



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PAKİKORÖİD NEOVASKÜLOPATİ VE NEOVASKÜLER YAŞA
BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA ÖN KAMARA
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ SEVİYELERİNİN
VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mine TURKAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PAKİKORÖİD NEOVASKÜLOPATİ VE NEOVASKÜLER YAŞA
BAĞLI MAKULA DEJENERASYONU OLGULARINDA ÖN KAMARA
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ SEVİYELERİNİN
VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mine TURKAY

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sibel DOĞUİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, klinik idari ve eğitim sorumlumuz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kenan Sönmez'e,

Tez süreci boyunca desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen, teorik ve pratik olarak zorlandığım noktalarda hep yanımda olan, bu süreçte kendisiyle çalıştığım için çok şanslı hissettiğim tez danışmanım kıymetli hocam Doç. Dr. Sibel Doğuizi'ne,

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne adım attığım andan itibaren her zaman elimden tutan, desteğini ve güvenini her daim hissettiren, mesleki etik ve adalet duygusuyla bize rehber olan sayın hocam ve çok değerli ablam Prof. Dr. Emine Malkoç Şen'e,

Cerrahideki ilk adımlarımda sabrıyla ve anlayışıyla güven veren, teorik ve cerrahi bilgisinin yanında etik yaklaşımıyla bizi her zaman aydınlatan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Ufuk Elgin'e,

Asistanlarının cerrahi ve akademik anlamda her zaman yanında olan, desteğini esirgemeyen, bilgi, deneyim ve görgüsüyle bize her daim yol gösteren saygıdeğer hocam M. Pınar Çakar Özdal'a,

Asistanlık eğitimi boyunca bilgilerini bizimle paylaşan ve yeni cerrahi deneyimler kazanmamızı sağlayan çok değerli hocalarıma ve kıymetli uzmanlarıma,

Tez sürecinde biyokimyasal analiz aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Canan Yılmaz'a ve Dr. Zakir Osmanov'a,

Çok stresli olabilecek bir tez ve sınav sürecini desteğiyle rahatlatan, bana her durumda güven veren, en güzel ve en zor günlerimde yanımda olan canım dostum Merve Temmuz Ayduğan'a,

Asistanlık dönemini en keyifli biçimde geçirmemi sağlayan dostlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, özveri ile çalışan tüm hemşirelerimize ve personelimize,

Hayatım boyunca her kararımda beni destekleyen, iyi bir insan olmam için çabalayan, haklarını ödeyemeyeceğim canım aileme,

Son olarak, asistanlığımın başında bilgisiyle sonrasında sevgisiyle yanımda olan, en umutsuz anlarımda bana cesaret verip içimi aydınlatan, hayatımda olmasından huzur ve mutluluk duyduğum ve hep duyacağım Dr. Halil İbrahim Ateşoğlu'na,

Teşekkür ederim.

Dr. Mine Turkey

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Retina Anatomisi	3
Koroid Anatomisi	6
Pakikoroid Neovaskülopati	7
2.3.1 Pakikoroid Ortak Özellikleri	8
2.3.2 Patofizyoloji	9
2.3.3 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	11
2.3.4 Klinik ve Tanı	12
2.3.5 Neovasküler YBMD ile Ayırıcı Tanı	13
2.3.6 Görüntüleme Yöntemleri	14
2.3.7 Tedavi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	19
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	20
3.2. Oftalmolojik Muayene Ve Değerlendirilen Parametreler	20
3.3. Numunelerin Toplanması Ve Saklanması	22
3.4. Ön Kamara Sıvısı Örneklerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Düzeylerinin Ölçümü	23
3.5. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR	36
8. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-1: Etik Kurul Kararı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-2: Tez Konusu Onayı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-3: Özgeçmiş	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Makulanın normal anatomisi	4
Şekil 2:	Bruch membranı ve koroid tabakalarının şematik görünümü.....	7
Şekil 3:	Koroidal neovasküler membranların optik koherens tomografi anjiografide görünüm paternleri.....	17
Şekil 4:	Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir olguda yapılan optik koherens tomografi incelemesinde koroidal neovasküler membranın en büyük yatay çapının ölçülmesi.....	21
Şekil 5:	Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir olguda yapılan Enhanced depth imaging – optik koherens tomografi incelemesinde koroidal kalınlığın 5 noktadan retina planına dik olarak ölçülmesi	21
Şekil 6:	Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir hastada optik koherens tomografi anjiografinin koryokapillaris incelemesinde saptanan koroidal neovasküler membranın boyutu ve akım alanının cihaz yazılımı ile ölçülmesi	22

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri ve niceliksel oftalmolojik muayene bulguları.....	26
Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen grupların optik koherens tomografi parametrelerinin karşılaştırılması	27
Tablo 3: Neovasküler membranı bulunan hasta gruplarının optik koherens tomografi anjiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen grupların ön kamara sıvısında vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 5: Ön kamara sıvısında vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeyiyle anlamlı korelasyon gösteren parametreler	29

KISALTMALAR VE SİMGELER

AT1N	: Anevrizmal Tip-1 Neovaskülarizasyon
ANOVA	: Analysis of Variance
EDI	: Enhanced Depth Imaging
İİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FA	: Akım Alanı
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDT	: Fotodinamik Tedavi
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
FKE	: Fokal Koroidal Ekskavasyon
GİB	: Göz İçi Basıncı
IL-4	: İnterlökin-4
İSYA	: İndosiyanin Yeşil Anjiografi
KK	: Koroid Kalınlığı
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
LogMAR	: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiografi
PDGF	: Platelet Deriveli Büyüme Faktörü
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PKV	: Polipoidal Koroidal Vaskülopati
PNV	: Pakikoroid Neovaskülopati
PPE	: Pakikoroid Pigment Epitelyopati
PPS	: Peripapiller Pakikoroid Sendromu
RPE	: Retina Pigment Epiteli

SA	: Seçili Alan
SD	: Spectral Domain
SFKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
SMK	: Santral Makuler Kalınlık
SS	: Swept Source
SSADA	: Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography
SSKR	: Santral Seröz Koryoretinopati
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ÖZET

Amaç: Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ile neovasküler membranları saptanıp membran boyutu, akım alanı ve morfolojik paterni belirlenen pakikoroid neovaskülopati (PNV) ve neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarının ön kamara sıvılarında bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerini katarakt dışı oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan kontrol olgularıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Girişimsel prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi polikliniklerine ve retina birimine başvuran 33 hasta dahil edildi. Çalışmaya OKTA ile neovasküler membranı saptanan ve aynı zamanda klinik olarak anlamlı kataraktı nedeniyle cerrahi planlanan 10 PNV ve 12 neovasküler YBMD tanılı hasta alındı. Kontrol grubuna katarakt dışı oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan 11 hasta dahil edildi. Tüm hastalara detaylı oftalmolojik muayene ile birlikte OKT görüntülemesi, membranı bulunan olgulara ek olarak OKTA değerlendirmesi yapıldı. Katarakt ameliyatı sırasında alınan ön kamara sıvısı örneklerindeki VEGF seviyeleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Ön kamara sıvısındaki ortalama VEGF düzeyi PNV grubunda 82.07 ± 57.39 pg/ml, neovasküler YBMD grubunda 147.91 ± 54.62 pg/ml ve kontrol grubunda 60.58 ± 38.53 pg/ml olarak saptandı. Ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p=0.001$). OKTA ile belirlenen membran morfolojik paternleri, membran boyutu ve akım alanı açısından PNV ve neovasküler YBMD grupları arasında anlamlı fark görülmedi (tümü için $p>0.05$). Tüm olgularda yapılan korelasyon analizinde fovea santralinin 0.5 mm nazal ve temporalinden ölçülen koroidal kalınlık değerleri ile ön kamara VEGF seviyeleri arasında orta düzeyde negatif yönlü bir korelasyon izlendi. (Sırasıyla $r=-0.406$, $p=0.019$ ve $r=-0.499$, $p=0.003$)

Sonuç: Çalışmamızda PNV hastalarının ön kamara sıvısında bulunan VEGF düzeyinin neovasküler YBMD grubuna göre daha düşük olduğu, kontrol grubuyla arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmış, PNV ve neovasküler YBMD olgularında farklı patolojik süreçler sonucu koroidal neovaskülarizasyon

geliştiği düşünölmüştür. Daha geniş bir örneklemede intraoküler anjiyogenik ve inflamatuvar faktörlerin değerdendirilmesi PNV patofizyolojisinin net olarak ortaya konabilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, optik koherens tomografi anjiografi, pakikoroid neovaskülopati, vasküler endotelyal büyüme faktörü



ABSTRACT

EVALUATION OF INTRAOCULAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS AND OPTIC COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PACHYCHOROID NEOVASCULOPATHY AND NEOVASCULAR AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Purpose: It was aimed to compare the levels of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with pachychoroid neovascularopathy (PNV) and neovascular age related macular degeneration (AMD) whose neovascular membranes were evaluated with optic coherence tomography angiography (OCTA) to determine morphologic pattern, membrane size and flow area.

Materials and Methods: Thirty-three patients presenting to outpatient clinic and retina unit of Ankara Ulucanlar Eye Health Application and Research Center were included in this interventional prospective case-control study. 10 patients with PNV and 12 patients with neovascular AMD whose neovascular membranes were diagnosed with OCTA and to whom a cataract surgery was planned were included. The control group was composed of 11 patients without any ocular or systemic disease other than cataract. All patients received a detailed ophthalmologic examination together with OCT imaging and OCTA was performed for patients with neovascular membrane. VEGF levels in aqueous humor samples obtained during cataract surgery were measured by Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: The mean VEGF level in aqueous humor was 82.07 ± 57.39 pg/ml in PNV group, 147.91 ± 54.62 pg/ml in neovascular AMD group, and 60.58 ± 38.53 pg/ml in control group. The aqueous humor VEGF levels were significantly different among the groups ($p=0.001$). There was no statistically significant difference between PNV and neovascular AMD group in terms of morphologic pattern, membrane size, and flow area determined by OCTA ($p>0.05$ for all). Correlation analysis revealed a negative correlation between choroidal thickness measured from 0.5 mm nasal and temporal to the central fovea and aqueous humor VEGF levels ($r=-0.406$, $p=0.019$ and $r=-0.499$, $p=0.003$ respectively).

Conclusion: This study showed that the aqueous humor VEGF level of the patients with PNV was lower than the patients with neovascular AMD but there was no statistically significant difference between PNV and the control group that did not have additional ocular and systemic diseases other than cataract. Therefore, it was thought that choroidal neovascularization may develop as a result of different pathological processes in PNV and neovascular AMD. Evaluation of intraocular angiogenic and inflammatory factors in a larger sample may enable the pathophysiology of PNV to be clearly revealed.

Keywords: Neovascular age-related macular degeneration, optical coherence tomography angiography, pachychoroid neovasculopathy, vascular endothelial growth factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pakikoroid spektrum hastalıkları, “enhanced depth imaging (EDI)” ve “swept source (SS)” optik koherens tomografi (OKT) teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte koroidal yapıların görüntülenebilir hale gelmesi sonucu son yıllarda tanımlanan bir hastalık grubudur. Pakikoroid spektrum hastalıkları, fokal ya da yaygın artmış koroid kalınlığına ek olarak; genişlemiş Haller tabakası damarları (pakidamarlar), incelmış Sattler tabakası ve koryokapillaris, artmış koroid permeabilitesi gibi ortak özelliklere sahiptir. Koryokapillarisdeki incelme ve disfonksiyonun retina pigment epitel (RPE) hasarı oluşturduğu ve farklı klinik tablolara yol açtığı düşünülmektedir. Bu hastalık grubunda; pakikoroid pigment epitleyopati (PPE), santral seröz koryoretinopati (SSKR), pakikoroid neovaskülopati (PNV), polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) / anevrizmal tip-1 neovaskülarizasyon (AT1N), peripapiller pakikoroid sendromu (PPS) ve fokal koroidal ekskavasyon (FKE) bulunmaktadır (1).

Pakikoroid ortak özellikleri bulunan ve drusenli olmayan, görece genç yaş hastalarda gelişen tip 1 koroidal neovaskülarizasyonlar PNV olarak tanımlanmıştır. PNV, PPE ya da kronik SSKR zemininde gelişebilir. Patogenezi net olarak ortaya koyulamamıştır; ancak, PNV’de görülen anjiyogenik mekanizmalar neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) görülen yolaklardan farklı olabilir. Artmış koroid kalınlığının neovaskülarizasyonla olan bağlantısı hala çözümlenememiştir. Fizyolojik olarak, koryokapillaris tarafından sağlanan oksijenin %90’ı fotoreseptörler tarafından tüketilir ve sonuç olarak iç retina katları daha düşük oksijen desteğine sahip olur. Oksidatif strese olan bu yatkınlık pakikoroide bağlı olarak artış gösterebilir. Artmış koroid kalınlığı; koryokapillarisin retina katlarına olan oksijen ve besin iletimini azaltarak, RPE hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörlerin salınımını arttırabilir. Bu yolak da koroidal neovaskülarizasyona yol açıyor olabilir (2).

Gelişmiş ülkelerde, ileri yaş grubunda görme kaybının önde gelen sebeplerinden olan neovasküler YBMD patogenezinde VEGF önemli bir rol oynamaktadır. Neovasküler YBMD hastalarının gözlerinden cerrahi olarak çıkarılan koroidal neovasküler membranlarda (KNVM) artmış VEGF ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca

neovasküler YBMD hastalarının ön kamarasından alınan aköz hümörde çalışılan VEGF seviyeleri, oküler ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gözlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (3). YBMD hastalarında oksidatif stresin RPE tabakasında kompleman aktivasyonuna yol açarak VEGF salınımını arttırdığı ve neovaskülarizasyona zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak, tedavide kullanılmaya başlanan intravitreal anti-VEGF ilaç uygulamalarının neovaskülarizasyonu baskılamada oldukça etkin olduğu görülmüştür.

Anti-VEGF tedavileri, neovaskülarizasyonu azaltmak amacıyla PNV ve PKV hasta gruplarında kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmıştır. Buna rağmen VEGF'nin pakikoroid klinik tablolarında görülen neovaskülarizasyon patofizyolojisindeki rolü net olarak anlaşılamamıştır. 2017 yılında yayınlanan, PNV ve neovasküler YBMD hastalarının ön kamara sıvısında VEGF seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada VEGF konsantrasyonu PNV grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (4). Bu bulgu PNV olgularında görülen neovaskülarizasyonda farklı mekanizmaların da etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önceden KNVM görüntülemesinde altın standart olarak kabul edilen fundus floresein anjiyografi (FFA) ve indosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) yerini girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olan optik koherens tomografi anjiyografiye (OKTA) bırakmıştır. Özellikle RPE epitel tabakası altında yerleşen KNVM'lerin görüntülenmesinde OKTA daha üstündür. Bu teknik ile membran boyutu ve akım alanı gibi parametreler ölçülebilmekte, ayrıca membranların dallanma paternlerine bakılarak morfolojik tiplendirmeleri yapılabilmektedir.

Bu çalışmada amaç; OKTA ile neovaskülarizasyonları tespit edilen, membran boyutu ve akım alanı ölçülüp morfolojik tiplendirmesi yapılan, son 3 ay içinde tedavi uygulanmamış ve katarakt cerrahisi planlanan PNV ve neovasküler YBMD hastalarının ön kamara sıvısındaki VEGF seviyelerini birbirleriyle ve katarakt cerrahisi yapılacak olup başka oküler hastalığı bulunmayan gözlerle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

RETİNA ANATOMİSİ

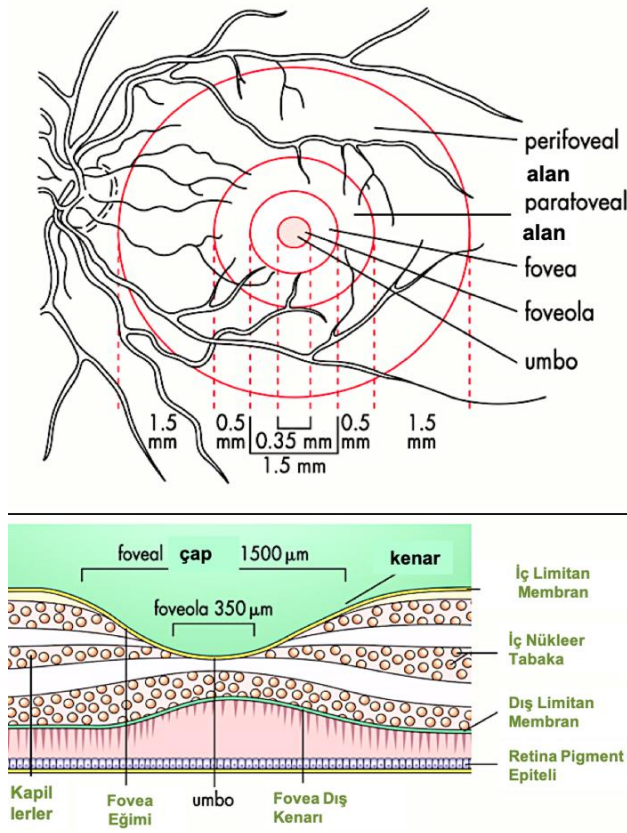
Gözün en iç tabakasını oluşturan ve optik sinir başı ile ora serrata arasında yer alan retina, fotoreseptör özelliği sayesinde optik enerjiyi algılayarak optik sinir aracılığıyla beyne iletir. İç komşuluğunda vitreus korteksi yer alırken; dışta sırasıyla Bruch membranı, koryokapillaris ve koroid ile çevrelenir. Retina kalınlığı paramakuler alanda 0.23 mm iken diğer bölgelerde ortalama 0.10 mm olarak izlenmektedir. Temel olarak çok katlı nöral retina ve tek sıra hekzagonal hücrelerin oluşturduğu retina pigment epitel (RPE) tabakasından meydana gelmektedir. Nöral retina önde ora serrata düzeyinde pigmentsiz siliyer cisim hücreleri seviyesinde, RPE tabakası ise pigmentli siliyer epiteli seviyesinde sonlanmaktadır.

Histolojik olarak bakıldığında içten dışa

- İnternal limitan membran
- Sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Dış limitan membran
- Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar)
- RPE tabakası olarak katmanlara ayrılır.

Topografik olarak, majör temporal damar arkları içinde kalan ve horizontal çapı 5.5 mm olan merkezi retina alanı makula olarak tanımlanır. Diğer retina bölgelerinden farklı olarak birden fazla ganglion hücre tabakası içerir. Sarı renk görünümü lutein, zeaksantin ve mezo-zeaksantin gibi karotenoidlerden kaynaklanmaktadır. Bu karotenoidler antioksidan özellikleri sayesinde potansiyel ışık hasarını önlemede rol alır. Makula; merkezden perifer doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan oluşur.

Fovea; makulanın tam merkezinde bulunan 1.5 mm çapındaki çukur alandır. Optik diskin 4 mm temporal ve 0.8 mm inferiorunda yer almaktadır. Bu bölgede renkli görme keskinliği en yüksektir. Foveola; foveanın santralinde yer alan, 0.35 mm çapında ve 0.15 mm kalınlığında, sadece koni hücrelerinin bulunduğu bölgedir. Foveolada ganglion hücresi ve vasküler yapılar izlenmez. Foveal avasküler zon (FAZ) foveolanın dışında ancak foveanın içinde yer alan ve kişiden kişiye değişiklik gösterse de ortalama 0.4 mm çapındaki damarsız alandır. Koryokapillaris katmanından diffüzyon yoluyla beslenmesi sağlanır. Umbo ise görme keskinliğinin en yüksek olduğu ve foveolanın tam merkezinde yer alan 0.15 mm çapındaki bölümdür. Parafovea; foveanın etrafında yer alan, nöron yoğunluğunun en fazla olduğu 0.5 mm'lik alandır. 4-6 sıra ganglion hücre tabakası ve 7-11 sıra bipolar hücre tabakası içermektedir. Perifovea ise makulanın en periferindeki 1.5 mm'lik halkasal alandır. Makula ve periferik retina arasında geçiş bölgesi özelliğini taşır. İç sınırında 4 sıra ganglion hücresi bulunurken dış sınırında tek sıra haline dönüşür.



Şekil 1: Makulanın normal anatomisi

RPE tabakası; nöral retinanın altında tek katlı hekzagonal hücrelerin oluşturduğu katmandır. Tabanındaki Bruch membranına sıkıca, üzerindeki fotoreseptör tabakasına ise gevşek bir şekilde yapışıklık gösterir. En yoğun foveal bölgede bulunur. Bir RPE hücresi ortalama 30-40 fotoreseptör hücresi ile bağlantı gösterir. RPE hücrelerinin bazal yüzünde bulunan katlantılar bazal laminaya tutunmak için yüzey alanını artırır. Apikal yüzeydeki villöz uzantılar ise fotoreseptör dış segmentlerini sarmaktadır. Komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar da dış kan-retina bariyerinin devamlılığını sağlamada önemli rol oynar.

RPE hücrelerinin fonksiyonları:

- Dış kan retina bariyerini oluşturmak,
- Fotoreseptör dış segmentlerini saran mukopolisakkarid matriksi oluşturmak,
- Işık rezorbsiyonunu sağlamak,
- Dıştaki retina hücrelerinin beslenmesine katkıda bulunmak,
- Fotoreseptör dış segmentlerini fagosit etmek,
- Subretinal alandan sıvı transportunu sağlamak,
- Hasar durumunda yara iyileşmesine katkıda bulunmak,
- Vitamin A metabolizmasında rol almaktır.

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar olan iç kısmı santral retinal arterin dalları tarafından beslenirken, dış retina koryopakillardan beslenir. Hem retinal hem koroidal vasküler sistem oftalmik arterden köken alır. Koroidal dolaşım daha yüksek ancak değişken bir akıma sahiptir ve metabolizma sonucu oluşan maddelerin serbest bir şekilde transfer edilmesine izin verir. Koroidal vasküler sistem besleyici özelliğine ek olarak soğutucu bir dolaşım olarak da görev yapmaktadır (5). Retinal dolaşımın akımı daha düşük ancak sabittir. Daha yüksek miktarda oksijen içerir. Santral retinal arterin dallarından köken alan damarlar iç limitan membrana yakın olarak sinir lifi tabakasında seyrederek. Toplumun yaklaşık %25'inde bulunan ve siliyer dolaşımdan köken alan siliyoretinal arter ise optik sinir ve makula arasındaki alanın beslenmesine katkıda bulunur.

Makulada 4 adet retinal kapiller damar ağı yer alır. Ganglion hücre tabakasında bulunan yüzeyel kapiller plexus, iç nükleer tabakanın üzerinde yer alan orta kapiller

pleksus ile iç nükleer tabakanın altında bulunan derin kapiller pleksus lobüler bir yapılanma gösterirken; radial peripapiller kapiller pleksus retina sinir liflerine paralel olarak seyrederek (6,7).

Optik diskin üzerinde retinal venöz dalların birleşmesiyle santral retinal ven oluşur. Venöz damarlar genellikle arteriyel dallanmaları izlerler. Retinal venler arterlerin daha derininde yer alırlar. Arter ven çaprazlaşmaları ortak bir adventisyanın içinde izlenir. Santral retinal ven optik sinirden ayrıldıktan sonra superior oftalmik vene ya da direkt olarak kavernoöz sinüse drene olur.

KOROİD ANATOMİSİ

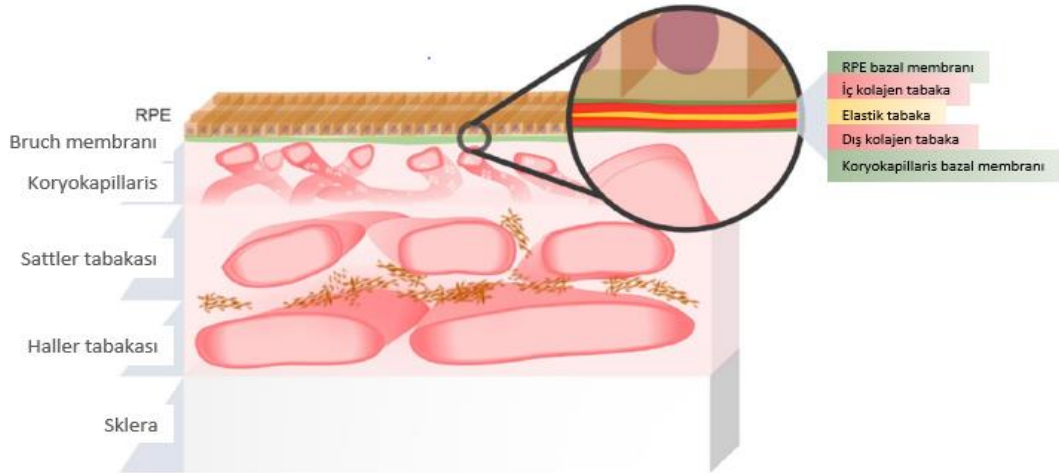
Koroid; retina ile sklera arasında yer alan ve dış retinanın beslenmesi, termoregülasyon ve anjiyogenik faktörlerin üretimi gibi görevleri bulunan vasküler bir yapıdır. Kalınlığı peripapiller alanda 0.25 mm iken periferde doğru incelenerek ora serrata düzeyinde 0.1 mm olur. İç yüzeyi Bruch membranı aracılığıyla RPE'ye sıkı şekilde yapışırken, dış tarafta sklerayla optik sinir girişi ve vorteks venlerinin çıkış yerlerinde sıkı ve diğer bölümlerde gevşek bir bağlantı içindedir.

Bruch membranı; RPE ve koryokapillaris arasında uzanan, elastin ve kollajen içeren, 2 µm-4 µm kalınlığında bir bağ dokusudur. Retina ve koroid arasındaki bariyer görevine ek olarak RPE hücrelerinin diferansiasyonu, migrasyonu ve adezyonunda da rol alır. En önemli görevi koryokapillaris ve RPE arasında maddelerin pasif diffüzyonunu düzenlemektir. İçten dışa doğru olacak şekilde RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapiller endotel hücrelerinin bazal membranından oluşur. Bu aselüler katmanların birinde oluşan bir yapısal bozukluk komplekste bulunan tüm hücrelerin hasarı ya da fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (8).

Koroid klasik olarak 3 damar katmanından oluşur: En dışta yer alan ve geniş damarlardan oluşan Haller tabakası, orta büyüklükte damarların yer aldığı Sattler tabakası ve en içte kapillerlerden oluşan koryokapillaris. Ancak Haller ve Sattler tabakaları arasında net bir sınır ve damar boyutları için belirgin bir tanımlama bulunmamaktadır. Koroidde tipik bir lenfatik dolaşım yoktur (4).

Koryokapillaris, lümenleri diğer kapillarlere göre bir miktar daha büyük olan ve pencereci endotel hücrelere sahip düşük arteriyel basınçlı küçük damarlardan oluşmaktadır. Temel görevi dış nöral retina ve RPE tabakasının beslenmesini sağlamaktır. FAZ için koryokapillaris metabolizmada rol alan tek dolaşımdır. Koryokapillaris endotelinde yer alan 0.7-0.8 mm boyutundaki pencereler FFA’da görülen sızıntılardan sorumludur.

Koroidal dolaşım uzun ve kısa posterior siliyer arterler ile anterior siliyer arterin rekürren dallarıyla sağlanır. Arterlerin hepsi end-arter olarak son bulur ve aralarında anastomoz bulunmaz. Koroidal arter ve venlerin seyri diğer vasküler sistemlerin aksine birbirine paralel değildir. Venöz geri dönüş vorteks venleri ile sağlanır. Koroidal kan akımı vücudun diğer bölgeleriyle kıyaslandığında çok daha fazladır ve venlerin oksijen miktarı arterlere göre sadece %2-3 daha düşüktür. Bu nedenle RPE tabakasının oksidatif hasar riski oldukça yüksektir.



Şekil 2: Bruch membranı ve koroid tabakalarının şematik görünümü

PAKİKOROİD NEOVASKÜLOPATİ

Pakikoroid neovaskülopati, 2013 yılında Warrow ve ark. tarafından tanımlanan pakikoroid spektrumu grubuna dahil yeni bir klinik antitedir (9). Pakikoroid ortak özelliklerine sahip, ancak drusen ya da herhangi bir dejeneratif değişiklik olmayan gözlerde gelişen tip 1 (RPE altı) KNVM ile karakterizedir (10). Pakikoroid ortak özelliği arasında diffüz ya da fokal koroid kalınlığı artışı, dilate Haller tabakası damarları (pakidamarlar), Sattler tabakası ile koryokapillarisde incelmeye ve koroidal

vasküler geçirgenlik artışı yer almaktadır. Ayrıca pakikoroid spektrumuna sahip hastalarda fundusta mozaikizm kaybı olduğu da görülmüştür (6).

Pakikoroid spektrumunda yer alan hastalıklar şunlardır:

- PPE: Artmış koroid kalınlığı olan bölgelerde RPE değişikliği ile karakterizedir.
- SSKR: Artmış koroidal vasküler geçirgenlik sebebiyle nörosensöriyel seröz retina dekolmanı gelişimi görülür.
- PNV: Dilate koroid damarları komşuluğunda gelişen tip 1 KNVM ile karakterizedir.
- PKV: İSYA’da polip izlenen seröz/serözanjinöz makulopati mevcuttur.
- PPS: Nazal makulada artmış koroid kalınlığına ek olarak intraretinal/subretinal sıvı, koroidal katlantılar ve nadiren optik disk ödemi ile karakterizedir.
- FKE: Skleranın normal olduğu hastalarda gelişen koroidal konkavitelerdir (11).

PNV, PPE ya da SSKR hastalarının uzun dönem takiplerinde gelişebilmektedir.

2.3.1 Pakikoroid Ortak Özellikleri

1. Koroid kalınlaşması

“Swept-source” optik koherens tomografi (SS-OCT) ve “enhanced depth imaging” optik koherens tomografi (EDI-OCT) teknolojilerinin geliştirilmesiyle birlikte koroidin posterior sınırı görüntülenebilir hale gelmiştir. Koroidin kalınlığı 3 farklı posterior sınır baz alınarak ölçülebilmektedir: Koroidal vasküler lümenin eksternal sınırı, stromanın eksternal sınırı ve skleranın internal sınırı (12). Sağlıklı gözlerde subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) 190-350 µm olarak saptanmıştır (13). Ancak koroid kalınlığı cinsiyet, yaş, kan basıncı ve gözün aksiyel uzunluğu gibi birçok değişkenden etkilenmekte ve diüurnal varyasyon göstermektedir. Çalışmalarda koroid kalınlığı için farklı eşik değerler kullanılsa da genellikle SFKK’nin 300 µm’nin üzerinde olması diffüz; ekstrafoveal bir bölgede koroid kalınlığının SFKK’den 50 µm veya daha fazla olması fokal koroidal kalınlık artışı olarak tanımlanmıştır (14–16). Fokal koroid kalınlaşması olan bölgeler çoğunlukla pakidamarlara komşudur.

2. Pakidamarlar ile atenüe Sattler tabakası ve koryokapillaris

Koroidin en dış tabakası olan Haller tabakasındaki damarların genişlemesi pakikoroid spektrumdaki koroidal kalınlık artışından sorumlu temel etkindir. Üzerinde bulunan Sattler tabakası damarları ve koryokapillarisin incelenmesi ile bu pakidamarlar görüntülemelerde belirgin hale gelir. Atenüe Sattler tabakası ve koryokapillaris sebebiyle bu gözlerde koroidal kalınlık normal aralıkta saptanabilmektedir. Haller tabakası damarlarındaki genişlemenin mi, iç koroid tabakalarının incelenmesinin mi önce geliştiği henüz bilinmemektedir. Fizyolojik koroidal damarlar makulaya doğru incelenerek sonlanma gösterirken pakidamarlar foveayı çaprazlayıp ani bir kesintiye uğrarlar (9,15). Pakikoroid spektrumunda görülen RPE değişikliği, KNVM ve polip gibi lezyonlar pakidamarların komşuluğunda izlenmektedir.

3. Koroidal hiperpermeabilite

Koroidal vasküler geçirgenlikteki artış İSYA'da yama şeklindeki hiperfloresan alanlar olarak görüntülenebilmektedir. Bu artmış vasküler permeabilitenin koryokapillarisite ortaya çıkan sızıntıdan kaynaklandığı ve incemiş koryokapillarisite geçirgenliğin azaldığı gözlemlenmiştir (15). Yine bu spektrumda görülen KNVM ve polip gibi lezyonlar pakidamarlara benzer şekilde geçirgenliği artmış alanların komşuluğunda izlenir. Bu nedenle koroidal hiperpermeabilitenin bu lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (17).

2.3.2 Patofizyoloji

Pakikoroid neovaskülopatinin patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konamamıştır. Son yıllarda uzun süreli SSKR'nin tip 1 neovaskülarizasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19). Tam mekanizması bilinmese de neovasküler YBMD'de olduğu gibi kronik RPE değişikliği veya uzun süreli pigment epitel dekolmanı (PED) sonucu Bruch membranında meydana gelen hasarın RPE altında bulunan endotel hücrelerinin çoğalmasına neden olduğu öne sürülmüştür (20–23). RPE disfonksiyonunun ise koroidal sirkülasyondaki anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür (24–26).

Pakikoroid spektrumu hastalıklarında birincil olayın Haller tabakası damarlarının genişlemesi mi yoksa koryokapillarisdeki incelmeye mi olduğu hala bilinmemektedir. Bu hastalık grubu üzerine yapılan çalışmaların birçoğu koroidal damarların lümenine odaklanmıştır. Farklı olarak, Lee ve ark. 2018 yılında yayınladıkları EDI-OKT çalışmasında pakikoroid olgularının ve kontrol grubunun koroidal stromalarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada PNV grubunda lümen/total koroid oranının kontrol grubuyla benzer olduğu ve koroidal kalınlık artışının damar lümenindeki dilatasyonla orantılı olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, sempatik tonustaki artışın neden olduğu koroidal vazokonstriksiyon ve 40 yaşın üzerindeki bireylerde gelişen koroidal arterioskleroz sonucu ortaya çıkan koryokapillaris incelmesinin birincil olay olabileceğini düşünmüşlerdir (27). Başka bir yayında da atenuye olmuş koryokapillarisin iskemiye neden olarak neovaskülarizasyonu tetiklemiş olabileceği belirtilmiştir (11) .

Pakikoroid spektrumunda yer alan SSKR olgularının İSYA'larında koryokapillarisde dolum defekti, dilate koroidal damarlar ve koroidal vasküler hiperpermeabilite varlığı birçok çalışmada gözlemlenmiştir (24,28,29). Matsumoto ve ark.'nın yayınladığı çalışmada; PNV hastalarında da koryokapillaris dolum defekti ve koroidal vasküler hiperpermeabilite alanlarının, dilate dış koroidal damarlarla uyumluluk gösterdiği ve bu bulguların tüm pakikoroid spektrumu hastalıklarında ortak olabileceği belirtilmiştir (30). Pakidamarlar ve bunlardaki geçirgenlik artışının sklera düzeyinde gelişen vorteks ven konjesyonuna sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Keidel ve ark.'nın çalışmasında PNV ve SSKR hastalarında anterior skleral kalınlığın kontrol grubuna göre daha fazla bulunması bu teoriyi destekler niteliktedir (31). Ayrıca PNV ve diğer pakikoroid spektrumu hastalıklarında superior ve inferior vorteks venleri arasında anastomozların yaygın olarak izlendiği ve bu kollateral damarların koroidal konjesyona sekonder olarak gelişmiş olabileceği belirtilmiştir (32–34). Sonuç olarak vorteks ven konjesyonunun neden olduğu koryokapillaris iskemisinin PNV hastalarında KNVM ve RPE atrofi gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (30). Etken mekanizmanın koroidal venöz konjesyon olduğu düşünülerek Spaide ve ark. tarafından pakikoroid spektrumu için “venöz yüklenme koroidopatisi” tanımı öne sürülmüştür (35).

2.3.3 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Farklı büyüme faktörlerinin intraoküler neovaskülarizasyondaki rolü literatürde ilk kez 1948 yılında Michaelson tarafından bahsedilmiştir (36). Daha sonraki yıllarda VEGF'nin, intraretinal ya da subretinal neovaskülarizasyon ve ödem oluşumuna yol açan anjiyogenez sürecinde rol alan en önemli büyüme faktörlerinden biri olduğu ortaya konmuş ve neovasküler YBMD, diyabetik retinopati gibi proliferatif hastalıkların tedavisi için hedeflenmeye başlanmıştır (37,38).

Vaskülarize olmuş tümör dokularından izole edilen bir glikoprotein olan VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ile platelet deriveli büyüme faktörü (PDGF) ve plasental büyüme faktöründen (PlGF) meydana gelmektedir (39). Transmembran bir tirozin kinaz reseptörü üzerinden etkisini gösteren bu molekül ailesinde anjiyogenez sürecinde primer olarak rol alan faktör VEGF-A'dır. 6 tane VEGF izoformu (110, 121, 145, 165, 189, 206) izole edilmiştir. Etkilerini genellikle VEGF reseptörü-1 (VEGFR-1) ve VEGFR-2 üzerinden göstermektedir. Damar endotel hücrelerinin çoğalması, migrasyonu ve damar lümeninin oluşması gibi anjiyogenetik sürecin birçok aşamasında rol oynamaktadır. VEGF; doku plazminojen aktivatörleri, metalloproteinaz ve kollajenazları indükleyerek çevredeki ekstraselüler matriksin bozulmasına yol açar ve endotel hücrelerinin migrasyonunu sağlar. Ayrıca damar duvarında geçirgenliği arttırarak endotel hücrelerinin beslenmesine katkıda bulunur (40). Ek olarak VEGF; fotoreseptörler, Müller hücreleri, RPE ve retinal ganglion hücreleri üzerinde anti-apoptotik ve rejeneratif etkilere sahiptir (41–44).

Fizyolojik ve nöroprotektif etkilerine rağmen, fare ve rat çalışmalarında VEGF'nin KNVM gelişimi için gerekli ve yeterli olduğu da gösterilmiştir (45,46). İskemi nedeniyle neovaskülarizasyon gelişen diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu ve prematüre retinopatisi hastalarının cerrahi gerektiren durumlarda ön kamaralarından alınan aköz örneklerinde VEGF düzeyleri yüksek saptanmıştır (47). Ayrıca; intraoküler neovaskülarizasyonun en sık izlendiği hastalıklardan biri olan neovasküler YBMD olgularında, fovea altında yer alan vasküler membranda ve RPE hücrelerinde VEGF ve VEGFR düzeylerinin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (48). Bu nedenle ranibizumab ve aflibersept gibi anti-VEGF ajanlar KNVM aktivitesini baskılamak amacıyla neovasküler YBMD'nin tedavisinde ilk sırada kullanılmaya başlanmıştır (49,50).

Son yıllarda tanımlanan ve sub-RPE neovaskülarizasyonun eşlik ettiği PNV olgularında anti-VEGF tedavinin etkili olabilmesi PNV patogenezinde de VEGF'nin rol oynadığını düşündürmüştür (51). PNV'de görülen koroidal venöz konjesyonun koryokapillarisite iskemiye ve Bruch membranı/RPE kompleksinde hasara neden olarak VEGF salınımını arttırdığı teoriler arasındadır. Ancak; Hata ve ark. tarafından PNV ve neovasküler YBMD hastalarının ön kamara VEGF düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, VEGF konsantrasyonu PNV hastalarında daha düşük bulunmuş ve bu hasta grubunda neovaskülarizasyon gelişiminde VEGF dışı diğer faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmüştür (4). Ön kamara sitokin seviyelerinin PNV, neovasküler YBMD ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; aköz sıvıda ölçülen VEGF-A düzeyi, PNV grubunda neovasküler YBMD grubuna göre düşük ve kontrol grubuyla neredeyse aynı düzeyde saptanmıştır (52). Buna karşılık Baba ve ark.'nın PNV, PKV, neovasküler YBMD ve kontrol olgularının intrakameral sitokin konsantrasyonlarını karşılaştırdığı çalışmasında VEGF seviyesi PNV hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (53). Sonuç olarak PNV olgularında gelişen neovaskülarizasyonda VEGF'nin rolü net olarak anlaşılamamıştır.

2.3.4 Klinik ve Tanı

PNV hastalarının yaş ortalaması farklı yayınlarda 52 ± 10.2 yıl ve 73.7 ± 9.8 yıl arasında değişmektedir (54,55). Başvurudaki semptomlar makulanın etkilenmesine bağlı olarak genellikle bulanık görme ve metamorfopsidir (10). Arka segment muayenesinde en çok izlenen bulgular RPE değişiklikleri (%89.7), fundus mozaisizminin kaybı, kıvrıl-turuncu fundus refleksi, nörosensöriyel dekolman, submakuler sert eksudalar, atrofi alanları ve subretinal kanamalardır (15,51,56,57). Çoğu PNV olgusunda PED görülmesine rağmen yayınlarda klinik bulgu olarak bahsedilmemiştir. PNV hastalarında izlenen PED genellikle sıg özelliikte olduğu için klinik muayenede gözden kaçırılmış olabilir (11).

PNV için kesinleştirilmiş tanı kriterleri henüz net olarak ortaya konamamıştır. Miyake ve ark.'nın tanı için kullandığı kriterler şöyledir: Herhangi bir gözde KNVM bulunması, her iki gözde SFKK ≥ 200 μm olması, her iki gözde de drusen bulunmaması ve SSKR veya PPE'ye özgü özelliklerin eşlik etmesi (51). Azar ve ark.

ise PNV'yi tip 1 KNVM'nin eşlik ettiği PPE olarak tanımlamışlardır (57). Carnevali ve ark.'nın çalışmalarında ortaya koydukları tanı kriterleri; tip 1 KNVM olması, pakikoroid karakteristik özelliklerinin olması, koroidal kalınlığın 270 µm'nin üzerinde olması ve İSYA'da pakidamarların gösterilmesidir (55). Tüm bu farklı çalışmalara rağmen genel olarak kabul görmüş tanı kriterleri ise şöyledir: Pakikoroid mevcudiyeti, aktif SSKR, YBMD ya da miyopik dejenerasyonun eşlik etmediği tip 1 KNVM olması ve komşuluğunda pakidamarların bulunması (11).

2.3.5 Neovasküler YBMD ile Ayırıcı Tanı

Gelişmiş ülkelerde geri dönüşümü olmayan körlüğün en önemli sebeplerinden biri olan YBMD retinada yaşlanmaya sekonder patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Prevalansı yaş ile birlikte artış gösterir: 65-75 yaş aralığında %10 sıklıkla izlenirken bu oran 75 yaş ve üzerinde %25 olarak saptanmıştır (58). Hastalığın 2 formu bulunmaktadır: Daha çok görülen ve coğrafik atrofiyle sonuçlanan kuru/non-neovasküler tip ve daha seyrek görülen ancak görme kaybının çoğunluğundan sorumlu olan yaş/neovasküler tip.

Neovasküler YBMD hastalarının yaş ortalaması 71.10±10.3 yıl ve 77±7 yıl arasında değişmekte olup PNV olgularına göre daha fazladır (49,59). Başvuru semptomları genellikle bulanık görme, santralde skotom ve metamorfopsidir. Hastalığın sonlanım noktası diskiform skar gelişimidir. Fundoskopide KNVM'yle birlikte PED, retina altı sıvı, lipid akümülyasyonu (drusen) veya hemoraji izlenebilir. Neovasküler YBMD'de 3 tip KNVM görülebilir: RPE altında gelişen tip 1 (gizli) KNVM, nöral retina altında gelişen tip 2 (klasik) KNVM ve intraretinal alanda gelişen tip 3 KNVM (19). Neovaskülarizasyonun tipi fundoskopik muayene ve multimodal görüntüleme yöntemleriyle belirlenir.

Pakikoroid spektrumu tanımlanmadan önce neovasküler YBMD tanısı alan bazı hastaların sonradan PNV olarak kabul edildiği bilinmektedir. Japon toplumunda yapılan bir çalışmada neovasküler YBMD olarak takip edilen hastaların %19.5'i sonradan PNV tanısı almış, İran toplumunda yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %20 olarak bulunmuştur (51,60). Klinik olarak, neovasküler YBMD hastalarında SFKK normal veya atrofiye bağlı olarak azalmıştır. Ayrıca subretinal skar gelişimi PNV hastalarında neovasküler YBMD'ye kıyasla daha nadir izlenmektedir. PNV

olgularında gözlenen pakidamarlar ve koroidal hiperpermeabilite neovasküler YBMD’de görülmemektedir.

2.3.6 Görüntüleme Yöntemleri

1. Fundus floresein anjiografi

FFA retinal vasküler sistemin fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz olarak enjekte edilen sodyum floreseinin %80’i serum proteinlerine bağlanır ve %20’si serbest halde dolaşıma katılır. Serbest fraksiyon retinal dolaşıma geçtiğinde sızıntı, lekelenme ya da blokaj şeklinde dinamik görüntüler sağlayarak yüzeyel kapiller pleksus hakkında bilgi verir. KNVM’nin yerleşimi ve tipinin belirlenmesinde oldukça faydalıdır. FFA’da floresans şekline göre klasik ve gizli (okült) olmak üzere iki tip KNVM mevcuttur (61,62).

Retinal dolaşımı görüntülemedeki önemine rağmen FFA koroidal yapıları görüntülemede başarılı değildir. Proteine bağlanmamış küçük floresein molekülleri koryokapillarisdeki endotel hücreleri arasındaki pencerelerden sızarak koroidal damarları silikleştirir. Ayrıca mavi ışığın RPE tabakasından zayıf penetrasyonu koroidal yapıların görülmesini engeller (63). PNV hastalarında da RPE tabakası altında gelişen ve FFA’nın geç fazındaki sızıntıyla karakterize olan tip 1 KNVM görüldüğü için görüntülemede en ideal yöntem değildir.

2. İndosiyanin yeşili anjiografi

İndosiyanin yeşili floreseinden daha yüksek molekül ağırlığına sahip olan ve %98’i serum proteinlerine bağlı halde dolaşımda bulunan bir boya molekülüdür. Dolaşımda neredeyse tamamı protein bağlı olarak bulunduğu için koryokapillaris endotel hücreleri arasındaki pencerelerden çok az miktarda sızar. Ayrıca İSYA’da kullanılan daha yüksek dalga boylu ışık RPE’den iyi penetre olur (64,65). Bu nedenle koroidal yapıların görüntülenmesinde çok daha başarılıdır. Pakikoroid hasta grubunda koroidal damarlar diagonal yerleşimli ve görece düz dilate damarlar olarak izlenir (15). PNV olgularında koroidal hiperpermeabilite alanlarında orta fazda yamalı hiperfloresans ve tip 1 KNVM’yi gösteren geç fazda ayrı bir hiperfloresans izlenir (11). Neovasküler YBMD hastalarında İSYA, FFA’da görülemeyen KNVM’lerin ve besleyici damarların görüntülenmesinde kullanılmaktadır (66).

3. Optik koherens tomografi

OKT; dokularda yüksek çözünürlüklü ve gerçek zamanlı kesitsel görüntüler sağlayan, invaziv olmayan ve non-kontakt bir görüntüleme yöntemidir. Fujimoto tarafından 1991 yılında geliştirilmiş olup oftalmolojide ilk kez 1995 yılında kullanılmıştır (67,68). Çalışma prensibi dokuların farklı optik yansıtıcılık özelliklerine sahip olmasına dayanır. Göze gönderilen 800 nanometre (nm) dalga boyuna sahip infrared ışığın farklı retina tabakalarından yansıyan fragmanlarının gecikme süresi ve şiddeti belirlenerek histolojik kesit benzeri görüntüler elde edilir.

OKT; oftalmolojide tanı ve takip amacıyla kullanılmaya başlandıktan sonra 2010 yılında KNVM'ler 3 alt grupta incelenmeye başlanmıştır: Tip 1 RPE tabakası altında, tip 2 subretinal alanda ve tip 3 intraretinal yerleşimli olarak izlenmektedir(19).

İlk geliştirilen OKT tekniğinde koroidin posterior sınırı net olarak görüntülenememiştir. EDI-OKT'nin kullanıma girmesiyle ilk kez koroid hakkında fikir sahibi olunmaya başlanmıştır (69). Sonraki yıllarda geliştirilen ve daha uzun dalga boyu kullanılan SS-OKT ise daha yüksek çözünürlüklü ve histolojik kesitlere yakın bir koroidal görüntü elde edilmesini sağlamıştır (70). Pakikoroid spektrumu hastalıklarında görülen diffüz ya da fokal koroidal kalınlık artışı ve pakidamarlar, EDI-OKT ve SS-OKT ile görüntülenebilmekte ve metrik ölçümleri yapılabilmektedir. PNV tanısının konulmasında da OKT kritik bir öneme sahiptir. Koroid kalınlığı ve pakidamarların lokalizasyonunun belirlenmesinin yanında tip 1 KNVM'nin varlığı OKT ile gösterilebilir. PNV olgularında pakikoroid ortak özelliklerine ek olarak sıkı irregüler PED'ler izlenebilmektedir (10). Yine bazı PNV hastalarında görülebilen ve Bruch membranı ve RPE'nin ayrılması sonucu oluşan "çift katman bulgusu" pakikoroid spektrumu hastalıklar için karakteristik bir OKT görüntüsüdür (26,71).

4. Optik koherens tomografi anjiyografi

OKTA, hareketin oluşturduğu kontrastı kullanarak mikrovasküler yapıların derinlik bilgisini de içeren görüntülerini oluşturan yeni bir görüntüleme sistemidir. Retinanın vasküler tabakalarının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu en face görüntülerini oluşturur. Gün içerisinde sayısız tekrarlanabilen ve boya enjeksiyonu gerektirmeyen non-invaziv bir yöntemdir. Boyanma ve vasküler sızıntısının görüntülenememesi bir dezavantajdır; ancak, bu sayede hiperfloresans ile

maskelenmeyen mikrovasküler yapıların yüksek çözünürlüklü ve çok detaylı imajları oluşur (72).

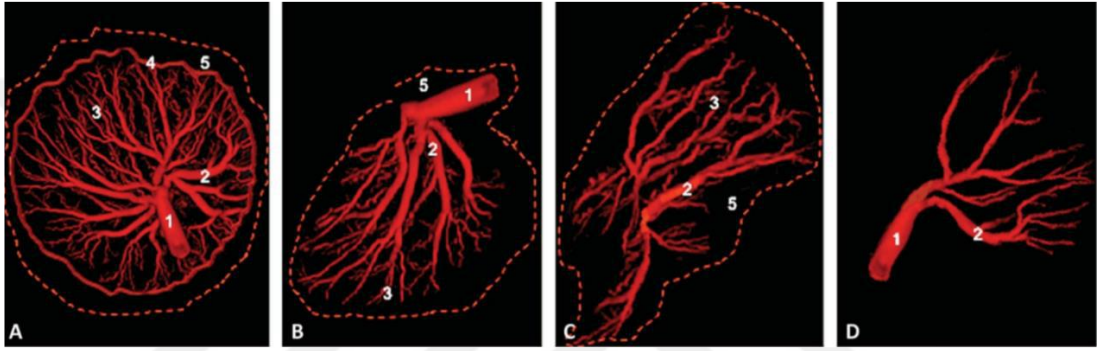
OKTA'da spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) taraması ile retinada aynı yerleşimden elde edilen tekrarlayan ölçümler birbirleriyle karşılaştırılıp görüntülerdeki değişiklikler kaydedilir. Tekrarlayan ölçümler arasındaki bu farklılıklar gözün ve damarlardaki kanın hareketi sonucu meydana gelebilir. Göz hareketi izleme yazılımı, göz hareketlerinin oluşturduğu değişiklikleri düzelttiği için OKT taramaları arasında belirlenen değişiklikler kan akımını gösterir. Vasküler lümendeki eritrositlerin hareket kontrastı belirlenip statik ve dinamik yapılar arasındaki sinyal korelasyon farkının hesaplanması sonucu üç boyutlu OKTA küpü ortaya çıkar. Arka arkaya yapılan iki B-tarama ölçüm arasındaki dekorelasyon, SSADA (Split-Spectrum Amplitude-Decorelation Angiography) algoritmi ile ölçülür. Sonuç olarak, yüzeysel ve derin kapiller damar ağları ile koryokapillaris hakkında oldukça detaylı ve devamlı akım görüntüleri ortaya çıkar (73).

OKTA'nın oluşturduğu mikrovasküler yapı imajlarının kantitatif analizi yapılabilmektedir. Optovue (Avanti, Angiovue) cihazı ile değerlendirilen ölçümler şu şekildedir:

- Akım alanı (Flow area): Fizyolojik ve sızıntı ile maskelenmeyen anormal kan akımı alanları net bir şekilde görüntülenebilmekte ve kantitatif olarak ölçülebilmektedir.
- Akım olmayan alanlar (Non-flow area): Yüzeysel ve derin kapiller damar ağlarında görülen vasküler sinyal kaybı alanları görülerek oranları değerlendirilebilmektedir.
- Akım yoğunluğu haritası (Flow density map): Yüzeysel ve derin kapiller damar ağında hipoksik kalmış alanlar ve yüzdeleri ölçülebilmektedir.

Tekrarlanabilir ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olan OKTA, birçok retinal vasküler hastalıkta olduğu gibi KNVM tanı ve takibinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi kararında önemli rol oynayan neovasküler lezyonun aktivitesi, OKTA'da lezyonun içinde izlenen ince dallanmalar olması, merkezde ya

da periferde besleyici damar görünümü, periferik anastomoz yapan arklar ve perilezyonel halo varlığı ile belirlenir (74). OKTA görüntülerine göre KNVM'ler 4 farklı grupta incelenir: Medusa paterninde lezyonda ince dallanmalar, periferik halo, merkezde besleyici damar ve periferik sirküler anastomozlar bulunur. Seafan paterninde ise ince dallar ve periferik haloya ekzantrik yerleşimli bir besleyici damar eşlik eder. Besleyici damarın olmadığı ancak ince dallar, halo ve periferik anastomozların görülebildiği tip belirsiz paterndir. Budanmış ağaç paterninde ise ince dallanmalar yoktur ancak besleyici damar görülebilir (75).



Şekil 3: Görünüm paternleri A: medusa paterni, B: seafan paterni, C: belirsiz patern, D: budanmış ağaç paterni. 1) besleyici damar 2) ana damar gövdesi 3) ince dallanmalar 4) periferik sirküler anastomozlar 5) periferik halo

Tip 1 KNVM gelişimiyle karakterize olan PNV olgularında da OKTA hastalığının tanısı ve takibinde önemli bir rol oynamaktadır. PNV hastalarında KNVM fokal koroidal kalınlık artışı alanlarının komşuluğunda “tangled network” olarak görüntülenmektedir (57). Geçmiş yıllarda KNVM tanısında boya enjekte edilen anjiyografiler altın standart olsa da özellikle pakikoroid spektrumunda bulunan ve neovaskülarizasyonla giden hastalıklarda, pakikoroid ortak özelliklerine ve sızıntının maskelenebilmesine bağlı olarak KNVM tanısı gecikebilmektedir. Farklı çalışmalarda koryokapillaris seviyesindeki mikrovasküler yapıların bile net bir şekilde görüntülenebildiği OKTA'nın PNV tanısında FFA ve İSYA'ya göre üstün ve tutarlı olduğu ortaya konulmuştur (15,57,76,77).

2.3.7 Tedavi

Günlük pratikte, PNV tedavisinde intravitreal olarak uygulanan anti-VEGF ajanlar ve fotodinamik tedavi (FDT) kullanımı önerilmektedir. PNV olgularında anti-VEGF yanıtı neovasküler YBMD hastalarına göre daha az olabilmektedir. Perez ve ark. 18 PNV olgusunda intravitreal ranibizumab ve/veya aflibersept tedavisinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmada 1 yılda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken SFKK ‘nin anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır (78). Jung ve ark.’nın retrospektif olarak intravitreal ranibizumab ve aflibersepti karşılaştırdığı çalışmalarında her iki grupta da EİDGK ve santral makula kalınlığının (SMK) 12. ayda iyileşme gösterdiği, afliberseptin ise daha etkin bir ajan olabileceği ortaya konmuştur (79). Ayrıca; Anti-VEGF ajan tedavisine eklenen tam doz ya da yarım doz FDT’nin EİDGK, SFKK ve SMK üzerine olumlu etkilerinin olduğu, subretinal sıvının kaybolmasını sağladığı ve enjeksiyon sayısını azalttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (80–83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Girişimsel ve prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yürütülen bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi polikliniklerine ve retina bölümüne Aralık 2022 – Mayıs 2023 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlanan çalışma için Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek 1).

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 50-90 yaş aralığında olan,
- PNV nedeniyle poliklinik ya da retina bölümüne başvurmuş, OKTA'da membranı görüntülenmiş olan ve kataraktı bulunan (birinci hasta grubu),
 - PNV hasta grubu tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: Her iki gözde de drusen olmaması, koroidal kalınlığın santralde 270 μm 'nin üzerinde olması veya fokal koroidal kalınlık artışının mevcut olması (ekstrafoveal bir bölgede koroid kalınlığının santraldeki kalınlıktan en az 50 μm fazla olması), pakidamarların izlenmesi, tip 1 membran varlığı (OKTA'da membran varlığının net olarak görüntülenmiş olması)
- Neovasküler YBMD nedeniyle poliklinik ya da retina bölümüne başvurmuş, OKTA'da membranı görüntülenmiş olan ve kataraktı bulunan (ikinci hasta grubu),
- Rutin göz muayenesi için başvurmuş, ek sistemik ve oküler hastalığı olmayan ve kataraktı bulunan (kontrol grubu),
- Her üç gruptan yapılacak göz muayenesi ve görüntüleme için hasta onamı alınmış olan,
- Ek sistemik ve göz hastalığı bulunmayan, sistemik ya da lokal tedavi almayan,
- Aktif göz içi enfeksiyon ya da enflamasyon bulguları bulunmayan,
- Çalışma gözünde herhangi bir göz içi cerrahi öyküsü olmayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

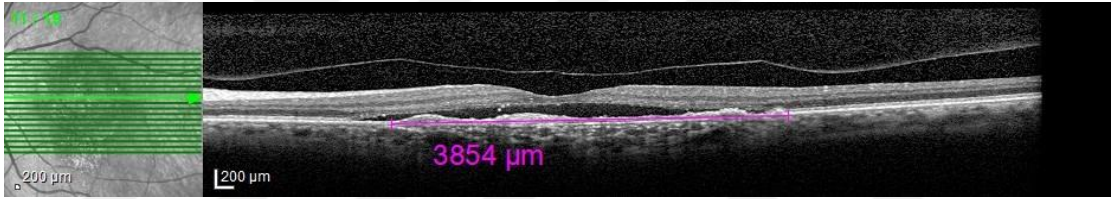
- Daha önce fotodinamik tedavi alma öyküsü olan,
- Son 3 ay içinde intravitreal enjeksiyon tedavisi alan,
- Daha önceden geçirilmiş retinal vasküler hastalık öyküsü bulunan,
- PNV ya da neovasküler YBMD dışında eşlik eden retina hastalığı (diyabetik retinopati gibi) bulunan,
- Herhangi bir oküler hastalığı (üveit, glokom, geçirilmiş oküler travma) bulunan,
- Maküler bölgesi PNV ve YBMD dışı nedenlerle daha önceden etkilenmiş olan,
- Çalışma gözünde herhangi bir göz içi cerrahi öyküsü bulunan,
- Kontrol edilemeyen sistemik hipertansiyonu (istirahat sonrası sistolik basıncın 140 mmHg ve diastolik basıncın 90 mm Hg nin üzerinde olması) bulunan,
- Diyabetes mellitus öyküsü bulunan,
- Son 6 ay içerisinde miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık ve geçici iskemik atak öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. OFTALMOLOJİK MUAYENE VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

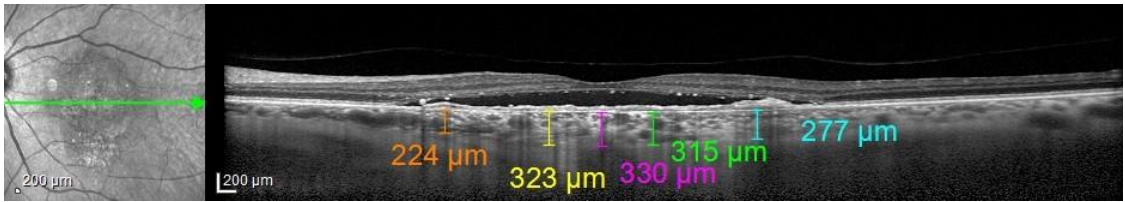
Tüm hastalara EİDGK, göz içi basıncı (GİB) ölçümü, ön segment ve dilatasyonlu fundus muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı ve yaş, cinsiyet ve taraf verileri kaydedildi. EİDGK düzeyleri istatistiksel analiz için logMAR tabanlı görme keskinliği düzeyine dönüştürüldü.

Başlangıçta tüm hastalara SD-OKT (EDI-OKT çekimi dahil olmak üzere; günün aynı saatinde olacak şekilde) (HRA, Heidelberg, Almanya) ve membranı bulunan hastalara OKTA (Angiovue RTVue XR Avanti; Optovue, Kalifornia, USA) görüntülemeleri yapıldı. OKT ve EDI-OKT tetkiklerinde tüm hastaların santral maküler kalınlık, retina planına dik olması amacıyla 1:1 µm değerlendirmede 5 noktadan (santral, 0.5 mm nazal ve temporal, 1.5 mm nazal ve temporal olmak üzere) subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri, membranı bulunan hastalarda ise ek olarak KNVM tipi ve lezyonun en büyük lineer çapı kaydedildi.

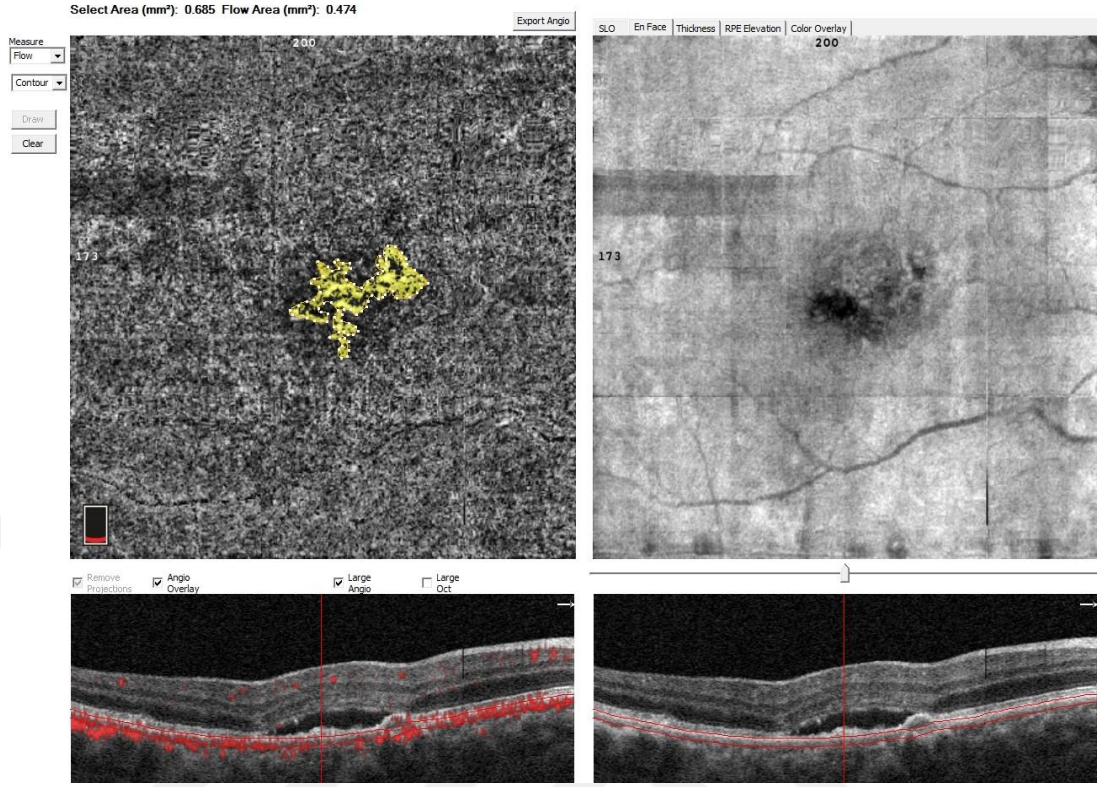
OKTA'da neovasküler membranı bulunan olguların makula anjiyografi görüntüleri SSADA algoritması kullanılarak değerlendirildi. Retinal ve koroidal vasküler sistemi değerlendirmek için makuladan fovea merkezli 6x6 mm hacimli kesitler alındı. PNV ve neovasküler YBMD tanısı almış hastalarda neovasküler membranlar OKTA görüntülerindeki morfolojilerine göre medusa, seafan, belirsiz ve budanmış ağaç paterni olarak kaydedildi. Ayrıca OKTA ile neovasküler membranların niceliksel analizleri de yapıpı membranların boyutları ve akım alanları ölçüldü. OKTA ile membranları görüntülenebilen PNV ve neovasküler YBMD hastaları çalışmaya dahil edildiğinden hastalara rutin olarak FFA ve İSYA yapılmadı. PNV ve neovasküler YBMD olgularının OKT görüntülemesinde pigment epitel dekolmanına ek olarak subretinal, intraretinal veya subRPE sıvı birikimi bulunan olgular klinik aktif kabul edildi.



Şekil 4: Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir olguda yapılan optik koherens tomografi incelemesinde 1:1 µm değerlendirmede koroidal neovasküler membranın en büyük yatay çapının 3854 µm olarak ölçülmesi



Şekil 5: Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir olguda yapılan Enhanced depth imaging – optik koherens tomografi incelemesinde 1x1 µm değerlendirmede koroidal kalınlığın 5 noktadan retina planına dik olarak ölçülmesi (mor bar: santral subfoveal koroidal kalınlık, sarı bar: santralin 0.5 mm nazalinden ölçülen koroidal kalınlık, yeşil bar: santralin 0.5 mm temporalinden ölçülen koroidal kalınlık, turuncu bar: santralin 1.5 mm nazalinden ölçülen koroidal kalınlık, mavi bar: santralin 1.5 mm temporalinden ölçülen koroidal kalınlık)



Şekil 6: Pakikoroid neovaskülopatisi bulunan bir hastada yapılan optik koherens tomografi anjiografinin koryokapillaris incelemesinde saptanan aktif koroidal neovasküler membranın sınırlarının manuel olarak çizilmesi sonrası membran boyutu ve akım alanının sırasıyla 0.685 mm^2 ve 0.474 mm^2 olarak cihaz yazılımı ile ölçülmesi

3.3. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Tüm hastaların ön kamara sıvısı örnekleri katarakt ameliyatı sırasında rutin olarak yapılan kesilerden alındı. Povidon iyodin ile cerrahi saha temizliği yapılarak hastaların gözü steril örtü ile örtüldü. Sonrasında %5'lik povidon iyodin göz yüzeyinde 3 dakika kadar bekletilerek dengeli salin solüsyonu ile temizlendi. Korneada yan giriş bıçağı ile bir adet yan giriş açıldıktan sonra ön kamara sıvısı insülin iğnesinin ucundaki tek kullanımlık steril kanül ile aspire edildi. Örnekler çalışılacağı güne kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3.4. ÖN KAMARA SIVISI ÖRNEKLERİNDE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Çalışmada ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyleri Human VEGF ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri CombiWash marka yıkama cihazı (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH) ile, absorbans okumaları ise ChroMate marka okuyucu (Awareness Technology, Inc.) ile yapılmıştır.

Ön kamera sıvısı VEGF düzeylerinin ölçümü Quantikine marka Human VEGF ELISA Kit (Lot No: P350084) kullanılarak kantitatif sandviç enzim immunoassay ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçümü 5 pg/ml, aralığı 15.6 pg/ml-2000 pg/ml; kite ait yüzde tekrarlanabilirlik (Coefficient of Variation-CV) değeri çalışma içi (Intra-assay): CV <%7, çalışmalar arası (Inter-Assay) CV<%10 olarak verilmiştir. Çalışma kit prospektüsündeki talimatlar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyonlar sonuç olarak pg/mL cinsinden sunulmuştur.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğünü belirlemek için PASS (Power and Sample Size) hesaplama yazılımı versiyon 11 kullanılmıştır. İstatistiksel analizler veriler SPSS 22 yazılımına girilerek ve uygun istatistiksel testler kullanılarak analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak; kantitatif değişkenlerde ise ortalama $\pm$ standart sapma verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare ve Fisher kesin olasılık testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile sınanmıştır. Çalışmada değerlendirilen değişkenler normal dağılıma uyduğu için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda t-testi, üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) uygulanmıştır. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Bonferroni düzeltmeli One-way ANOVA testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki

ilişki Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf” düzeyde, 0.26-0.50 arası “orta” düzeyde, 0.51-0.75 arası “güçlü” düzeyde ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü” düzeyde ilişki olarak adlandırılmıştır. Anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05`in altında olması olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya belirtilen kriterlere uyan 33 hastanın 33 gözü dahil edilerek bu hastalardan katarakt ameliyatı sırasında ön kamara sıvısı örneği alındı. PNV grubunda 10 hasta, neovasküler YBMD grubunda 12 hasta ve kontrol grubunda katarakt dışında herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı olmayan 11 hasta mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri ve niceliksel oftalmolojik muayene bulguları Tablo 1’de sunulmuştur.

PNV tanısı alıp kataraktı bulunan 10 hastanın 4’ü (%40) kadın, 6’sı (%60) erkek olup yaş ortalaması 70.1 ± 4.68 yıl olarak hesaplandı. Neovasküler YBMD tanısı alıp kataraktı bulunan 12 hastanın 5’i (%41.7) kadın, 7’si (%58.3) erkek olup yaş ortalaması 72.42 ± 9.26 yıl olarak bulundu. Kataraktı olup başka oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan kontrol grubundaki 11 olgunun 5’i (%45.5) kadın, 6’sı (%54.5) erkek olup yaş ortalaması 68.27 ± 4.25 yıl olarak hesaplandı. Hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Başlangıç EİDGK ve GİB değerleri açısından çalışmaya dahil edilen gruplar birbiriyle karşılaştırıldıklarında; GİB değerleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmazken, gruplar arasında EİDGK düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.016$). Hangi gruplar arasında fark olduğunu anlamak için Bonferroni düzeltmeli post hoc analiz yapılmıştır ve neovasküler YBMD grubunda EİDGK’nin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0.021$). PNV ve neovasküler YBMD grupları arasında EİDGK açısından anlamlı fark bulunmazken ($p = 1.00$), PNV grubunun EİDGK kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ancak bu fark istatistiksel anlam düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.071$).

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri ve niceliksel oftalmolojik muayene bulguları

	PNV	nYBMD	Kontrol	p
Cinsiyet K/E (%)	4 (40) /6 (60)	5 (41.7) /7 (58.3)	5 (45.5) /6 (54.5)	0.967*
Yaş(yıl)	70.1±4.68 69 (64-79)	72.42±9.26 73.5 (59-84)	68.27±4.25 67 (61-74)	0.337
EİDGK (logMAR)	1.15±0.4 ^{a,b} 1.0 (0.7-1.9)	1.22±0.45 ^b 1.15 (0.6-2.1)	0.73±0.36 ^a 0.7 (0.4-1.5)	0.016
GİB (mmHg)	14.4±3.31 13.5 (11-21)	14.17±2.82 13.5 (11-19)	15±3.52 16 (10-21)	0.818

Kategorik veriler n (%) ile, kantitatif veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile verilmiştir. E: Erkek; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GİB: Göz içi basıncı; K: Kadın; nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu; PNV: Pakikoroid neovaskülopati. *Fisher's exact ve tüm diğerleri One-way ANOVA p değeridir. a ve b; aynı harf indisini taşıyan ortalamalar birbirleriyle aynı, farklı indisle işaretlenen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların OKT incelemesindeki parametrelerin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama SMK, PNV grubunda 278.20±58.86 µm, neovasküler YBMD grubunda 379.17±129.74 µm ve kontrol grubunda 241.64±23.15 µm olarak bulunmuştur. Gruplar arasında SMK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0.002). Hangi gruplar arasında fark olduğunu anlamak için Bonferroni düzeltmeli post hoc analiz yapılmıştır ve neovasküler YBMD grubunun SMK değerinin hem PNV hem kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.031 ve p=0.002).

Grupların ortalama SFKK ile santralin 0.5 mm nazalinden, 0.5 mm temporalinden, 1.5 mm nazalinden ve 1.5 mm temporalinden ölçülen koroid kalınlığı (KK) Tablo 2'de belirtilmiştir. Tüm değerler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olup farklılığı yaratan grupların tespiti için Bonferroni düzeltmeli analiz yapılmıştır. Buna göre SFKK, santralin 0.5 mm nazalinde KK ve 1.5 mm temporalinde KK PNV grubunda neovasküler YBMD ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (tüm değişkenler için p<0.05). Santralin 0.5 mm temporalinde KK ve 1.5 mm nazalinde KK neovasküler YBMD grubunda hem PNV hem kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (iki değişken için de p<0.05).

Koroidal neovasküler membranı bulunan 2 hasta grubunun OKT'de membran tipi ve lezyonun en büyük lineer çapı belirlenmiştir. PNV grubunda bulunan 10 hastanın hepsinde (%100) tip 1 KNVM bulunup ortalama en büyük lineer çap

2051±875.25 µm hesaplanmıştır. Neovasküler YBMD grubunda bulunan 12 hastanın 9'unda (%75) tip 1, 3'ünde (%25) karma tip KNVM bulunurken ortalama en büyük lineer çap 2710.08±1092.83 µm hesaplanmıştır. İki grup arasında KNVM tipi ve lezyonun en büyük lineer çapı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.221 ve p=0.140).

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen grupların optik koherens tomografi parametrelerinin karşılaştırılması

	PNV	nYBMD	Kontrol	p
SMK (µm)	278.20±58.86 ^a 289.50 (175-357)	379.17±129.74 ^b 353 (236-733)	241.64±23.15 ^a 248 (207-282)	0.002
Subfoveal KK (µm)	322.5±47.14 ^a 313 (227-405)	213.58±59.46 ^b 234 (109-282)	257.73±32.45 ^b 269 (197-293)	<0.001
Santralin 0.5 mm nazalinde KK (µm)	306±55.28 ^a 298 (230-425)	191.75±53.07 ^b 206 (102-270)	240±28.44 ^b 235 (197-286)	<0.001
Santralin 0.5 temporalinde KK (µm)	282.40±56.98 ^a 282 (197-388)	183.75±48.29 ^b 184.50 (101-262)	235.73±30.50 ^a 227 (201-288)	<0.001
Santralin 1.5 mm nazalinde KK (µm)	252.10±69.67 ^a 251 (175-391)	161.50±44.04 ^b 158 (89-238)	221.27±32.21 ^a 225 (160-270)	0.001
Santralin 1.5 mm temporalinde KK (µm)	263.70±75.48 ^a 241.50 (172-385)	172.83±40.65 ^b 173 (95-260)	189.73±27.26 ^b 194 (142-228)	0.001
KNVM tipi n (%)	Tip 1: 10 (100)	Tip 1: 9 (75) Karma Tip: 3 (25)		0.221*
En Büyük Lineer Çap (µm)	2051±875.25 2071 (910-3544)	2710.08±1092.83 2313.50 (1456-4656)		0.140**

Kategorik veriler n (%) ile, kantitatif veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile verilmiştir. KK: Koroid kalınlığı; KNVM: Koroidal neovaskülarizasyon; nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu; PNV: Pakikoroid neovaskülopati; SMK: Santral makuler kalınlık. *Fisher's exact, **Student's t test ve tüm diğerleri One-way ANOVA p değeridir.

a ve b; aynı harf indisini taşıyan ortalamalar birbirleriyle aynı, farklı indisle işaretlenen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05).

Membranı bulunan olgulara yapılan OKTA incelemesinde değerlendirilen parametrelerin sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. PNV grubundaki 10 hastanın 3'ünde (%30) medusa paterni, 2'sinde (%20) seafan paterni ve 5'inde (%50) belirsiz patern izlenirken bu grupta OKTA'da belirlenen ortalama membran alanı 1.41±0.75 mm² ve ortalama akım alanı 0.97±0.51 mm² olarak hesaplanmıştır. Neovasküler YBMD grubunda bulunan 12 hastanın 7'sinde (%58.3) medusa paterni, 4'ünde (%33.3) seafan

paterni ve 1'inde (%8.3) belirsiz patern izlenirken bu grupta OKTA'da belirlenen ortalama membran alanı $2.55 \pm 2.30 \text{ mm}^2$ ve ortalama akım alanı $1.59 \pm 1.46 \text{ mm}^2$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında membran paterni, membran alanı ve akım alanı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.158$, $p=0.099$ ve $p=0.160$).

Tablo 3: Neovasküler membranı bulunan hasta gruplarının optik koherens tomografi anjiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

	PNV	nYBMD	p
Membran Paterni n (%)	Medusa: 3 (30) Seafan: 2 (20) Belirsiz: 5 (50)	Medusa: 7 (58.3) Seafan: 4 (33.3) Belirsiz: 1 (8.3)	0.158*
SA (mm^2)	1.41 ± 0.75 1.20 (0.60-3.04)	2.55 ± 2.30 1.83 (0.67-8.89)	0.099
FA (mm^2)	0.97 ± 0.51 0.81 (0.44-1.94)	1.59 ± 1.46 1.22 (0.35-5.67)	0.160

Kategorik veriler n (%) ile, kantitatif veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile verilmiştir. FA: Akım alanı; n: hasta sayısı; nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu; PNV: Pakikoroid neovaskülopati; SA: Seçili alan. *Fisher's exact ve tüm diğerleri Student's t test p değeridir.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının ön kamara sıvısı örneklerinde ölçülen VEGF düzeyleri Tablo 4'te sunulmuştur. Ön kamara sıvısındaki ortalama VEGF düzeyi PNV grubunda $82.07 \pm 57.39 \text{ pg/ml}$, neovasküler YBMD grubunda $147.91 \pm 54.62 \text{ pg/ml}$ ve kontrol grubunda $60.58 \pm 38.53 \text{ pg/ml}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Hangi gruplar arasında fark olduğunu anlamak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli posst hoc analiz sonucunda, neovasküler YBMD grubunun ön kamara sıvısında bulunan VEGF düzeyi hem PNV hem kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.001$). Bu analizde PNV ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=1.00$).

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen grupların ön kamara sıvısında vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinin karşılaştırılması

	PNV	nYBMD	Kontrol	p
Ön kamara sıvısı VEGF (pg/ml)	82.07±57.39 ^a 70 (17.78-168.89)	147.91±54.62 ^b 121.49 (78.56-247.09)	60.58±38.53 ^a 46.67 (9.50-127.78)	0.001*

Kantitatif veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile verilmiştir. nYBMD: Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu; PNV: Pakikoroid neovaskülopati; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü. *One-way ANOVA p değeridir. a ve b; aynı harf indisini taşıyan ortalamalar birbirleriyle aynı, farklı indisle işaretlenen ortalamalar istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05).

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta gruplarında OKT ve OKTA parametreleri için yapılan korelasyon analizinde ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyiyle santralin 0.5 mm nazal ve temporalinde koroid kalınlığı arasında orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla r=-0.406, p=0.019 ve r=-0.499, p=0.003) saptanmıştır (Tablo 5). Ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyiyle çalışmada kullanılan diğer OKT ve OKTA parametreleri arasında tüm hasta gruplarında ve her grup kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (diğer tüm değişkenler için p>0.05).

Tablo 5: Ön kamara sıvısında vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyiyle anlamlı korelasyon gösteren parametreler

	Ön kamara VEGF	
	r	p
Santralin 0.5 mm nazalinde KK	-0.406	0.019*
Santralin 0.5 mm temporalinde KK	-0.499	0.003*

KK: Koroid kalınlığı; r: Pearson korelasyon katsayısı; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü. *Pearson korelasyon testi p değeridir.

5. TARTIŞMA

Pakikoroid neovaskülopati; son yıllarda tanımlanan ve pakikoroid spektrumu hastalık grubuna dahil olan, koroidal kalınlaşma alanlarının komşuluğunda gelişen tip 1 KNVM ile seyreden ve patofizyolojisi net olarak ortaya konamamış bir klinik antitedir. Pakikoroid ortak özellikleri arasında fokal ya da diffüz koroidal kalınlık artışı, koroidal vasküler hiperpermeabilite, genişlemiş Haller tabakası damarları (pakidamarlar) ve atenüe olmuş Sattler tabakası ve koryokapillaris yer alır. Bu spektrumda başlangıç patolojinin koryokapillaris incilmesi mi yoksa pakidamar gelişimi mi olduğu üzerinde bir fikir birliği yoktur. Başlatıcı olay hangisi olursa olsun, ortaya çıkan iskeminin ve RPE-Bruch membranı kompleksi hasarının neovaskülarizasyon oluşturduğu düşünülmektedir (24–26). Pakikoroid gelişimi için önerilen başka bir mekanizma da sklera düzeyinde ortaya çıkan vorteks ven konjesyonudur (30). SSKR ve PNV olgularında anterior skleral kalınlığın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). Bunun yanında pakikoroid spektrumu hastalıklarında superior ve inferior vorteks venleri arasında yaygın anastomozlar geliştiği ve bu damarların koroiddeki konjesyona sekonder ortaya çıkmış olabileceği saptanmıştır (32–34). PNV olgularında gelişen KNVM ve RPE atrofisinin vorteks ven konjesyonunun neden olduğu koryokapillaris iskemisine sekonder olduğu düşünülmüştür (30).

PNV epidemiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Özellikle Asya popülasyonunda PNV hastalarının yanlışlıkla neovasküler YBMD tanısı aldığı düşünülmektedir (1,51,84). Japonya ve İran’da yapılan iki çalışmada daha önce neovasküler YBMD tanısı alan her 5 olgudan 1’inin aslında doğru tanılarının PNV olduğu gösterilmiştir (51,60). Fenotipik benzerlikleri nedeniyle PNV ve neovasküler YBMD sıklıkla karıştırılabilmektedir (59,85,86). Ancak İSYA, EDI-OKT ve OKTA gibi multimodal görüntüleme tekniklerinin günümüzde daha sık ve efektif kullanılmasıyla koroid daha iyi değerlendirilebilmekte ve bu patolojiler daha doğru tanımlanabilmektedir.

PNV ve neovasküler YBMD ayrımı için demografik özelliklere bakıldığında PNV’nin daha genç yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. PNV hastalarının yaş

ortalaması farklı yayınlarda 52 ± 10.2 yıl ve 73.7 ± 9.8 yıl arasında değişmekteyken neovasküler YBMD hastalarının yaş ortalaması 71.1 ± 10.3 yıl ve 77 ± 7 yıl arasında bildirilmiştir (49,54,55,59). Bizim çalışmamızda PNV grubunun yaş ortalaması 70.1 ± 4.68 yıl, neovasküler YBMD grubunun ise 72.42 ± 9.26 yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda PNV grubunun yaş ortalamasının literatürde bildirilen yaş ortalamalarının üst sınırına yakın bulunması kataraktı bulunan PNV olgularının çalışmaya dahil edilmesiyle ilgili olabilir.

OKT bulguları, PNV ve neovasküler YBMD'nin ayrımında rol oynayan faktörlerdendir. Özellikle EDI-OKT'nin günlük pratiğe girmesiyle, koroidi girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemiyle değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Pakikoroid spektrumu hastalıklarının ortak özelliklerinden biri fokal ya da diffüz olarak artmış koroid kalınlığıdır. Bu hastalık grubunda bildirilen ortalama SFKK değerleri $200-395 \mu\text{m}$ arasında değişmektedir (1,13,85). Neovasküler YBMD hastalarında ise SFKK $173.8 \mu\text{m}$ ile $255.1 \mu\text{m}$ arasında bulunmuştur (51,59,60,86,87). Çalışmamızda da farklı 5 noktadan ölçülen koroid kalınlığı PNV grubunda neovasküler YBMD grubuna göre yüksek saptanmıştır. Pakikoroid neovaskülopatide kalınlaşmış koroid alanlarında Bruch membranı üzerindeki uzamış basıncın neovaskülarizasyona zemin hazırladığı düşünülmektedir (69). Ayrıca çalışmamızda PNV grubunda neovasküler YBMD grubuna göre düşük saptanan santral maküler kalınlık literatürle uyumludur (88).

OKTA, retina ve koroidde bulunan damarsal yapıların boya enjeksiyonu yapılmadan görüntülenmesini sağlayan non-kontakt bir görüntüleme yöntemidir. Diğer retinal vasküler hastalıklarda olduğu gibi KNVM tanı ve takibinde de OKTA günlük pratiğe girmeye başlamış olup KNVM'leri invaziv görüntüleme yöntemleriyle aynı hassaslıkta yakalayabilir hale gelmiştir. KNVM'ler OKTA ile yapılan kantitatif değerlendirme ile morfolojik olarak sınıflandırılabilir. Literatürde bildirilen membran paternleri 'medusa', 'sefan', 'belirsiz' ve 'budanmış ağaç' paternidir (74,75,89). Morfolojik paternlerin klinik aktivasyonla ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Kuehlewein ve ark. çalışmalarında neovasküler YBMD hastalarında KNVM morfolojilerini medusa, sefan ve belirsiz patern olarak sınıflamış ve morfolojik paternlerle hastalık aktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (75). Buna karşılık Tew ve ark. neovasküler YBMD hastalarında

KNVM morfolojilerini medusa, sefan ve besleyici damar yokluğunda ‘tangled’ patern olarak sınıflamış olup tangled patern gösteren olguların başlangıç görme keskinliği ve tedavi sonrası görme keskinliğinde artışın besleyici damarı bulunan medusa ve sefan paternlerine göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca tangled paterni bulunan olguların diğer iki gruba göre daha yüksek oranda pakikoroid özelliği gösterdiği belirtilmiştir (89). PNV olgularında OKTA ile membran morfolojik paternlerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biçer ve ark. çalışmalarında PNV grubunda belirsiz KNVM paternini neovasküler YBMD olgularına göre daha sık izlediklerini ve budanmış ağaç paterninin PNV hastalarının takiplerinde çok nadir görüldüğünü belirtmişlerdir (90). Ayrıca bu çalışmada PNV grubunda KNVM membran boyutu ve akım alanları neovasküler YBMD olgularına göre daha düşük bulunmuşken; başka çalışmalarda membran morfolojileri, boyutları ve akım alanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (90–92). Çalışmamızda da PNV olgularında belirsiz patern ve neovasküler YBMD hastalarında medusa paterni daha sık görülürken iki hastalık grubu arasında morfolojik patern, membran boyutu ve akım alanı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

PNV patofizyolojisi net olarak açıklanamamış olup neovasküler YBMD hastalarında KNVM gelişimindeki etkisi birçok çalışmayla ortaya konan VEGF’nin PNV patogenezindeki rolünün daha farklı olduğu düşünülmektedir. Neovasküler YBMD hastalarından cerrahi olarak çıkarılan neovasküler membranların yoğun vaskülarizasyon gösteren alanlarında KNVM stroması ve RPE hücrelerinde VEGF-A ekspresyonu saptanmıştır (48,93–95). Neovasküler dokuda üretilen VEGF ve diğer moleküllerin RPE hücreleri arasındaki dejenere olmuş bağlantılardan vitreus kavitesine sızdığı düşünülmüş, intraoküler sıvıda bu moleküllerin düzeyine bakılarak retinokoroidal vasküler hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılabilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Retinal ven dal oklüzyonu ve diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda yapılan çalışmalar vitreus ve aköz sıvısı sitokin düzeylerinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (96,97). Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalarda neovasküler YBMD hastalarının ön kamara sıvısında VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve intraoküler anti-VEGF enjeksiyonu sonrası VEGF düzeyinin azaldığı saptanmıştır (98,99).

PNV olgularında anti-VEGF tedavinin başarılı olması neovasküler membranın patofizyolojisinde VEGF'nin rolü olduğunu düşündürmüştür. Hata ve ark.'nın 9 PNV hastası ve 21 neovasküler YBMD hastasının ön kamara VEGF düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada PNV grubunda VEGF seviyesi daha düşük saptanmıştır. PNV olgularında daha düşük VEGF ekspresyonu için 3 olasılık öne sürülmüştür. Birinci olarak, patofizyolojide artmış koroid kalınlığı ve koroidal vasküler hiperpermeabilite gibi VEGF artışı dışında bir patolojik süreç KNVM aktivasyonunu etkiliyor olabilir. İkinci olarak, pakikoroid fenotipinde KNVM gelişimi daha düşük VEGF düzeyleriyle tetikleniyor olabilir. Böyle bir durumda KNVM tedavisinde VEGF inhibisyonu daha fazla önem taşımaktadır. Son olarak; kompartman etkisiyle, PNV grubunda VEGF koroid dokusunda daha yüksek düzeyde bulunuyor olabilir (4). Terao ve ark.'nın PNV ve neovasküler YBMD hastalarının ön kamaralarında bulunan sitokin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada; VEGF düzeyi PNV grubunda neovasküler YBMD grubuna göre daha düşük, kontrol grubuyla eş saptanmıştır (52). Çalışmamızda da PNV olgularının aköz sıvısındaki VEGF düzeyi neovasküler YBMD olgularından daha düşük saptanmıştır, kontrol grubuyla ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle PNV hastalarında neovaskülarizasyon gelişiminde VEGF dışı sitokinler rol oynuyor olabilir. Baba ve ark.'nın ön kamarada bulunan inflamatuvar sitokin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmasında, hücresel bariyer disfonksiyonu ve vazodilatasyona neden olan interlökin 4 (IL-4) PNV grubunda neovasküler YBMD ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup yapılan korelasyon analizinde IL-4 düzeyinin koroidal kalınlık ve damar çapıyla korele olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; IL-4'ün pakidamar oluşumunda, PNV kliniğinin ortaya çıkmasında ve polipoidal vasküler remodelingde rol oynadığı düşünülmüştür (53).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda yapılan korelasyon analizinde ön kamara VEGF düzeyinin OKT ve OKTA parametreleri arasında santralin 0.5 mm nazal ve temporalindeki koroidal kalınlık değerleriyle orta düzeyde negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu korelasyon; neovasküler YBMD grubunda PNV ve kontrol grubuna göre bu iki noktadan ölçülen koroid kalınlığının düşük, ön kamara VEGF düzeyinin ise yüksek olması ile açıklanabilir. YBMD olgularında koroid kalınlığının azaldığı bilinmektedir. Pakikoroid spektrumu olgularında da başlangıçta yüksek olan koroid kalınlığı hastalığın progresyonu sonucu Sattler tabakası ve koryokapillarisin

atenüasyonu ile normal hatta düşük olabilmektedir. Amato ve ark.'nın yayınladığı çalışmada da Sattler tabakası-koryopakillaris kompleksi kalınlığındaki azalmanın YBMD progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Neovasküler membran boyutunu yansıtan OKT'de lezyonun en büyük lineer çapı ve OKTA'da membran alanı ile ön kamara VEGF düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu nedenle, VEGF neovasküler membranın her alanından ya da hastalığın her evresinde aynı düzeyde salınmıyor olabilir.

Çalışmamız PNV olguları, neovasküler YBMD hastaları ve kataraktı bulunup başka oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan olgularda ön kamarada bulunan VEGF düzeylerini OKTA parametreleriyle birlikte karşılaştıran ilk çalışma olup kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle PNV için ortaya konmuş kesin tanı kriterleri olmadığı için literatürde belirtilen klinik özelliklerden yararlanılması ile ideal tanı konulmuş olmayabilir. İSYA yapılamamış olması bu grup hastalık için değerli bir görüntüleme olduğundan çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Ek olarak, çalışmamızda sadece ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyleri değerlendirilmiş olup çalışmaya dahil edilen olgulardan kan örneği alınmamış ve plazmada bulunan VEGF seviyesine bakılmamıştır. Ayrıca her grupta bulunan hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgu sayısı arttırılarak OKT ve OKTA parametreleri ile korelasyon daha net bir şekilde ortaya konabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada PNV hastalarının ön kamara sıvısında bulunan VEGF düzeyinin neovasküler YBMD grubuna göre daha düşük olduğu ve katarakt dışı ek oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan kontrol grubuyla PNV grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, PNV ve neovasküler YBMD olgularında farklı patolojik süreçler sonucu KNVM geliştiğini düşündürmektedir. PNV olgularında neovasküler membran gelişimi için daha düşük VEGF seviyeleri yeterli olabilir ya da patofizyolojide VEGF dışı sitokinler rol alıyor olabilir. Başka bir olasılık ise lezyonda üretilen VEGF'nin bir kısmının kompartman etkisiyle koroidde sınırlı kalıyor olmasıdır. Ayrıca ön kamara sıvısındaki VEGF düzeyi ile fovea santralinin 0.5 mm nazal ve temporalinde ölçülen koroid kalınlıkları arasındaki negatif korelasyon, neovasküler hastalıkların progresyonu sonucu Sattler tabakası ve koryokapillaris incilmesi ile hastalık evresi arasındaki ilişkiyi gösteriyor olabilir. Ek olarak, çalışmamızda PNV olgularında neovasküler membran boyutunu yansıtan OKT'de lezyonun en büyük lineer çapı ve OKTA'da membran alanı ile ön kamara VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamaması VEGF'nin neovasküler membranın her alanından ya da hastalığın her evresinde aynı düzeyde salınıyor olabileceğini düşündürmektedir. PNV patofizyolojisinin net olarak ortaya konabilmesi için tüm görüntüleme yöntemleri ile lezyonların detaylı analiz edildiği, intraoküler anjiyogenik ve çeşitli inflamatuvar faktörlerin eş zamanlı olarak plazmada da değerlendirildiği, geniş hasta sayısına sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14–33.
2. Sartini F, Figus M, Casini G, Nardi M, Posarelli C. Pachychoroid neovascularopathy: a type-1 choroidal neovascularization belonging to the pachychoroid spectrum-pathogenesis, imaging and available treatment options. *Int Ophthalmol*. 2020;40(12):3577–89.
3. 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;141(3):456–62.
4. Hata M, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Tamura H, Miyata M, et al. Intraocular vascular endothelial growth factor levels in pachychoroid neovascularopathy and neovascular age- related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):292–8.
5. Parver LM, Auker CR, Carpenter DO. The stabilizing effect of the choroidal circulation on the temperature environment of the macula. *Retina*. 1982;2(2):117-20.
6. Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Morgan WH, McAllister IL, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5728-36.
7. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol*. 1967;51(2):115-23.
8. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:130-55.
9. Warrow DJ, Hoang Q V., Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013;33(8):1659-72.
10. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35(1):1-9.
11. Sagar P, Sodhi PS, Roy S, Takkar B, Azad SV. Pachychoroid neovascularopathy: A comparative review on pathology, clinical features, and therapy. *Eur. J. Ophthalmol*. 2022;32(2):767-780.
12. Ersoz MG, Hocaoglu M. Pakikorooid Spektrum Hastalıklarına Genel Bakış ve Sınıflama. *Güncel Retina Dergisi*. 2020;4(2):67-74.
13. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. Pachychoroid. *Retina*. 2015;35(1):10–6.
14. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Pachychoroid pigment epitheliopathy in fellow eyes of patients with unilateral central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):473–8.
15. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2016;36(3):499–516.
16. Wong WM, Sun W, Vyas C, Fong AHC, Chee CK, Su XY, et al. Analysis of the pachychoroid phenotype in an Asian population: Methodology and baseline study population characteristics. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(5):698–704.
17. Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Indocyanine green angiography of pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2018;38(9):1668-1674.
18. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-37.
19. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30(9):1333–49.

20. Marshall GE, Konstas AGP, Reid GG, Edwards JG, Lee WR. Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232(3):133-40.
21. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology*. 1985;92(5):615-27.
22. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(6):397-403.
23. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal Pigment Epithelial Detachment. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(3):227-43.
24. Prünke C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(1):26-34.
25. Guyer DR. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1994;112(8):1057.
26. St. Martin JM, Rodman J, Pizzimenti JJ, Duchnowski E. The "Double-layer sign." *Optom Vis Sci*. 2013;90(12):293-300.
27. Lee M, Lee H, Kim HC, Chung H. Changes in stromal and luminal areas of the choroid in pachychoroid diseases: insights into the pathophysiology of pachychoroid diseases. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):4896.
28. Iida T, Kishi S, Hagimura N, Shimizu K. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1999;19(6):508.
29. Scheider A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(1):50-6.
30. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Kishi S, Akiyama H. Chronic choriocapillaris ischemia in dilated vortex vein region in pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep*. 2021;11(1).
31. Keidel LF, Schworm B, Langer J, Luft N, Herold T, Hagenau F, et al. Scleral thickness as a risk factor for central serous chorioretinopathy and pachychoroid neovascularopathy. *J Clin Med*. 2023;12(9).
32. Matsumoto H, Hoshino J, Arai Y, Mukai R, Nakamura K, Kikuchi Y, et al. Quantitative measures of vortex veins in the posterior pole in eyes with pachychoroid spectrum diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):19505.
33. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Kikuchi Y, Kishi S, et al. Vortex vein anastomosis at the watershed in pachychoroid spectrum diseases. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(9):938-45.
34. Matsumoto H, Kishi S, Mukai R, Akiyama H. Remodeling of macular vortex veins in pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):14689.
35. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJF, van Dijk EHC, et al. Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2022;86:100973.
36. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Vis Sci*. 1948;68(68):137-80.
37. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic Factors. *Science* (1979). 1987;235(4787):442-7.
38. Ferrara N. VEGF and intraocular neovascularization: From discovery to therapy. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(2):10.
39. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-76.
40. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407(6801):242-8.

41. Froger N, Matonti F, Roubex C, Forster V, Ivkovic I, Brunel N, et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Sci Rep*. 2020;10(1):12409.
42. Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: Evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. *PLoS One*. 2008;3(11):3554.
43. Ford KM, Saint-Geniez M, Walshe T, Zahr A, D'Amore PA. Expression and role of VEGF in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9478.
44. Suzuki M, Ozawa Y, Kubota S, Hirasawa M, Miyake S, Noda K, et al. Neuroprotective response after photodynamic therapy: Role of vascular endothelial growth factor. *J Neuroinflammation*. 2011;8(1):176.
45. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, Jousen AM, Fernandez A, Meyer TN, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol*. 2001;158(3):1161–72.
46. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol*. 2000;157(1):135–44.
47. Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997;8(3):19–31.
48. Kvanta A, Algvere P V, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(9):1929–34.
49. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31.
50. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–44.
51. Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, et al. Pachychoroid neovascuopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2015;5:16204.
52. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, et al. Distinct aqueous humour cytokine profiles of patients with pachychoroid neovascuopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2018;8(1).
53. Baba T, Koyama A, Uotani R, Miyake H, Inata K, Sasaki S ichi, et al. Association of IL-4 with pachychoroid neovascuopathy. *Sci Rep*. 2023;13(1).
54. Azuma K, Tan X, Asano S, Shimizu K, Ogawa A, Inoue T, et al. The association of choroidal structure and its response to anti-VEGF treatment with the short-time outcome in pachychoroid neovascuopathy. *PLoS One*. 2019;14(2):0212055.
55. Carnevali A, Capuano V, Sacconi R, Querques L, Marchese A, Rabiolo A, et al. OCT Angiography of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in pachychoroid neovascuopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(4):328–32.
56. Gupta MP, Rusu I, Seidman C, Orlin A, D'Amico DJ, Kiss S. Pachychoroid neovascuopathy in extramacular choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1275–82.
57. Azar G, Wolff B, Mauget-Faÿsse M, Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Pachychoroid neovascuopathy: aspect on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):421–7.
58. Liu TYA, Shah AR, Del Priore L V. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):335.

59. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kawasaki R, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Aug 28;249(8):1123–8.
60. Farvardin M, Amini A, Azizpourfard Y, Yasemi M, Mahdizad Z, Johari M. Pachychoroid neovascularopathy can mimic wet type age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):78.
61. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: Clinical findings, histopathology and imaging techniques. *Dev Ophthalmol*. 2014;53:1-32.
62. Bressler SB. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(6):827.
63. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1987. 12 p.
64. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*. 1992;12(3):191–223.
65. Destro M, Puliafito CA. Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1989;96(6):846–53.
66. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242–57.
67. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* (1979). 1991;254(5035):1178–81.
68. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217–29.
69. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500.
70. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029–48.
71. Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography–assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4659.
72. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography. *Medicine*. 2016;95(41):4907.
73. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5.
74. Coscas F, Lupidi M, Boulet JF, Sellam A, Cabral D, Serra R, et al. Optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration: a predictive model for treatment decisions. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(9):1342–6.
75. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, Iafe NA, Sadda SR, Bonini Filho MA, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):739-748.e2.
76. Su Y, Zhang X, Gan Y, Zeng Y, Wen F. Detection of pachychoroid neovascularopathy with optical coherence tomography angiography versus dye angiography imaging. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103126.
77. Demirel S, Yanık Ö, Nalci H, Batioğlu F, Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(12):2317–24.
78. Padrón-Pérez N, Arias L, Rubio M, Lorenzo D, García-Bru P, Català-Mora J, et al. Changes in choroidal thickness after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor in pachychoroid neovascularopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):1119.

79. Jung BJ, Kim JY, Lee JH, Baek J, Lee K, Lee WK. Intravitreal aflibercept and ranibizumab for pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):2055.
80. Kitajima Y, Maruyama-Inoue M, Ito A, Sato S, Inoue T, Yamane S, et al. One-year outcome of combination therapy with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor and photodynamic therapy in patients with pachychoroid neovascularopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(6):1279–85.
81. Roy R, Saurabh K, Shah D, Goel S. Treatment outcomes of pachychoroid neovascularopathy with photodynamic therapy and anti-vascular endothelial growth factor. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(10):1678–1683.
82. Matsumoto H, Mukai R, Kikuchi Y, Morimoto M, Akiyama H. One-year outcomes of half-fluence photodynamic therapy combined with intravitreal injection of aflibercept for pachychoroid neovascularopathy without polypoidal lesions. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):203–9.
83. Lee JH, Lee WK. One-year results of adjunctive photodynamic therapy for type 1 neovascularization associated with thickened choroid. *Retina.* 2016;36(5):889–95.
84. Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, Ogura Y, Yeo I, Wong TY, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res.* 2016;53:107–39.
85. Lee WK, Baek J, Dansingani KK, Lee JH, Freund KB. Choroidal morphology in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy and normal or subnormal subfoveal choroidal thickness. *Retina.* 2016;36(Supplement 1):S73–82.
86. Takahashi Y, Koizumi H, Hasegawa T, Izumi T, Maruko I, Sonoda S, et al. Comparison of subfoveal choroidal structures in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(5):576–83.
87. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):663–8.
88. Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, Mimura K, Ito A, Akiyama H. Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy and type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(2):144–50.
89. Tew TB, Lai T, Hsieh Y, Ho T, Yang C, Yang C. Comparison of different morphologies of choroidal neovascularization evaluated by ocular coherence tomography angiography in age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(7):927–37.
90. Biçer Ö, Demirel S, Yavuz Z, Batioğlu F, Özmert E. Comparison of morphological features of type 1 CNV in AMD and pachychoroid neovascularopathy: An OCTA study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2020;51(11):640–7.
91. Altinisik M, Kurt E, Sonmezer P, Kayikcioglu O, Ilker SS. A comparative study of type 1 neovascularization: Neovascular age-related macular degeneration versus pachychoroid neovascularopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2404–11.
92. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, Ersoz MG, Karacorlu M. Features of neovascularization in pachychoroid neovascularopathy compared with type 1 neovascular age-related macular degeneration on optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):257–64.
93. Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(9):1891–8.
94. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(5):855–68.

95. Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Ogura Y, Matumura M, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res.* 2002;64(1):162–9.
96. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(1):3–8.
97. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye.* 2008;22(1):42–8.
98. Agawa T, Usui Y, Wakabayashi Y, Okunuki Y, Juan M, Umazume K, et al. Profile of intraocular immune mediators in patients with age-related macular degeneration and the effect of intravitreal bevacizumab injection. *Retina.* 2014;34(9):1811–8.
99. Sato T, Takeuchi M, Karasawa Y, Enoki T, Ito M. Intraocular inflammatory cytokines in patients with neovascular age-related macular degeneration before and after initiation of intravitreal injection of anti-VEGF inhibitor. *Sci Rep.* 2018;8(1):1098.
100. Amato A, Arrigo A, Borghesan F, Aragona E, Vigano' C, Saladino A, et al. Baseline Sattler layer–choriocapillaris complex thickness cutoffs associated with age-related macular degeneration progression. *Retina.* 2022;42(9):1683–92.