu durum kronik anlamda kısır döngü ile oksidatif stresi arttırmakta, lipid disregulasyonuna neden olmakta ve heterofajinin azalmasıyla toksik ürünlerde kısır döngü şeklinde artışa neden olmaktadır (129,130). Bu kronik toksik, proinflamatuvar ve oksidatif sürecin sonunda RPE ve FR’lerde kalıcı büyük hasarlar meydana gelmektedir (98,105). Hasarlanmış hücreler PRR ailesinden hasar ilişkili molekül modelleri (DAMPs) reseptörleri ekspres ederler ve bu durum immün yanıtın artmasına neden olur (94). İnflamasyon ile immün hücreler inflamasyon alanında birikirler ve küçük damarların bütünlüğünde değişikliğe neden olurlar (112).

Özellikle IL-6’nın endotelial hücre disregulasyonu, vasküler sızıntı, koagülasyon ve lokal iskemiyle ilişkisi bildirilmiştir. Coğrafik atrofi gelişmiş YBMD hastalarında IL-6, IL17, TNF-2 reseptörleri ve C-reaktif proteininde (CRP) artış görülmüş olup atrofının progresyonu ile korelasyonu bildirilmiştir (131,132). Atrofik YBMD hastalarında humor aköz seviyesinde T lenfositlerin aktivasyonu ile ilişkili C-X-C motif Kemokin Ligand 5 (CXCL 5), CXCL6 ve CXCL9 seviyelerinde artış gösterilmiştir (132,133). RPE seviyesinde üretilen proinflamatuvar sitokinler lökosit adezyonu artırıcı yeni sitokin ve büyüme faktörleri sentezi etkileri dışında aynı zamanda proanjiogenettir (109,112).

Özellikle IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , TNF- β , monosit kematraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP-1 α) proanjiogenetik faktörlerdir (132). Eksudatif YBMD hastaların vitreus incelemelerinde MCP-1 ve MIP-1 α değerlerinde artış gözlenmiştir (134,135). TGF- α beta katenin aktivasyon yolağından üretilen ROS üzerinden VEGF üretiminde artışa neden olan proanjiyogenetik bir büyüme faktörüdür (136). TGF- β , YBMD patogenezinde tam olarak aydınlatılamamış şekilde rol oynayan bir büyüme faktörüdür. TGF- β smad2/3-VEGF/TNF- α sinyal yolağı üzerinden MNV gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (137,138). Aynı zamanda azalmış TGF- β düzeyinin neovasküler komplikasyonların başlamasından sorumlu tutulduğu çalışmalar da mevcuttur (139,140). IL-17; CXCL8 ve C-C motif Ligand 2

(CCL2) üzerinden anjiyogenezi tetiklemektedir (132,141). ROS; TNF- α üzerinden VEGF'yi arttırarak anjiyogenezi tetiklemektedir (133).

Vasküler endotelial büyüme faktörü; endotel hücresi apoptozunu azaltıp mitojenik aktivitesini arttırarak anjiyogenezi tetiklemektedir. Aynı zamanda endotel hücrelerinin öncülleri için kemoatraktan olup endotel hücre farklılaşmasını uyaran bir büyüme faktörüdür (111,142). Yeni oluşan damarlarda endotelial fenestasyon formasyonun değişiklikleri nedeniyle artmış vasküler geçirgenlik gözlenir. Aynı zamanda VEGF, ESM'deki bileşenleri azaltmasıyla indirekt olarak da anjiyogeneze neden olmaktadır (143).

Retina pigment epiteli düzeyinde anjiyogeneze neden olan bir diğer büyüme faktörleri ise anjiopoetin 1 ve 2 dir (ANG-1 ve ANG-2) (144,145). ANG-1 endotelial tirozin kinaz reseptörü tie-2 üzerinden vasküler sızıntı ve inflamasyonu inhibe etmektedir (144,145). ANG-2 ise ANG-1'in yarışmalı antagonistidir. Eksudatif YBMD'de ANG-2 salınımı artmış olup bu durum anjiyogenez ile sonuçlanmaktadır (145,146).

Drusenlerin histolojik olarak yapıtaşlarından olan kompleman kaskadı, YBMD patogenezinde rol oynamaktadır (147). Kompleman sistemindeki disfonksiyonlar YBMD patogenezinde rol oynamaktadır. Genetik varyasyonlar nedeniyle kompleman sisteminde disregulasyon gözlenebilmektedir. Kompleman aktivasyonu YBMD hastalarında drusen gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (106). Kontrolsüz kompleman aktivasyonu kompleman regülatuar proteinler olan faktör H ve faktör I ile kontrol edilir (148). Kompleman faktör H (CFH) ve kompleman faktör I (CFI) kompleman komponenti 3 (C3) ve kompleman komponenti 9 alternatif kompleman yolları üzerinden YBMD patogenezinde tanımlanmıştır (149–151). YBMD hastalarında sistemik olarak da C3d, C3a, C5a plazma seviyelerinde artış gösterilmiştir (144).

2.6.3. MicroRNA ve Mitokondriyal DNA Disfonksiyonları

MicroRNA küçük tek zincirli kodlanmayan ve sessiz posttranskripyonel gen ekspresyonu ile kontrol edilen hücrel fizyolojik yollarda rol oynayan RNA molekülleridir (152,153). YBMD'nin patogenezinde oldukça önemli rol oynayan oksidatif stres, inflamasyon, anjiyogenez, apoptoz ve fagositoz gibi yollarda miRNA'ların disfonksiyonları gösterilmiştir (154). miR-27a, miR-146a ve miR-155

disregulasyonu YBMD patogenezinde inflamasyonla ilişkilendirilmiş miRNA'lardır (155–157). MiR-126 disregulasyonu ise anjiyogenezis ile ilişkilidir (158). MiR-34 aşırı üretimi ise RPE düzeyinde lipid metabolizmasında disregülasyon ile ilişkili olup drusen gelişiminden sorumludur (159,160).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda mitokondriyal genomda (mtDNA) ciddi değişiklikler saptanmıştır, uzun eklentili polimeraz zincir reaksiyonu, YBMD hastalarında yaşlılarına göre daha hasarlı olduğu gösterilmiştir (161,162). mtDNA hasarın şiddeti ile YBMD'nin şiddeti koreledir (161). Bu mtDNA hasarı özellikle RPE düzeyinde gelişimi YBMD ile ilişkilendirilmiştir. YBMD ile ilişkili FR düzeyinde mtDNA'da hasarı henüz gösterilememiştir. Bunun nedeninin FR'lerin hücre solunumu RPE'ye göre farklı yollar ile yapması olduğu düşünülmektedir (163). Fisher, YBMD'li hastaların RPE hücrelerinde mitokondri yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir. Azalmış mitokondri ve hasarlı mtDNA nedeniyle oksidatif fosforilasyon YBMD hastalarında azalmıştır ve başta antioksidasyon ve fagositoz olmak üzere YBMD patogenezindeki tüm yolları azalmış ATP üretimi tetiklemektedir (76). Mitokondri ısı şok proteini olan mtHsp70 seviyesinde azalma ile YBMD'de üretilen ATP miktarını azaltmaktadır (164). Retinanın doğal immün hücresi olan mikroglialar YBMD patogenezinde primer immün regülatör hücrelerdir. Mikroglia aktivasyonu müller hücrelerini aktive eder ve müller hücreleri de IL-1 β , IL-6 üretir ve uyarılabilir nitrik oksit sentezi uyarır (165).

2.6.4 Retina Pigment Epiteli ve Fotoreseptör Kaybı ve Retinal Skar Gelişimi

Başlıca RPE mitokondrilerindeki gelişen kusurlar özellikle kuru tip YBMD'nin patofizyolojisinde oldukça merkezi yer edinmektedir. Bunun yanında RPE disregulasyonuna neden olan aşırı oksidatif stres, yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılmaması ve sonucunda da kronik inflamasyonun uyarılması da RPE ve FR düzeyinde hücre kaybının başlıca nedenleridir (166).

Diaguez ve ark.'ları 2024 yılında SCGX kaynaklı hasarın mitokondri morfoloji ve dinamiklerinde bozulma ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla RPE ve FR hasarında kritik rol oynadığını göstermiştir (167). TNF- α IL-1 β ve IL-6 başta olmak üzere sitokinlerin NF- κ B yolağını aktive ederek kronik inflamasyona ve oksidatif strese

artışa neden olması ile retinal hücre disfonksiyon ve dejenerasyonuna neden olabilecek genlerin aktivasyonu gerçekleşmektedir (168). Bu nedenler ile başta RPE ardından da RPE'nin metabolik olarak desteklediği FR tabakasında hasarlar oluşmaktadır. Bu RPE ve FR hasarı yalnızca apoptotik değil aynı zamanda otofajik ve nekrotik yolları da içermekte olup hala moleküler düzeyde bu hücre ölüm yolları spesifik olarak aydınlatılmamıştır (169,170).

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında retinal skarlaşma hastalığının son evrelerinde karşımıza çıkan ve YBMD patofizyolojisinde tanımlanmış ilk antitelerden biridir.(171) YBMD'de retinal skarlaşma RPE hücre ölümü ve biriken mononükleer fagositlerden kaynaklanan kronik inflamasyonun bir sonucudur. Bu süreç aynı zamanda koroidal neovaskülarizasyon ve fibrotik skarlaşmaya yol açarak hastalığın evresinin ilerlemesine ve kliniğinin geri dönüşümsüz olarak bozulmasına neden olmaktadır (172,173). YBMD'de skarlaşma gelişen RPE atrofisi ile ilişkili olarak diskoid skar ile devam etmekte olup YBMD hastalarının son aşaması olarak gözlenir. Ciddi görme kaybıyla ilişkili olup skar üzerinde reaktivasyon gerçekleşebilmektedir (174).

2.6.5 Genetik ve Epigenetik

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda genetik ve epigenetik oldukça önemli rol oynamaktadır. YBMD'de 34 lokusta en az 52 tanımlanabilir genetik varyasyon gösterilmiştir. YBMD'de tanımlanmış en kuvvetli genetik varyasyonlar ise Kromozom 1q32 (kompleman faktör H geni CFH) ve 10q26 (Yaşa bağlı makülopati duyarlılığı ve yüksek sıcaklık gereksinimli A serin Peptidaz 1 genleri ARMS2/HTRA1) üzerindedir. Bu varyasyonlar YBMD'de %70 değişkenlikte bulunabilmekte olup kompleman aktivasyon kusurları, lipid metabolizması ve ESM protein yollarını etkileyerek hastalık patofizyolojisinde rol oynar (175–177).

2.7 Terminoloji ve Sınıflama

2.7.1 Tanım ve Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Çalışmaları

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu özellikle son 50 yılda yaşlı nüfusun artması ile birlikte oftalmoloji pratiğinde önemli yer kaplayan bir hastalık haline gelmiştir. İlk olarak Donders'in 1840'lı yıllarda yaptığı birçok otopsilerde özellikle yaşlı hastalarda retinal değişiklikleri tanımlanmasıyla başlamış daha sonra yaşlı bireylerde oftalmoskopik muayenelerinde gözlenen beyaz lekelenmeler ve görme kaybı ilişkilendirilmiş olup bu klinik tabloya “senil ambliyopi” olarak tanımlanmıştır. 1852 yılından itibaren farklı terimlerle anılmış olup 1960'lı yıllarda Alman literatürlerinde “senil maküla dejenerasyonu” 1965 yılında ise Amerikan literatüründe “yaşa bağlı maküla hastalığı” terimleri kullanılmıştır. 1995 yılında erken ve geç olmak üzere ilk sınıflandırması yapılmıştır. Etiyopatofizyolojisi tanımlanmasından sonraki yaklaşık 160 yıl boyunca tanımlananamış olup günümüzde hala açıklanamayan yanları mevcuttur (9–11).

Noneksudatif ya da eksudatif YBMD olarak ayırım yapılmamış, “belirtilmemiş YBMD” olarak uluslararası hastalık sınıflandırmasının 10. revizyonunda (ICD-10) H35.30 olarak tanımlanmaktadır.

2006 yılından itibaren yıllık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen ARVO Annual Meetings, 2010 yılından itibaren Fransa'da yıllık olarak düzenlenen MaculArt Congress ve 2013 yılından itibaren 2 yıllık periyodlarla düzenlenen International AMD Symposium gibi uluslararası toplantılarda YBMD patofizyolojisi ve yönetimi üzerine çalışmalar son 20 yıl içinde hız kazanmış olup, 2020 yılında Keystone Symposia'da olduğu gibi kompleman inhibitörlerinin tedavideki yerini ve 2023 yılında Spectralis Imaging Symposium ile 2024 yılında MICCAI / MARIO AI Challenge toplantıları ile de yapay zeka destekli tanı ve takip verilerinin tartışıldığı toplantılar ile YBMD patogenezi araştırmaları güncelliğini korumaktadır.

Uluslararası büyük ölçekte ilk olarak 2001 yılında AREDS (Age- Related Eye Disease Study) çalışmasıyla başlayan ve Ranibizumab'ın tedavi etkinliğinin gösterildiği 2006 yılında yayımlanan MARINA ve ANCHOR çalışmalarıyla devam eden, 2010 yılında VIEW1 & VIEW2 ve 2011 yılında CATT çalışmaları ile

Aflibercept ve Bevacizumab gibi anti-VEGF monoklonal antikor ajanların tedavideki etkinliği bildirilmesiyle YBMD tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. 2013 yılında mikronütrisyon üzerine yapılan AREDS2 çalışmasıyla antioksidan etkinlik vurgulanmıştır. 2018’de HAWK & HARRIER çalışmalarında Brolucizumab, 2021’de ise Faricimab yeni nesil anti-VEGF ajanlar olarak bildirilmiştir. 2024 yılında Pinnacle Study ile birlikte OKT biyobelirteçlerinin YBMD tanı, evreleme ve seyri sırasında yapay zekâ desteğinin yeri gösterilmiştir.

2.7.2 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Alt Tipleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu iki temel alt tipe ayrılmaktadır; Neovasküler YBMD (yaş/eksudatif YBMD) ve nonneovasküler YBMD (kuru/noneksudatif YBMD). Neovasküler YBMD, maküler alandaki neovaskülarizasyonlar ile karakterize olup kanama, intraretinal/subretinal sıvı birikimi ve fibrozisle ilişkilendirilir ve hastalık progresyonu daha hızlıdır. Buna karşılık kuru YBMD insidansı daha yüksektir ve progresif olarak FR ve RPE kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Kuru YBMD, coğrafik atrofi ile sonuçlanan yavaş progresyonlu kalıcı görme kaybı ile seyreder.

Neovasküler YBMD ise kendi içinde 4 temel alt tipe ayrılabilir; bunlar yeni isimleriyle; RPE altında, bruch membranı ile RPE arasında yerleşimli neovaskülarizasyon ile seyreden Tip 1 MNV (eski adıyla okült tip KNV), RPE üstünde yani nörosensöriyal retina ile RPE arasında yerleşen neovaskülarizasyonla seyreden Tip 2 MNV (eski adıyla klasik tip KNV), neovaskülarizasyonun retina iç katmanlarında bulunan derin retinal kapiller pleksustan başladığı form olan retinal anjiyomatöz proliferasyon (RAP), ve RPE ve bruch membranının altındaki damarlardan polipoid yapı karakterinde olan polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) (Anevrizmal tip 1 MNV)dir (19,178).

2.7.3 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Tanısı

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda erken evrede tipik olarak herhangi bir semptom bulunmaz. Hastalık ilerledikçe hastalarda görmede bozulma, görme kaybı, özellikle düz şekillerde bozulma (metamorfopsi) ve okuma zorluğu gelişebilir. Bu semptomlara ek olarak santral ya da parasantral görme alanında skotomlar gelişebilir

(179). YBMD tanısı ayrıntılı görme keskinliği, renk ve kontrast algı muayenesi, görme alanının değerlendirilmesi ve detaylı ön ve arka segment oftalmolojik muayenesinin yanında başta OKT olmak üzere FFA, İSYA, FOF, perimetre, OKT-A gibi multimodal görüntüleme teknikleri ile konulmakta olup tedavi ve takibi düzenlenmektedir. Ancak her hastalıkta olduğu gibi YBMD’de de hastaların uygun risk faktörlerine göre kişisel tarama ve kişileştirilmiş takip planlanması yapılmalıdır (180). YBMD tanısında patognomonik değere sahip olan drusen oluşumu subRPE alanda başta lipofuksin olmak üzere metabolik artıkların birikimidir. Oftalmolojik muayene sırasında fundusta sarı renkte noktalar şeklinde kendini gösterir. Drusenler yapılan OKT görüntülemelerinde subRPE alandaki boyutlarına göre isimlendirilir. Nöronal retina altı drusen benzeri birikimlere ise retiküler psödodrusen denilir. Fundus muayenesinde subRPE drusene göre birbirlerine daha yakın ve daha fazla sayıda sarı noktalar olarak gözlenir (181). Bununla birlikte fundusta pigmenter anomalilikler YBMD tanısı için oldukça önemli bulgulardır. %12,9 oranında tüm YBMD hastalarında bulunmakla birlikte atrofik maküler değişiklikleri olan olguların %72,6’sında tek bulgu olarak pigmenter değişiklikler gösterilmiştir. YBMD’de fundus bulgularında baskın olan kombinasyon olarak %60,7 oranında drusen ve pigmenter değişikliklerdir (182).

Hastalığın tanısında son yıllarda yapay zekâ ve makine derin öğrenme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan bu yöntemler gün geçtikçe daha da gelişmektedir (183,184).

2.7.4 Optik Koherens Tomografi

Retinada hücresel ölçekli çözünürlüğe sahip üç boyutlu görüntüler üretebilen kesitsel görüntüler sağlayan, düşük koherens interferometrisi kullanan noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir (185). OKT teknolojisi yıl geçtikçe gelişmiş olup başlıca türleri arasında; zaman alanı OKT (TD-OCT), fourier alanı OKT (FD-OCT) bulunur. Ayrıca spektral alan OKT (SD-OCT) ve daha derin doku invazyonu için daha uzun dalga boyu kullanan swept-source OKT (SS-OCT) olarak alt tipleri vardır. Bununla birlikte doppler OKT, polarizasyona duyarlı OKT (PS-OCT), yüksek çözünürlüklü OKT (HR-OCT), Optik Koherens Elastografi (OCE) ve intraoperatif OKT (iOCT) gibi gelişmekte olan sistemler de mevcuttur. SS-OCT ve SD-OCT; TD-OCT’e göre daha hızlı tarama ve daha yüksek çözünürlük sağlamaktadır (15,186).

Optik koherens tomografi, YBMD tanısında ve takibinde oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Erken YBMD’de drusen ve retinal pigment epitel anomalilikleri gibi patognomonik özelliklerin kalitatif ve kantitatif görüntülemesini sağlamanın yanında ileri YBMD’de neovaskülarizasyona bağlı oluşan eksudasyonlar ve coğrafik atrofide RPE ve FR kaybını göstermektedir (187). Aynı zamanda koroidal damarların da değerlendirilmesinde yeterliliğinden ötürü hastalığın patofizyolojisindeki birçok basamağı kesitsel olarak yüksek çözünürlük ile belgelemektedir. Bununla birlikte OKT; özellikle eksudatif YBMD’de tedavi endikasyonları açısından klinisyenlere sağladığı rehberlik ile YBMD gibi retinal hastalıklarda vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi yapmaktadır (188).

Optik koherens tomografi YBMD’nin progresyonunda da oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır. 2023 yılında yapılan meta-analizde OKT’de geç YBMD için 114 biyobelirteç tanımlanmış olup bunlar başlıca; dış limitan membran anormallikleri, interdigitasyon zon anormallikleri, büyük drusen ve retiküler psödodrusen, hiporeflektif drusen korları, intraretinal hiperreflektif boşluklar, pigment epitel dekolmanı (PED), irregüler RPE elevasyonlarıdır (189).

2.7.5 Optik Koherens Tomografi – Anjiografi

Optik Koherens Tomografi-Anjiografi; retinal ve koroidal damarların ve yeni oluşan damarların görüntülemesinde çığır açan bir noninvaziv görüntüleme tekniğidir. Yaptığı seri B taramaları ile damarda akan kandan elde edilen hareket kontrastını tespit eden ve damarların retinal ve koroidal katmanlar içinde üç boyutta algılanmasını sağlayan geleneksel OKT’nin fonksiyonel bir uzantısı olarak geliştirilmiştir (190).

Optik Koherens Tomografi-Anjiografi subretinal alandaki vasküler ağları etkili bir şekilde görselleştirebilen YBMD tanı ve takibinde önemli yere sahip görüntüleme sistemidir. OKT-A yardımı ile YBMD alt tiplerinden tip 1 MNV lezyonlarının %85 ve Tip 2 MNV lezyonlarının %100’ünü tespit edebilmiştir (191). Yapılan FFA, İSYA ve OKT-A’nın eksudatif YBMD hastalarında tanısallığı benzer bulunmuş olup OKT-A’nın noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle invaziv görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü gösterilmiştir (192,193).

2.7.6 Fundus Fluorescein Anjiografi

Fundus Fluorescein Anjiografi; retinal ve koroidal vaskülariteyi değerlendirmek için kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Sodyum floresin boyanın intravenöz uygulamasını takiben önce koroidal ardından retinal dolaşımdaki dolaşımının özel bariyer ve filtreler kullanan kameralarca kaydedilmesi esasına dayanır (194). FFA, YBMD’de aktif neovaskülarizasyonun tespiti için altın standart test olarak kabul edilir. Maküler neovaskülarizasyonun alt tiplerinde OKT ile birlikte FFA başlıca kullanılan testlerdir (195).

2.7.7 İndosiyanin Yeşili Anjiografi

İndosiyanin yeşili anjiografi; başlıca koroidal dolaşımın görüntülemesinde FFA’ya göre daha derin doku penetrasyonu olan, yakın kızılötesi spektrumda floresan sağlayan, indisiyanin yeşilinin intravenöz verilmesi ile görüntüleme sağlayan invaziv bir yöntemdir. Kan proteinlerine yüksek afinitede bağlanması nedeniyle koroidal kaynaklı neovasküler membranların görüntülemesinde oldukça önemlidir. Karaciğer yolu ile vücuttan uzaklaştırılır (196,197).

2.7.8 Fundus Otofloresan

Fundus otofloresan; RPE ve koroidde bulunan endojen otofloroforlar olan lipofuksin ve melaninin yaydığı floresansı yakalayabilen noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. FOF görüntülemesi ile RPE’nin bütünlüğü ve fonksiyonu hakkında bilgi edinilebilirken birçok hastalığın olduğu gibi YBMD’nin de takiplerinde kullanılmaktadır (198).

2.8 Risk Faktörleri

2.8.1 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogeneğinde birçok çevresel faktör yer almaktadır. En önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak sigara kullanımı tanımlanmıştır. Sigara kullanımı, oksidatif stres yoluyla RPE hasarı ve mitokondriyal DNA hasarı başta olmak üzere YBMD gelişimini ve progresyon riskini arttırmaktadır. Sigara içen hastalarda antioksidan düzeyinin azalması ve bruch membranı düzeyinde drusenoid birikimlerin geliştiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (199). Bunun yanında değiştirilebilir diğer risk faktörleri içinde; hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Özellikle yüksek serum trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyeleri, kuru tip YBMD ile ilişkilendirilmiştir. Yetersiz egzersiz, işlenmiş gıda tüketimi ve düşük antioksidan alımı diğer değiştirilebilir risk faktörleridir (200,201).

2.8.2 Değiştirilemez Risk Faktörleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için en önemli değiştirilemez risk faktörü yaştır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte hem drusen oluşumu hem de RPE düzeyinde dejenerasyonun sıklığında artış bildirilmiştir. Bunun yanında etnik köken de oldukça önemli bir risk faktörüdür. Beyaz ırkta siyahi ırka göre ileri evre YBMD gelişim riski daha yüksektir. Kadın cinsiyetin ileri evre YBMD açısından erkek cinsiyete göre daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Aile öyküsü de önemli bir değiştirilemez risk faktörüdür; özellikle ileri YBMD olgularında birinci derece akrabalarda benzer hastalık gelişim riski artmaktadır (202–204).

2.8.3 Genetik ve Epigenetik Risk Faktörleri

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu patogeneğinde genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle CFH geni ve HTRA-1 geni varyasyonları hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. COL8A1 geninin de bruch membranı seviyesinde drusen oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. APOE geninin ε2 aleli hastalığın gelişiminde risk arttırırken; ε4 aleli ise hastalıktan koruyucu rol oynamaktadır (205–

208). Bu genetik faktörlerle birlikte son yıllarda epigenetik faktörlerin de YBMD gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Örneğin mtDNA'daki belli haplogrupların (Haplogrup J) neovasküler YBMD ile ilişkili olurken haplogrup H'nin ise koruyucu olduğu bildirilmiştir (209).

2.8.4 Beslenme

Beslenme alışkanlıkları YBMD'nin hem patogeneğinde hem de progresyonu üzerinde oldukça önemli yere sahiptir. Yetersiz antioksidan alımı, özellikle A, C ve E vitaminleri ile çinko eksikliği YBMD riskini arttırmaktadır. Doymuş yağdan zengin, işlenmiş gıdalar da bu riski arttırmaktadır. Öte yandan yüksek antioksidan içerikli sebze, meyve ve omega 3 yağ asidi ağırlıklı diyetlerin YBMD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (210,211).

2.8.5 Medikasyon

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişimine neden olabilecek ilaçlarla ilgili 2025 yılının başında yayımlanan ve diyabet ilaçlarından kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara kadar geniş bir kullanım spektrumuna sahip 42 ilaç, YBMD açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlardan en yüksek riske sahip olanları; polisülfat sodyum, travoprost ve tolterodindir (212). Bununla birlikte başka bir çalışmada statinler, anjiyotensin konvertaz enzim inhibitörleri, adrenarjik reseptör bloklayıcıları, asetilsalisilik asit, 3. nesil beta reseptör bloklayıcıları gibi endotel disfonksiyonunda yararları gösterilmiş ilaçların YBMD gelişiminde ve progresyonunda potansiyel koruyucu rolleri olabileceğinden önerilmektedir (213).

2.9 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Tedavisi

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda tedaviler başlangıçta oral veya topikal olmak üzere konservatif vasıftaydı. 1950'li yıllarda retinal lazerlerin geliştirilmesiyle birlikte retinal hastalıkların tedavisinde önemli bir ilerleyiş elde edildi ve 1990'lı yıllarda intravitreal enjeksiyonlar ile özellikle YBMD'nin komplikasyonları üzerine tedaviler planlandı (214). Sonuçları sınırlı olmasına rağmen YBMD'de maküla translokasyonu ve RPE ve koroid greft yamaları gibi cerrahiler denendi (215).

Yaşa bağı maküla dejenerasyonunun patogeneğinde VEGF'nin rolü öğrenildikten ve ilk anti-VEGF moleküller ortaya çıktıktan sonra YBMD'nin tedavi yöntemlerinin gelişimi hız kazanmıştır. Ancak bu ajanlar, öncelikle hastalığın tedavisinden ziyade progresyonun geciktirilmesi amaçlamaktaydı. Yıllar boyunca yeni anti-VEGF ajanlar, PPAR ve integrin reseptörleri gibi diğer hedeflere yönelik tedaviler araştırılmıştır ancak çoğu molekül ve tedavi seçeneği faz 2 klinik çalışmalarının ötesine geçememiştir. 2004 yılında klinik kullanıma giren ilk anti-VEGF molekül olan Pegaptanib'i, 2006 yılında Ranibizumab, 2011'de Aflibercept ve 2019 yılında Brolucizumab takip etmiştir. (216) VEGF-A ve ANG-2'yi hedef alarak bispesifik antikor olarak tanımlanan Faricimab'ın YBMD tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (217).

Anti-VEGF ajanların yanında mikronutrisyonlar da özellikle kompakt yapıdaki antioksidan içerikleriyle birlikte YBMD progresyonunu yavaşlatma amacıyla kullanımdadır. Antioksidan vitaminler, lutein, zeaksantin, çinko ve omega 3 yağ asitlerini içeren besin takviyeleri YBMD riskini azaltmak ve progresyonu yavaşlatmak amacıyla önerilmektedir. Mikronutrisyonlarla ilgili en geniş çalışma grubu olan Age Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) raporuna göre beta karoten yerine lutein 10 mg ve zeaksantin 2 mg, C ve E vitamini, çinko ve bakır birlikte kullanımı önerilmektedir. YBMD'nin önemli risk faktörlerinden olan sigara kullanan hastalarda beta karotenin solunum yollarında metaplaziyi arttırması nedeniyle bu değişikliğe gidilmiştir (218). Bazı çalışmalarda ise omega 3 yağ asitleri ve uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin etkinliği değerlendirilmiş olup YBMD'de etkinliği gösterilememiştir (219).

Bu tedavilerin yanında vertoporfin ile fotodinamik tedavi tedavi de 2000'lerde ön plandayken zamanla anti-VEGF ilaçların etkinliği göz önünde bulundurulunca daha geri plana düşmüştür. Ancak yakın tarihli bazı çalışmalarda özellikle anti-VEGF'ler ile kombine fotodinamik tedavinin maküler kan akımı üzerinden hastalık progresyonuna olumlu etkilerini bildirmektedir (220). Fotodinamik tedavi özellikle PKV ve pakikoroidal neovaskulopati gibi spesifik neovasküler YBMD tedavisinde hala geçerli bir tedavi yöntemidir (221).

İntravitreal steroid enjeksiyonları YBMD hastalarında denenmiş olup hastalığı stabilize etmemesi ve tersine çevirememesi nedeniyle anti-VEGF ilaçların gerisinde

kalmıştır (222). Yakın tarihli çalışmalarda anti-VEGF enjeksiyonlar ve fotodinamik tedavi ile kombine edilmiş steroid enjeksiyonlarının genel tedavi etkinliğinde artış gösterdiği bildirilmiştir (223).

Bu tedavilerin yanında özellikle geç dönem YBMD hastalarında gen terapisi ve kök hücre transplantasyonları son yıllarda oldukça sık araştırılmaktadır. Bu konuda tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyon tedavisi ihtiyacını azaltan ADVM-022 ve RGX-314 gibi gen tedavileri potansiyel olarak etkin gözlenmekte olup insan pluripotent kök hücrelerinin terapötik kök hücreler ve insan embriyonik kök hücreleri üzerine çalışmalar yürütülmektedir.

2.10 Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunun Ayırıcı Tanısı

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ayırıcı tanıları arasında başlıca monogenik retinal distrofiler, otozomal dominant drusen, Sorsby fundus distrofisi, pakidrusen, geç başlangıçlı Stargardt hastalığı, psödoksantoma elastikum, North Carolina makülopatisi, mitokondriyal retinopatiler, kubbe şekilli retinopati ve tip 2 maküler telenjektazi sayılabilir.

Ayırıcı tanılarda hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, risk faktörleri ve tıbbi geçmiş ile birlikte multimodal görüntüleme değerlendirilmesinin yapılması esastır (224,225).

2.11 Hematolojik Parametreler

2.11.1 Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı kanın kalitatif ve kantitatif bileşimini analiz eden biyokimyasal bir testtir. Eritrositler (RBC), Lökositler (WBC), Nötrofil (Neu), Lenfosit (Leu), Eoznofil (Eoz) Bazofil (Baz) ve trombositler (Plt) başta olmak üzere ve bu eritrositlerin morfolojik hücresel bileşenlerini incelendiği (MCV, RDW, MCH, MCHC) aynı zamanda eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) da ölçülebildiği bu testler tüm tıp alanlarında klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (226).

2.11.1.1 Kırmızı Kan Hücresi

Kırmızı kan hücreleri diskoid formda belirgin kırmızı rengi ile kanın özellikle oksijen-karbondioksit gibi gaz taşımaktan sorumlu işlevsel bileşenidir. Periferik dolaşımda ortalama 120 gün kadar bulunur ve başta dalak ve karaciğer olmak üzere dolaşımdan makrofajlar aracılığı ile temizlenir (227).

2.11.1.2 Kırmızı hücre Dağılım Genişliği

Kırmızı kan hücrelerinin boyutsal değişimleri bildiren standart bir değişkendir. Yalnızca anemi teşhisi için değil aynı zamanda inflamatuvar diğer hastalıklar için de önemli bir prognostik göstergedir (228).

2.11.1.3 Beyaz Kan Hücreler

Beyaz kan hücreleri; heterojen çekirdekli hücrelerden oluşan kemik iliği kaynaklı hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta görevli olan kan bileşenleridir. Yaralanmalarda ve patojene yanıtta başta makrofaj, nötrofil, T hücreleri, B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler olmak üzere görev alırlar. İnflamatuvar yanıtın başlatılması ve devamı için kritik rollere sahiptirler (229).

2.11.1.4 Nötrofil

Nötrofiller; periferik kanda en sık bulunan beyaz kan hücreleridir. Patojenlerle karşılaşmada ilk yanıtta sorumlu antijen sunan hücrelerdir. Doğal immün sisteminin son efektör hücreleri olan nötrofiller doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi görmektedir. MHC 2 ve kostimülatör moleküller ekspre ederek T lenfosit aktivasyonunu başlatırlar (230). Bu görevlerinin yanında direkt olarak patojene karşı fagositoz degranülasyon ve reaktif oksijen üretimi ile inflamasyona dakikalar içinde yanıt veren ilk hücrelerdir (231).

2.11.1.5 Lenfosit

Lenfositler periferik kanda yabancı antijenleri tanıma üzerine spesifikleşmiş beyaz kan hücreleridir. Başlıca lenfosit türleri kazanılmış immünite hücrelerinden olan T lenfositleri, B lenfositleri ve doğal immünite hücresi olan doğal öldürücü hücreleridir. Morfolojik olarak benzerlik gösterecekler de lenfosit türlerinin işlevsel ve immün yanıtta farklı görevleri mevcuttur (232). Lenfositlerin başlıca görevleri antikor üretimi ile humoral bağışıklığı oluşturma, immünolojik hafıza geliştirme, patojen tanıma ve yanıt oluşturma, virüs enfekte ve tümör hücrelerinin öldürülmesidir (232).

2.11.1.6 Monosit

Monositler, dendritik hücreleri ve makrofajları da içeren mononükleer fagositer sistemin içindeki alt gruptur. Hem öncü hem de efektör hücre olarak görev alabilirler. Gerekliliği halinde dokularda makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaşarak immünite ve homeostazın sürdürülebilmesinde rol oynarlar (233).

2.11.1.7 Platelet

Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmasından oluşan vasküler hasarda toparlanıp tromboz ve hemostazı sağlamaktan görevli çekirdeksiz hücresel parçacıklardır. Bunun yanında koagülasyon kaskadına da katılırlar. Moleküller ve reseptörler aracılığı ile nötrofil, monist ve T lenfositleri ile etkileşime girerek hem doğal hem kazanılmış immünitede hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinlik gösterirler (234).

2.11.1.8 Ortalama platelet hacmi

Ortalama platelet hacmi; plateletlerin hacimsel ölçüsünü yansıtan ve tam kan sayımından elde edilen hematolojik bir parametredir. Platelet fonksiyonlarının dolaylı göstergesi olan MPV aynı zamanda trombosit aktivasyonunu da göstermektedir (235). Yeni üretilen plateletlerin daha büyük hacimleri sonucu tam kan sayımında artmış MPV değeri dolaylı yoldan artmış platelet üretimini ya da periferik yıkımı

göstermektedir. MPV düşüklüğü ise bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda aktif inflamasyonu gösteren bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır.

2.12 Periferik Kanda Sistemik İnflamasyon Belirteçleri

2.12.1 Nötrofil Lenfosit Oranı

Nötrofil lenfosit oranı; periferik kandaki nötrofil ve lenfosit sayısının birbirine oranıdır. Nötrofiller patojenlere karşı ilk bağışıklık yanıtta kilit rol oynamaktadır ve kemotaksis ile fagositoz gibi süreçleri tetiklemekte olup lenfositler ise edinilmiş bağışıklıkta oldukça önemlidir (236).

Nötrofil lenfosit oranı, inflamatuvar süreçleri yansıtan klinik sonuçlarla hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş kolay, ucuz, ulaşılabilir tekrarlanabilir bir parametre olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok hastalığın progresyon tayininde ve prognoz belirlenmesinde aktif rol oynayan NLR oftalmoloji pratiğinde de oldukça sık kullanılmaktadır. Başlıca retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopati (DR), neovasküler YBMD gibi retinal hastalıklar olmak üzere keratokonus, glokom, pterjium ve optik nöritler gibi birçok oftalmolojik hastalıkta prognoz ve progresyon belirteci olarak kullanılmıştır (237,238).

2.12.2 Platelet Lenfosit Oranı

Platelet lenfosit oranı, periferik kanda platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Birçok hastalıkta erken teşhis ve tedavi amacıyla kullanımı gösterilmiştir. Bu oran genellikle hastalık şiddeti ve prognozuyla ilişkili olduğu kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inflamatuvar bozukluklarda kullanışlıdır (239).

Oftalmoloji pratiğinde PLR; NLR gibi birden fazla hastalığın tanı, takip ve tedavi kararında kullanılmaktadır. Retinal ven tıkanıklarında potansiyel bir biyobelirteç olarak bildirilmiştir (240). Bunun yanında behçet ön üvetinde PLR'nin tanısallığını bildirilmiş olup NLR'e oranla daha az etkili olmasına rağmen potansiyel tanısal belirteç olarak tanımlanmıştır (241). PLR aynı zamanda DR hastaları için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (242).

2.12.3 Monosit Lenfosit Oranı

Periferik kandaki monosit sayısının lenfosit sayısına oranı ile hesaplanan MLR; NLR, PLR ve SII gibi sistemik inflamatuvar yanıtın periferik kandaki göstergesidir. Oftalmoloji pratiğinde kullanımı NLR ve PLR'nin kullanım alanları ile örtüşmektedir (243).

2.12.4 Sistemik bağışıklık inflamatuvar indeksi

Vücuttaki sistemik immün inflamatuvar yanıtın nicel bir ölçüsü olarak kullanılan sistemik immün inflamatuvar indeks (SII), kritik hastalarda, sepsi ve kanser olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognostik ve tanısal olarak tanımlanmış periferik kandaki nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanır. Yüksek SII değerleri düzensiz ve artmış inflamatuvar yanıtı göstermektedir (244).

Oftalmoloji pratiğinde ise NLR ve PLR gibi birçok inflamatuvar retina ve üvea hastalıklarının yanı sıra katarakt, epiretinal membran, psödoeksfliatif glokom gibi hastalıkların tanı ve prognozunda önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında nonenfektif üveitlerde, NLR ve PLR'den tanısal anlamda daha potansiyeli yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastalıklara verilen tedaviye yanıtın takibinde de kullanımı mevcuttur (245–247).

2.12.5 C-Reaktif Protein

Pentamerik yapısı ve kalsiyuma bağlı ligand bağlanması ile karakterize pentraksin süper ailesine üye bir plazma proteindir. Hepatositler tarafından üretilen CRP, inflamatuvar koşullar sırasında akut faz reaktanı olarak önemli tanısal ve prognostik potansiyele sahiptir (248).

Nötrofil lenfosit oranı, PLR, MLR ve SII ile benzer şekilde oftalmoloji pratiğinde kullanım alanları bulunan CRP özellikle akut durumlarda yükselmesi ile kronik ve akut inflamasyon ile karakterize hastalıkların ayrımında kullanılmaktadır. Bu bağlamda oftalmoloji alanında idiyopatik orbital inflamasyon ile orbital selülit arasında ayrımında kullanımı mevcuttur (249). YBMD ve CRP üzerine yapılan çalışmalarda ise yüksek CRP seviyelerinde YBMD gelişme riskinin artışı bildirilmiştir

(250). Aynı zamanda yine YBMD’de artmış CRP’nin koroidal incelme ile ilişkisi bildirilmiş olup ileri YBMD’e progresyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (251).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2023 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina kliniğinde takip ve tedavisi yapılan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanılı hastalarının muayenelerine ait klini notlar, OKT verileri ve kan testleri geriye dönük olarak incelenerek retrospektif kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların yaşları, cinsiyetleri, YBMD alt tipleri, görme keskinliği, santral maküla kalınlığı (SMK), hemogram değerleri ve CRP değerleri kaydedilmiştir.

Çalışma kapsamına, 65 yaş ve üzeri olup YBMD tanısıyla retina polikliniğinde izlenen, intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi uygulanmış, aylık takiplerine düzenli devam eden, OKT cihazı ile görüntülemeye uyum sağlayabilen ve görüntüleme kalitesi yeterli olan hastalar dahil edilmiştir. Buna karşılık; diyabetik retinopati, retinal vasküler hastalıklar, kalıtsal retinal hastalıklar, santral seröz koryoretinopati gibi eşlik eden retinal patolojileri bulunan; kornea hastalığı veya ileri düzey katarakt gibi görüntülemeyi zorlaştıran oküler durumları olan; glokom ya da optik sinir hastalığı tanısı taşıyan; sistemik komorbid hastalığı bulunan; son 6 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi, travma veya ağır enfeksiyon gibi inflamasyonu etkileyebilecek klinik öyküsü olan ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu semptomlarının başlangıcı üç aydan daha kısa süreli olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin her bir alt tipi için 53 toplam 212 hastanın aylık olan takiplerine ait veriler 12 aylık retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip süresince hastaların tedavisi, gerektiğinde tedavi (pro re nata) rejimine uygun şekilde planlanmıştır. Enjeksiyon yapılmayan aylarda hastalar noneksudatif fazda olarak kabul edilmiş olup enjeksiyon yapılan aylarda ise hastalar eksudatif fazda kabul edilmiştir. Hastaların enjeksiyon yapılmayan noneksudatif faza ait olan verileri ile bu ayı takip eden ilk enjeksiyon yapılan eksudatif fazdaki verileri eşleştirilmiş ve enjeksiyon yapılan eksudatif faza ait olan verileri ile bu ayı takip eden ilk enjeksiyon yapılmayan noneksudatif fazdaki verileri eşleştirilmiş olup bu eşleşmiş veri çiftleri fazlar arasındaki geçişini değerlendirmek üzere birbirleriyle kıyaslanmıştır. NLR, PLR ve SII değerlerinin fazlar arasındaki geçişteki tanısallığı değerlendirilmiştir. CRP değeri hastalarda akut inflamatuvar durumları ekarte etmek için kullanılmıştır.

Kontrol grubu retrospektif olarak aynı tarihler arasında kliniğimize başvuran benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip ek hastalığı bulunmayan sağlıklı 53 katarakt hastasının ameliyat öncesi rutin hazırlıkta kullanılan hematolojik verileri ve görüntüleme yöntemleri değerlendirilerek oluşturulmuştur.

Retina kliniğine başvuran her hastadan rutin olarak alınan tam kan sayımı ve CRP düzeylerine ilişkin veriler hastanenin HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) üzerinden elde edilmiştir. Tüm OKT görüntülemeleri Carl Zeiss Meditec, Cirrus HD-OCT Model 5000 (Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiş ve SMK ölçümleri manuel olarak tek hekim tarafından yapılmıştır. FFA görüntüleme cihazı olarak Visucam 524 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) kullanılmıştır. MNV alt tipleri, OKT ve FFA bulguları doğrultusunda belirlenmiştir. Tam kan sayımı parametreleri Mindray BC-6800 Plus (Mindray, Shenzhen, China) tam otomatik hematoloji analizörü kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) tam otomatik biyokimya analizörü kullanılarak latex-turbidimetrik yöntemle ölçülmüştür.

Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için aydınlatılmış onam formu alınmadı. Etik kurul onayı 12.05.2025 tarihli 2025/05 toplantı sayılı Konya Şehir Hastanesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan alındı.

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics v.22 (Statistical Package for the Social Statistics v.22) kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, histogram grafiği, basıklık ve çarpıklık değerleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak rapor edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız Örneklem t-Testi kullanıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANOVA ve post hoc test olarak Tukey testi sistemik inflamasyon belirteçlerinin YBMD hastalık aktivasyonunu öngörmedeki tanısal gücünü belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Youden indeksi kullanılarak en uygun kesim değeri değeri belirlendi. ROC analizi ile eğri altındaki alan (AUC-Area Under the Curve), duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) hesaplandı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi (Tip 1 hata düzeyi) $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 73,9 yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 72,5 yıl idi. Çalışmadaki neovasküler YBMD alt tiplerindeki hastalarının yaş ortalamaları; tip 1 MNV grubunda 73,15, tip 2 MNV grubunda 74,42, tip 3 MNV grubunda 75 ve PKV grubunda 73 yıl idi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların cinsiyet dağılımı orantılı tutulmuş olup %49,02 kadın, %50,98 erkek şeklindedir.

Çalışmamızdaki tüm hastalara 12 aylık takipleri boyunca gerektiğinde enjeksiyon tedavisi rejimi (pro re nata) uygulanmış olup 12 ayda ortalama 7,66 enjeksiyon yapılmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonda Alt tiplerin Demografik değerleri ve Yıllık ortalama İntravitreal Anti-VEGF Enjeksiyon sayıları

	YAŞ (yıl)	CİNSİYET (Kadın%)	İntravitreal Anti-VEGF (ort/yıl)
Tip 1 MNV	73,15	%49,1	7,5
Tip 2 MNV	74,42	%50,9	7,62
Tip 3 MNV	75	%49,1	7,39
PKV	73	%47,2	8,16
Toplam	73,9	%49,02	7,66

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının çalışmaya başladığında görme keskinliği Snellen eşeline göre ortalama yaklaşık 20/70 iken, çalışma sonunda ortalama 20/60 idi. YBMD alt tipleri arasında görme keskinliği değişimi açısından belirgin fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tip 1 MNV hastalarının eksüdatif fazlarındaki NLR, PLR, SII, CRP, MLR, RDW ve SMK değerleri non eksüdatif fazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Tip 1 MNV hastalarının eksüdatif fazdaki MPV değerleri non eksüdatif fazdakine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Tip 2 MNV hastalarının eksüdatif fazlarındaki NLR, PLR, SII, CRP, MLR, RDW ve SMK değerleri non eksüdatif fazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek saptandı($p<0,001$). Tip 2 MNV hastalarının eksüdatif fazdaki MPV değerleri non eksüdatif fazdakine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Tip 3 MNV hastalarının eksüdatif fazlarındaki NLR, PLR, SII, CRP, MLR, RDW ve SMK değerleri non eksüdatif fazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Tip 3 MNV hastalarının eksüdatif fazdaki MPV değerleri non eksüdatif fazdakine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Polipoidal koroidal vaskülopati hastalarının eksüdatif fazlarındaki NLR, PLR, SII, CRP, MLR, RDW ve SMK değerleri non eksüdatif fazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). PKV hastalarının eksüdatif fazdaki MPV değerleri non eksüdatif fazdakine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$). (Tablo 2)

Tablo 2. Alt tiplerin Noneksudatif fazları ile Eksudatif fazları arasında değerlerin kıyaslanması

	Tip 1 MNV	Tip 2 MNV	Tip 3 MNV	PKV
NLR Noneksudatif Faz	2,180±0,539	2,185±0,519	2,192±0,541	2,144±0,503
NLR Eksudatif Faz	2,584±0,538	2,653±0,481	2,717±0,347	2,602±0,372
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PLR Noneksudatif Faz	132,485±37,151	134,090±37,052	132,278±37,947	137,438±37,449
PLR Eksudatif Faz	161,298±31,250	165,786±29,636	172,600±34,400	163,643±22,771
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SII Noneksudatif Faz	664,652±58,012	656,884±61,429	658,230±62,785	665,184±58,939
SII Eksudatif Faz	740,292±44,602	749,129±108,74	759,125±49,431	744,739±30,624
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MLR Noneksudatif Faz	0,276±0,0184	0,277±0,019	0,275±0,020	0,279±0,018
MLR Eksudatif Faz	0,292±0,0547	0,303±0,046	0,294±0,069	0,301±0,045
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RDW Noneksudatif Faz	13,808±0,699	13,809±0,687	13,825±0,695	13,764±0,680
RDW Eksudatif Faz	14,696±0,532	14,648±0,468	14,602±0,453	14,658±0,363
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MPV Noneksudatif Faz	8,165±0,191	8,173±0,191	8,156±0,206	8,192±0,189
MPV Eksudatif Faz	7,408±0,476	7,357±0,473	7,305±0,657	7,328±0,517
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SMK Noneksudatif Faz	253,720±13,122	254,472±11,631	254,630±12,059	255,036±11,789
SMK Eksudatif Faz	360,378±52,494	379,421±49,137	374,470±36,369	369,579±57,572
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CRP Noneksudatif Faz	2,834±0,292	2,840±0,286	2,819±0,311	2,821±0,307
CRP Eksudatif Faz	3,139±0,202	3,147±0,200	3,166±0,165	3,163±0,163
p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*student T testi uygulanmıştır.

Non eksüdatif hastaların hastalık tiplerine göre NLR, SII, CRP, RDW, MPV ve SMK değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla p=0,002; diğer tüm p<0,001).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun NLR değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla post hoc p=0,002; p=0,002; p=0,001; p=0,011).

Non eksüdatif fazdaki hastaların PLR değerlerinde alt tipler arasında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,111).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun SII değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun CRP değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001).

Non eksüdatif fazdaki hastaların MLR değerlerinde alt tipler arasında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,197).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun RDW değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun MPV değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001).

Non eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun SMK değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001). (Tablo 3)

Tablo 3. Noneksudatif Fazda Alt Tipler Ve Kontrol Grubu Arasındaki Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

	NLR ±SD	PLR ±SD	SII ±SD	MLR ±SD	RDW ±SD	MPV ±SD	SMK ±SD
Tip 1	2,180	132,485	664,652	0,276	13,808	8,165	253,720
MNV	±0,539	±37,151	±58,012	±0,0184	±0,699	±0,191	±13,122
Tip 2	2,185	656,884	656,884	0,277	13,809	8,173	254,472
MNV	±0,519	±61,429	±61,429	±0,019	±0,687	±0,191	±11,631
p	0,999	0,990	0,609	0,995	0,999	0,996	0,967
Tip 1	2,180	132,485	664,652	0,276	13,808	8,165	253,720
MNV	±0,539	±37,151	±58,012	±0,0184	±0,699	±0,191	±13,122
Tip 3	2,192	132,278	658,230	0,275	13,825	8,156	254,630
MNV	±0,541	±37,947	±62,785	±0,020	±0,695	±0,206	±12,059
p	0,999	0,999	0,754	0,999	0,998	0,997	0,933
Tip 1	2,180	132,485	664,652	0,276	13,808	8,165	253,720
MNV	±0,539	±37,151	±58,012	±0,0184	±0,699	±0,191	±13,122
PKV	2,144	137,438	665,184	0,279	13,764	8,192	255,036
	±0,503	±37,449	±58,939	±0,018	±0,680	±0,189	±11,789
p	0,951	0,628	0,999	0,773	0,966	0,814	0,810
Tip 2	2,185	656,884	656,884	0,277	13,809	8,173	254,472
MNV	±0,519	±61,429	±61,429	±0,019	±0,687	±0,191	±11,631
Tip 3	2,192	132,278	658,230	0,275	13,825	8,156	254,630
MNV	±0,541	±37,947	±62,785	±0,020	±0,695	±0,206	±12,059
p	0,999	0,984	0,999	0,971	0,999	0,954	0,999
Tip 2	2,185	656,884	656,884	0,277	13,809	8,173	254,472
MNV	±0,519	±61,429	±61,429	±0,019	±0,687	±0,191	±11,631
PKV	2,144	137,438	665,184	0,279	13,764	8,192	255,036
	±0,503	±37,449	±58,939	±0,018	±0,680	±0,189	±11,789
p	0,928	0,882	0,585	0,935	0,962	0,950	0,990
Tip 3	2,192	132,278	658,230	0,275	13,825	8,156	254,630
MNV	±0,541	±37,947	±62,785	±0,020	±0,695	±0,206	±12,059
PKV	2,144	137,438	665,184	0,279	13,764	8,192	255,036
	±0,503	±37,449	±58,939	±0,018	±0,680	±0,189	±11,789
P	0,868	0,585	0,727	0,630	0,887	0,613	0,997
Tip 1	2,180	132,485	664,652	0,276	13,808	8,165	253,720
MNV	±0,539	±37,151	±58,012	±0,0184	±0,699	±0,191	±13,122
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
P	0,002	0,111	<0,001	0,197	<0,001	<0,001	<0,001
Tip 2	2,185	656,884	656,884	0,277	13,809	8,173	254,472
MNV	±0,519	±61,429	±61,429	±0,019	±0,687	±0,191	±11,631
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
P	0,002	0,111	<0,001	0,197	<0,001	<0,001	<0,001
Tip 3	2,192	132,278	658,230	0,275	13,825	8,156	254,630
MNV	±0,541	±37,947	±62,785	±0,020	±0,695	±0,206	±12,059
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	0,001	0,111	<0,001	0,197	<0,001	<0,001	<0,001
PKV	2,144	137,438	665,184	0,279	13,764	8,192	255,036
	±0,503	±37,449	±58,939	±0,018	±0,680	±0,189	±11,789
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	0,011	0,111	<0,001	0,197	<0,001	<0,001	<0,001

Tek Yönlü ANOVA testi uygulanmıştır.

Eksüdatif fazdaki hastaların alt tiplerine göre NLR, PLR, SII, CRP, MLR, RDW, MPV ve SMK değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (tüm $p<0,001$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun NLR değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc $p<0,001$). Eksüdatif fazdaki tip 3 MNV grubunun NLR değeri Tip 1 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p=0,002$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun PLR değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc $p<0,001$). Eksüdatif fazdaki Tip 3 MNV grubunun PLR değeri tip 1 MNV tip 2 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p=0,011$; $p<0,001$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun SII değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. (tüm post hoc $p<0,001$). Eksüdatif fazdaki tip 3 MNV grubunun SII değeri Tip 1 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p=0,012$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun CRP değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc $p<0,001$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun MLR değeri tip 1 MNV tip 2 MNV tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla post hoc $p=0,044$; $p<0,001$; $p=0,017$; $p=0,001$). Eksüdatif fazdaki tip 1 MNV grubunun MLR değeri tip 2 MNV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (post hoc $p=0,036$).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun RDW değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

düşüktü (tüm post hoc<0,001). Eksüdatif fazdaki tip 1 MNV grubunun RDW değeri tip 2 MNV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (post hoc p=0,041).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun MPV değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (tüm post hoc<0,001).

Eksüdatif fazdaki hastalara kıyasla kontrol grubunun SMK değeri tip 1 MNV, tip 2 MNV, tip 3 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm post hoc<0,001). Eksüdatif fazdaki tip 1 MNV grubunun SMK değeri tip 2 MNV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla post hoc p<0,001; p=0,001). Eksüdatif fazdaki tip 2 MNV grubunun SMK değeri PKV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,031). (Tablo 4)

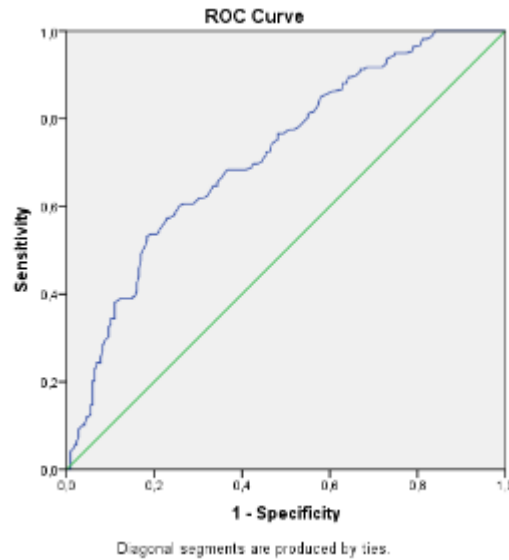
Tablo 4. Eksudatif Fazda Alt Tipler Ve Kontrol Grubu Arasındaki Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Değerleri ve Standart sapma değerlerinin Karşılaştırılması

	NLR ±SD	PLR ±SD	SII ±SD	MLR ±SD	RDW ± SD	MPV ±SD	SMK ±SD
Tip 1	2,584	161,298	740,292	0,292	14,696	7,408	360,378
MNV	±0,538	±31,250	±44,602	±0,0547	±0,532	±0,47	±52,494
Tip 2	2,653	165,786	749,129	0,303	14,648	7,357	379,421
MNV	±0,481	±29,636	±108,747	±0,046	±0,468	±0,473	±49,137
p	0,159	0,204	0,295	0,036	0,608	0,676	<0,001
Tip 1	2,584	161,298	740,292	0,292	14,696	7,408	360,378
MNV	±0,538	±31,250	±44,602	±0,0547	±0,532	±0,476	±52,494
Tip 3	2,717	172,600	759,125	0,294	14,602	7,305	374,470
MNV	±0,347	±34,400	±49,431	±0,069	±0,453	±0,657	±36,369
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,964	0,041	0,061	0,001
Tip 1	2,584	161,298	740,292	0,292	14,696	7,408	360,378
MNV	±0,538	±31,250	±44,602	±0,0547	±0,532	±0,476	±52,494
PKV	2,602	163,643	744,739	0,279	13,764	8,192	369,579
	±0,372	±22,771	±30,624	±0,018	±0,680	±0,189	±57,572
p	0,969	0,787	0,858	0,128	0,771	0,215	0,054
Tip 2	2,653	165,786	749,129	0,303	14,648	7,357	379,421
MNV	±0,481	±29,636	±108,747	±0,046	±0,468	±0,473	±49,137
Tip 3	2,717	172,600	759,125	0,294	14,602	7,305	374,470
MNV	±0,347	±34,400	±49,431	±0,069	±0,453	±0,657	±36,369
p	0,238	0,011	0,184	0,190	0,636	0,661	0,613
Tip 2	2,653	165,786	749,129	0,303	14,648	7,357	379,421
MNV	±0,481	±29,636	±108,747	±0,046	±0,468	±0,473	±49,137
PKV	2,602	163,643	744,739	0,279	13,764	8,192	369,579
	±0,372	±22,771	±30,624	±0,018	±0,680	±0,189	±57,572
p	0,454	0,835	0,962	0,983	0,998	0,940	0,031
Tip 3	2,717	172,600	759,125	0,294	14,602	7,305	374,470
MNV	±0,347	±34,400	±49,431	±0,069	±0,453	±0,657	±36,369
PKV	2,602	163,643	744,739	0,279	13,764	8,192	369,579
	±0,372	±22,771	±30,624	±0,018	±0,680	±0,189	±57,572
p	<0,001	<0,001	0,012	0,452	0,434	0,974	0,609
Tip 1	2,584	161,298	740,292	0,292	14,696	7,408	360,378
MNV	±0,538	±31,250	±44,602	±0,0547	±0,532	±0,476	±52,494
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,044	<0,001	<0,001	<0,001
Tip 2	2,653	165,786	749,129	0,303	14,648	7,357	379,421
MNV	±0,481	±29,636	±108,747	±0,046	±0,468	±0,473	±49,137
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tip 3	2,717	172,600	759,125	0,294	14,602	7,305	374,470
MNV	±0,347	±34,400	±49,431	±0,069	±0,453	±0,657	±36,369
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,017	<0,001	<0,001	<0,001
PKV	2,602	163,643	744,739	0,279	13,764	8,192	369,579
	±0,372	±22,771	±30,624	±0,018	±0,680	±0,189	±57,572
Kontrol	1,886	122,385	436,260	0,269	12,963	8,719	244,935
	±0,372	±30,144	±21,792	±0,092	±0,696	±0,782	±18,444
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001

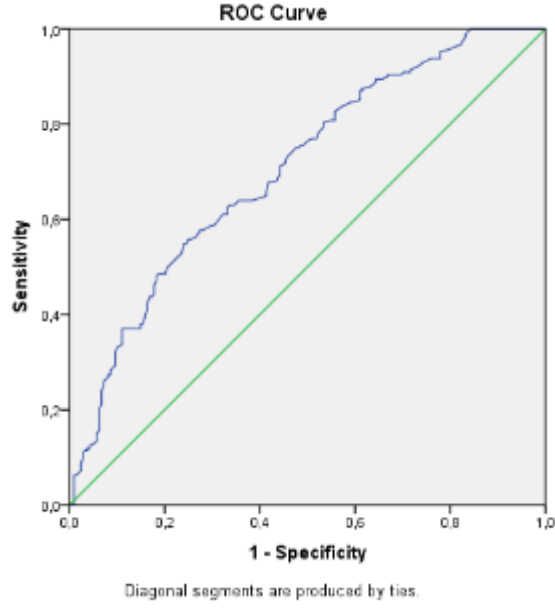
Tek Yönlü ANOVA testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin tip 1 MNV alt tipinde toplam 53 hastanın 12 aylık takip verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip süresince

hastalar, enjeksiyon yapılmayan aylarda noneksudatif fazda olarak kabul edilmiş olup eksudatif fazda kabul edildikleri aylarda yıllık ortalama 7,5 kez intravitreal anti-VEGF uygulanmıştır. Eksudatif faz ile noneksudatif faz arasında geçiş dönemlerindeki NLR değişimleri değerlendirilmiştir. Her hastanın eksudatif faza ait NLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki NLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 218 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde Youden indeksi kullanılarak hesaplanan NLR için en uygun kesim noktası 2,635 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %53 özgüllük %82 ve AUC değeri 0,718 olarak bulunmuştur. (Şekil 1) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki NLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki NLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 208 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 2,515 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %56 özgüllük %75 ve AUC değeri 0,706 olarak bulunmuştur. (Şekil 2) (Bu bilgiler tablo 5 ve tablo 6’da sunulmuştur.)



Şekil 1. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi



Şekil 2. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi

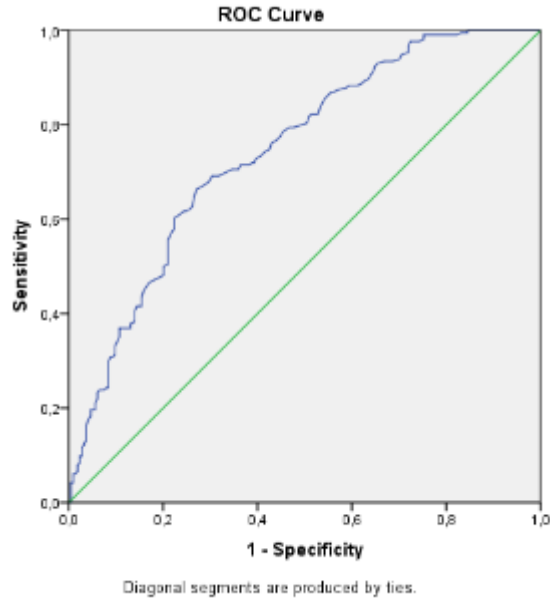
Tablo 5. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

Tip 1 MNV Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,635	0,53	0,82	0,718	0,024	<0,001	0,670	0,765
PLR	131,23	0,82	0,52	0,715	0,024	<0,001	0,667	0,763
SII	699,91	0,83	0,66	0,836	0,018	<0,001	0,800	0,872

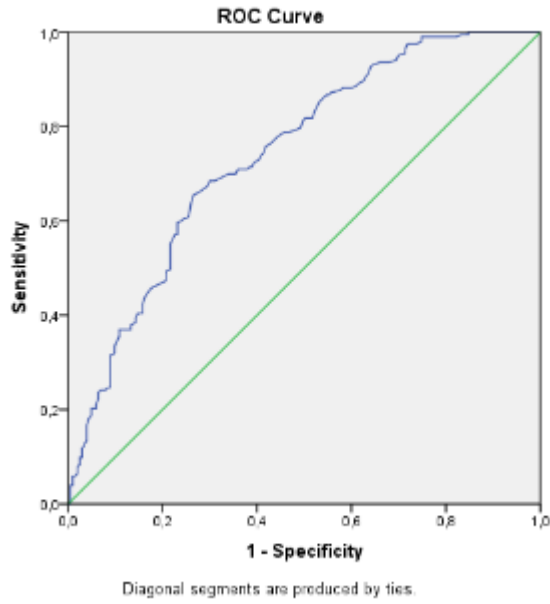
Tablo 6. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

Tip 1 MNV Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,515	0,56	0,75	0,706	0,025	<0,001	0,657	0,755
PLR	129,76	0,86	0,5	0,719	0,025	<0,001	0,670	0,768
SII	715,14	0,76	0,76	0,852	0,018	<0,001	0,817	0,887

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin tip 2 MNV alt tipinde toplam 53 hastanın 12 aylık takip verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip süresince hastalar, enjeksiyon yapılmayan aylarda noneksudatif fazda olarak kabul edilmiş olup eksudatif fazda kabul edildikleri aylarda yıllık ortalama 7,62 kez intravitreal anti-VEGF uygulanmıştır. Eksudatif faz ile noneksudatif faz arasında geçiş dönemlerindeki NLR değişimleri değerlendirilmiştir. Her hastanın eksudatif faza ait NLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki NLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 214 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde Youden indeksi kullanılarak hesaplanan, NLR için en uygun kesim noktası 2,425 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %67 özgüllük %72 ve AUC değeri 0,743 olarak bulunmuştur. (Şekil 3) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki NLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki NLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 203 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 2,435 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %66 özgüllük %73 ve AUC değeri 0,742 olarak bulunmuştur. (Şekil 4) (Bu bilgiler tablo 7 ve tablo 8'de sunulmuştur.)



Şekil 3. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi



Şekil 4. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi

Tablo 7. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

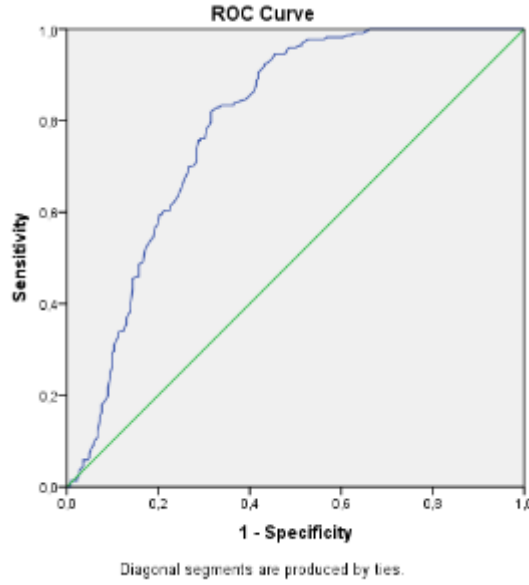
Tip 2 MNV Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,425	0,67	0,72	0,743	0,024	<0,001	0,697	0,789
PLR	141,73	0,79	0,61	0,737	0,024	<0,001	0,690	0,785
SII	766,97	0,48	0,99	0,720	0,025	<0,001	0,671	0,769

Tablo 8. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

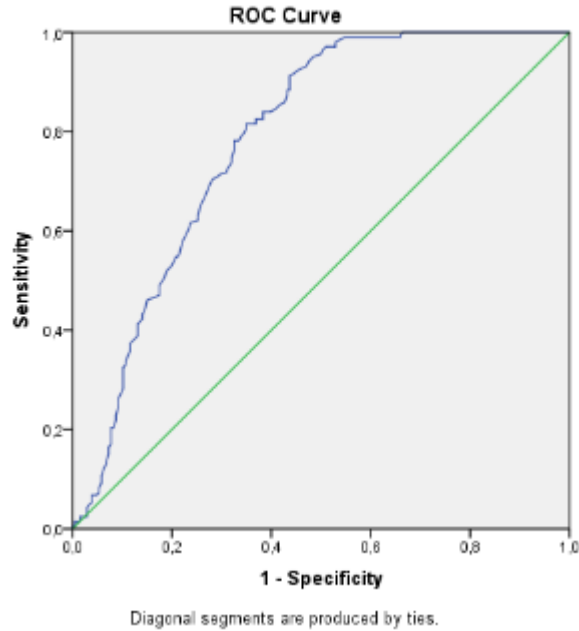
Tip 2 MNV Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,435	0,66	0,73	0,742	0,024	<0,001	0,694	0,789
PLR	141,3	0,80	0,60	0,734	0,025	<0,001	0,684	0,783
SII	763,94	0,48	0,99	0,723	0,026	<0,001	0,673	0,774

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin tip 3 MNV alt tipinde toplam 53 hastanın 12 aylık takip verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip süresince hastalar, enjeksiyon yapılmayan aylarda noneksudatif fazda olarak kabul edilmiş olup eksudatif fazda kabul edildikleri aylarda yıllık ortalama 7,39 kez intravitreal anti-VEGF uygulanmıştır. Eksudatif faz ile noneksudatif faz arasında geçiş dönemlerindeki NLR değişimleri daha önceki tiplerde olduğu gibi değerlendirilmiştir. Her hastanın eksudatif faza ait NLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki NLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 222 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde Youden indeksi kullanılarak hesaplanan, NLR için en uygun kesim noktası 2,375 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %82 özgüllük %69 ve AUC değeri 0,792 olarak bulunmuştur. (Şekil 5) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki NLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki NLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 206

eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 2,205 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %91 özgüllük %56 ve AUC değeri 0,785 olarak bulunmuştur. (Şekil 6) (Bu bilgiler tablo 9 ve tablo 10’da sunulmuştur.)



Şekil 5. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi



Şekil 6. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi

Tablo 9. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

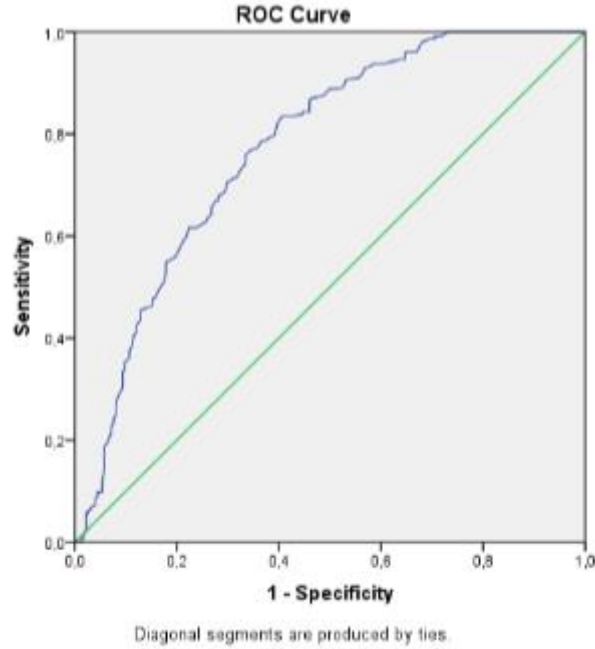
Tip 3 MNV Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,375	0,82	0,69	0,792	0,022	<0,001	0,749	0,835
PLR	146,33	0,78	0,68	0,782	0,022	<0,001	0,739	0,824
SII	701,27	0,91	0,74	0,903	0,012	<0,001	0,876	0,929

Tablo 10. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

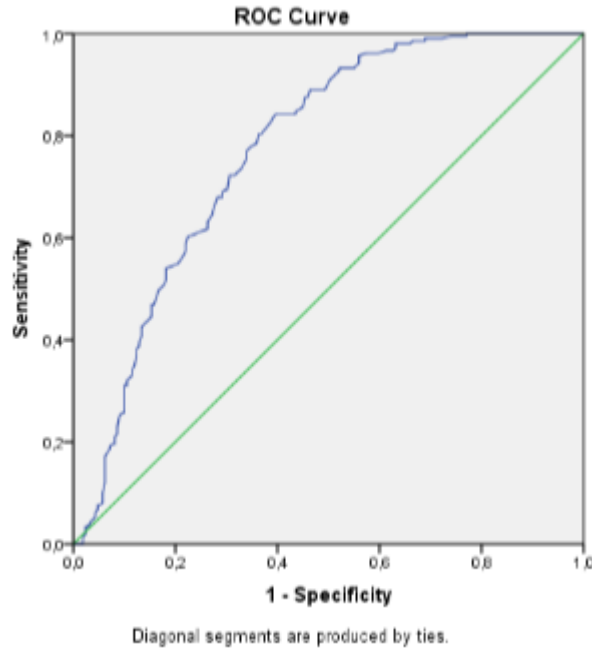
Tip 3 MNV Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,205	0,91	0,56	0,785	0,023	<0,001	0,740	0,830
PLR	152,52	0,72	0,71	0,774	0,023	<0,001	0,729	0,819
SII	700,91	0,87	0,74	0,895	0,015	<0,001	0,866	0,923

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin PKV alt tipinde toplam 53 hastanın 12 aylık takip verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip süresince hastalar, enjeksiyon yapılmayan aylarda noneksudatif fazda olarak kabul edilmiş olup eksudatif fazda kabul edildikleri aylarda yıllık ortalama 8,1 kez intravitreal anti-VEGF uygulanmıştır. Eksudatif faz ile noneksudatif faz arasında geçiş dönemlerindeki NLR değişimleri daha önceki tiplerde olduğu gibi değerlendirilmiştir. Her hastanın eksudatif faza ait NLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki NLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 224 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde Youden indeksi kullanılarak hesaplanan, NLR için en uygun kesim noktası 2,225 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %84 özgüllük %59 ve AUC değeri 0,772 olarak bulunmuştur. (Şekil 7) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki NLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki NLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 209

eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 2,225 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %84 özgüllük %60 ve AUC değeri 0,772 olarak bulunmuştur. (Şekil 8) (Bu bilgiler tablo 11 ve tablo 12’de sunulmuştur.)



Şekil 7. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi



Şekil 8. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte NLR Değerinin ROC Analizi

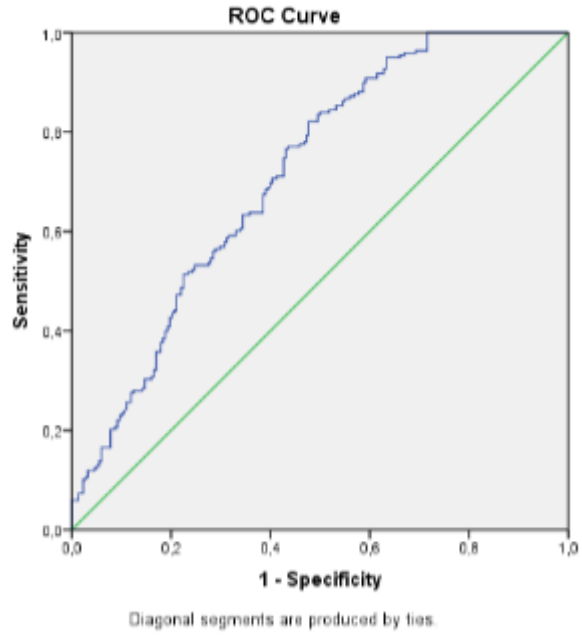
Tablo 11. PKV Grubunda Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

PKV Eksudatif Fazdan Noneksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,225	0,84	0,59	0,772	0,022	<0,001	0,729	0,816
PLR	133,75	0,92	0,56	0,750	0,024	<0,001	0,703	0,797
SII	706,18	0,94	0,71	0,862	0,018	<0,001	0,827	0,897

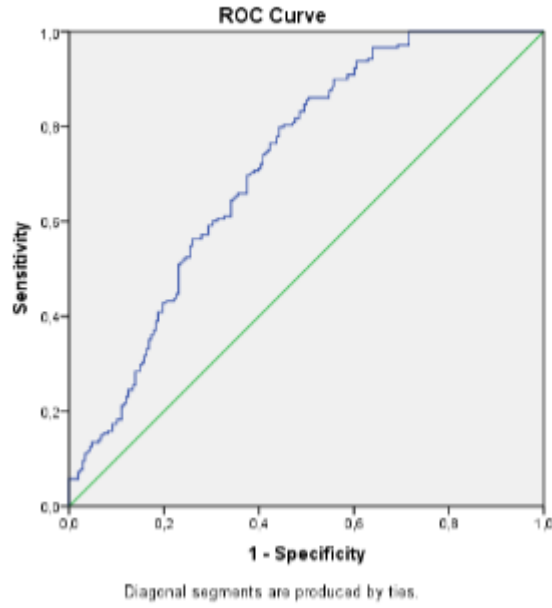
Tablo 12. PKV Grubunda Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçişte Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin ROC Analiz Sonuçları

PKV Noneksudatif Fazdan Eksudatif Faza Geçiş							95% C. I	
	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Std. Error	p	Lower	Upper
NLR	2,225	0,84	0,60	0,772	0,023	<0,001	0,727	0,818
PLR	133,71	0,94	0,56	0,753	0,025	<0,001	0,704	0,801
SII	708,25	0,88	0,74	0,869	0,017	<0,001	0,835	0,903

Tip 1 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait PLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki PLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 218 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde PLR için en uygun kesim noktası 133,235 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %82 özgüllük %52 ve AUC değeri 0,715 olarak bulunmuştur. (Şekil 9) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki PLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 208 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 129,79 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %86 özgüllük %50 ve AUC değeri 0,719 olarak bulunmuştur. (Şekil 10) (Bu bilgiler tablo 5 ve tablo 6’da sunulmuştur.)



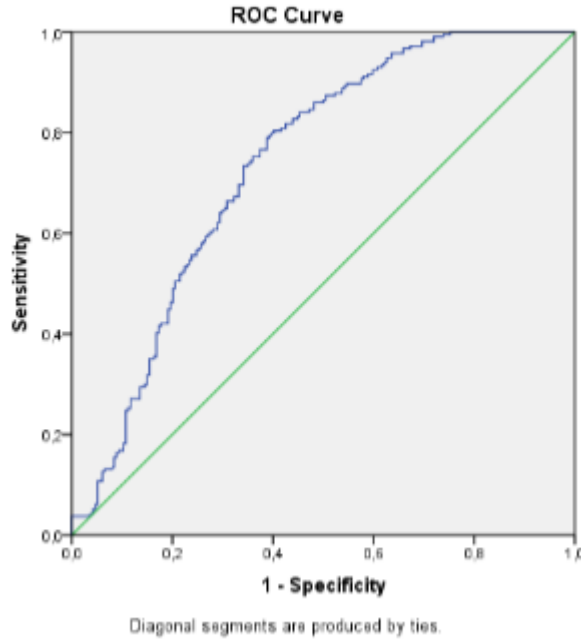
Şekil 9. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi



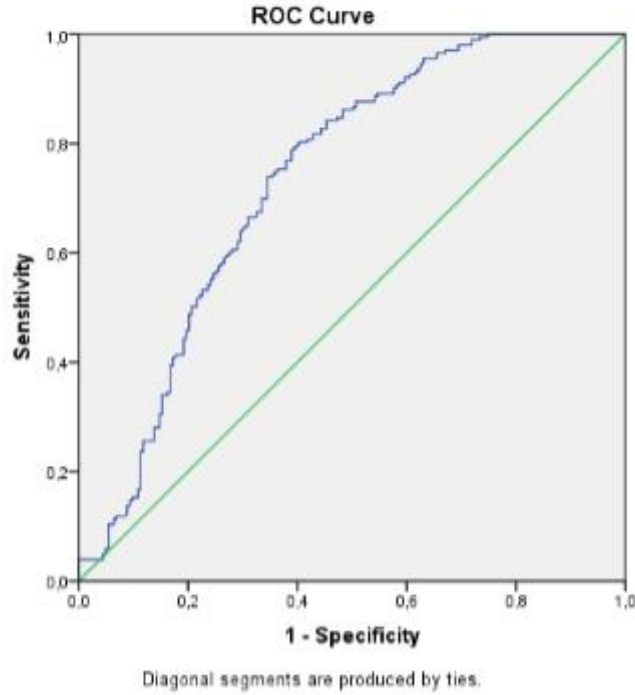
Şekil 10. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

Tip 2 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait PLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif

fazdaki PLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 214 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde PLR için en uygun kesim noktası 141,735 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %79 özgüllük %61 ve AUC değeri 0,737 olarak bulunmuştur. (şekil 11) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki PLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 203 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 141,3 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %80 özgüllük %60 ve AUC değeri 0,734 olarak bulunmuştur. (şekil 12) (Bu bilgiler tablo 7 ve tablo 8’de sunulmuştur.)

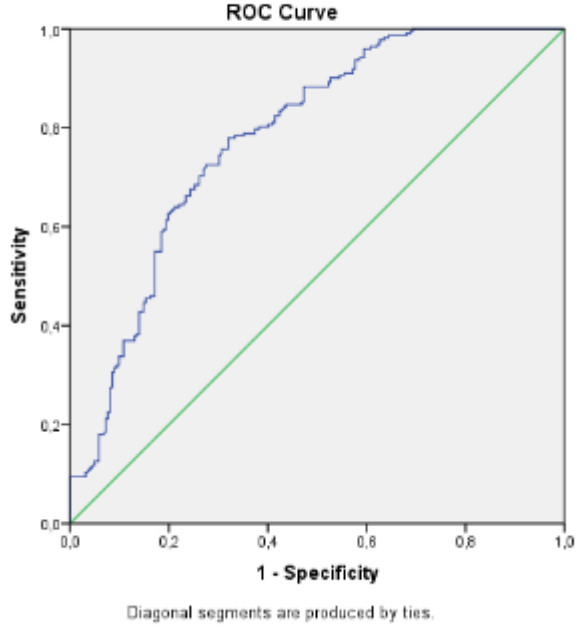


şekil 11. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

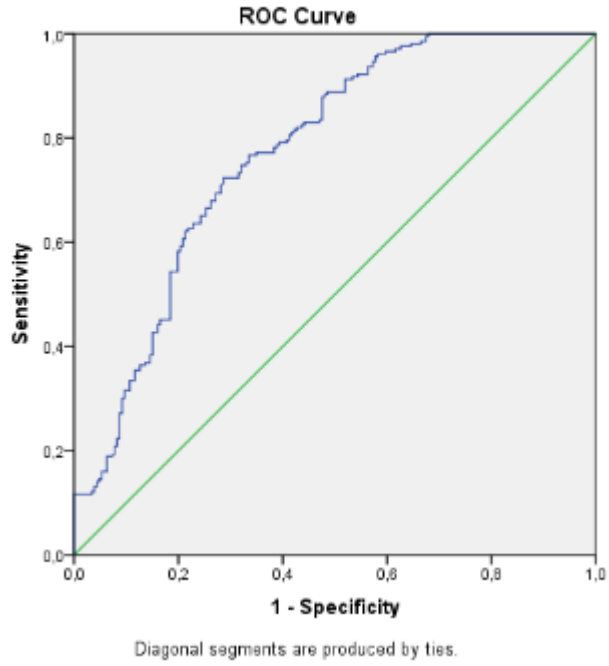


Şekil 12. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

Tip 3 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait PLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki PLR değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 222 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde PLR için en uygun kesim noktası 146,335 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %78 özgüllük %68 ve AUC değeri 0,782 olarak bulunmuştur. (Şekil 13) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki PLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 206 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 151,525 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %72 özgüllük %71 ve AUC değeri 0,774 olarak bulunmuştur. (Şekil 14) (Bu bilgiler tablo 9 ve tablo 10'da sunulmuştur.)

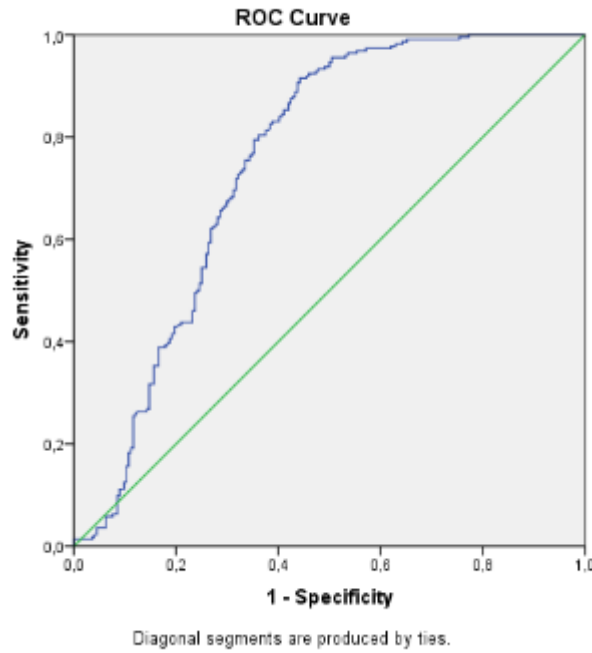


Şekil 13. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

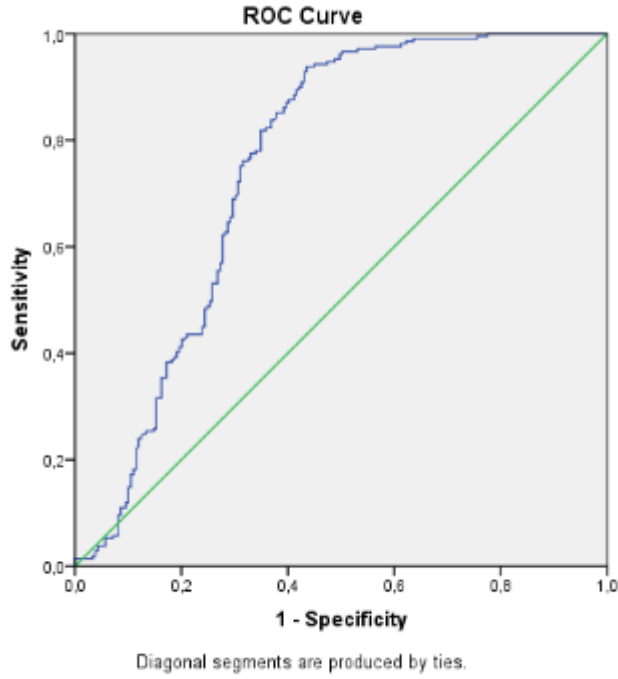


Şekil 14. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

Polipoidal koroidal vaskülopati grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait PLR değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki PLR değerleri tanısal açıdan karşılaştırılmıştır. Elde edilen 224 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde PLR için en uygun kesim noktası 133,75 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %92 özgüllük %56 ve AUC değeri 0,75 olarak bulunmuştur. (Şekil 15) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki PLR değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 209 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 133,71 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %94 özgüllük %56 ve AUC değeri 0,753 olarak bulunmuştur. (Şekil 16) (Bu bilgiler tablo 11 ve tablo 12’de sunulmuştur.)

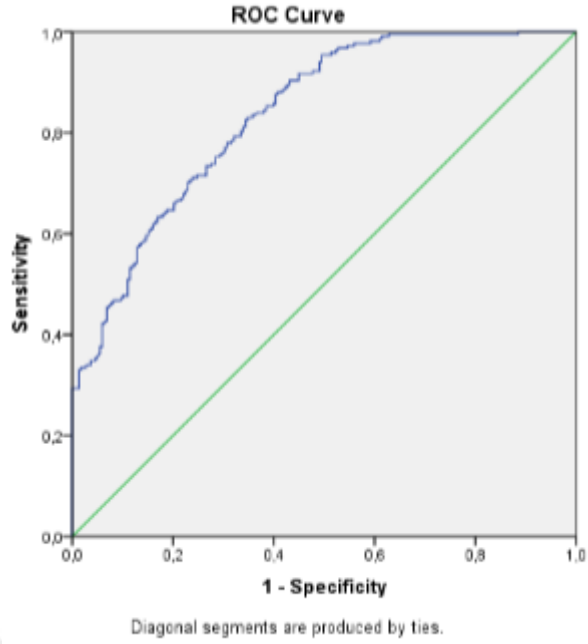


Şekil 15. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

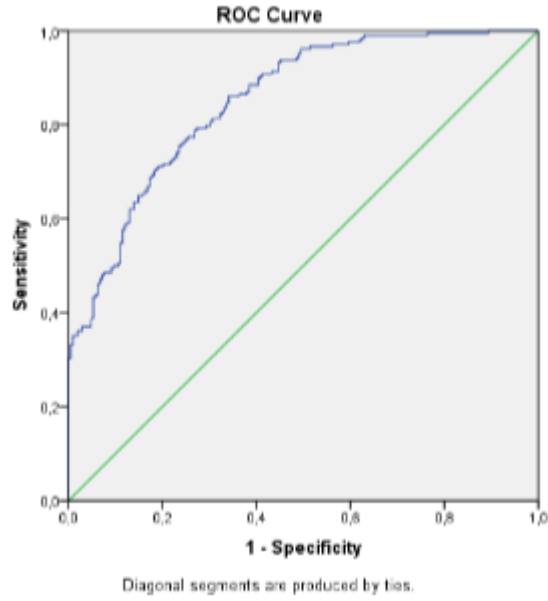


Şekil 16. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte PLR Değerinin ROC Analizi

Tip 1 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait SII değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki SII değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 218 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde SII için en uygun kesim noktası 699,91 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %83 özgüllük %66 ve AUC değeri 0,836 olarak bulunmuştur. (Şekil 17) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki SII değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki SII değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 208 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 714,145 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %76 özgüllük %76 ve AUC değeri 0,852 olarak bulunmuştur. (Şekil 18) (Bu bilgiler tablo 5 ve tablo 6’da sunulmuştur.)



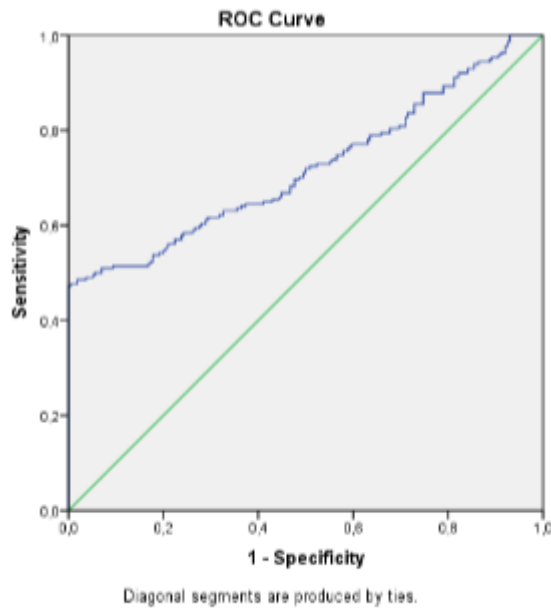
Şekil 17. Tip 1 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi



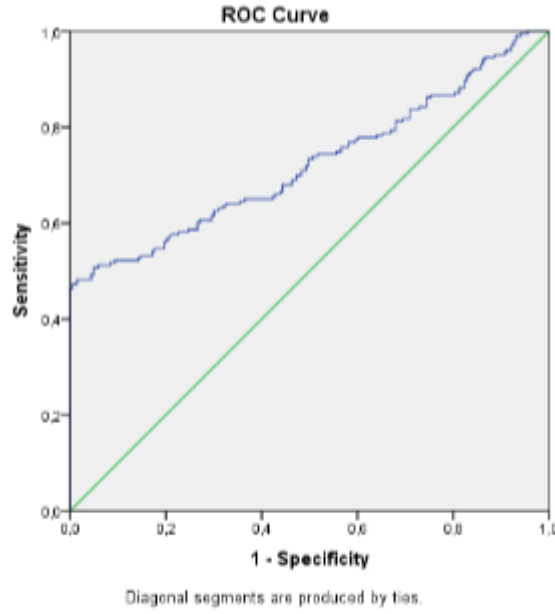
Şekil 18. Tip 1 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi

Tip 2 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait SII değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki SII değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 214 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde SII için en uygun kesim noktası 766,975

olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %79 özgüllük %99 ve AUC değeri 0,72 olarak bulunmuştur. (Şekil 19) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki SII değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki SII değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 203 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 763,94 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %48 özgüllük %99 ve AUC değeri 0,723 olarak bulunmuştur. (Şekil 20) (Bu bilgiler tablo 7 ve tablo 8’de sunulmuştur.)

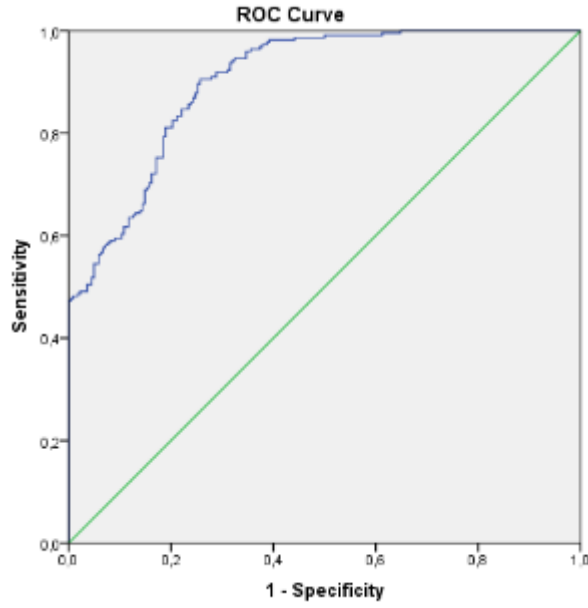


Şekil 19. Tip 2 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi

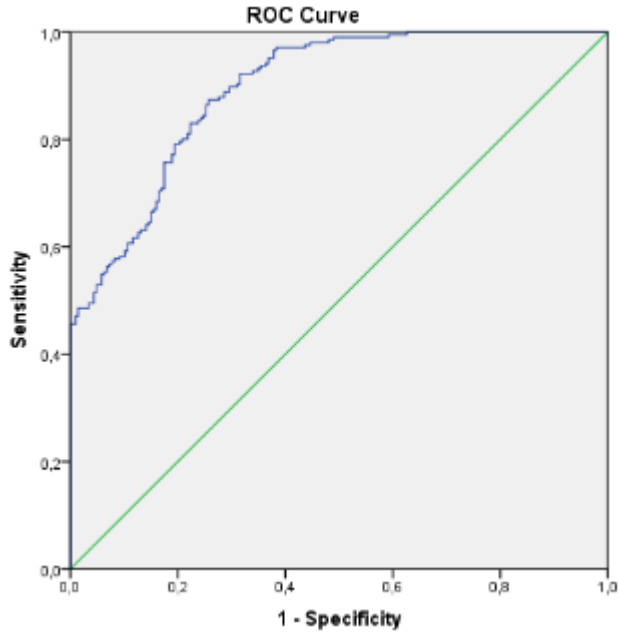


Şekil 20. Tip 2 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi

Tip 3 MNV grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait SII değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki SII değerleri tanısallık açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen 222 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde SII için en uygun kesim noktası 701,275 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %91 özgüllük %74 ve AUC değeri 0,903 olarak bulunmuştur. (Şekil 21) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki SII değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki SII değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 206 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 700,915 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %84 özgüllük %74 ve AUC değeri 0,895 olarak bulunmuştur. (Şekil 22) (Bu bilgiler tablo 9 ve tablo 10'da sunulmuştur.)



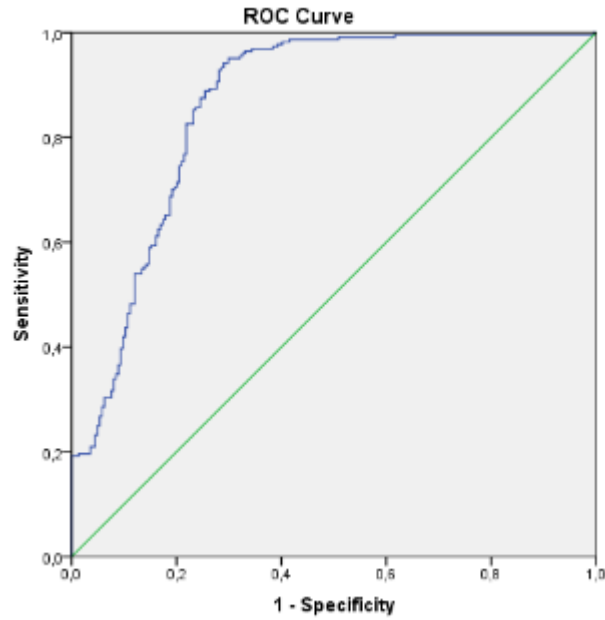
Şekil 21. Tip 3 MNV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi



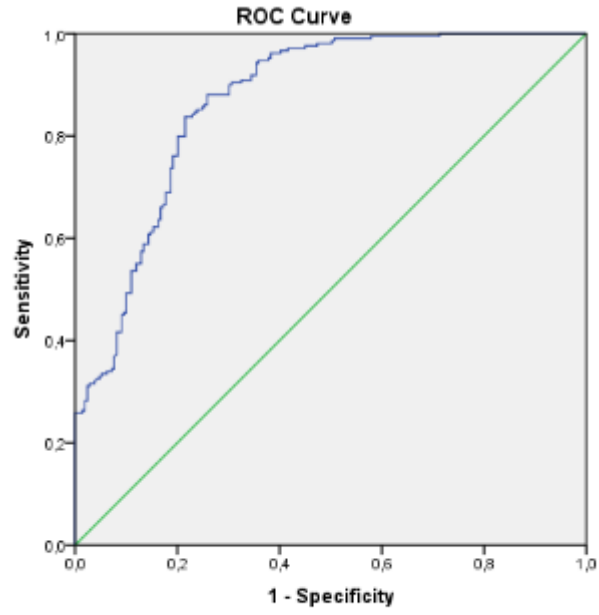
Şekil 22. Tip 3 MNV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi

Polipoidal koroidal vaskülopati grubunda fazlar arası geçişlerde değerlendirmeye uygun olan her hastanın eksudatif faza ait SII değerleri ve bunu izleyen hemen sonraki noneksudatif fazdaki SII değerleri tanısalılık açısından

karşılaştırılmıştır. Elde edilen 224 eşleşmiş veri çifti üzerinden yapılan ROC analizinde PLR için en uygun kesim noktası 706,182 olarak belirlenmiştir. Bu değerde duyarlılık %94 özgüllük %71 ve AUC değeri 0,862 olarak bulunmuştur. (Şekil 23) Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyonla ilişkisini değerlendirmek için hastaların noneksudatif fazdaki SII değeri ile bu dönemi izleyen hemen sonraki eksudatif fazdaki SII değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen 209 eşleşmiş veri çifti ile yapılan ROC analizinde ise en uygun kesim noktası 708,25 olarak hesaplanmış olup, bu değerde duyarlılık %88 özgüllük %74 ve AUC değeri 0,869 olarak bulunmuştur. (Şekil 24) (Bu bilgiler tablo 11 ve tablo 12’de sunulmuştur.)



Şekil 23. PKV Grubunda Eksudatif fazdan Noneksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 24. PKV Grubunda Noneksudatif fazdan Eksudatif Faza Geçişte SII Değerinin ROC Analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun neovasküler alt tiplerinde klinik izlem sürecinde eksudatif ve noneksudatif fazlar arasındaki sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin dinamik değişimini ardışık olarak aynı hasta grubunda değerlendiren ilk çalışma olup, literatürde bu yönüyle özgün bir konuma sahiptir. NLR, PLR ve SII gibi kolay ulaşılabilir ve ucuz biyobelirteçlerin YBMD alt tiplerinin tedavi yanıtına ve progresyon takibine aynı zamanda patogeneze ait ilişkiyi ayrıntılı biçimde incelediğimiz çalışmamız, özellikle alt tipler arasında bu değerlerin fazlar arası geçişte tanısallığı ve hastalık takibinde önemli prediktif değerini yansıtmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında neovasküler YBMD alt tiplerinin yalnızca morfolojik olarak değil aynı zamanda inflamatuvar yanıt düzeyinde de farklılıklara sahip olabileceğini ve her alt tipin kendine özgü bir inflamatuvar patogeneze sahip olabileceğini düşündürmektedir. Eksudatif ve noneksudatif fazların aynı hasta grubunda ardışık olarak karşılaştırılması biyobelirteçlerin klinik kullanımı açısından daha güvenilir ve dinamik veriler sunmakta olup bu yönüyle çalışmamız YBMD patogenezindeki inflamasyonun sistemik etkilerinin aydınlatılmasına katkı sağlayarak ileride geliştirilip klinisyenlere yardımcı olabilecek tanısal ve prognostik yaklaşıklar için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 73,9 yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 72,5 yıl idi. Çalışmadaki neovasküler YBMD alt tiplerindeki hastalarının yaş ortalamaları; tip 1 MNV grubunda 73,15, tip 2 MNV grubunda 74,42, tip 3 MNV grubunda 75 ve PKV grubunda 73 yıl idi. Çok merkezli çalışmalarda YBMD görülme yaş ortalamasının $76,9 \pm 8,5$ olduğu bildirilmiştir(252). Nakano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 1 KNV hastalarında yaş ortalamasını 73,65 tip 2 CNV hastalarında ise 69,05 olarak belirtmiştir (253). Yannuzzi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada RAP (tip 3 MNV) hastalarının ortalama yaşını 80 olarak bildirmiştir (254). Ladas ve arkadaşlarının PKV hastalarında ortalama yaşı 72,5 olarak bildirmiş olup çalışmamızdaki tüm alt tiplerde yaş ortalamaları literatürdeki verilerle örtüşmektedir (255). Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımı orantılı tutulmuş olup %49,02 kadın, %50,98 erkek şeklindedir.

Çalışmamızdaki tüm hastalara 12 aylık takipleri boyunca gerektiğinde enjeksiyon tedavisi rejimi (pro re nata) uygulanmış olup tüm neovasküler YBMD

hastalarına 12 ayda 7,66 enjeksiyon yapılmıştır. Geniş ölçekli CATT çalışmasında neovasküler YBMD hastalarında gerektiğinde enjeksiyon tedavisi rejiminde yıllık ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı 7,7 olarak bildirilmiş olup çalışmamızla paralellik göstermektedir (256).

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının çalışmaya başlandığında görme keskinliği Snellen eşeline göre ortalama yaklaşık 20/70 iken, çalışma sonunda 20/60 idi. CATT çalışmasında başlangıçta Snellen eşeline göre 20/80 olan görme keskinliği bir yıllık tedavinin sonunda 20/60; HARBOR çalışmasına başlangıç snellen eşeli 20/100 iken bir yıllık tedavinin sonrasında 20/60 olarak bildirilmiş olup görme keskinliği kazanımı çalışmamız ile paralellik göstermektedir (256,257). Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında görme keskinliği değişimi açısından belirgin fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD'nin tanımlanmış dört alt tipine ait her biri 53 hastadan oluşan dört ayrı hasta grubu 12 aylık süre boyunca aylık takiplerinde gerektiğinde tedavi (pro re nata) protokolüne göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu süreçte intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmayan aylar noneksudatif faz, enjeksiyon uygulanan aylar ise eksudatif faz olarak kabul edilmiştir. Eksudatif fazdan noneksudatif faza ve noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin sistemik inflamasyon belirteçlerinden biri olan NLR üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, her hastanın eksudatif faza ve bu dönemi izleyen hemen sonraki noneksudatif faza ait sistemik inflamatuvar belirteç değerleri ve bunun tersi geçişteki değerleri karşılaştırılmış ve ROC analizi ile tanısal performansları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takipleri sürecince eksudatif fazlarındaki dönemlerine ait NLR ortalamaları 2,66 olarak bulunmuştur. Literatürde neovasküler YBMD'de NLR değeri birçok çalışmada incelenmiştir. Tricorache ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları 118 hastalık çalışmada neovasküler YBMD'de NLR oranı $2,7 \pm 1,7$ olarak gözlenmiş olup sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğu bildirilmiştir (258). İlhan ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları neovasküler YBMD hastalarda NLR değeri $2,78 \pm 1,31$ olarak bildirilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksek gözlenmiştir (259). Lechner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise $2,62 \pm 1,17$ olarak bildirilmiştir

(260). Kurtul ve arkadaşlarının çalışmasında ise neovasküler YBMD'de NLR $1,98 \pm 0,84$ olarak bulunmuştur (261). Pinna ve arkadaşlarının 79 erkek hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise neovasküler YBMD'de NLR'yi $2,36 (1,70-3,17)$ olarak bildirmiştir (273)(262). Şengül ve arkadaşları çalışmamızda olduğu gibi CRP değeri ile akut enfeksiyonların dışlandığı neovasküler YBMD ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmasında NLR $2,52 \pm 0,4$ olarak bildirilmiştir (263). Subhi ve arkadaşlarının ise ek sistemik hastalıkları bulunan neovasküler YBMD hastalarında NLR değerlerini değerlendirilmiş olup NLR ortalama değerini $2,30 (1,75-3,27)$ olarak bildirmiştir (264). Naif ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında kuru YBMD hastalarının NLR değerinin kontrol grubuna göre bir miktar yüksek olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığını bildirmişlerdir (265). Naizi ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde noneksudatif YBMD hastaları ile kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı, eksudatif YBMD ile noneksudatif YBMD arasında NLR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlenmiştir.(266) Hu ve arkadaşlarının yapmış oldukları ve neovasküler YBMD, PKV ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada NLR ortalamaları neovasküler YBMD'de $2,32 (2,03-2,84)$ PKV'de $1,67 (1,29-2,25)$ kontrol grubunda ise $1,72 (1,52-2,09)$ olarak bildirilmiştir (267).

Neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazdaki NLR değerinin en yüksek olduğu grup ortalama $2,75$ ile tip 3 MNV olup bu değeri sırasıyla $2,72$ ortalama ile tip 2 MNV, $2,6$ ortalama ile PKV ve $2,58$ ortalama ile tip 1 MNV takip etmektedir. YBMD alt tiplerinin noneksudatif dönemlerine ait NLR değerinin en yüksek olduğu grup $2,19$ ortalama ile tip 3 MNV olup bu değeri sırasıyla $2,18$ ortalama ile tip 2 MNV, $2,18$ ortalama ile PKV ($2,18$) ve $2,14$ ortalama ile tip 1 MNV takip etmektedir. Kontrol grubunun ortalama NLR değeri ise $1,88$ olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılan eksudatif fazdaki aylarda NLR değerlerinde artış gözlenmekteyken buna karşın intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılmayan noneksudatif fazdaki aylarda NLR değerinde düşüş gözlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun NLR değeri ile tüm YBMD alt tiplerindeki hem eksudatif ve hem de noneksudatif fazdaki NLR değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada YBMD'nin hem eksudatif

hem de noneksudatif formları için kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek NLR değerleri bulunmuş olup bulgularımızı desteklemektedir (258–263). Bu durum YBMD'nin her iki formunun da sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkisini göstermektedir.

Çalışmamızda YBMD'nin tüm alt tiplerinde eksudatif ve noneksudatif dönemlerine ait NLR değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Literatürde noneksudatif YBMD ile eksudatif YBMD hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda NLR değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (265,266). Çalışmamızın literatürden farklı sonuçlarının olmasının nedenini literatürdeki tüm çalışmalar kuru (noneksudatif) YBMD ve yaş (eksudatif) YBMD tanısıyla takip edilen farklı hastalardan oluşan hasta gruplarında NLR, PLR gibi sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin istatistiksel karşılaştırılması üzerine olmasına bağlamaktayız. Çalışmamızda olduğu gibi aynı hastalardan oluşan gruplarda eksudatif faz ile noneksudatif fazın klinik izlem sürecinde karşılaştıran herhangi bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Çalışmamız literatüre YBMD seyrindeki dinamik inflamatuvar sürecinin sistemik inflamasyon belirteçlerine yansımaları ortaya koyarak yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır. Aynı zamanda çalışmamız NLR değerindeki değişimin tedaviye yanıtı yansıtabileceğini göstermektedir.

NLR sistemik inflamasyonun göstergesi olarak çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve hastalık aktivitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıklar arasındaki ilişkiler gösterilmiştir (268). Atriyal fibrilasyon hastalarında yüksek NLR, kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (269). Yoğun bakım gibi kritik hasta ve enfeksiyon ortamlarında da NLR'nin sistemik inflamasyonun ve immün yanıt düzeyini yansıtan bir biyobelirteç olarak kullanımı söz konusudur (270). ABD geneli yapılan geniş ölçekli çalışmalarda yüksek NLR değerlerinin kardiyovasküler, solunum hastalıkları ve genel mortalite oranıyla arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (271). Ayrıca yetişkin sepsis hastalarında NLR'nin mortaliteyi öngörmede anlamlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği saptanmıştır (272). COVID-19 yüksek NLR özellikle kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda mortaliteyle ilişkilendirilmiş olup takiplerde NLR'ye ait değerlerin ROC analizinde AUC 0,893 gibi güçlü bir prognostik performans göstermiştir (273). Aynı zamanda

NLR, hastalıkların tanı ve aktivasyonunu öngörmeye prediktif değer olarak da kullanılmaktadır. Romatoid artritte NLR remisyon sürekliliğini öngörmeye anlamlı bir belirteç olarak tanımlanmıştır (274). Ülseratif kolit hastalarında da atakları öngörmeye artmış NLR oranı anlamlı bulunmuştur (275). Kronik obstruktif akciğer hastalarında akut alevlenme dönemlerinde artan NLR değerleri artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (276).

Nötrofil lenfosit oranı oftalmoloji alanında da hem tanı hem hastalık aktivasyonu hem de morbidite ile ilişkili prediktif bir değer olarak kullanılmıştır. Chittawar ve arkadaşlarının tip 2 diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada, yüksek NLR değerinin %64,2 duyarlılık ve %63 özgüllük ile DR'nin öngörülebildiğini bildirmişlerdir (277). Tang ve arkadaşları ise çalışmalarında DR şiddeti ile NLR arasında korelasyon bildirmiş olup NLR değerlerinin hastalığın prognozunu öngörmeye bulunulabileceğini belirtmişlerdir (278). El-Tawab ve arkadaşları ise yaptıkları kesitsel çalışmada NLR'nin %89 duyarlılık %84 özgüllük ile preklinal DR'nin tanısında prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (279). Zhang ve arkadaşlarının DR ve RVT hastalarında neovasküler glom (NVG) gelişimini üzerine yaptıkları çalışmada yüksek NLR değerinin NVG gelişimini öngörebildiğini ve RVT nedenli NVG'deki görme alanı kaybı ile NLR değeri arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (280). Kürşat ve arkadaşları, NLR değerinin intraoküler basınç değeri ile birlikte analizinin normotansif basınçlı glom tanısında prediktif değere sahip potansiyel bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (281). Özgönül ve arkadaşları, primer açık açılı glom ile psödoeksfoliatif glomda NLR değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada özellikle psödoeksfoliatif glomda NLR artışının daha belirgin olduğunu ve bunun da psödoeksfoliatif glomun patogeneizindeki oksidatif stres ve inflamasyon yükünden kaynaklandığını öne sörmüşlerdir. Ancak aynı çalışmada NLR ile RNFL arasında anlamlı bir korelasyonunun olmadığını tespit ederek NLR'nin glom hastalarında hastalık şiddetini göstermede yararlı olmayabileceğini bildirmişlerdir (282). Karaca ve arkadaşlarının yapmış olduğu keratokonus hastalarında NLR ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarının ROC analizinde duyarlılık %79 özgüllük %81 ile keratokonusa artmış NLR'nin progresyonu gösteren prediktif bir değer olduğunu bildirmişlerdir (283). Li ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol

çalışmasında NLR'nin kuru göz hastalığı tanısındaki prediktif değeri incelenmiş olup ROC analizinde NLR'nin %62,9 duyarlılık ve %58,7 özgüllük ile anlamlı bir prediktif değer olduğu bildirmişlerdir (284). Lee ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada, yüksek NLR değerinin kötü görsel sonuçlarla anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiş olup NLR değerinin kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (285). Yıldız-Balcı ve arkadaşları, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz üveit ayrımında NLR değerinin ayırt edici tanı gücünü değerlendirdikleri çalışmada ise enfeksiyöz üveit grubunda NLR'nin istatistiksel olarak daha anlamlı yükselmiş olması nedeniyle bu iki farklı etiyolojik üveitin ayrımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (286).

Nötrofil Lenfosit oranı değerinin YBMD'deki prognostik değeri çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır. Gökçe ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdikleri 112 hastanın 3 aylık izlem verilerinden oluşan çalışmalarında, NLR değerinin santral maküla kalınlığında ≥ 100 μm değişimi öngörmede %87,1 duyarlılık ve %87,8 özgüllükle anlamlı bir belirteç olduğu bildirmiştir. Aynı çalışmada NLR'nin tedaviye yanıtın öngörülmesindeki prognostik rolü de vurgulanmıştır (287). Karahan ve arkadaşları ise neovasküler YBMD'de NLR yüksekliğinin tanısallık değerini %64 duyarlılık ve %93 özgüllükle ortaya koymuşlardır (288). Hu ve arkadaşlarının alt tip ayırmaksızın neovasküler YBMD ve PKV hastalarında NLR değerinin tanısallığı üzerine yaptıkları çalışmada neovasküler YBMD'de AUC 0,835 iken PKV üzerine ROC analizi yapılmamıştır (267).

Çalışmamızdaki ROC analizlerine göre eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişinde en yüksek AUC değeri tip 3 MNV grubundayken (0,792) bunu sırasıyla PKV (0,772) tip 2 MNV (0,743) ve tip 1 MNV (0,718) izlemiştir. Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişteki ROC analizinde de en yüksek AUC değeri yine tip 3 MNV'de (0,785) olup sırasıyla PKV (0,772) tip 2 MNV (0,742) ve tip 1 MNV (0,706) izlemiştir.

Nötrofil lenfosit oranı değerindeki bu dinamik değişimler ile elde edilen bulgulara göre tip 3 MNV her iki geçişte de en yüksek AUC değerine sahip olup özellikle noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişteki %91 duyarlılığı ile dikkat çekmektedir. Tip 3 MNV hastalarında NLR'nin geçişler arasında yüksek AUC değeri ve duyarlılığa sahip olması NLR değerinin hastalığın noneksudatif fazdan eksudatif

faza geçişini öngörmeye önemli bir parametre olduğunu göstermekte olup dolayısıyla eksudatif fazın erken tanısında ve eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişini öngörmeye de önemli bir parametre olduğunu göstermekte olup hastalığın takip sıklığının belirlenmesinde klinik değeri yüksek bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Ancak özgüllüğünün (%56) düşük olması, yüksek NLR değerinin her zaman eksudatif atağı yansıtmadığını göstermektedir.

Tip 1 MNV grubu için bulunan AUC değerleri diğer alt tiplere göre daha düşük olmasına rağmen eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişte göstermiş olduğu yüksek özgüllük (%82) performansı ile tedavi sonrası inflamasyonun kontrol altına alındığını doğrulamada NLR değerinin güvenilir bir negatif prediktif değer olduğunu göstermektedir.

Tip 2 MNV grubunda her iki geçişte hem nispeten yüksek AUC değeri hem de duyarlılık (%66-67) ve özgüllük (%72-73) değerlerindeki dengeli dağılımı ile NLR'nin prediktif performans açısından güvenilir ve tutarlı bir parametre olduğunu göstermektedir. Tip 2 MNV hastalarında her iki geçişte de NLR değerinin tip 1 MNV hastalarına kıyasla daha yüksek AUC değerine ve daha dengeli duyarlılık-özgüllüğe oranına sahip olması nedeniyle NLR'nin tip 2 MNV hastalarında tip 1 MNV hastalarına göre daha güçlü ve dengeli bir tanısal belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Polipoidal koroidal vaskülopati grubunda ise her iki geçişte de AUC değeri 0,772 olup özgüllük (%59-60) nispeten daha düşük ancak duyarlılık (%84-84) yüksek bulunmuştur. Bu bulgular PKV'de NLR değerinin hem noneksudatif fazdayken eksudasyon gelişimini hem de eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişini öngörmeye güçlü bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Ancak düşük özgüllük değerleri nedeniyle yalancı pozitiflik ihtimali ile tedavi kararı verirken tek başına değerlendirilebilecek kadar güvenilir bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Nötrofil lenfosit oranının özellikle tip 3 MNV ve PKV'de düzenli sistemik inflamatuvar yanıtın yakın izlemi ile eksudatif atağın erken öngörüsü ve hastalığın tedavi kararında yardımcı bir değer olarak kullanımının mümkün olabileceğini düşünülmektedir. Ancak NLR'nin nonspesifik bir inflamatuvar belirteç olması nedeniyle neovasküler YBMD'de prediktif değerini sistemik inflamatuvar yanıtı uyaran

diğer hastalıkların dışlanması durumunda kullanımının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Literatürde Tip 3 MNV hastaları tedaviye rağmen büyük bir çoğunluğu hızlı ve ciddi bir şekilde görme keskinliğinde azalma ile ilerlemekte olduğu bildirilmiştir (289). Tip 3 MNV hastalarında lezyonların %75'i üç yıl içinde atrofik maküla dejenerasyonuna ilerlemektedir (290). Tip 3 MNV'de retinal hipoksi ve inflamasyonun hastalığın temel patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (291). Dell'omo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 3 MNV hastalarında humor aköz seviyesinde VEGF seviyesinin tip 1 ve 2 MNV'e oranla istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek olduğu bildirmiştir (292). Bu durum tip 1 ve 2 MNV'de esas olarak koroidal kaynaklı inflamasyondan farklı olarak intraretinal inflamatuvar süreçleri tetiklediğinden diğer tiplerden daha farklı sistemik inflamatuvar yanıtla sonuçlanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte tip 3 MNV'nin retinal neovaskülarizasyonun yanında yoğun inflamatuvar komponent de taşıdığını düşünmekteyiz. Tip 3 MNV'de yoğun retinal mikrogliyal aktivite gösterilmiş olup makrofajlardan ziyade mikrogliyanın yoğun olduğu ve bu durumun hücreyel infiltrasyon sonucuyla oluşan inflamasyona özgü lokal bir bulgu olduğu ortaya konmuştur (293). Bununla birlikte mikrogliya hücrelerinden kemotaksis, göç ve proliferasyon genlerinin ekspresyonunda artış gözlenerek bu durumun inflamatuvar progresyonda aktif moleküler süreç olduğu gösterilmiştir (293). Tip 3 MNV'de yapılan çalışmalar lokal inflamatuvar yanıtın diğer MNV alt tiplerine göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Neovasküler YBMD'de IL-10 MCP-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler genel olarak artış göstermektedir (134). Yapılan çalışmalarda tip 2 MNV hastalarında tip 1 MNV hastalarına kıyasla VEGF ve IL-10 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu buna karşılık tip 1 MNV hastalarında ise MCP-1 ve MIP-1 gibi kemokinlerin artış gösterdiği bildirilmiştir (294). Bu bulgular neovasküler YBMD alt tipleri arasındaki sitokin ve kemokin profili farklılıklarının hastalığın doğal seyri ve inflamatuvar yanıtıyla doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tip 3 MNV'e ait literatür verileri çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda tip 1 MNV ve PKV'e göre NLR, PLR ve SII değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olması nedeniyle tip 3 MNV'nin sistemik inflamasyonla daha ilişkili bir YBMD alt tipi olduğunu düşünmekteyiz. Bununla

birlikte literatürde tip 3 MNV'ye yönelik sistemik inflamatuvar yanıtla ilgili veri bulunmamakta olup mevcut veriler genellikle tüm neovasküler YBMD popülasyonuna genellenmiştir. Aynı zamanda literatürde tip 3 MNV gibi yüksek inflamatuvar yanıtla ilişkili alt tipe ait spesifik potansiyel sitokinleri değerlendiren herhangi bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Gelecekte yapılacak daha geniş hasta grupları içeren çalışmalar ile neovasküler YBMD alt tipleri arasındaki sistemik inflamatuvar yanıtların karşılaştırılacağı ve alt tiplere ait spesifik sitokin kemokin profil çalışmalarıyla birlikte özellikle tip 3 MNV'nin patogenezinde rol alan inflamatuvar mekanizmalarının daha net şekilde ortaya konulacağını düşünmekteyiz.

Mao ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada YBMD hastalarında OKT'de inflamatuvar biyobelirteç olarak tanımlanan hiperreflektif noktaların Tip 1 MNV hastalarında tip 2 MNV hastalarına kıyasla daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (294). Aynı çalışmada hiperreflektif nokta sayısı ile intravitreal VEGF konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu durum tip 1 MNV'nin subRPE yerleşimli olması nedeniyle daha sessiz inflamasyon paternine sahip olabileceği ve dolayısıyla NLR gibi sistemik inflamasyon belirteçlerine sınırlı yansımalarla bulunabileceğini düşündürmektedir.

Farklı yerleşimi ve spesifik sitokin kemokin kaskadı nedeniyle Tip 1 MNV'nin diğer alt tiplerden farklı patogeneze sahip olduğunu, ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu açıdan gelecek çalışmalar ile tip 1 MNV'nin patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedaviye yönelik hedef moleküllerin belirlenmesi için lokal ya da intravitreal biyobelirteçler aracılığıyla hastalığın inflamatuvar kaskadının detaylı biçimde değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktayız.

PKV hastalarında NLR değerindeki değişimin her iki geçişte de birbiriyle tutarlı olması ve bu dönemlerde elde edilen duyarlılık ile özgüllük değerlerinin geçişler arasında dengeli olması nedeniyle PKV'de NLR'nin tanısal biyobelirteçliğinden çok PKV'nin inflamasyonla ilişkisinin göstergesi olabileceğini ve inflamasyonun özellikle tip 3 MNV alt tipine göre daha düşük seviyede seyretmesinden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu doğrultuda Tong ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada vitreus örneklerinden elde edilen IL-6 düzeyinin PKV hastalarında neovasküler YBMD hastalarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmış olup bunun da PKV'nin daha düşük

düzeyle bir inflammatuar komponentle ilerleyebileceğini belirtmişlerdir (295). Sato ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise PKV hastalarında IL-1 β ve IL-10 düzeylerinin tip 1 ve 2 MNV hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük çıktığı bildirilmiştir (134). PKV hastalarında hem IL-1 β ve IL-6 gibi proinflammatuar hem de IL-10 gibi regülatuar sitokinlerin diğer MNV alt tiplerine göre daha düşük seyretmesi nedeniyle inflamasyon açısından MNV tiplerine göre PKV patogeneğinde daha düşük düzeyde kaldığını göstermekte olduğuna inanmaktayız. Tong ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ise PKV hastalarında aköz humorde VEGF ve pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) düzeylerinin neovasküler YBMD hastalarına kıyasla daha düşük bulunduğı bu nedenle PKV'nin patogeneğinin klasik neovasküler YBMD'den ayrıldığı ve klinik olarak ayrı bir süreç olarak ele alınması gerektiğini bildirmişlerdir (296).

Polipoidal koroidal vaskülopati hastalarının eksudatif fazlarındaki NLR, PLR ve SII gibi sistemik inflammatuar belirteç değelerlerinin tip 2 ve 3 MNV'e oranla daha düşük seyretmesine rağmen eksudatif fazdan noneksudatif faza ve noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişte Tip 3 MNV'e göre daha düşük ancak diğer tip MNV'lere göre belirgin şekilde yüksek inflammatuar yanıt oluştuğı görülmüştür. Bu durum PKV'nin fazlar arası geçiş dönemlerinde tip 2 MNV'ye oranla sistemik inflamasyon yanıtında daha büyük dalgalanmalara neden olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla PKV klinik olarak daha sınırlı inflamasyonla seyreden YBMD alt tipi olarak değerlendirilse de özellikle faz geçişlerinde bazı neovasküler YBMD alt tiplerine kıyasla daha belirgin bir sistemik inflammatuar yanıt ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Polipoidal koroidal vaskülopati hastalarında polip kapanma süresi hastadan hastaya değışkenlik gösterebilmekte olup hastalık progresyonu ve takibi açısından klinik önem taşıyan bir durumdur. Chaikitmongkol ve arkadaşlarının PKV hastalarında aflibercept tedavisi sonrası polip kapanma zamanını gözledikleri çalışmalarında PKV hastalarının %55'inde polip kapanmasının 12. ayda gerçekleştiğı bildirmişlerdir (297). Kimura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise intravitreal anti-VEGF tedavisi ile polip kapanmasını takiben PKV hastalarında tedavi ihtiyacında önemli derecede azalma gözlemiş olup hastalığın ortalama 8,3 ay kadar tedavisiz remisyon dönemine girdiğini bildirilmektedir (298). Zhou ve arkadaşlarının

yürüttükleri çalışmada ise PKV hastalarının tedaviyle birlikte santral maküla kalınlığında azalma hızının neovasküler YBMD hastalarına nazaran daha yavaş olduğunu göstermiştir (299). PKV hastalarında bu durumun dolaylı olarak vasküler stabilizasyonun daha yavaş gerçekleşmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Polipoidal koroidal vaskülopati hastalarında vasküler stabilizasyon daha uzun sürdüğünden ve polip kapanmasını takiben hastalığın remisyon ihtimalinin olmasından dolayı NLR değişiminin zamansal duyarlılığa etkisinin sınırlı olabileceğini öngörmekteyiz. Bu nedenle PKV hastalarında NLR'nin daha uzun vadeli prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermekteyiz.

Birbirinden farklı NLR kesim noktalarına sahip olmaları alt tipler arasında farklı inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanabileceğini düşünmekte olup klinik karar algoritmasında tek bir NLR kesim noktasındansa alt tiplere özgü kesim noktalarının belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu kesim noktası değerlerinin belirlenmesi amacıyla daha yüksek sayıda hastanın olduğu ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama PLR değeri 163,15 olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama PLR değeri ise 134,07 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama PLR değeri 122,38 olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en yüksek ortalama PLR değerine sahip grup 172,48 değeriyle tip 3 MNV olup bu değeri sırasıyla 164,52 ile tip 2 MNV, 159,89 ile PKV ve 155,72 ile tip 1 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en yüksek ortalama PLR değeri 137,43 ile PKV grubu olup bu değeri sırasıyla 134,09 ile tip 2 MNV, 132,48 ile tip 1 MNV ve 132,27 ile Tip 3 MNV takip etmektedir.

Literatürde neovasküler YBMD hastalarında PLR değerini inceleyen çalışmalarda ortalama PLR düzeyinin oldukça değişkenlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Şengül ve arkadaşlarının 110 YBMD hastasıyla yaptıkları çalışmada ortalama PLR değeri $131,482 \pm 18,609$ olarak bildirilmiştir.(263) Karahan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kuru tip YBMD'de ortalama PLR değeri $129,31 \pm 79,82$ yaş tip YBMD'de PLR oranı $156,67 \pm 83,99$, çalışmamızdaki gibi ek hastalığı bulunmayan katarakt hastalarından oluşan kontrol grubunun ortalama PLR değeri ise

135,59±58,68 olarak raporlamışlardır (288). Pinna ve arkadaşlarının 79 erkek hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada ise geç evre YBMD hastalarında PLR ortalamasını 111 (83-148) olarak belirlenmiş, kontrol grubunda ise bu değer 119 (90-146) olarak gözlenmiş olup aralarında istatistiksel farkın olmadığı bildirilmiştir (262). Erdem ve arkadaşlarının daha önce intravitreal anti-VEGF tedavisi olmamış naif neovasküler YBMD üzerinde yapmış oldukları çalışmada PLR ortalama tedavi öncesi 114,25±52,25 iken intravitreal anti-VEGF tedavileri sonrası bu değer 115,7±52,9 olarak değerlendirilmiştir (300). Hu ve arkadaşlarının yapmış oldukları ve neovasküler YBMD, PKV ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada PLR ortalamaları neovasküler YBMD’de 143,16 (112,73-176,26) PKV’de 118,60 (105,3-140,64) kontrol grubunda ise 119,33 (101,19-156,66) olarak bildirilmiştir. Tricorache ve arkadaşlarının 91 daha önce tedavi olmamış naif neovasküler YBMD hastası ve 90 ek hastalığı bulunmayan katarakt hastası üzerine yaptıkları çalışmada PLR ortalaması neovasküler YBMD’de 142,8±753 kontrol grubunda ise 132,3±43,1 olarak bildirilmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.99$) (258). Günay’ın yaptığı çalışmada neovasküler YBMD hastalarında PLR ortalaması 56,8 (47,9-65,7) iken kontrol grubunun 61,1 (56,7-65,5) olarak gözlenmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.06$) (301).

Çalışmamızda hem eksudatif fazdaki hem de noneksudatif fazdaki tüm neovasküler YBMD alt tiplerindeki PLR değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılan eksudatif fazdaki aylarda PLR değerlerinde artış gözlenirken buna karşın intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılmayan noneksudatif fazdaki aylarda PLR değerinde düşüş gözlenmiştir.

Literatürdeki YBMD hastalarındaki PLR değerinin heterojenitesi ve hasta gruplarındaki standardizasyon ve komorbid hastalık eliminasyonundaki eksiklikleri nedeniyle PLR’nin YBMD’de biyobelirteç olarak klinik kullanımındaki belirsizlikler doğurduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamızda benzer yaş aralığında ek sistemik hastalığı bulunmayan ve akut inflamatuvar durumların dışlandığı daha homojen hasta popülasyonuna sahip olması nedeniyle elde edilen PLR değerinin literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak hastalığın sistemik inflamasyon düzeyine daha özgü ve güvenilir bir yansıması olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda saplanan PLR ortalaması literatürdeki birçok çalışmaya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun çalışmalar arasındaki metodolojik ve patofizyolojik dönem farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekle birlikte çalışmamızda YBMD'nin her alt tipinden eşit sayıda hasta bulunmakta olup literatürdeki çalışmalarda neovasküler YBMD'de alt tiplere yapılmadan hastaların çoğunluğunun en sık görülen YBMD alt tiplerden olan ve inflamatuvar yanıtla en az ilişkilendirilen okült tip KNV (tip 1 MNV) hastası olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda noneksudatif fazdaki YBMD'nin tüm alt tipleri arasında PLR değeri açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Dolayısıyla çalışmamızda saptanan PLR değerinin YBMD'nin tüm alt tiplerini içeren ortak bir ortalama değere sahip olması nedeniyle eksudatif neovasküler YBMD'nin genelini daha doğru olarak yansıttığına inanmaktayız.

Çalışmamızda eksudatif fazda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde PLR değeri noneksudatif fazdaki PLR değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Literatürde noneksudatif ile eksudatif YBMD'de PLR değerlerini değerlendiren tek çalışma vardır ve bu çalışma NLR'de olduğu gibi farklı hastalardan oluşan gruplar karşılaştırılmış olup verileri çalışmamızı desteklemektedir (288). Çalışmamızda olduğu gibi aynı hastalardan oluşan gruplarda eksudatif faz ile noneksudatif fazı klinik izlem sürecinde karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda eksudatif fazdaki tip 3 MNV grubunun PLR değeri, tip 1 MNV, Tip 2 MNV ve PKV olmak üzere diğer alt tiplere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Öte yandan çalışmamızda NLR açısından tip 3 MNV ile tip 2 MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı zamanda tip 3 MNV'nin eksudatif fazı ile noneksudatif fazı arasındaki dalgalanma diğer tiplere göre daha bariz yüksektir. Bu durum tip 3 MNV patofizyolojisinde vasküler yapılarla daha yoğun ilişkide olması ve retinal vasküler kökenli proliferasyonun sistemik yanıtı daha belirgin şekile tetiklemesiyle açıklanabilir. Özellikle fazlar arasında diğer alt tiplere göre daha büyük dalgalanmaların yaşanması tip 3 MNV'nin daha hızlı ve dinamik bir sistemik yanıtı neden olabilecek patofizyolojiye sahip olmasının bir göstergesi olduğuna ve dolayısıyla aktivasyon takibinde potansiyel bir prediktif değer olabileceğini düşünmekteyiz.

Platelet lenfosit oranı sistemik birçok hastalığın tanı ve aktivasyon takibinde kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. Bunun yanında Mangoni ve arkadaşlarının romatoid artrit tanısında NLR ve PLR değerlerini karşılaştırarak yaptıkları meta analizde PLR değerine ait AUC 0,8 olarak bulmuş olup bu veriler ile 0,76 AUC sahip NLR'ye kıyasla daha güçlü bir tanısal parametre olarak tanımlanmıştır (302). Chen ve arkadaşlarının genç erişkinlerde hepatoselüller karsinom ile karaciğer sirozunu ayırmada PLR'nin tanısallığını değerlendirdikleri çalışmada PLR 0,912 AUC ve %81,2 duyarlılık, %80,6 özgüllükle ayırıcı tanıda oldukça güçlü bir biyobelirteç olarak bildirilmiştir (303). Yin ve arkadaşlarının yenidoğanlarda geç başlangıçlı sepsisin erken tanısında NLR ve PLR değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında NLR'nin 0,903 AUC ve %89,4 duyarlılıkla 0,833 AUC'e sahip PLR'ye nazaran daha tanısal olduğu bildirilirken PLR'nin nispeten daha yüksek duyarlılığı (%92,3) ile erken tanıda NLR ve PLR'nin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamak amacıyla çalışmalarında yenidoğanın geç başlangıçlı sepsisinde NLR, PLR ve CRP değerlerinin birlikte değerlendirildiğinde 0,942 AUC ile oldukça yüksek tanısallığa sahip olduğu bildirilmiştir (304). PLR hastalıkların aktivasyonunu öngörmeye önemli bir prediktif değer olarak da kullanılmaktadır. El-Said ve arkadaşlarının sistemik lupus eritematozus hastalarının hastalık aktivitesi ve hasarı üzerine yapmış oldukları çalışmada hastalığın alevlenmelerinin tespitinde PLR değerinin ROC analizinde 0,85 AUC ile yüksek tanısallığı ve %89 duyarlılık ve %70 özgüllük ile alevlenmelerin erken tanınmasını yüksek doğrulukta gösteren bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (305). Fu ve arkadaşlarının kronik obstruktif akciğer hastalarında akut alevlenmelerin tespitinde NLR ve PLR değerlerini değerlendirdikleri çalışmada 0,62 AUC ve %55 duyarlılık ile PLR, 0,69 AUC ve %84,1 özgüllükle NLR'e göre daha az güçlü bir biyobelirteç olmasına rağmen hem NLR hem de PLR'nin kronik obstruktif akciğer hastalığında alevlenme riskini bağımsız olarak öngörebilen biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir (306).

Platelet lenfosit oranı birçok tıp disiplininde olduğu gibi oftalmoloji alanında da sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçtir. Qin ve arkadaşlarının 41 retinal arter tıkanıklığı (RAT) ve 50 RVT yaptıkları çalışmada NLR 2,99 kesim noktasında RAT için 0,98 AUC ve %100 özgüllük ile oldukça güçlü bir tanı testi olarak tanımlanmış olup PLR ise 0,837 AUC ve %80 özgüllük ile NLR'ye oranla nispeten daha düşük

tanısallık sağlayan bir test olarak bildirilirken RVT’de NLR 0,74 ve PLR 0,69 AUC ile hastalığın sonucunda oluşan inflamasyonun sistemik göstergesi olarak kabul edilmiştir (307). Wang ve arkadaşlarının yüksek miyopi hastalarında tanısallığı araştırdıkları çalışmalarında NLR’ye ait AUC 0,728 iken PLR’e ait AUC 0,65 bulunarak yüksek miyopi ile yüksek miyopisi olmayan grubu ayırmada tanısallık değeri bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışma aksiyel uzunlukla PLR ve NLR arasında pozitif korelasyon da gözlenmiş olup yüksek miyopi patogenezinde inflamatuvar süreçlerin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir (308). Zeng ve arkadaşlarının 2022 yılında 290 tip 2 diyabet hastasında PLR değerinin DR tanısındaki gücünü değerlendirdikleri çalışmada 0,668 AUC ile PLR’nin tanısallığı tanımlanmıştır (242). Ghosh ve arkadaşlarının 2025 yılında diyabetik hastalarla diyabet olmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada NLR’nin AUC 0,69 iken PLR’nin 0,89 olarak bulunmuş olup PLR’nin DR tanısında NLR’ye göre daha kullanışlı olduğu bildirmiştir (309). Dascula ve arkadaşlarının tip 2 diyabet hastalarında DR’nin şiddetini inceledikleri çalışmalarında NLR DR’nin şiddetiyle anlamlı korelasyon gösterirken PLR’de anlamlı korelasyon görülmemiştir (310). PLR değerinin DR’de NLR değerine göre daha güçlü tanısallık değere sahip olmasını diyabetik retinopatinin patofizyoloji temelinde yatan mikroanjiyopatiye bağlamaktayız. Çalışmamızda eksudatif fazdaki tip 3 MNV grubunun PLR değeri, tip 1 MNV, Tip 2 MNV ve PKV olmak üzere diğer tüm alt tiplere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Öte yandan çalışmamızda NLR açısından tip 3 MNV ile tip 2 MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tip 3 MNV’de diğer neovasküler YBMD alt tiplerine kıyasla daha yüksek VEGF bulunması nedeniyle anjiyogenezle ilişkili trombosit aktivasyonuna bağlı olarak bu farkın oluştuğunu düşünmekteyiz (291). DR patofizyolojisine benzer şekilde tip 3 MNV’nin patogenezindeki kan-retina bariyerinin bozulmasının ve belirgin anjiyogenetik aktivitesinin diğer YBMD alt tiplerine göre daha yoğun olması, retinal düzeyde mikroanjiyopatiye işaret etmektedir. DR’de olduğu gibi tip 3 MNV’de de diğer alt tiplere oranla artan retinal vasküler hasara karşı gelişen reaktif trombosit yanıtıyla yükselen PLR değerini açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak tip 3 MNV’deki bu anlamlı PLR yüksekliğinin nedeninin hastalığın patogenezindeki olası mikroanjiyopatiden ziyade tip 3 MNV’nin karakteristik özellikleri olan daha yoğun eksudasyon ve daha belirgin vasküler

proliferasyona sekonder reaktif trombosit sayısı artmışına bağlı olabileceği de düşünülmelidir. Gelecekteki çalışmalar ile Tip 3 MNV'nin patogenezindeki mikroanjyopatinin rolünün moleküler ve OKT-A gibi görüntüleme yöntemleri ile ileri düzeyde incelenmesinin hastalığın patofizyolojisi ve potansiyel tedavi yollarının bulunması açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz. Liu ve arkadaşlarının RVT hastalarında yapmış oldukları meta analizde NLR'de AUC 0,688 PLR içinse AUC 0,621 olarak bulunmuş olup NLR'nin RVT hastalarında daha güçlü tanısallığa sahip bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Liu ve arkadaşları meta analize aldıkları 8 çalışmanın içinde farklı komorbid hastalıkların varlığı nedeniyle verilerde heterojeniteyi vurgulamışlardır (311).

Birçok çalışma PLR'nin özellikle neovasküler YBMD'de inflamatuvar biyobelirteç olabilecek potansiyel taşıdığını göstermiştir. Sengül ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PLR değeri için AUC 0,828 iken NLR değeri için AUC 0,816 olarak bulunmuş olup her iki parametrenin benzer yükseklikte dengeli özgüllük ve duyarlılığı ile YBMD açısından yüksek tanısallığı vurgulanmıştır (263). Köksaldı ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları neovasküler YBMD hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada PLR ve NLR değerlerinin YBMD grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ancak MLR değerinin ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir (312). Karahan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PLR değerinin kuru YBMD'de hem neovasküler YBMD hem de kontrol grubuna kıyasla farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (288).

Çalışmamızdaki ROC analizlerine göre eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişinde en yüksek AUC değeri tip 3 MNV grubundayken (0,782) bunu sırasıyla PKV (0,75) tip 2 MNV (0,737) ve tip 1 MNV (0,715) izlemiştir. Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişteki ROC analizinde de en yüksek AUC değeri yine tip 3 MNV'de (0,774) olup sırasıyla PKV (0,753) tip 2 MNV (0,734) ve tip 1 MNV (0,719) izlemiştir.

Çalışmamızda fazlar arası geçişlerde elde edilen PLR değerleriyle yapılan ROC analizine göre tip 3 MNV hem yüksek AUC hem de nispeten yüksek ve dengeli özgüllük (%72-78) ve duyarlılık (%72-%78) değerleri ile yanlış pozitifliği sınırlaması ve eksudasyon gelişiminde yükselmesiyle tedavi kararında yol gösterici olabilecek bir

biyobelirteç olabileceği ayrıca fazlar arası geçişleri öngörmeye güçlü bir prediktif değer taşıdığını göstermektedir.

Polipoidal koroidal vaskülopatide PLR çok yüksek duyarlılık değerleri (%92-%94) sayesinde hem noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin erken tespitinde hem de eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişi öngörmekte oldukça değerli hale getirmiştir. Ancak düşük özgüllüğü (%56-%56) nedeniyle yanlış pozitifliklere neden olabileceği için tedavi kararında tek başına güvenilir değildir.

Tip 1 ve tip 2 MNV hastalarında PLR nispeten daha düşük AUC seviyelerine sahip olmasına karşın her iki yönde faz geçişlerinde yüksek duyarlılığı nedeniyle eksudasyon gelişimin erken tanınmada oldukça kıymetli olduğu düşünülmektedir. Ancak PLR, tip 1 ve tip 2 MNV ve PKV’de nispeten düşük özgüllük değerlerine sahip olması artmış yanlış pozitiflik oranı nedeniyle noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişte tedavi kararında ve eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişte tedavisiz takip kararında tip 3 MNV olduğu kadar güvenilir değildir.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama SII değeri $745,81 \pm 59,40$ olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama SII değeri ise $663,02 \pm 60,97$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama SII değeri $436,36 \pm 21,78$ olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en yüksek ortalama SII değerine sahip grup $760,45 \pm 51,87$ değeriyle tip 3 MNV olup bu değeri sırasıyla $750,12 \pm 107,39$ ile tip 2 MNV, $738,37 \pm 35,63$ ile PKV ve $734,3 \pm 42,7$ ile tip 1 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en yüksek ortalama SII değeri $675,53 \pm 63,29$ ile PKV grubu olup bu değeri sırasıyla $663,26 \pm 63,93$ ile tip 2 MNV, $662,27 \pm 54,67$ ile tip 1 MNV ve $651,03 \pm 61,98$ ile Tip 3 MNV takip etmektedir.

Literatürde neovasküler YBMD hastalarında SII değerini inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Günay’ın yapmış olduğu çalışmada SII ortalaması neovasküler YBMD’de $460,5$ ($376,9-544,2$) olarak bulunurken kontrol grubunda bu değer $440,4$ ($403,3-477,6$) olarak bildirilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,06$) (301). Vergoesen ve arkadaşlarının ileri YBMD’de yaptıkları çalışmada YBMD riski ile SII düzeylerinin lineer değil U şeklinde bir ilişki olduğunu orta düzey SII yüksekliklerin ($371,8$ ile $729,9$ arası) YBMD riskiyle

ilişkilendirmiş olup bu bulgularını YBMD'deki kronik düşük düzeyli inflamasyona bağlı olarak geliştiğini savunmuşlardır (313).

Çalışmamızda hem eksudatif fazdaki hem de noneksudatif fazdaki tüm neovasküler YBMD alt tiplerindeki SII değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılan eksudatif fazdaki aylarda SII değerlerinde artış gözlenirken buna karşın intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılmayan noneksudatif fazdaki aylarda SII değerinde düşüş gözlenmiştir.

Literatürdeki YBMD hastalarında nispeten yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak tanımlanan SII, NLR ve PLR'nin kombinasyonu ile oluşması nedeniyle tekil parametrelerdence inflamatuvar yanıtı daha bütüncül yansıması nedeniyle hastalıkların progresyon ve prognoz izleminde oldukça değerlidir. Çalışmamız YBMD hastalarında SII değerini değerlendiren ilk çalışmalardan biridir.

Çalışmamızda eksudatif fazda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde SII değeri noneksudatif fazdaki SII değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Literatürde noneksudatif ile eksudatif YBMD'de SII değerlerini değerlendiren tek çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda eksudatif fazdaki tip 3 MNV grubuna ait ortalama SII değeri, tip 1 MNV ve PKV'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmamızdaki NLR değerinde olduğu gibi SII açısından da tip 3 MNV ile tip 2 MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızdaki PLR bulgularımızla benzer şekilde tip 3 MNV'nin eksudatif fazı ile noneksudatif fazı arasında SII değerlerindeki dalgalanma diğer tiplere göre daha belirgin seyretmiştir. Bu durum SII'nin NLR ve PLR gibi iki farklı sistemik inflamatuvar belirtecin birleştirilmesiyle oluşan bir daha kapsamlı bir belirteç olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. SII spesifik immün yanıt mekanizmalarından ziyade immün yanıt miktarıyla daha ilişkili olması nedeniyle immün yanıtın kökenine dair özgüllüğü sınırlıdır. Bu nedenle hastalığın patogenezinde görev alan immün hücre alt tiplerinin değerlendirilmesinden çok hastalığın klinik seyri ve inflamatuvar aktivitesinin izlenmesinde yardımcı bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Tip 3 MNV'de SII düzeylerindeki belirgin dalgalanma bu alt

tipte inflamatuvar yanıtın hastalığın progresyonu ile daha yakın ilişkide olduğunu ve tedavi yanıt ve aktivasyon açısından daha etkin olduğunu göstermektedir.

Sistemik immün-inflamatuvar indeks sistemik birçok hastalığın aktivasyon tanısı, prognoz tayini ve sağ kalım hesabında kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. ABD’de 60 yaş üstü popülasyonunda yüksek SII artan genel ve kansere spesifik mortalite riski ile bağlantılı bulunmuştur (314). Zhao ve arkadaşların psöriazisli hastalarda yapmış oldukları çalışmada psöriazisli hastalarda SII değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiğinin ve psöriazis ile SII arasında U şeklinde bir ilişkinin olduğu bildirmişlerdir. Marchi ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları çalışmalarında ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünde mortalitenin öngörülmesinde SII’nin prediktif bir değer olduğu bildirilmiştir (315). Ye ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta analizde SII’nin kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu yüksek SII değerlerinin artmış kardiyovasküler olay geçirme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (316). Yang ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analizde birçok kanser tipinde SII değerinin prognostik değeri vurgulanmakta olup yüksek SII’nin kötü prognostik gösterge olduğu bildirilmektedir (317). Kocamış ve arkadaşları risk faktörü bulunmayan, komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon cerrahisini takiben gelişen psödo fakik kistik maküler ödemin öngörülmesinde SII değerinin önemini vurgulamışlardır (318). Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında SII değerinin 500’den yüksek olmasının katarakt gelişme riskinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir (319).

Sistemik immün-inflamatuvar indeks birçok tıp disiplinde olduğu gibi oftalmoloji alanında da sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçtir. Niu ve arkadaşlarını endojen endoftalmi hastalarında yapmış oldukları çalışmada SII değerinin hastalık şiddeti ve görme prognozu açısından güçlü bir biyobelirteç olduğu bildirmişlerdir (320). Zou ve arkadaşları retinal ven tıkanıklığında tanı ve prognoz tayininde SII değerinin NLR ve PLR değerine göre daha ümit verici bir gösterge olarak tanımlamışlardır (321). Elbeyli ve arkadaşlarının keratokonus hastalarında yaptıkları çalışmada hastalığın inflamatuvar dönemini öngörmede SII değerinin NLR ve PLR değerlerine yüksek AUC (0,846) ile daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (322). Özcan ve arkadaşlarının kuru göz hastalığında inflamatuvar durumun tanısında SII değeri 0,761 AUC ile oldukça kullanışlı bir prediktif biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (323).

Günay'ın yapmış olduğu çalışmada SII, NLR ve PLR değerleri ile görme keskinliği santral maküla kalınlığı ve subfoveal koroidal kalınlık arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş olup SII'nin YBMD hastalığındaki tanısal değeri üzerine analiz yapılmamıştır (301).

Çalışmamızdaki ROC analizlerine göre eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişinde en yüksek AUC değeri tip 3 MNV grubundayken (0,903) bunu sırasıyla PKV (0,862), tip 1 MNV (0,836) ve tip 2 MNV (0,720) izlemiştir. Benzer şekilde noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişteki ROC analizinde de en yüksek AUC değeri yine tip 3 MNV'de (0,895) olup sırasıyla PKV (0,869) tip 1 MNV (0,852) ve tip 2 MNV (0,723) izlemiştir.

Çalışmamızda fazlar arası geçişlerde elde edilen SII değerleriyle yapılan ROC analizine göre tip 3 MNV oldukça yüksek AUC değerleri (0,903-0,895) aynı zamanda yüksek ve dengeli özgüllük (%87-91) ve duyarlılık (%74-%74) değerleri ile yanlış pozitifliği ve yanlış negatifliği önemli ölçüde sınırlamakta olup gereksiz ya da eksik tedavi uygulama ihtimalini azaltan ve aynı zamanda fazlar arası geçişleri öngörmede NLR ve PLR'den daha güçlü bir prediktif değer taşıdığı için YBMD hastalarında tedavi ve takip kararında klinisyenler için oldukça önemli bir yol gösterici bir biyobelirteç olarak tanımlanabilir. Çalışmamız literatürde YBMD hastalarında SII değerlerinin prediktif gücünü değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

PKV grubunda SII oldukça yüksek duyarlılık değerleri (%88-%94) sayesinde fazlar arası geçişi algılayabilmede değerli bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır. Bu değeri ile özellikle tedavi açısından arada kalan hastalarda tedavi kararında klinisyene yardımcı olabilecek bir parametredir. Ancak nispeten düşük özgüllük değeri (%74-%71) nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği için tedavi kararında daha bütüncül değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tip 2 MNV hastalarında SII; NLR ve PLR'ye kıyasla daha yüksek AUC seviyelerine sahip olması nedeniyle bu iki YBMD alt tipinde klinik anlamda prediktif özelliği daha ön plandadır. Aynı zamanda tip 2 MNV'de SII'nin özgüllüğü her iki faz geçiş yönünde de %99 olması nedeniyle SII'nin tip 2 MNV'de diğer alt tiplere kıyasla tedavi kararında klinisyenlere neredeyse tam doğrulukta yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak düşük duyarlılığı (%48-48) nedeniyle SII değerinin değişmediği durumlarda da fazlar arası geçişin olabileceği unutulmalıdır. Bu

özellikleriyle SII tip 2 MNV’de klinik kararı doğrulama açısından oldukça uygun biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tip 1 MNV’de ise SII değeri NLR ve PLR’ye oranla tip 2’den daha yüksek AUC değerine sahip olması nedeniyle ve tip 3 ve PKV’e kıyasla daha yüksek özgüllüğe (%76) sahip olmasıyla özellikle noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişin tespitinde değerli bir prediktif biyobelirteç rolündedir. Ancak eksudatif fazdan noneksudatif faza geçişte diğer alt tiplere göre daha düşük özgüllüğe (%66) sahip olması nedeniyle tek başına değerlendirilmesi eksik tedavi ihtimali taşımaktadır. Tip 1 MNV’de SII değeri özellikle noneksudatif fazdan eksudatif faza geçişte dengeli ve nispeten yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleriyle PLR ve NLR’den daha değerli klinik yorum sağlamaktadır.

Sistemik immün-inflamatuvar indeks değerleri her iki geçişte tip 1 MNV ve PKV’de gösterdiği yüksek duyarlılık sayesinde yanlış negatiflik oranı önemli ölçüde azaltmakta dolayısıyla hastalığın fazları arasındaki geçişinin tespitinde klinik olarak oldukça değerli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Öte yandan tip 2 ve tip 3 MNV’de SII’nin her iki geçişte de sergilediği yüksek özgüllük yanlış pozitiflik oranı sınırlayarak fazlar arası geçişlerde hatalı klinik kararlar verilmesinin önüne geçilmesine katkı sağlamaktadır.

Bu bulgular doğrultusunda SII’nin alt tipe özgü duyarlılık ve özgüllük profiline göre klinik karar süreçlerine entegre edilmesinin hastalığın izlem ve tedavi yönetiminde klinisyene daha güvenilir sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama MLR değeri $0,30 \pm 0,05$ olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama MLR değeri ise $0,28 \pm 0,02$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama MLR değeri $0,27 \pm 0,09$ olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en yüksek ortalama MLR değerine sahip grup $0,30 \pm 0,05$ değeriyle tip 2 MNV olup bu değeri sırasıyla $0,30 \pm 0,04$ ile PKV, $0,29 \pm 0,07$ ile tip 3 MNV ve $0,29 \pm 0,05$ ile tip 1 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en yüksek ortalama MLR değeri $0,28 \pm 0,02$ ile PKV grubu olup bu değeri sırasıyla $0,28 \pm 0,02$ ile tip 2 MNV, $0,27 \pm 0,02$ ile tip 1 MNV ve $0,27 \pm 0,02$ ile Tip 3 MNV takip etmektedir.

Monosit lenfosit oranı değeri birçok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan bir biyobelirteçtir. Wen ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta analizde artmış MLR değerinin kardiyovasküler hastalıklarda artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (324). Qiu ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliği olan tip 2 diyabet hastalarında son 3 ay içindeki ölümlerle MLR oranının prognostik değerini değerlendirdikleri çalışmalarında MLR değerinin mortalite açısından prediktif değeri vurgulanmıştır (325).

MLR değeri aynı zamanda oftalmoloji pratiğinde de kullanılan bir prognostik biyobelirteçtir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetes mellitus hastalarında proliferatif DR gelişimiyle MLR arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (243). Huang ve arkadaşlarının çalışmasındaysa DR hastalarında plazma fibrinojen ile MLR değeri kombine edilerek MLR'nin DR risk ve progresyonundaki prediktif değeri artırılmıştır (326). Chatziralli ve arkadaşlarının naif RVT hastalarında yaptıkları çalışmada MLR değerinin RVT hastalarında anti-VEGF tedavisine yanıtta pozitif prediktif değeri bildirilmiştir (327). Literatürde neovasküler YBMD hastalarında PLR değerlerinde olduğu gibi MLR değerini inceleyen az sayıdaki çalışmalarda ortalama MLR düzeyinin benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Karahan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kuru tip YBMD'de MLR ortalamasını $0,30 \pm 0,20$, yaş tip YBMD'de MLR ortalamasını $0,47 \pm 0,31$ kontrol grubunu ise $0,28 \pm 0,14$ olarak bulmuş olup kuru YBMD ile yaş YBMD arasında ve yaş YBMD ile kontrol gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p=0,001$) kuru tip YBMD ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,982$) (288). Erdem ve arkadaşlarının daha önce intravitreal anti-VEGF tedavisi olmamış naif hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi öncesi MLR değerini $0,26 \pm 0,08$ olarak belirtmiş olup tedaviden sonra MLR değeri ortalamasını $0,23 \pm 0,07$ olarak bildirmiş olup tedavi öncesi ve sonrası arasında MLR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (300). Pinna ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada neovasküler YBMD hastalarında ortalama MLR değerini $0,29$ ($0,21-0,38$) olarak bulmuş olup kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir ($p=0,47$) (262). Hu ve arkadaşlarının çalışmasındaysa neovasküler YBMD'de MLR ortalamasını $0,26$ ($0,22-0,31$), PKV'de MLR ortalamasını $0,21$ ($0,17-0,27$) olarak bildirmiş olup PKV ile neovasküler YBMD arasında MLR değerini istatistiksel anlamlı bulurken ($p=0,004$) PKV ile kontrol grubu

arasındaki MLR değerini farkını istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmişlerdir ($p=0.148$)(267).

Çalışmamızda eksudatif fazdaki tüm neovasküler YBMD alt tiplerindeki MLR değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Ancak noneksudatif fazdaki neovasküler YBMD'nin tüm alt tiplerindeki MLR değeri kontrol grubuyla farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılan eksudatif fazdaki aylarda SII değerlerinde artış gözlenirken buna karşın intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi yapılmayan noneksudatif fazdaki aylarda MLR değerinde düşüş gözlenmiştir ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda eksudatif fazda tüm neovasküler YBMD alt tiplerinde MLR değeri noneksudatif fazdaki MLR değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Literatürde noneksudatif ile eksudatif YBMD'de MLR değerlerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda eksudatif fazdaki tip 2 MNV grubuna ait ortalama MLR değeri, tip 1 MNV'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bunun dışında tüm eksudatif YBMD alt tipleri arasında herhangi istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle MLR değerinin YBMD alt tiplerinde eksudasyon tanısında prediktif değere sahip olduğunu düşünmemekteyiz.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama MPV değeri $7,34\pm0,53$ femtolitre (fL) olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama MPV değeri ise $8,17\pm0,19$ fL olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama MPV değeri $8,71\pm0,78$ fL olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en düşük ortalama MPV değerine sahip grup $7,3\pm0,65$ fL değeriyle tip 3 MNV fL olup bu değeri sırasıyla $7,32\pm0,51$ fL ile PKV, $7,35\pm0,47$ fL ile tip 2 MNV ve $7,4\pm0,47$ fL ile tip 1 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en düşük ortalama MPV değeri $8,15\pm0,2$ fL ile tip 3 MNV grubu olup bu değeri sırasıyla $8,16\pm0,19$ fL ile tip 1 MNV, $8,17\pm0,19$ fL ile tip 2 MNV ve $8,19\pm0,18$ fL ile PKV takip etmektedir.

Ortalama platelet hacim değeri birçok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan bir biyobelirteçtir. Korniluk ve arkadaşları MPV değerinin kardiyovasküler

hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, romatolojik hastalıklar ve diyabetes mellitusta arttığını, tüberküloz alevlenmesinde, ülseratif kolitte, sistemik lupus eritematozusun ise azaldığını bildirmişlerdir (328).

Tuzcu ve arkadaşları DR tanılı hastalarında yaptıkları çalışmada MPV değerinin ileri evrelerde yükseldiğini MPV'nin hem DR tanısında hem de şiddetin de potent bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (329). Kazantzis ve arkadaşlarının 54 RVT hastasında yaptıkları çalışmada MPV'nin 0,618 AUC ile NLR, SII ve RDW'e göre daha düşük tanı değerine sahip olmasına rağmen diğer biyobelirteçlere kıyasla yüksek duyarlılığa ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değere sahip olduğunu bildirmiştir ($p=0.023$)(330). Ma ve arkadaşları primer açık açılı glokom hastalarında RNFL kalınlığı ve ganglion hücre kompleksi ile MPV arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (331). Pinna ve arkadaşları YBMD hastalarında yaptıkları çalışmada MPV ortalamasını 7,51 fL (6,76-8,90) olarak belirtmiş olup kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir ($p=0,0007$). Aynı çalışmada MPV değerinin YBMD'de prediktif özelliği üzerine yaptıkları ROC analizinde 0,66 AUC ile değerli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (262). Koştal ve arkadaşlarının kuru YBMD hastalarında rheohemaferez tedavisi sonrası platelet sayısının MPV'ye oranının tedaviye yanıt ve hastalık progresyonuyla olan ilişkisini göstermişlerdir (332).

Çalışmamızda tüm YBMD alt tiplerinin eksudatif fazlarındaki MPV değeri noneksudatif fazlarındaki MPV değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyuşmakta olup YBMD'nin tüm alt tipleri arasında MPV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. YBMD alt tipleri arasında Tip 3 MNV'nin eksudatif fazda en düşük MPV değerine sahiptir. Bu alt tipin patogenezinde platelet kaynaklı mekanizmaların ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Düşük MPV değeri dolaşımdaki trombositlerin daha küçük ve potansiyel olarak daha aktif bir alt popülasyonu olduğundan retinal mikrovasküler düzeyde daha belirgin inflamatuvar yanıtın sonucunda oluşmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tip 3 MNV alt tipinin diğer alt tiplere kıyasla yüksek PLR değerleri bu düşüncemizi desteklemektedir. Ancak bu ilişkinin eksudatif fazlar arasında MPV değerleri arasında istatistiksel farkın olmamasından dolayı nedensellikten

çok korelasyona dayandığı, multifaktöriyel bir patofizyolojik sürecin parçası olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama RDW-CV değeri $14,66 \pm 0,5$ olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama RDW değeri ise $13,78 \pm 0,69$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama RDW değeri $12,96 \pm 0,69$ olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en yüksek ortalama RDW değerine sahip grup $14,69 \pm 0,53$ değeriyle tip 1 MNV olup bu değeri sırasıyla $14,67 \pm 0,45$ ile tip 3 MNV, $14,65 \pm 0,36$ ile PKV ve $14,64 \pm 0,64$ ile tip 2 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en yüksek ortalama RDW değeri $13,83 \pm 0,69$ ile tip 3 MNV grubu olup bu değeri sırasıyla $13,8 \pm 0,69$ ile tip 1 MNV, $13,8 \pm 0,68$ 'le tip 2 MNV ve $13,67 \pm 0,68$ ile PKV takip etmektedir.

Kırmızı hücre dağılım hacim değeri birçok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan bir eritrosit göstergesidir. Aslan ve arkadaşları karaciğer hasarı üzerinde RDW'nin prognostik ve prediktif bir gösterge olduğunu bildirmişler (333). Wu ve arkadaşları sepsis hastalarında artan RDW'nin tanı ve mortalite üzerine etkisini araştırmış olup 0,81 AUC ile yüksek etkinliğini göstermişlerdir (334).

Ma ve arkadaşları DR ile RDW arasındaki ilişkiyi incelemiş olup kontrol grubuna kıyasla DR hastalarında RDW'nin istatistiksel anlamlı yüksekliği bildirilmiştir (335). Özkök ve arkadaşları RVT hastalarında yaptıkları çalışmada RDW'nin hem başlangıç hem de final görme keskinliği ile negatif korelasyonunu bildirmişlerdir (336). An ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmalarında RDW'nin albümine oranının YBMD üzerindeki riski incelenmiş olup bu oranda her 1 birim artışın YBMD riskini %30 arttırdığı bildirilmiştir (337).

Çalışmamızda tüm YBMD alt tiplerinin eksudatif fazlarındaki RDW değeri noneksudatif fazlarındaki RDW değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir. Tip 1 MNV'nin RDW değerinin tip 3 MNV'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu anlamlı fark dışında eksudatif YBMD'nin diğer alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama CRP değeri $3,15 \pm 0,18$ mg/L olarak

bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama CRP değeri $2,83 \pm 0,30$ mg/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama CRP değeri $2,19 \pm 0,23$ mg/L olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda tüm YBMD alt tiplerinin eksudatif fazlarındaki CRP değeri noneksudatif fazlarındaki CRP değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Tüm YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazdaki CRP değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda CRP değeri hastaların akut enfeksiyon veya inflamasyon durumunun dışlanması amacıyla kullanılmıştır. Literatürde CRP değerinin bu amaçla kullanımı sıklıkla görülmektedir. Mac Giollabhui ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kronik inflamasyon durumlarında ≥ 10 mg/L CRP değerini dışlama kriteri olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (338). Chuang ve arkadaşları böbrek yetmezliğinde kronik inflamasyonla düzenledikleri çalışmalarında CRP değerinin ≥ 10 mg/L olan hastaları çalışma dışında bırakmışlardır (339).

Çalışmamızda tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki eksudatif faz dönemlerine ait ortalama SMK değeri $370,96 \pm 48,89$ olarak bulunmuştur. Tüm neovasküler YBMD hastalarının takip sürecindeki noneksudatif faz dönemlerine ait ortalama SMK değeri ise $254,37 \pm 12,15$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise ortalama SMK değeri $244,93 \pm 18,44$ olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda neovasküler YBMD alt tipleri arasında eksudatif fazda en yüksek ortalama SMK değerine sahip grup $379,42 \pm 49,13$ μ m değeriyle tip 2 MNV olup bu değeri sırasıyla $374,47 \pm 36,36$ μ m ile tip 3 MNV, $369,57 \pm 57,57$ μ m ile PKV ve $360,37 \pm 52,49$ μ m ile tip 1 MNV izlemektedir. Noneksudatif fazda ise en yüksek ortalama SMK değeri $255,03 \pm 11,78$ μ m ile PKV grubu olup bu değeri sırasıyla $254,63 \pm 12,05$ μ m ile tip 3 MNV, $254,11 \pm 11,63$ μ m ile tip 2 MNV ve $253,72 \pm 13,12$ μ m ile tip 1 MNV takip etmektedir.

Santral maküla kalınlığı retinal hastalıkların aktivasyonunu ve hastaların klinik semptomlarını değerlendirilmede kullanılan bir parametredir. Alim ve arkadaşları diyabetik maküler ödem (DMÖ) nedeniyle anti-VEGF tedavisi uyguladıkları hastalarda tedavinin anatomik yanıtını SMK ile değerlendirilmişlerdir (340). Wang ve arkadaşları yaptıkları meta analiz sonucunda DMÖ'sü olan hastalarda santral maküla kalınlığının görme keskinliği arasındaki negatif korelasyonu göstermişlerdir (341).

Pokhrel ve arkadaşları ise klinik olarak DR bulunmayan diyabet hastalarında yaptıkları çalışmada başta azalan zamanla artan santral maküla kalınlığının hastalığın klinik bulgusu oluşmadan kullanılabilecek bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (342). Chen ve arkadaşlarının RVT tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada artan santral maküla kalınlığı ile kötü görme keskinliği sonuçları arasında ilişkiyi bildirirken maküler kalınlıktaki dalgalanmaların ve sonuç maküler kalınlığın RVT hastalarında prognostik bir biyobelirteç olacağını bildirmişlerdir (343). Rattanalert K. ve arkadaşları ise santral ve dal RVT maküler kalınlık ve volümün 12 aylık takipte görme sonuçlarını öngörmede anlamlı korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (344). Ryu ve arkadaşları ise RVT hastalarında yaptıkları çalışmalarında perfüze olmayan alan, sitokin seviyeleri ve maküler kalınlık arasında pozitif korelasyon bildirmiştir (345).

Chiang ve arkadaşları YBMD hastalarında yaptıkları çalışmada maküler kalınlığın hastalığın ciddiyeti ve fonksiyonel görme keskinliği ile korelasyonunu bildirmiş olup santral maküla kalınlığının YBMD’de görme fonksiyonel sonuçlarla ilgili potansiyel prediktif değere sahip olabileceğini öne sürmüştür (346). Kaiser ve arkadaşları YBMD hastalarında hastalık aktivasyonunda retinal kalınlık ve retinal sıvıların sıklıkla kullanılan anatomik ölçümler olduğunu bildirip bu ölçümlerin görme keskinliği ile olan negatif korelasyonunu belirtmiştir (347). Santral maküla kalınlık ölçümü OKT cihazı bağımlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle belirli bir kesim noktasından çok her cihaz ve hastanın klinik izleminin elde edilen bilgilerle hasta ve cihaz bazlı değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Wan ve arkadaşlarının sağlıklı gözlerde SS-OCT ve SD-OCT cihazlarının maküler kalınlık ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki cihaz arasında tutarlılığın yetersizliğinden ve hastaların takiplerinde kullanılan cihazların değiştirilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (348). Huang ve arkadaşları YBMD predispozan genlerinden olan CFH ve ARMS2’in varyantlarına sahip hastalarda retinal dış katmanlarda incelleme tanımlamış olup santral maküla kalınlığında azalmayla ilişkilendirmişlerdir (349).

Çalışmamızda tüm YBMD alt tiplerinin eksudatif fazlarındaki SMK noneksudatif fazlarındaki SMK’ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Tip 2 MNV’nin eksudatif fazındaki SMK değerinin PKV’nin eksudatif fazındaki SMK değerine kıyasla istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Tip 1

MNV'nin eksudatif fazındaki SMK değerinin ise tip 2 ve 3 MNV'nin eksudatif fazındaki SMK değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak santral maküla kalınlığındaki düşüklük her zaman daha iyi bir vizyonel prognozu yansıtmamaktadır. Eksudatif fazda Tip 1 MNV'deki düşük santral maküler kalınlık subRPE yerleşimi ve genellikle daha az eksudatif karaktere sahip alt tip olmasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz. Tip 1 MNV alt tipinde sıklıkla RPE altında fibrovasküler membranın bulunması nedeniyle subklinik sıvı birikimi gözden kaçabilir ya da santral maküler kalınlığı anatomik olarak arttırmadan progresyona neden olabilir. Bu durum nedeniyle anatomik olarak diğer alt tiplere oranla daha stabil ilerleyen Tip 1 MNV daha gizli seyre sahip olmasından dolayı dikkat edilmesi gerekmektedir. DR ve RVT gibi retinal vasküler hastalıkların aksine YBMD'de bazı çalışmalar santral maküla kalınlığının görme keskinliği ile tamamen negatif korelasyonda olmadığını göstermiştir. FLUID çalışmasında santral maküler kalınlığın artmasına neden olan subretinal minimal sıvıyı tolere eden rejimlerin tam kurumayı hedefleyen rejimlere kıyasla daha yüksek görme keskinliği iyileşmesi sunduğu görülmüştür (350). Siedlecki ve arkadaşları 5 yıllık takipli çalışmalarında yalnızca subretinal sıvısı bulunan YBMD hastalarında uzun dönemde maküler atrofinin daha az gözlendiğini bildirmişlerdir (351). Gadiollet ve arkadaşlarının tip 1 MNV hastalarında düzenledikleri çalışmalarında santral maküla kalınlığına etki eden bir diğer faktör olan intraretinal sıvı volümünün görme keskinliğine negatif etkisi bildirilirken subretinal sıvıda her 0,1 mm³ artışın +1,1 harfliğ görme kazancı ile ilişkili bulmuşlardır (352). Sarraf ve arkadaşlarının çalışmasında santral maküla kalınlığının bir diğer bileşeni olan PED'in boyutları ile görme sonuçları arasında negatif korelasyon bildirmiştir (353). Klinik izlemde görme fonksiyonları hakkında oldukça değerli bilgiler veren santral maküla kalınlığı YBMD seyri sırasında tek başına değerlendirilebilecek bir parametre değildir. Aynı zamanda maküler kalınlaşmaya neden olan bileşenlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi YBMD'nin klinik izleminde SMK'ya kıyasla daha değerli olacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu 60 yaş üzerindeki bireylerde santral görme alanı kaybının en sık nedenlerinden biri olmakla birlikte gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonda yasal körlüğün en sık nedenidir. Neovasküler ve nonneovasküler olmak üzere iki ana klinik formda seyreden YBMD progresif özelliği nedeniyle hastaların yaşam kalitesinde ciddi anlamda düşüklüğe neden olmaktadır. Artan beklenen yaşam süresiyle birlikte global prevalansının önümüzdeki yıllarda ciddi ölçüde artması beklenen YBMD, oluşturduğu ağır morbidite yükü nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle YBMD'nin erken tanısı, prognoz tayini ve tedaviye yanıtının takibi açısından yeni ucuz ve kolay ulaşılabilir biyobelirteçlerin tanımlanması hem hastalar hem de klinisyenler için oldukça büyük önem arz etmektedir.

Yaşa bağı maküla dejenerasyonu, yaşlanma, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyonlar ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda mekanizmanın etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçlerin ortak sonucu olarak RPE düzeyinde oksidatif hasar ve fonksiyon bozulması gelişmekte olup oluşan drusenler ve subretinal materyal birikimleri ile FR tabakaya zarar verme suretiyle hastalığın klinik semptomatolojisi ortaya çıkmaktadır. Bu birikimlere YBMD'de hastalarında retinal ve koroidal düzeyde inflamatuvar yanıtı tetiklemekte olup kronik düşük düzeyli inflamasyon olarak tanımlanan parainflamasyona neden olmaktadır. Parainflamasyon YBMD'nin her iki klinik formunun da progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Özellikle başta RPE olmak üzere vitreus ve periferik kanda artmış proinflamatuvar sitokinler, oluşan bu lokal inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olduğunu göstermekte olup sistemik inflamatuvar belirteçlerin hastalığın tanı, progresyon ve prognoz tayinini belirlemede kullanımını mümkün kılmaktadır.

Nötrofil lenfosit oranı YBMD'de hastalık aktivitesinin değerlendirilemesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda eksudatif fazdaki tüm MNV alt tiplerinde NLR değerlerinin noneksudatif faza kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiş olup özellikle eksudatif fazdaki Tip 3 MNV grubunda bu artışın eksudatif fazdaki tip 1 MNV ve PKV grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ROC analizinde tip 3 MNV’de NLR değerinin her iki geçişte de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip dikkate değer tanısal performansa sahip olduğu görülmüştür. Tip 3 MNV’de sistemik inflamasyonun daha belirgin olabileceğini ve NLR’nin fazlar arası geçişi saptanmasında kullanışlı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

Platelet lenfosit oranı immün yanıtın yanı sıra endotel aktivasyonu ve anjiogenez süreçlerini yansıtan bir biyobelirteçtir. Plateletlerin vasküler inflamasyondaki aktif rolleri ve endotel hücreleriyle etkileşimleri göz önüne alındığında PLR değerindeki değişimlerin vaskülopati ile ilişkisini ortaya koymaktadır. PLR değeri YBMD’nin neovasküler formlarında inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Çalışmamızda NLR değerinde olduğu gibi PLR değerinde de tüm YBMD alt tiplerindeki eksudatif fazla noneksudatif faz arasındaki PLR değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Aynı zamanda çalışmamızda tip 3 MNV grubunda PLR değerinin diğer alt tiplere göre istatistiksel düzeyde anlamlı yüksek bulunması bu alt tipin patogenezinde yer alan belirgin damar proliferasyonu ve vaskülopatiyi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda PLR değerinin özellikle tip 3 MNV’de hem fazlar arası geçişteki tanısal gücü hem de vaskülopati ve anjiogenezle ilişkili inflamatuvar sürecin sistemik yansıması olması nedeniyle klinik takipte kullanılabilecek değerli bir prediktif biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Sistemik inflamasyon indeksi nötrofil platelet ve lenfosit değerlerini birlikte değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle daha kompleks bir inflamatuvar yanıt göstergesidir. Çalışmamızda tip 3 MNV’nin yüksek AUC değerinin yanında yüksek duyarlılık ve özgüllükle fazlar arası geçişte oldukça önemli bir biyobelirteç olduğu gözlenmiş olup klinisyene yol gösterici vasıfta olduğu görülmüştür. SII’nin inflamatuvar yanıtı daha bütüncül bir şekilde yansıttığını ve tip 3 MNV’de prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Ek olarak RDW ve MPV gibi diğer parametreler de fazlar arasında anlamlı farklılıklar göstermiş olup YBMD patogenezindeki olası rollerinin ileri yönelik çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak eksudatif ve noneksudatif fazları aynı hasta grubunda ardışık olarak değerlendiren ve MNV alt tiplerine göre sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin karşılaştırmalı analizini veren ilk çalışmadır. Bu yönü ile çalışmamız YBMD'nin seyri sırasındaki dinamik inflamtuvar yanıtın fazlar arasındaki değişimini gösteren ve patogenezindeki sistemik inflamasyon yanıtının değerlendiren özgün bir çalışma niteliğindedir. Ayrıca SII biyobelirteçlerinin YBMD alt tiplerinde fazlar arasında geçişte oldukça kullanışlı bir prediktif değere sahip olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları sistemik inflamasyon belirteçlerinin YBMD hastalarının klinik takiplerinde prognostik ve prediktif değer taşıyabileceğini destekleyerek literatürde bu alandaki bilgi eksikliğine önemli katkılar sunmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle MNV alt tiplerinin ayrımında noninvaziv vasküler değerlendirme açısından oldukça önemli bir yöntem olan OKT-A teknolojisi çalışmamıza dahil edilememiştir. Bu durum özellikle eksudatif olmamış subklinik neovaskülarizasyonların saptanmasını sınırlamıştır. Ayrıca çalışmamız yalnızca bir yıllık takip süresiyle sınırlı olup PKV hastaları başta olmak üzere YBMD'nin inflamatuvar ve vasküler değişikliklerinin zaman içinde atlanmış ya da sınırlı zaman aralığına yansımamış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların eşlik eden sistemik enfeksiyon veya inflamtuvar durumlarının retrospektif olarak dışlanması da tam anlamıyla mümkün olamamıştır. Bu sınırlılıklar bulgularımızın genellenebilirliğini etkileyebilecek potansiyel etkenlerdir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda hasta sayısının arttırılışı, OKT-A ile subklinik neovaskülarizasyonların saptanması ile eksudatif fazın değil de neovasküler fazın değerlendirildiği, daha uzun takip süreleri ile alt tiplerin klinik seyirlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve vitreus sitokin ve kemokin düzeyleri gibi lokal inflamasyon belirteçleri ile sistemik inflamatuvar belirteçlerin birlikte incelendiği prospektif çalışmalar planlanmalıdır. Ayrıca yaş grubu, cinsiyet dağılımı ve sistemik hastalık öyküsüne göre alt gruplar oluşturup analizlerinin yapılması gerçek yaşam verilerini daha iyi yansıtması nedeniyle kullanılan inflamatuvar belirteçlerin özgüllüğünü ve duyarlılığını ve klinik değerini arttırabilir. Bu tür çalışmalar ile YBMD'nin patogenezinde ve progresyonunda inflamasyonun rolü aydınlatılabileceğini ve klinik

anlamda da klinisyenlere hastalığın seyri ve tedavisi açısından karar verme konusunda yardımcı prediktif biyobelirteçler tanımlanabileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKÇA

1. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. Vol. 105, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 473–91.
2. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration. JAMA. 2024 Jan 9;331(2):147–57.
3. Wang Y, Zhong Y, Zhang L, Wu Q, Tham Y, Rim TH, et al. Global Incidence, Progression, and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration and Projection of Disease Statistics in 30 Years: A Modeling Study. Gerontology. 2022 Jul 1;68(7):721–35.
4. Garcia-Garcia J, Usategui-Martin R, Sanabria MR, Fernandez-Perez E, Telleria JJ, Coco-Martin RM. Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration: Implications for Treatment. Vol. 65, Ophthalmic Research. S. Karger AG; 2022. p. 615–36.
5. Sakurada Y, Tanaka K, Fragiotta S. Differentiating drusen and drusenoid deposits subtypes on multimodal imaging and risk of advanced age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2023 Jan 1;67(1):1–13.
6. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Cureus. 2022 Sep 26;
7. Staurenghi G, Souied EH, Iida T, Chow DR, Wolf A, Gallego-Pinazo R, et al. Imaging-Guided Classification of Neovascularization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Progress to Date. Journal of VitreoRetinal Diseases. SAGE Publications Inc.; 2024.
8. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. Vol. 40, Ophthalmic and Physiological Optics. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 140–70.
9. De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD review-article. Vol. 32, Eye (Basingstoke). Nature Publishing Group; 2018. p. 904–14.
10. Dond' FC. Beitr/Ige zur pathologischen Anatomic.

11. de Jong PTVM. A Historical Analysis of the Quest for the Origins of Aging Macula Disorder, the Tissues Involved, and Its Terminology. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016 Jan;8s1:OED.S40523.
12. Garrity ST, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. Multimodal imaging of nonneovascular age-related macular degeneration. Vol. 59, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2018. p. AMD48–64.
13. Batioğlu F, Demirel S, Özmert E. Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration. Vol. 30, *Seminars in Ophthalmology*. Informa Healthcare; 2015. p. 65–73.
14. Talks SJ, Aftab AM, Ashfaq I, Soomro T. The role of new imaging methods in managing age-related macular degeneration. Vol. 6, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology; 2017. p. 498–507.
15. Zeppieri M, Marsili S, Enaholo ES, Shuaibu AO, Uwagboe N, Salati C, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): A Brief Look at the Uses and Technological Evolution of Ophthalmology. *Medicina (Lithuania)*. 2023 Dec 1;59(12).
16. Urbańska K, Stępień PW, Nowakowska KN, Stefaniak M, Osial N, Chorągiewicz T, et al. The Role of Dysregulated miRNAs in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
17. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. In: *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1296–304.
18. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):496–503.
19. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020 May 1;127(5):616–36.

20. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic Atrophy. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1079–91.
21. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: A meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):571–80.
22. Jin G, Zou M, Chen A, Zhang Y, Young CA, Wang S Bin, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Chinese populations worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Nov 1;47(8):1019–27.
23. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L, et al. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):29–35.
24. Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: The age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1766–72.
25. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2015 Dec 1;122(12):2482–9.
26. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):253–62.
27. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, et al. Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1176–82.
28. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: The Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jun;46(6):1907–10.
29. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, 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. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2).

30. Klaver CCW, Assink JJM, Van Leeuwen R, Wolfs RCW, Vingerling JR, Stijnen T, et al. Incidence and Progression Rates of Age-Related Maculopathy: The Rotterdam Study. Vol. 42. 2001.
31. Kaynak S, Aydin R, Kaya M. Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Tedavi Stratejileri: Yeni Terminoloji Işığında Ne Zaman Ne Yapalım? Treatment modalities in age related macula degeneration: New terminology and treatment policies: when and what have to be used? *Retina-Vitreus*. 2014 Nov 18;23:1–14.
32. Fisher DE, Klein BEK, Wong TY, Rotter JI, Li X, Shrager S, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1297–308.
33. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 Sep;139:6–11.
34. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians. *Ophthalmology*. 2010 May;117(5):921–7.
35. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1753–63.
36. Jiang B, Jiang C, Li J, Lu P. Trends and disparities in disease burden of age-related macular degeneration from 1990 to 2019: Results from the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2023;11.
37. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2224–32.
38. Lechanteur YTE, van de Ven JPH, Smailhodzic D, Boon CJF, Klevering BJ, Fauser S, et al. Genetic, Behavioral, and Sociodemographic Risk Factors for Second Eye Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012 Aug 24;53(9):5846.
39. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):7–21.

40. Fraser-Bell S, Donofrio J, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Sociodemographic factors and age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):30–8.
41. 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. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):79–87.
42. Vladan B, Biljana SP, Mandusic V, Zorana M, Zivkovic L. Instability in X chromosome inactivation patterns in AMD: a new risk factor? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2013;2(3):74–82.
43. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2).
44. Sadler TW. *Sadler's Embryology*. 12th Edition. Sadler TW, editor. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2013. 329–333 p.
45. Bishop PN, Mayne R, Morris RE, McLead D. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2024. 333–343 p.
46. R. Sparrow J, Hicks D, P. Hamel C. The Retinal Pigment Epithelium in Health and Disease. *Curr Mol Med*. 2010 Dec 1;10(9):802–23.
47. Bishop PN, Mayne R, Morris RE, McLead D. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2024. 88–103 p.
48. Bishop PN, Mayne R, Morris RE, McLead D. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2024. 79–81 p.
49. Puro DG. Retinovascular physiology and pathophysiology: New experimental approach/new insights. Vol. 31, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012. p. 258–70.
50. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol*. 2015;55:7–17.
51. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: Development and disease. Vol. 42, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2014. p. 44–84.

52. Bishop PN, Mayne R, Morris RE, McLead D., editors. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Vol. Section 2. 2024. 316–322 p.
53. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
54. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-related macular degeneration: Role of oxidative stress and blood vessels. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021. p. 1–22.
55. Dhodapkar RM, Martell D, Hafler BP. Glial-mediated neuroinflammatory mechanisms in age-related macular degeneration. Vol. 44, Seminars in Immunopathology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 673–83.
56. Zhao N, Hao XN, Huang JM, Song ZM, Tao Y. Crosstalk Between Microglia and Müller Glia in the Age-Related Macular Degeneration: Role and Therapeutic Value of Neuroinflammation. Vol. 15, Aging and Disease. International Society on Aging and Disease; 2024. p. 1132–54.
57. Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2014 Oct 26;142:19–25.
58. Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, Facskó A, Kaarniranta K. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
59. Abdouh M, Lu M, Chen Y, Goyeneche A, Burnier JV, Burnier MN. Filtering blue light mitigates the deleterious effects induced by the oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2022 Apr;217:108978.
60. Sultan F, Parkin ET. The Amyloid Precursor Protein Plays Differential Roles in the UVA Resistance and Proliferation of Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Protein Pept Lett.* 2022 Apr;29(4):313–27.
61. Kaarniranta K, Blasiak J, Liton P, Boulton M, Klionsky DJ, Sinha D. Autophagy in age-related macular degeneration. *Autophagy.* 2023 Feb 1;19(2):388–400.

62. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. Vol. 73, Cellular and Molecular Life Sciences. Birkhauser Verlag AG; 2016. p. 1765–86.
63. Blasiak J, Pawlowska E, Szczepanska J, Kaarniranta K. Interplay between Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System and Its Role in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1):210.
64. Ding Q, Dimayuga E, Keller JN. Proteasome Regulation of Oxidative Stress in Aging and Age-Related Diseases of the CNS. *Antioxid Redox Signal.* 2006 Jan;8(1–2):163–72.
65. Wang L, Cano M, Handa JT. p62 provides dual cytoprotection against oxidative stress in the retinal pigment epithelium. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2014 Jul;1843(7):1248–58.
66. Pockpa ZAD, Struillou X, Kone D, Mobio GS, Soueidan A, Badran Z. Periodontal Diseases and Age-Related Macular Degeneration: Is There a Link? A Review. *Perm J.* 2019 Dec;23(4).
67. Xu H, Chen M, Forrester J V. Para-inflammation in the aging retina. Vol. 28, Progress in Retinal and Eye Research. 2009. p. 348–68.
68. Ju WK, Chung IW, Kim KY, Gwon JS, Lee MY, Oh SJ, et al. Sodium nitroprusside selectively induces apoptotic cell death in the outer retina of the rat. Vol. 12. Lippincott Williams & Wilkins;
69. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018 Sep 14;123(7):849–67.
70. Gelfand BD, Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. *Trends Mol Med.* 2016 Aug;22(8):656–70.
71. Léveillard T, Philp NJ, Sennlaub F. Is Retinal Metabolic Dysfunction at the Center of the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration? *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):762.

72. Lee B, Ahn J, Yun C, Kim S woo, Oh J. Variation of Retinal and Choroidal Vasculatures in Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Oct 30;59(12):5246.
73. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, Czakó C, Csipo T, Baffi J, et al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. Vol. 41, *GeroScience*. Springer; 2019. p. 813–45.
74. Yeo NJY, Chan EJJ, Cheung C. Choroidal neovascularization: Mechanisms of endothelial dysfunction. Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
75. Sacconi R, Battista M, Borrelli E, Senni C, Tombolini B, Grosso D, et al. CHOROIDAL VASCULARITY INDEX IS ASSOCIATED WITH GEOGRAPHIC ATROPHY PROGRESSION. *Retina*. 2022 Feb;42(2):381–7.
76. Nordgaard CL, Karunadharma PP, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial Proteomics of the Retinal Pigment Epithelium at Progressive Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Jul 1;49(7):2848.
77. HIONA A. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008 Jan;43(1):24–33.
78. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Mar;51:69–89.
79. Du L, Zhang X, Han YY, Burke NA, Kochanek PM, Watkins SC, et al. Intra-mitochondrial Poly(ADP-ribosylation) Contributes to NAD⁺ Depletion and Cell Death Induced by Oxidative Stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 May;278(20):18426–33.
80. Spaide RF, Ooto S, Curcio CA. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Surv Ophthalmol*. 2018 Nov;63(6):782–815.

81. Yakovleva M, Dontsov A, Trofimova N, Sakina N, Kononikhin A, Aybush A, et al. Lipofuscin Granule Bisretinoid Oxidation in the Human Retinal Pigment Epithelium forms Cytotoxic Carbonyls. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 25;23(1):222.
82. Ach T, Tolstik E, Messinger JD, Zarubina A V., Heintzmann R, Curcio CA. Lipofuscin Redistribution and Loss Accompanied by Cytoskeletal Stress in Retinal Pigment Epithelium of Eyes With Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 May 21;56(5):3242.
83. Höhn A, Jung T, Grimm S, Catalgol B, Weber D, Grune T. Lipofuscin inhibits the proteasome by binding to surface motifs. *Free Radic Biol Med*. 2011 Mar;50(5):585–91.
84. Tan LX, Germer CJ, La Cunza N, Lakkaraju A. Complement activation, lipid metabolism, and mitochondrial injury: Converging pathways in age-related macular degeneration. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101781.
85. Krogh Nielsen M, Subhi Y, Rue Molbech C, Nilsson LL, Nissen MH, Sørensen TL. Imbalances in tissue inhibitors of metalloproteinases differentiate choroidal neovascularization from geographic atrophy. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb 4;97(1):84–90.
86. García-Onrubia L, Valentín-Bravo FcoJ, Coco-Martin RM, González-Sarmiento R, Pastor JC, Usategui-Martín R, et al. Matrix Metalloproteinases in Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 18;21(16):5934.
87. Lin MK, Yang J, Hsu CW, Gore A, Bassuk AG, Brown LM, et al. HTRA1, an age-related macular degeneration protease, processes extracellular matrix proteins EFEMP1 and TSP1. *Aging Cell*. 2018 Aug 5;17(4).
88. Schaumberg DA. A Prospective Study of 2 Major Age-Related Macular Degeneration Susceptibility Alleles and Interactions With Modifiable Risk Factors. *Archives of Ophthalmology*. 2007 Jan 1;125(1):55.
89. Kobayashi Y, Yoshida S, Zhou Y, Nakama T, Ishikawa K, Kubo Y, et al. Tenascin-C secreted by transdifferentiated retinal pigment epithelial cells promotes choroidal neovascularization via integrin α V. *Laboratory Investigation*. 2016 Nov;96(11):1178–88.

90. Boyer DS, Gonzalez VH, Kunitomo DY, Maturi RK, Roe RH, Singer MA, et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Risuteganib for Non-Exudative AMD: A Multicenter, Phase 2a, Randomized, Clinical Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021 Jun;52(6):327–35.
91. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016 Jan 10;2016(1).
92. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021 Jun 3;594(7861):100–5.
93. Lee KS, Lin S, Copland DA, Dick AD, Liu J. Cellular senescence in the aging retina and developments of senotherapies for age-related macular degeneration. *J Neuroinflammation*. 2021 Jan 22;18(1):32.
94. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2005 Nov 1;123(11):1484.
95. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jun 24;13(6):438–51.
96. Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, Lashkari K, Gregory MS, D'Amore PA, et al. NLRP3 Inflammasome Activation in Retinal Pigment Epithelial Cells by Lysosomal Destabilization: Implications for Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Jan 7;54(1):110.
97. Harris J, Lang T, Thomas JPW, Sukkar MB, Nabar NR, Kehrl JH. Autophagy and inflammasomes. *Mol Immunol*. 2017 Jun;86:10–5.
98. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S, et al. Mechanism of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1–16.
99. Höhn A, Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol*. 2013;1(1):140–4.

100. Pan C, Banerjee K, Lehmann GL, Almeida D, Hajjar KA, Benedicto I, et al. Lipofuscin causes atypical necroptosis through lysosomal membrane permeabilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 Nov 23;118(47).
101. Tan W, Zou J, Yoshida S, Jiang B, Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci*. 2020;16(15):2989–3001.
102. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev*. 2005 Jul;85(3):845–81.
103. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, Salomon RG, Mori A, Kenna PF, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med*. 2012 May 8;18(5):791–8.
104. Gregerson DS, Heuss ND, Lew KL, McPherson SW, Ferrington DA. Interaction of Retinal Pigmented Epithelial Cells and CD4 T Cells Leads to T-Cell Anergy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007 Oct 1;48(10):4654.
105. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med*. 2021 Jul 12;53(7):1116–23.
106. Hageman G. An Integrated Hypothesis That Considers Drusen as Biomarkers of Immune-Mediated Processes at the RPE-Bruch's Membrane Interface in Aging and Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Nov;20(6):705–32.
107. Khan AH, Pierce CO, De Salvo G, Griffiths H, Nelson M, Cree AJ, et al. The effect of systemic levels of TNF-alpha and complement pathway activity on outcomes of VEGF inhibition in neovascular AMD. *Eye*. 2022 Nov 8;36(11):2192–9.
108. Kauppinen A, Niskanen H, Suuronen T, Kinnunen K, Salminen A, Kaarniranta K. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells—Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Immunol Lett*. 2012 Sep;147(1–2):29–33.
109. Lentsch AB, Ward PA. Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):343–8.
110. Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2000 Oct;11(7):623–30.

111. Kobayashi Y. The role of chemokines in neutrophil biology. *Frontiers in Bioscience*. 2008;13(13):2400.
112. Nassar K, Grisanti S, Elfar E, Lücke J, Lücke M, Grisanti S. Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015 May 24;253(5):699–704.
113. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011 Nov 10;11(11):762–74.
114. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec;8(12):958–69.
115. Copland DA, Theodoropoulou S, Liu J, Dick AD. A Perspective of AMD Through the Eyes of Immunology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Jul 17;59(4):AMD83.
116. Gregerson DS, Yang J. CD45-Positive Cells of the Retina and Their Responsiveness to In Vivo and In Vitro Treatment with IFN- γ or Anti-CD40. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003 Jul 1;44(7):3083.
117. Gregerson DS, Sam TN, McPherson SW. The Antigen-Presenting Activity of Fresh, Adult Parenchymal Microglia and Perivascular Cells from Retina. *The Journal of Immunology*. 2004 Jun 1;172(11):6587–97.
118. Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, Amaral J, Fariss RN, Wong WT. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell*. 2011 Apr 29;10(2):263–76.
119. Ma W, Coon S, Zhao L, Fariss RN, Wong WT. A2E accumulation influences retinal microglial activation and complement regulation. *Neurobiol Aging*. 2013 Mar;34(3):943–60.
120. Xu H, Dawson R, Forrester J V., Liversidge J. Identification of Novel Dendritic Cell Populations in Normal Mouse Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007 Apr 1;48(4):1701.
121. 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*. 2013;229(1):32–7.

122. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):914–20.
123. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small Dense Particles in the Retina Observable by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010 Nov 1;51(11):5965.
124. Nassisi M, Fan W, Shi Y, Lei J, Borrelli E, Ip M, et al. Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Jul 10;59(8):3431.
125. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Grechenig C, Bui P, Fabianska M, Waldstein S, et al. Role of Deep Learning–Quantified Hyperreflective Foci for the Prediction of Geographic Atrophy Progression. *Am J Ophthalmol*. 2020 Aug;216:257–70.
126. Holan V, Hermankova B, Krulova M, Zajicova A. Cytokine interplay among the diseased retina, inflammatory cells and mesenchymal stem cells - a clue to stem cell-based therapy. *World J Stem Cells*. 2019 Nov 26;11(11):957–67.
127. Serban D, Popa Cherecheanu A, Dascalu AM, Socca B, Vancea G, Stana D, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Endogenous Endophthalmitis—A Global Emerging Disease. *Life*. 2021 Jul 10;11(7):676.
128. Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, Mihara M, Ohsugi Y, Kurihara T, et al. Interleukin-6 Receptor-Mediated Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Promotes Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):2149–58.
129. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron*. 2012 Jul;75(1):26–39.

130. Azad MB, Chen Y, Gibson SB. Regulation of Autophagy by Reactive Oxygen Species (ROS): Implications for Cancer Progression and Treatment. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Apr;11(4):777–90.
131. Ciucă Anghel DM, Anghel EE, Stan M, Tudor G, Dumitriu AS, Paunica S, et al. Psychological and psychiatric characterization of various groups of drugs users. *Journal of Mind and Medical Sciences*. 2022 Oct 23;9(2):255–65.
132. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003 Jan 1;3(1):23–35.
133. Chan CC, Ardeljan D. Molecular Pathology of Macrophages and Interleukin-17 in Age-Related Macular Degeneration. In 2014. p. 193–8.
134. Sato T, Takeuchi M, Karasawa Y, Takayama K, Enoki T. Comprehensive expression patterns of inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2019 Dec 19;9(1):19447.
135. Joo JH, Kim H, Shin JH, Moon SW. Aqueous humor cytokine levels through microarray analysis and a sub-analysis based on optical coherence tomography in wet age-related macular degeneration patients. *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec 18;21(1):399.
136. Wang H, Han X, Wittchen ES, Hartnett ME. TNF- α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β -catenin activation. *Mol Vis*. 2016;22:116–28.
137. Wang X, Ma W, Han S, Meng Z, Zhao L, Yin Y, et al. TGF- β participates choroid neovascularization through Smad2/3-VEGF/TNF- α signaling in mice with Laser-induced wet age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017 Aug 29;7(1):9672.
138. Wang K, Li H, Sun R, Liu C, Luo Y, Fu S, et al. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in wet age-related macular degeneration. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018 Nov 1;51(1):1–8.
139. Ma W, Silverman SM, Zhao L, Villasmil R, Campos MM, Amaral J, et al. Absence of TGF β signaling in retinal microglia induces retinal degeneration and exacerbates choroidal neovascularization. *Elife*. 2019 Jan 22;8.

140. Schlecht A, Leimbeck S V., Jägle H, Feuchtinger A, Tamm ER, Braunger BM. Deletion of Endothelial Transforming Growth Factor- β Signaling Leads to Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol.* 2017 Nov;187(11):2570–89.
141. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circ Res.* 2020 Jul 3;127(2):310–29.
142. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun 3;15(2):171–85.
143. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res.* 1997 Feb 15;57(4):765–72.
144. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, et al. Drusen proteome analysis: An approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002 Nov 12;99(23):14682–7.
145. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H, et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell.* 2002 Oct;2(4):289–300.
146. Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. *Journal of Clinical Investigation.* 2012 Jun 1;122(6):1991–2005.
147. Spindler J, Zandi S, Pfister IB, Gerhardt C, Garweg JG. Cytokine profiles in the aqueous humor and serum of patients with dry and treated wet age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2018 Aug 29;13(8):e0203337.
148. Lachmann PJ. The story of complement factor I. *Immunobiology.* 2019 Jul;224(4):511–7.
149. Hageman GS, Anderson DH, Johnson L V., Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005 May 17;102(20):7227–32.

150. Ratnapriya R, Acar İE, Geerlings MJ, Branham K, Kwong A, Saksens NTM, et al. Family-based exome sequencing identifies rare coding variants in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2020 Jul 29;29(12):2022–34.
151. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science* (1979). 2005 Apr 15;308(5720):385–9.
152. Russo A, Ragusa M, Barbagallo C, Longo A, Avitabile T, Uva MG, et al. miRNAs in the vitreous humor of patients affected by idiopathic epiretinal membrane and macular hole. *PLoS One.* 2017 Mar 22;12(3):e0174297.
153. Toro MD, Reibaldi M, Avitabile T, Bucolo C, Salomone S, Rejdak R, et al. MicroRNAs in the Vitreous Humor of Patients with Retinal Detachment and a Different Grading of Proliferative Vitreoretinopathy: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 May 22;9(6):23.
154. Natoli R, Fernando N. MicroRNA as Therapeutics for Age-Related Macular Degeneration. In 2018. p. 37–43.
155. Ménard C, Rezende FA, Miloudi K, Wilson A, Tétreault N, Hardy P, et al. MicroRNA signatures in vitreous humour and plasma of patients with exudative AMD. *Oncotarget.* 2016 Apr 12;7(15):19171–84.
156. Ulańczyk Z, Sobuś A, Łuczkowska K, Grabowicz A, Mozolewska-Piotrowska K, Safranow K, et al. Associations of MicroRNAs, Angiogenesis-Regulating Factors and CFH Y402H Polymorphism—An Attempt to Search for Systemic Biomarkers in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 15;20(22):5750.
157. Strafella C, Errichiello V, Caputo V, Aloe G, Ricci F, Cusumano A, et al. The Interplay between miRNA-Related Variants and Age-Related Macular Degeneration: EVIDENCE of Association of MIR146A and MIR27A. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 29;20(7):1578.
158. ElShelmani H, Wride MA, Saad T, Rani S, Kelly DJ, Keegan D. The Role of Deregulated MicroRNAs in Age-Related Macular Degeneration Pathology. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Feb 10;10(2):12.

159. Bhattacharjee S, Zhao Y, Dua P, Rogaev EI, Lukiw WJ. microRNA-34a-Mediated Down-Regulation of the Microglial-Enriched Triggering Receptor and Phagocytosis-Sensor TREM2 in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0150211.
160. Blasiak J, Watala C, Tuuminen R, Kivinen N, Koskela A, Uusitalo-Järvinen H, et al. Expression of VEGFA-regulating miRNAs and mortality in wet AMD. *J Cell Mol Med*. 2019 Dec 21;23(12):8464–71.
161. Terluk MR, Kapphahn RJ, Soukup LM, Gong H, Gallardo C, Montezuma SR, et al. Investigating Mitochondria as a Target for Treating Age-Related Macular Degeneration. *The Journal of Neuroscience*. 2015 May 6;35(18):7304–11.
162. Karunadharma PP, Nordgaard CL, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial DNA Damage as a Potential Mechanism for Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010 Nov 1;51(11):5470.
163. Fisher CR, Ferrington DA. Perspective on AMD Pathobiology: A Bioenergetic Crisis in the RPE. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Jun 6;59(4):AMD41.
164. Kaarniranta K, Salminen A, Eskelinen EL, Kopitz J. Heat shock proteins as gatekeepers of proteolytic pathways—Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev*. 2009 Apr;8(2):128–39.
165. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF- α in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004 May 17;242(5):409–13.
166. Shen S, Kapphahn RJ, Zhang M, Qian S, Montezuma SR, Shang P, et al. Quantitative Proteomics of Human Retinal Pigment Epithelium Reveals Key Regulators for the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 7;24(4):3252.
167. Dieguez HH, Romeo HE, Alaimo A, Bernal Aguirre NA, Calanni JS, Adán Aréan JS, et al. Mitochondrial quality control in non-exudative age-related macular degeneration: From molecular mechanisms to structural and functional recovery. *Free Radic Biol Med*. 2024 Jul;219:17–30.

168. Shafi V, Khan NA, Kazmi J, Siddiqui I. Cytokine-Driven NF- κ B Activation in Retinal Cells and Its Impact on the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. 2024 Oct 7;
169. Telegina D V, Kozhevnikova OS, Kolosova NG. [Molecular mechanisms of cell death in the retina during the development of age-related macular degeneration]. *Adv Gerontol.* 2016;29(3):424–32.
170. Zacks DN, Kocab AJ, Choi JJ, Gregory-Ksander MS, Cano M, Handa JT. Cell Death in AMD: The Rationale for Targeting Fas. *J Clin Med.* 2022 Jan 25;11(3):592.
171. Csaky K. Clinicopathologic Correlation of Progressive Fibrovascular Proliferation Associated With Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology.* 2004 Apr 1;122(4):650.
172. Wong JHC, Ma JYW, Jobling AI, Brandli A, Greferath U, Fletcher EL, et al. Exploring the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the interplay between retinal pigment epithelium dysfunction and the innate immune system. *Front Neurosci.* 2022 Nov 3;16.
173. Cao D, Leong B, Messinger JD, Kar D, Ach T, Yannuzzi LA, et al. Hyperreflective foci, OCT progression indicators in age-related macular degeneration, include transdifferentiated retinal pigment epithelium. 2021.
174. Sarks J. Development of atrophy of the retinal pigment epithelium around disciform scars. *British Journal of Ophthalmology.* 2006 Apr 1;90(4):442–6.
175. Bhumika, Bora NS, Bora PS. Genetic Insights into Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines.* 2024 Jul 4;12(7):1479.
176. Nguyen J, Brantley ., Milam A., Schwartz SG. Genetics and Age-Related Macular Degeneration: A Practical Review for Clinicians. *Frontiers in Bioscience-Scholar.* 2024 Feb 29;16(1).
177. Desmettre TJ. Epigenetics in Age-related Macular Degeneration (AMD). *J Fr Ophtalmol.* 2018 Nov;41(9):e407–15.

178. Mathis T, Holz FG, Sivaprasad S, Yoon YH, Eter N, Chen LJ, et al. Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye*. 2023 Jun 14;37(9):1758–65.
179. Abraham A, Shibagaki K, Toshimori M. Age-related macular degeneration and its treatment options. In: *Handbook of Basic and Clinical Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier; 2022. p. 333–42.
180. Maugetfaÿsse M, Wolff B, Sahel JA, Mathis T. [Age-related macular degeneration diagnosis]. *Rev Prat*. 2017 Jan;67(1):92–5.
181. Li W. Diagnosis of age-related macular degeneration. In: *Age-Related Macular Degeneration*. Elsevier; 2022. p. 77–101.
182. Vinding T. Occurrence of drusen, pigmentary changes and exudative changes in the macula with reference to age-related macular degeneration An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol*. 1990 Aug 27;68(4):410–4.
183. Venneti K, Kashyap H, Murugan R, Jagan Mohan N, Goel T. AMDNet: Age-related Macular Degeneration diagnosis through retinal Fundus Images using Lightweight Convolutional Neural Network. In: *2022 IEEE Silchar Subsection Conference (SILCON)*. IEEE; 2022. p. 1–6.
184. Abd El-Khalek AA, Balaha HM, Alghamdi NS, Ghazal M, Khalil AT, Abo-Elsoud MEA, et al. A concentrated machine learning-based classification system for age-related macular degeneration (AMD) diagnosis using fundus images. *Sci Rep*. 2024 Jan 29;14(1):2434.
185. Tang JC, Magalhães R, Wisniowiecki A, Razura D, Walker C, Applegate BE. Optical coherence tomography technology in clinical applications. In: *Biophotonics and Biosensing*. Elsevier; 2024. p. 285–346.
186. Ruiz-Medrano J, Gutiérrez-Bonet R, Ruiz-Moreno JM. Optical coherence tomography. In: *Retinal and Choroidal Vascular Diseases of the Eye*. Elsevier; 2024. p. 91–8.
187. Schmidt-Erfurth U, Klumscha S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*. 2017 Jan 25;31(1):26–44.

188. Riazi Esfahani P, Reddy AJ, Thomas J, Sommer DA, Nguyen A, Farasat V, et al. An Analysis of the Usage of Retinal Imaging Technology in the Detection of Age-Related Macular Degeneration. *Cureus*. 2023 Jun 16;
189. Trinh M, Cheung R, Duong A, Nivison-Smith L, Ly A. OCT Prognostic Biomarkers for Progression to Late Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024 Jun;8(6):553–65.
190. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. In p. 30–6.
191. Ahmed M, Syrine BM, Nadia BA, Anis M, Karim Z, Mohamed G, et al. Optical coherence tomography angiography features of macular neovascularization in wet age-related macular degeneration: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021 Oct;70:102826.
192. Sayed SA, Ziada HEA, Mohammad MS. Assessment of Wet Age-Related Macular degeneration by Optical Coherence Tomography Angiography. *Egypt J Hosp Med*. 2018 Oct 1;73(9):7551–6.
193. Pauleikhoff LJB, Blobner K, Wehrmann K, Feucht N, Lohmann CP, Maier M. Fluoreszein-, Indocyaningrün- und optische Kohärenztomographie-Angiographie bei Patienten mit nativer exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe*. 2018 Jul 13;115(7):579–84.
194. Schwartz R, Sivaprasad S. Fundus Fluorescein Angiography. In: *Central Serous Chorioretinopathy*. Elsevier; 2019. p. 83–96.
195. Deák GG, Birner K, Gerendas BS, Mylonas G, Weigert G, Michl M, et al. Comparison of optical coherence tomography vs. fluorescein angiography-based macular neovascularization classifications in age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2025 Feb 5;15(1):4303.
196. Kumar S, Berriochoa Z, Jones AD, Fu Y. Detecting Abnormalities in Choroidal Vasculature in a Mouse Model of Age-related Macular Degeneration by Time-course Indocyanine Green Angiography. *Journal of Visualized Experiments*. 2014 Feb 19;(84).

197. Rusu I, Coombs P, Kiss S. Wide-Field Indocyanine Green Angiography. In: Atlas of Wide-Field Retinal Angiography and Imaging. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 37–47.
198. Calvo-Maroto A, Cerviño A. Spotlight on fundus autofluorescence. Clin Optom (Auckl). 2018 Mar;Volume 10:25–32.
199. Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M, Nagai N, Sporn M, Wang AL, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. Vision Res. 2010 Mar;50(7):652–64.
200. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, et al. Age-Related Macular Degeneration Is Associated with Incident Myocardial Infarction among Elderly Americans. Ophthalmology. 2007 Apr;114(4):732–7.
201. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2010 Dec 13;10(1):31.
202. Snow KK, Cote J, Yang W, Davis NJ, Seddon JM. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. Am J Ophthalmol. 2002 Dec;134(6):842–8.
203. FRIEDMAN B. MECHANICS OF OPTIC NERVE TRACTION ON THE RETINA DURING OCULAR ROTATION. Archives of Ophthalmology. 1941 Apr 1;25(4):564.
204. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk factors for age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2001 Apr;108(4):697–704.
205. Despret DDG, Klaver CCW, Witteman JCM, Bergen AAB, Kardys I, de Maat MPM, et al. Complement Factor H Polymorphism, Complement Activators, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. JAMA. 2006 Jul 19;296(3):301.
206. Corominas J, Colijn JM, Geerlings MJ, Pauper M, Bakker B, Amin N, et al. Whole-Exome Sequencing in Age-Related Macular Degeneration Identifies Rare Variants in COL8A1, a Component of Bruch's Membrane. Ophthalmology. 2018 Sep;125(9):1433–43.

207. Allikmets R. Further Evidence for an Association of ABCR Alleles with Age-Related Macular Degeneration. *The American Journal of Human Genetics*. 2000 Aug;67(2):487–91.
208. Klaver CCW, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, et al. Genetic Association of Apolipoprotein E with Age-Related Macular Degeneration. *The American Journal of Human Genetics*. 1998 Jul;63(1):200–6.
209. Gemenetzi M, Lotery AJ. The role of epigenetics in age-related macular degeneration. *Eye*. 2014 Dec 19;28(12):1407–17.
210. Bunce C, Wormald R. Causes of blind certifications in England and Wales: April 1999–March 2000. *Eye*. 2008 Jul 2;22(7):905–11.
211. Seddon JM. Dietary Carotenoids, Vitamins A, C, and E, and Advanced Age-Related Macular Degeneration. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1994 Nov 9;272(18):1413.
212. Chen X, Wu S, Wang S, Yu C, Guo Z, Huang S, et al. Real world pharmacovigilance assessment of drug related macular degeneration risks. *Sci Rep*. 2025 Jan 7;15(1):1220.
213. Tamás Fischer. Is the age-related macular degeneration (AMD) vascular disease, part of vasculopathy, respectively? Novel considerations on AMD arising from the newest pathophysiological, clinical and clinical- pharmacological observations (Preliminary Communication). *Journal of Neuroscience and Behavioral Health*. 2012 May;4(5).
214. Panos GD. Evolution of intravitreal therapy for retinal and macular disorders. *Journal of International Medical Research*. 2020 Jan 4;48(1).
215. Ramos de Carvalho JE, Willig A, Chung R, Peiretti E, Mura M. Current surgical treatment of age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014 Jun 21;9(3):235–45.
216. Marta A, Pessoa B. New Drugs in the Pipeline for the Management of AMD. In: *Recent Advances and New Perspectives in Managing Macular Degeneration*. IntechOpen; 2022.

217. Fabre M, Mateo L, Lamaa D, Baillif S, Pagès G, Demange L, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. 2022 Aug 10;27(16):5089.
218. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, Elman MJ, et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb 1;132(2):142.
219. Chew EY. Nutrition, Genes, and Age-Related Macular Degeneration: What Have We Learned from the Trials? *Ophthalmologica*. 2017;238(1–2):1–5.
220. Dong Y, Wan G, Yan P, Chen Y, Wang W, Peng G. Effect of anti-VEGF drugs combined with photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. *Exp Ther Med*. 2016 Dec;12(6):3923–6.
221. Honda S. The Past, Present, and Future Perspective of Photodynamic Therapy for Age-Related Macular Degeneration. 2024.
222. Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Jun;15(3):211–20.
223. Chaudhry S. Optimising multi pronged drug intercepts in AMD. *Annals of Geriatric Education and Medical Sciences*. 2021 Feb 28;7(2):64–72.
224. Liu W, Zhang C, Jiang F, Tan Y, Qin B. From theory to therapy: a bibliometric and visual study of stem cell advancements in age-related macular degeneration. *Cytotherapy*. 2024 Jun;26(6):616–31.
225. Charbel Issa P, De Silva SR, Pfau K, Birtel J. Differenzialdiagnose der altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2025 Jan 16;242(01):7–21.
226. Ilyin PA. Complete blood count interpretation. *Spravočnik virača obšej praktiki (Journal of Family Medicine)*. 2022 Mar 3;30–7.
227. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun 9;35(3):351–7.
228. Lichtman MA. Red cell distribution width as a bellwether of prognosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2024 Nov;109:102884.

229. Bellingan G. Leukocytes: friend or foe. *Intensive Care Med.* 2000 Feb;26(S1):S111–8.
230. Vorobjeva NV. Neutrophils are atypical antigen-presenting cells. *Vestnik Moskovskogo universiteta Seria 16 Biologia.* 2023 Jul 12;78(№2, 2023):55–63.
231. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020 Jul 1;108(1):377–96.
232. Tizard I. Lymphocyte Biology and Functions. In: *Schalm's Veterinary Hematology.* Wiley; 2022. p. 63–73.
233. Teh YC, Ding JL, Ng LG, Chong SZ. Capturing the Fantastic Voyage of Monocytes Through Time and Space. *Front Immunol.* 2019 Apr 16;10.
234. Yan C, Wu H, Fang X, He J, Zhu F. Platelet, a key regulator of innate and adaptive immunity. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 10;10.
235. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3378–84.
236. Yang N, Yang K, Pan S, He Q, Jin J. Progress in the application of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dialysis-related complications. *Ren Fail.* 2023 Dec 22;45(2).
237. Kazantzis D, Machairoudia G, Theodossiadis P, Chatziralli I. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Other Full Blood Count Indices in Retinal Diseases: A Systematic Review of the Literature. *Medicina (B Aires).* 2025 Jan 14;61(1):125.
238. Shirvani M, Soufi F, Nouralishahi A, Vakili K, Salimi A, Lucke-Wold B, et al. The Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Effective Biomarker for Eye Disorders: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2022 Jan 15;2022(1).
239. Abdelaziz Elghaiaty H, Assar E, Fathy Soliman Ebrahim A, Ebrahim Abdelaty R. Platelet-Lymphocyte Ratio in Predicting Mortality of Patients in Pediatric Intensive Care Unit. *Benha Medical Journal.* 2024 Oct 7;0(0):0–0.
240. Kurtul BE, Çakmak Aİ, Elbeyli A, Özarslan Özcan D, Özcan SC, Cankurtaran V. Assessment of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with retinal vein occlusion. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020 Jan 18;12.

241. avcı A, Avcı D, Erden F, Ragip E, Cetinkaya A, Ozyurt K, et al. Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behcet's disease? *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jul;Volume 13:881–6.
242. Zeng J, Chen M, Feng Q, Wan H, Wang J, Yang F, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Nov;Volume 15:3617–26.
243. Wang H, Guo Z, Xu Y. Association of monocyte-lymphocyte ratio and proliferative diabetic retinopathy in the U.S. population with type 2 diabetes. *J Transl Med*. 2022 Dec 13;20(1):219.
244. Liang L, Su Q. Systemic immune-inflammation index and the short-term mortality of patients with sepsis: A meta-analysis. *Biomolecules and Biomedicine*. 2024 Dec 27;
245. Tukenmez Dikmen N, Un Y. Systemic immuno-inflammatory index in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol*. 2023 Jan 15;15.
246. Li X, Du G lei, Wu SN, Zhang SQ, Zhang ZJ, Tang J feng. The Systemic Immune-Inflammation Index is Linked to Cataracts: Insights from NHANES 2005-2008. 2024.
247. Kurtul BE, Cakmak AI, Elbeyli A, Ozcan SC, Ozarslan Ozcan D, Kimyon G. Evaluation of systemic immune-inflammation index level as a novel marker for severity of noninfectious uveitis. *Int Ophthalmol*. 2021 Nov 25;41(11):3615–22.
248. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol*. 2024 Jun 14;15.
249. Nishikawa Y, Oku H, Tonari M, Matsuo J, Sugawara J, Ikeda T. C-reactive protein may be useful to differentiate idiopathic orbital inflammation and orbital cellulitis in cases with acute eyelid erythema and edema. *Clinical Ophthalmology*. 2018 Jun;Volume 12:1149–53.
250. Seddon JM. Association Between C-Reactive Protein and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA*. 2004 Feb 11;291(6):704.

251. Chen RC, Palestine AG, Lynch AM, Patnaik JL, Wagner BD, Mathias MT, et al. Increased Systemic C-Reactive Protein Is Associated With Choroidal Thinning in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Oct 4;10(12):7.
252. Krause L, Yousif T, Pohl K. An epidemiological study of neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Curr Med Res Opin.* 2013 Oct 1;29(10):1391–7.
253. Nakano Y, Kataoka K, Takeuchi J, Fujita A, Kaneko H, Shimizu H, et al. Vascular maturity of type 1 and type 2 choroidal neovascularization evaluated by optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2019 Apr 29;14(4):e0216304.
254. YANNUZZI LA, NEGRÃO S, IIDA T, CARVALHO C, RODRIGUEZ-COLEMAN H, SLAKTER J, et al. RETINAL ANGIOMATOUS PROLIFERATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina.* 2001 Oct;21(5):416–34.
255. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye.* 2004 May 7;18(5):455–9.
256. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2011 May 19;364(20):1897–908.
257. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2013 May;120(5):1046–56.
258. Tricorache DF, Dascalu AM, Alexandrescu C, Bobirca A, Grigorescu C, Tudor C, et al. Correlations Between the Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Serum Lipid Fractions With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cureus.* 2024 Jun 16;
259. Ilhan N, Daglioglu MC, Ilhan O, Coskun M, Tuzcu EA, Kahraman H, et al. Assessment of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 Jul 4;23(4):287–90.

260. Lechner J, Chen M, Hogg RE, Toth L, Silvestri G, Chakravarthy U, et al. Alterations in Circulating Immune Cells in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep*. 2015 Nov 17;5(1):16754.
261. Kurtul BE, Ozer PA. The Relationship between Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Age-related Macular Degeneration. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2016;30(5):377.
262. Pinna A, Porcu T, D'Amico-Ricci G, Dore S, Boscia F, Paliogiannis P, et al. Complete Blood Cell Count–Derived Inflammation Biomarkers in Men with Age-Related Macular Degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Aug 18;27(6):932–6.
263. Sengul EA, Artunay O, Kockar A, Afacan C, Rasier R, Gun P, et al. Correlation of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio with visual acuity and macular thickness in age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(5):754–9.
264. Subhi Y, Lykke Sørensen T. New neovascular age-related macular degeneration is associated with systemic leucocyte activity. *Acta Ophthalmol*. 2017 Aug 18;95(5):472–80.
265. Naif S, Majed R, Mohieldin E, Hanan A, Lamis A, Maha A. Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Sep 14;31(8):1647–52.
266. Niazi S, Krogh Nielsen M, Sørensen TL, Subhi Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019 Sep 27;97(6):558–66.
267. Hu WW, Huang YK, Huang XG. Comparison of Peripheral Blood Inflammatory Indices in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration and Haemorrhagic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 May 28;31(5):935–9.
268. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.

269. Peng L, Liu L, Chai M, Cai Z, Wang D. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for clinical outcome in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Sep 26;11.
270. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(07):474–88.
271. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol*. 2021 Jul 31;121(7):1803–14.
272. Wu H, Cao T, Ji T, Luo Y, Huang J, Ma K. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Mar 18;15.
273. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Sci Rep*. 2022 Aug 10;12(1):13606.
274. Chandrashekara S, Rajendran A, Bai Jaganath A, Krishnamurthy R. Neutrophil-lymphocyte ratio, pain perception, and disease activity score may serve as important predictive markers for sustained remission in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2016 Feb 9;67(3):109–15.
275. Liu T, Qin Z, Yang Z, Feng X. Predictive Value of MHR and NLR for Ulcerative Colitis Disease Activity. *Int J Gen Med*. 2024 Feb;Volume 17:685–92.
276. Zinellu A, Zinellu E, Pau MC, Carru C, Pirina P, Fois AG, et al. A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Adverse Outcomes in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2022 Jun 11;11(12):3365.
277. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey T. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):864.

278. Tang Y, Li L, Li J. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 11;15.
279. El-Tawab SS, Ibrahim IK, Megallaa MH, Mgeed RMA, Elemary WS. Neutrophil–lymphocyte ratio as a reliable marker to predict pre-clinical retinopathy among type 2 diabetic patients. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2023 Feb 20;50(1):11.
280. Zhang A, Ning L, Han J, Ma Y, Ma Y, Cao W, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as a Potential Biomarker of Neovascular Glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Feb 17;29(2):417–24.
281. Atalay K, Kaldirim Erdogan H, Kirgiz A, Asik Nacaroglu S. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in normal-tension glaucoma. *Med Hypotheses*. 2017 Jun;103:54–6.
282. Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, Kucukevcilioglu M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Novel Biomarkers of Primary Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016 Oct;25(10):e815–20.
283. Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoğlu Z. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Predict Progression in Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2014 Nov;33(11):1168–73.
284. Meng YF, Pu Q, Ma Q, Zhu W, Li XY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Predictor of Dry Eye Disease: A Case-Control Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Mar;Volume 17:259–66.
285. Lee EK, Lee SY, Kim BH, Park UC, Yu HG. VISUAL PROGNOSTIC VALUE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN BEHÇET UVEITIS. *Retina*. 2022 Jun;42(6):1189–98.
286. Yildiz Balci S, Turan-Vural E, Turkyilmaz O, Esen F, Aksaray S. Complete blood count parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio values as markers for differentiation between systemic infectious and non-infectious uveitis. *Int Ophthalmol*. 2020 Nov 2;40(11):3033–41.

287. Gökce SE, Çelik A, Başkan C. The role of blood neutrophil lymphocyte ratio in predicting the initial response to anti-VEGF treatment in neovascular AMD patients. *Ir J Med Sci.* 2024 Feb 1;193(1):517–21.
288. Karahan M, Hazar L, Erdem S, Ava S, Dursun ME, Demirtaş AA, et al. Is there a relationship between hematological inflammatory parameters and age-related macular degeneration? *Ther Adv Ophthalmol.* 2021 Jan 27;13.
289. Huang YY, Lo WJ, Chang HY, Chou YB, Lin TC. Three-Year Outcomes of Intravitreal Aflibercept Injections for Retinal Angiomatous Proliferation According to Disease Stage. *Ophthalmol Ther.* 2022 Aug 20;11(4):1503–16.
290. Sacconi R, Forte P, Corradetti G, Costanzo E, Capuano V, Bousquet E, et al. Type 3 Macular Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2025 Jun;9(6):546–55.
291. Qiang W, Wei R, Chen Y, Chen D. Clinical Pathological Features and Current Animal Models of Type 3 Macular Neovascularization. *Front Neurosci.* 2021 Aug 26;15.
292. Dell’Omo R, Cassetta M, Dell’Omo E, di Salvatore A, Hughes JM, Aceto F, et al. Aqueous Humor Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Before and After Intravitreal Bevacizumab in Type 3 Versus Type 1 and 2 Neovascularization. A Prospective, Case-Control Study. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jan;153(1):155-161.e2.
293. Schlecht A, Wolf J, Boneva S, Prinz G, Braunger BM, Wieghofer P, et al. Transcriptional and Distributional Profiling of Microglia in Retinal Angiomatous Proliferation. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 22;23(7):3443.
294. Mao J, Chen N, Zhang S, Fang Y, Zheng Z, Wu S, et al. Association between inflammatory cytokines in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Front Med (Lausanne).* 2022 Sep 23;9.
295. Subhi Y, Krogh Nielsen M, Molbech CR, Oishi A, Singh A, Nissen MH, et al. Plasma markers of chronic low-grade inflammation in polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb 4;97(1):99–106.

296. Tong JP, Chan WM, Liu DTL, Lai TYY, Choy KW, Pang CP, et al. Aqueous Humor Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelium-Derived Factor in Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006 Mar;141(3):456–62.
297. Chaikitmongkol V, Upaphong P, Patikulsila D, Jirarattanasopa P, Choovuthayakorn J, Watanachai N, et al. Timing of Complete Polypoidal Regression after Intravitreal Aflibercept Treatments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmol Retina*. 2022 Jan;6(1):21–8.
298. Kimura M, Sakurada Y, Fukuda Y, Matsubara M, Kotoda Y, Kasai Y, et al. Association of Polyp Regression after Loading Phase with 12-Month Outcomes of Eyes with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Pharmaceuticals*. 2024 May 27;17(6):687.
299. Zhou H, Zhao X, Wang S, Chen Y. Determination of Vascular Endothelial Growth Factor-B Concentrations in Aqueous Humor and Plasma of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Patients Before and After Anti-VEGF Therapy. *Ophthalmol Ther*. 2023 Apr 20;12(2):827–37.
300. Erdem B, Gok M. Evaluation of the Effects of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab on Systemic Inflammatory and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Curr Eye Res*. 2021 Sep 2;46(9):1387–92.
301. Gunay BO. Evaluation of systemic immune-inflammatory index in patients with wet age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom*. 2024 Jan 2;107(1):47–50.
302. Mangoni AA, Zinellu A. Diagnostic accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2024 Sep 4;24(1):207.
303. Chen X, Mohammed AF, Li C. Assessment of the Clinical Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024 Jan 9;30.

304. Yin Q, Yin J, Shen L, Zhou Q, Xu W. The early diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in neonatal late-onset sepsis. *Front Pediatr*. 2025 Mar 7;13.
305. El-Said NY, Adle S El, Fathi HM. Clinical significance of platelet-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity and damage. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022 Jun;44(3):225–9.
306. Fu Y, Wang Y, Wang Y, Mou T, He X, Wang J, et al. Biomarkers (NLR, PLR, SII) for Frequent COPD Exacerbations: Diagnostic and Clinical Management Implications in a Retrospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025 Apr;Volume 20:987–98.
307. Qin G, He F, Zhang H, Pazo EE, Dai G, Yao Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are more prominent in retinal artery occlusion (RAO) compared to retinal vein occlusion (RVO). *PLoS One*. 2022 Feb 3;17(2):e0263587.
308. Wang X, He Q, Zhao X, Li H, Liu L, Wu D, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with high myopia. *BMC Ophthalmol*. 2022 Nov 30;22(1):464.
309. Ghosh T, Thakur SKD, Ghosh P, Sengupta T. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in patients with diabetic retinopathy. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*. 2025 Jan;13(1):65–70.
310. Dascalu AM, Georgescu A, Costea AC, Tribus L, El Youssoufi A, Serban D, et al. Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus*. 2023 Nov 9;
311. Liu Z, Perry LA, Penny-Dimri JC, Raveendran D, Hu ML, Arslan J, et al. The association of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022 May 4;100(3).

312. Koksaldi S, Yardim E, Ozturk T, Arikan G, Ayhan Z, Kaya M, et al. Leukocyte activity for the evaluation of inflammatory status in cases with neovascular age-related macular degeneration. *Journal of Retina-Vitreous*. 2024;33(2):144.
313. Vergroesen JE, Thee EF, de Crom TOE, Kiefte-de Jong JC, Meester-Smoor MA, Voortman T, et al. The inflammatory potential of diet is associated with the risk of age-related eye diseases. *Clin Nutr*. 2023 Dec;42(12):2404–13.
314. Lu W, Gong Y, Liu L, Zhang Y, Tian X, Liu H. Association of systemic immune-inflammatory index with all-cause and cancer mortality in Americans aged 60 years and older. *Frontiers in aging*. 2025;6:1502746.
315. Zhao X, Li J, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and psoriasis: a population-based study. *Front Immunol*. 2024;15:1305701.
316. Marchi F, Pylypiv N, Parlanti A, Storti S, Gaggini M, Paradossi U, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index as Predictors of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2024 Feb 22;13(5).
317. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295–302.
318. Kocamış Sİ, Boz AAE, Özdemir İ. Systemic immune-inflammation index could be associated with pseudophakic cystoid macular edema after an uneventful phacoemulsification surgery in patients without risk factors. *BMC Ophthalmol*. 2022 Sep 21;22(1):378.
319. Huang J, Wu H, Yu F, Wu F, Hang C, Zhang X, et al. Association between systemic immune-inflammation index and cataract among outpatient US adults. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1469200.
320. Niu R, Yan Z, Wang Y, Li Y, Feng W, Liu J, et al. Study of clinical traits and systemic immune inflammation index assessments in patients with endogenous endophthalmitis over the last ten years. *BMC Ophthalmol*. 2024 Jan 5;24(1):11.
321. Zuo W, Chen T, Song J, Ai M. Assessment of Systemic Immune-inflammation Index Levels in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Mar 16;31(3):491–5.

322. Elbeyli A, Kurtul BE. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio levels are associated with keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jul;69(7):1725–9.
323. Ozarslan Ozcan D, Kurtul BE, Ozcan SC, Elbeyli A. Increased Systemic Immune-Inflammation Index Levels in Patients with Dry Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022 Apr 3;30(3):588–92.
324. Wen Y, Zhan X, Wang N, Peng F, Feng X, Wu X. Monocyte/Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:9852507.
325. Qiu C, Liu S, Li X, Li W, Hu G, Liu F. Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio for 90-day all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023 Aug 12;13(1):13136.
326. Huang Q, Wu H, Wo M, Ma J, Song Y, Fei X. Clinical and predictive significance of Plasma Fibrinogen Concentrations combined Monocyte-lymphocyte ratio in patients with Diabetic Retinopathy. *Int J Med Sci*. 2021;18(6):1390–8.
327. Chatziralli I, Kazantzis D, Kroupis C, Machairoudia G, Dimitriou E, Theodossiadis G, et al. The impact of laboratory findings and optical coherence tomography biomarkers on response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 2022 May 10;42(11):3449–57.
328. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019 Apr 17;2019:1–14.
329. Ayhan Tuzcu E, Arica S, Ilhan N, Daglioglu M, Coskun M, Ilhan O, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014 Feb 17;252(2):237–40.
330. Kazantzis D, Machairoudia G, Kroupis C, Theodossiadis G, Theodossiadis P, Chatziralli I. Complete Blood Count-Derived Inflammation Indices and Retinal Vein Occlusion: A Case-Control Study. *Ophthalmol Ther*. 2022 Jun;11(3):1241–9.

331. Ma Y, Li S, Shao M, Cao W, Sun X. Platelet Parameters and Their Relationships With the Thickness of the Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex in Primary Open-Angle Glaucoma. *Front Neurol.* 2022 May 2;13.
332. Košťál M, Bláha M, Rencová E, Lánská M, Rozsival P, Kratochvilová V, et al. Dynamics of Blood Count after Rheohemapheresis in Age-Related Macular Degeneration: Possible Association with Clinical Changes. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–5.
333. Aslam H, Oza F, Ahmed K, Kopel J, Aloysius MM, Ali A, et al. The Role of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Chronic Liver Disease: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9;24(4):3487.
334. Wu H, Liao B, Cao T, Ji T, Huang J, Ma K. Diagnostic value of RDW for the prediction of mortality in adult sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Oct 17;13.
335. Ma Y, Li S, Zhang A, Ma Y, Wan Y, Han J, et al. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Diabetic Retinopathy: A 5-Year Retrospective Case-Control Study. *J Ophthalmol.* 2021 Jul 6;2021:1–9.
336. Ozkok A, Nesmith BLW, Schaal S. Association of Red Cell Distribution Width Values with Vision Potential in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina.* 2018 Jun;2(6):582–6.
337. An N, Zeng B, Liu Z, Zhang C, Liao H, Liu D, et al. Red blood cell distribution width-to-albumin ratio and its association with age-related macular degeneration: a population-based cross-sectional study. *Front Med (Lausanne).* 2025 Apr 15;12.
338. Mac Giollabhui N, Ellman LM, Coe CL, Byrne ML, Abramson LY, Alloy LB. To exclude or not to exclude: Considerations and recommendations for C-reactive protein values higher than 10 mg/L. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:898–900.
339. Chuang HH, Lin RH, Li WC, Yeh WC, Lin YA, Chen JY. High-Sensitivity C-Reactive Protein Elevation Is Independently Associated with Subclinical Renal Impairment in the Middle-Aged and Elderly Population—A Community-Based Study in Northern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 13;17(16):5878.

340. Alim S, Demir AK. Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde Serum HbA1c Düzeyinin İntravitreal Anti-Vegf Tedavisine Etkisi. Turkish Journal of Diabetes and Obesity. 2019 Aug 31;3(2):79–83.
341. Wang P, Hu Z, Hou M, Norman PA, Chin EK, Almeida DR. Relationship Between Macular Thickness and Visual Acuity in the Treatment of Diabetic Macular Edema With Anti-VEGF Therapy: Systematic Review. J Vitreoretin Dis. 2023 Jan 18;7(1):57–64.
342. Pokhrel U, Pradhan E, Thakuri RS, Pokhrel K, Paudyal G. Comparison of central macular thickness between diabetic patients without clinical retinopathy and non-diabetic patients. Nepalese Journal of Ophthalmology. 2022 Dec 31;14(2):41–8.
343. Chen AX, Greenlee TE, Conti TF, Briskin IN, Singh RP. Fluctuations in Macular Thickness in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. Ophthalmol Retina. 2020 Dec;4(12):1158–69.
344. Rattanalert K, Bhurayanontachai P, Ratanasukon M, Jirattanasopa P, Tsutsumi WD. Correlation of retinal thickness, macular volume, and their fluctuation with visual outcomes in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Int J Retina Vitreous. 2025 Jun 16;11(1):67.
345. Ryu G, Noh D, van Hemert J, Sadda SR, Sagong M. Relationship between distribution and severity of non-perfusion and cytokine levels and macular thickness in branch retinal vein occlusion. Sci Rep. 2021 Jan 11;11(1):271.
346. Chiang TTK, Keenan TD, Agrón E, Liao J, Klein B, Chew EY, et al. Macular Thickness in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Is Influenced by Disease Severity and Subretinal Drusenoid Deposit Presence. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2020 Jun 30;61(6):59.
347. Kaiser PK, Wykoff CC, Singh RP, Khanani AM, Do D V, Patel H, et al. RETINAL FLUID AND THICKNESS AS MEASURES OF DISEASE ACTIVITY IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina. 2021 Aug 1;41(8):1579–86.

348. Wan H, Wu Z, Liu Z, Qin B. Comparison of macular retinal thickness measurements using spectral-domain and swept-source optical coherence tomography in healthy eyes. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 31;12.
349. Huang L, Meng Q, Zhang C, Sun Y, Bai Y, Li S, et al. Gene–gene interaction of CFH, ARMS2, and ARMS2/HTRA1 on the risk of neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese population. *Eye*. 2015 May 13;29(5):691–8.
350. Chaudhary V, Matonti F, Zarranz-Ventura J, Stewart MW. IMPACT OF FLUID COMPARTMENTS ON FUNCTIONAL OUTCOMES FOR PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2022 Apr;42(4):589–606.
351. Siedlecki J, Fischer C, Schworm B, Kreutzer TC, Luft N, Kortuem KU, et al. Impact of Sub-Retinal Fluid on the Long-Term Incidence of Macular Atrophy in Neovascular Age-related Macular Degeneration under Treat & Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Sci Rep*. 2020 May 15;10(1):8036.
352. Gadiollet E, Kodjikian L, Vasson F, Kodaday K, Chirpaz N, Wolff B, et al. Effect of baseline fluid localization on visual acuity and prognosis in type 1 macular neovascularization treated with anti-VEGF. *Eye*. 2024 Nov 31;38(16):3161–8.
353. Sarraf D, Khanani AM, Sadda SR, Chang A, Wong DT, Kempf AS, et al. PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT THICKNESS AND VARIABILITY AFFECTS VISUAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2024 Jan;44(1):10–9.